

静脉溶栓前脑白质疏松程度与 AIS 患者 术后 HT 及短期预后的关系

刘 宏,何明方,吴政俊

(广元市中心医院脑血管病科,四川 广元 628000)

摘要:目的 探讨静脉溶栓前脑白质疏松程度对急性缺血性脑卒中(AIS)患者术后出血转化(HT)及短期预后的影响。方法 纳入 2016 年 1 月-2021 年 12 月于我院行静脉溶栓治疗的 AIS 患者共 288 例,根据是否发生 HT 和预后情况分别分为伴 HT 组(242 例)和无 HT 组(46 例),预后良好组(166 例)和预后不良组(122 例),比较伴 HT 组和无 HT 组、预后良好组和预后不良组的临床特征,评价术后 HT 及 90 d 预后不良与静脉溶栓前脑白质疏松程度的关系。结果 伴 HT 组和无 HT 组中重度脑白质疏松患者比例、D-二聚体(D-D)水平及尿比重水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组和预后良好组年龄、基线美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)、HT 比例、基线随机血糖水平、国际标准化比值(INR)、急性卒中治疗 Org10172 试验(TOAST)分型、D-D、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)及尿糖阳性比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,是否合并中重度脑白质疏松和 D-D 水平是 AIS 患者静脉溶栓术后 HT 的独立影响因素($P<0.05$);基线 NIHSS 评分和白细胞计数(WBC)是 AIS 患者静脉溶栓术后 90 d 预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。结论 AIS 患者静脉溶栓术后是否 HT 与合并中重度脑白质疏松和 D-D 水平密切相关;另外,基线 NIHSS 评分高和高 WBC 计数的患者往往提示短期预后不良。

关键词:急性缺血性脑卒中;溶栓;出血转化;预后;脑白质疏松

中图分类号:R743

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.025

文章编号:1006-1959(2024)01-0145-05

Relationship Between the Degree of Leukoaraiosis Before Intravenous Thrombolysis and Postoperative HT, Short-term Prognosis in AIS Patients

LIU Hong, HE Ming-fang, WU Zheng-jun

(Department of Cerebrovascular Diseases, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628000, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of leukoaraiosis before intravenous thrombolysis on postoperative hemorrhagic transformation (HT) and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 288 AIS patients who underwent intravenous thrombolysis in our hospital from January 2016 to December 2021 were included. According to the occurrence of HT and prognosis, they were divided into HT group (242 patients) and non-HT group (46 patients), good prognosis group (166 patients) and poor prognosis group (122 patients). The clinical characteristics of HT group and non-HT group, good prognosis group and poor prognosis group were compared, and the relationship between postoperative HT, poor prognosis at 90 days and the degree of leukoaraiosis before intravenous thrombolysis was evaluated. **Results** There were significant differences in the proportion of patients with moderate to severe leukoaraiosis, D-dimer (D-D) level and urine specific gravity level between the HT group and the non-HT group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in age, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, HT ratio, baseline random blood glucose level, international normalized ratio (INR), acute stroke treatment Org10172 test (TOAST) classification, D-D, fibrinogen (FIB), prothrombin time (PT) and urine glucose positive ratio between the poor prognosis group and the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that moderate to severe leukoaraiosis and D-D level were independent influencing factors of HT in AIS patients after intravenous thrombolysis ($P<0.05$). Baseline NIHSS score and white blood cell count (WBC) were independent influencing factors of poor prognosis at 90 days after intravenous thrombolysis in AIS patients ($P<0.05$). **Conclusion** Whether HT after intravenous thrombolysis in AIS patients is closely related to moderate to severe leukoaraiosis and D-D level. In addition, patients with high baseline NIHSS score and high WBC count often indicate poor short-term prognosis.

Key words: Acute ischemic stroke; Thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Prognosis; Leukoaraiosis

脑白质疏松(leukoaraiosis)属于慢性进展性年龄相关脑部病变,目前认为其发生与老年人群认知

功能障碍、卒中后痴呆、卒中复发及远期死亡有关^[1]。有报道显示急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者如合并脑白质疏松在静脉溶栓后更易发生出血转化(hemorrhagic transformation, HT),且整体预后欠佳,但作用机制尚不明确^[2]。目前对于脑白质疏松在 AIS 患者短期(90 d)预后不良中的潜

作者简介:刘宏(1980.2-),男,四川通江县人,本科,副主任医师,主要从事脑血管疾病的诊治研究

在作用仍存争议^[3]。同时,临床对于脑白质疏松评估欠缺统一标准,难以量化病变严重程度。既往研究中大部分在静脉溶栓后进行脑白质疏松评估,但梗死面积、侧脑室腔隙性脑梗死等均可能影响评估结果^[4]。针对以上问题,本次研究在静脉溶栓前评估 AIS 患者脑白质疏松程度,探讨 AIS 患者术后 HT 及短期预后不良的潜在危险因素及与脑白质疏松程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料与方法 选取 2016 年 1 月–2021 年 12 月于广元市中心医院行静脉溶栓治疗的 AIS 患者共 288 例,根据是否发生 HT 和预后情况分为伴 HT 组(242 例)和无 HT 组(46 例),预后良好组(166 例)和预后不良组(122 例)。纳入标准:①临床确诊 AIS;②顺利完成静脉溶栓手术治疗;③溶栓前和溶栓后 24 h 行完成头颅 CT 检查;④NIHSS 评分 4~30 分。排除标准:①静脉溶栓治疗禁忌证;②静脉溶栓前 mRS 评分>2 分;③合并严重脏器功能不全;④严重糖尿病患者;⑤全身感染性疾病;⑥恶性肿瘤者;⑦结缔组织病;⑧自身免疫病者;⑨不愿配合治疗检查及随访。本研究设计符合《赫尔辛基宣言》要求,且患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者人口学资料、合并基础疾病、治疗情况、血压、TOAST 分型、影像学检查资料及实验室检查资料。脑白质疏松程度评价根据头颅 CT 检查结果,扫描中央沟前后区,采用 vSS 评分完成连续 3 个 CT 断面评分,0 分无病变,2 分为病变累及皮层下区,计算中央沟前后区总分,vSS 评分>2 分判定为

中重度脑白质疏松^[5];HT 判定标准为静脉溶栓后 24 h 内复查头颅 CT 可见片状高密度影。TOAST 病因学分型参考相关文献^[6]。出院后 90 d 预后不良判定标准:mRS 评分>2 分^[6]。

1.3 统计学方法 选择 SPSS 20.0 软件处理数据;正态性评估采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归模型; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 HT 及预后情况 288 例患者静脉溶栓术后发生 HT 46 例,发生率为 15.97%;出院后 90 d 预后不良 122 例,发生率为 42.36%。

2.2 伴 HT 组和无 HT 组临床资料比较 两组中重度脑白质疏松者比例、D-D 水平及尿比重水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 预后不良组和预后良好组临床资料比较 预后不良组和预后良好组年龄、基线 NIHSS 评分、HT 比例、基线随机血糖水平、INR、TOAST 分型、D-D、FIB、PT 及尿糖阳性比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 术后 HT 和 90 d 预后不良的独立影响因素分析 多因素 Logistic 回归分析显示,是否合并中重度脑白质疏松和 D-D 水平是 AIS 患者静脉溶栓术后 HT 的独立影响因素($P < 0.05$);基线 NIHSS 评分和 WBC 计数是 AIS 患者静脉溶栓术后 90 d 预后不良的独立影响因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 伴 HT 组和无 HT 组临床资料比较($\bar{x} \pm s, n$)

项目	伴 HT 组($n=242$)	无 HT 组($n=46$)	统计值	P
年龄(岁)	70.43±11.87	71.85±12.20	$t=1.053$	0.293
男性	140	32	$\chi^2=2.207$	0.142
中重度脑白质疏松	52	24	$\chi^2=18.741$	0.009
腔隙性脑梗死	140	32	$\chi^2=2.206$	0.143
高血压	148	34	$\chi^2=2.702$	0.104
糖尿病	34	6	$\chi^2=0.034$	0.865
冠心病	35	10	$\chi^2=1.558$	0.212
房颤	44	10	$\chi^2=0.329$	0.579
既往脑梗死病史	52	12	$\chi^2=0.472$	0.494
基线 NIHSS 评分(分)	9.69±1.47	10.13±2.09	$t=1.735$	0.096
降压药物静脉给药	50	16	$\chi^2=2.796$	0.095

表 1(续)

项目	伴 HT 组(<i>n</i> =242)	无 HT 组(<i>n</i> =46)	统计值	<i>P</i>
发病至入院治疗时间(h)	181.22±54.47	178.93±51.21	<i>t</i> =0.261	0.797
梗死部位			$\chi^2=0.230$	0.893
前循环	194	32		
后循环	28	4		
前后循环	25	5		
TOAST 分型			$\chi^2=1.062$	0.591
大动脉粥样硬化性	80	16		
小动脉闭塞性	88	18		
心源性栓塞性	48	14		
收缩压(mmHg)	151.10±23.36	153.14±21.40	<i>t</i> =0.556	0.588
舒张压(mmH)	87.46±13.27	89.09±13.70	<i>t</i> =0.767	0.459
WBC 计数(×10 ⁹ /L)	7.38±1.16	7.19±1.10	<i>t</i> =1.031	0.314
血小板(PLT)计数(×10 ⁹ /L)	195.48±56.23	182.50±50.27	<i>t</i> =1.463	0.155
基线随机血糖(mmol/L)	6.94±1.09	7.10±1.16	<i>t</i> =0.904	0.377
糖化血红蛋白(%)	6.31±0.86	6.48±0.92	<i>t</i> =1.225	0.235
INR	1.04±0.05	1.06±0.04	<i>t</i> =2.561	0.101
D-D(mg/L)	0.76±0.17	1.31±0.22	<i>t</i> =19.129	0.002
FIB(g/L)	2.89±0.65	2.80±0.70	<i>t</i> =0.858	0.403
PT(s)	12.20±0.74	12.31±0.86	<i>t</i> =0.904	0.378
活化部分凝血活酶时间(s)	27.33±3.57	27.05±3.50	<i>t</i> =0.496	0.639
尿比重	0.99±0.06	1.03±0.07	<i>t</i> =4.034	0.001
尿糖阳性	30	12	$\chi^2=0.242$	0.627
血肌酐(μmol/L)	72.50±18.09	73.61±19.12	<i>t</i> =0.389	0.716

表 2 预后不良组和预后良好组临床资料比较($\bar{x}\pm s, n$)

项目	预后良好组 (<i>n</i> =166)	预后不良组 (<i>n</i> =122)	统计值	<i>P</i>	项目	预后良好组 (<i>n</i> =166)	预后不良组 (<i>n</i> =122)	统计值	<i>P</i>
年龄(岁)	65.49±6.18	71.84±8.37	<i>t</i> =6.013	0.001	TOAST 分型			$\chi^2=22.382$	0.008
男性	100	72	$\chi^2=0.042$	0.832	大动脉粥样硬化性	44	52		
中重度脑白质疏松	36	35	$\chi^2=1.867$	0.174	小动脉闭塞性	78	28		
腔隙性脑梗死	90	78	$\chi^2=2.736$	0.107	心源性栓塞性	24	34		
高血压	104	68	$\chi^2=1.404$	0.245	SBP(mmHg)	151.59±26.92	153.18±27.23	<i>t</i> =0.497	0.621
糖尿病	20	20	$\chi^2=1.112$	0.296	DBP(mmH)	87.82±13.86	89.79±12.17		0.602
冠心病	16	20	$\chi^2=2.938$	0.093	WBC 计数(×10 ⁹ /L)	7.14±1.60	7.91±1.96		0.045
房颤	26	28	$\chi^2=2.451$	0.122	PLT 计数(×10 ⁹ /L)	195.96±36.47	188.42±32.79	<i>t</i> =1.815	0.076
既往脑梗死病史	22	22	$\chi^2=1.244$	0.278	基线随机血糖 (mmol/L)	6.53±1.30	6.68±1.68	<i>t</i> =0.852	0.393
基线 NIHSS 评分(分)	5.81±1.36	16.30±3.44	<i>t</i> =35.695	0.009	HbA1c(%)	6.27±0.79	6.35±0.86	<i>t</i> =0.828	0.418
降压药物静脉给药	30	33	$\chi^2=3.329$	0.074	INR	1.05±0.12	1.09±0.14	<i>t</i> =2.605	0.019
发病至入院治 疗时间(min)	185.65±64.26	172.34±56.09	<i>t</i> =1.801	0.073	D-D(mg/L)	0.56±0.13	0.89±0.22	<i>t</i> =15.923	0.004
HT	14	32	$\chi^2=16.593$	0.006	FIB(g/L)	2.74±0.51	3.05±0.74	<i>t</i> =4.212	0.002
梗死部位			$\chi^2=5.716$	0.065	PT(s)	12.05±4.32	10.77±4.80	<i>t</i> =2.371	0.021
前循环	130	96			APTT(s)	5.91±2.73	6.26±2.95	<i>t</i> =1.047	0.306
后循环	24	8			尿比重	1.02±0.02	1.03±0.03	<i>t</i> =0.375	0.513
前后循环	12	18			尿糖阳性	12	30	$\chi^2=17.023$	0.002
					SCr(μmol/L)	70.25±0.10	75.10±0.11	<i>t</i> =1.579	0.231

表 3 术后 HT 和 90 d 预后不良的独立影响因素分析

指标	B	SE	OR	95%CI	P
HT					
中重度脑白质疏松	-1.143	0.675	0.382	0.158~0.561	0.021
D-D	0.672	0.334	1.856	1.243~4.596	0.012
90 d 预后不良					
基线 NIHSS 评分	0.427	0.071	1.601	1.268~5.092	0.000
WBC 计数	0.388	0.210	1.585	1.107~3.484	0.013

3 讨论

有研究认为^[7],脑部微出血是 AIS 患者静脉溶栓后 HT 发生的独立危险因素,且随微出血病灶数量增加 HT 风险升高。脑白质疏松是老年人群脑小血管病常见类型,但其对于亚洲人群接受静脉溶栓后预后的影响尚缺乏明确定论^[8]。本次研究结果显示,是否合并中重度脑白质疏松是 AIS 患者静脉溶栓术后 HT 的独立影响因素($P<0.05$),即合并中重度脑白质疏松患者更易出现 HT,形成这一现象可能的原因为静脉溶栓和脑白质疏松均可通过细胞毒性作用损伤内皮细胞功能和血脑屏障,加重脑组织病变,最终导致出血发生^[9]。既往研究显示^[10],伴重度脑白质疏松患者静脉溶栓后症状性颅内出血发生风险较无脑白质疏松患者增加 10%以上,同时脑白质疏松还可能增加静脉溶栓后远隔脑出血发生风险。但有学者采用多种 HT 评分量表和基于 MRI 检查的年龄相关白质改变量表评估,并未发现脑白质疏松与 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的相关性^[11],这可能与纳入患者人种有关。

尽管本次研究提示脑白质疏松可导致 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的风险因素,但进一步分析证实其对于患者临床预后并无明显影响,与以往学者报道结果相符^[12]。相关研究认为^[13],脑白质疏松可用于 AIS 患者短期认知功能恢复预测,但无法评估运动功能恢复情况。现有动物实验研究提示^[14],脑白质疏松可能通过异常氧化应激、兴奋性氨基酸毒性及炎症反应亢进等发挥作用;同时其也能够影响脑血管调节功能减弱,导致低灌注损伤发生。但需要注意脑白质损伤所形成的低灌注状态需要较长时间才可影响预后,故对于短期死亡风险的影响并不明显。

D-D 是反映人体血液高凝状态和继发纤溶亢进常用指标之一,理论上可提示 HT 风险。高 D-D 水平下人体内炎症激活和凝血功能紊乱加重,进而导致血肿形成甚至扩大^[15,16]。本次研究结果显示,

D-D 水平是 AIS 患者静脉溶栓术后 HT 的独立影响因素($P<0.05$)。

本次研究结果中,基线 NIHSS 评分和 WBC 计数则是 AIS 患者静脉溶栓术后 90 d 预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。NIHSS 评分是评价神经功能缺损程度经典指标,能够反映 AIS 患者病情严重程度,被广泛用于静脉溶栓方案制定及预后评估^[17,18]。WBC 计数则是反映机体炎症反应水平重要指标,而炎症反应在 AIS 病情发生发展过程中发挥着重要作用。研究显示^[19,20],WBC 计数是 AIS 患者静脉溶栓治疗后早期神经功能恶化独立危险因素。

综上所述,AIS 患者静脉溶栓术后 HT 与是否合并中重度脑白质疏松和 D-D 水平密切相关;同时基线高 NIHSS 评分和高 WBC 计数患者往往提示短期预后不良。

参考文献:

- [1]李学慧,李晓波,姜超.中重度脑白质疏松对急性轻型缺血性卒中早期神经功能恶化的影响[J].医学研究生学报,2021,34(11):1163-1166.
- [2]吕亚星,姜超,梁朝辉,等.中、重度脑白质疏松与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓出血转化及预后的关系[J].中华神经医学杂志,2020,19(9):873-881.
- [3]Nakada T,Kwee IL.Fluid Dynamics Inside the Brain Barrier: Current Concept of Interstitial Flow, Glymphatic Flow, and Cerebrospinal Fluid Circulation in the Brain[J].Neuroscientist, 2019,25(2):155-166.
- [4]Georgakis MK,Duering M,Wardlaw JM,et al.WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J].Neurology,2019,92(12):e1298-e1308.
- [5]Nagaraja N,Tasneem N,Shaban A,et al.Cerebral microbleeds are an independent predictor of hemorrhagic transformation following intravenous alteplase administration in acute ischemic stroke[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2018,27(5):1403-1414.
- [6]Makinejad N,Tamhane AA,Leurgans SE,et al.Neuropathologic and Cognitive Correlates of Enlarged Perivascular Spaces in a Community-Based Cohort of Older Adults[J].Stroke, 2020,51(9):2825-2833.
- [7]李江浩,陈雪林,盛罗平,等.脑白质疏松与急性前循环大血管闭塞性脑卒中病人血管内治疗预后的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(6):1110-1113.
- [8]Wardlaw JM,Smith C,Dichgans M.Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J].Lancet Neurol,2019,18(7):684-696.
- [9]Liu Y,Zhang M,Chen Y,et al.The degree of leukoaraiosis

predicts clinical outcomes and prognosis in patients with middle cerebral artery occlusion after intravenous thrombolysis [J]. *Brain Res*, 2018, 16(8): 28–33.

[10] Levine DA, Galecki A, Kabeto M, et al. Mild cognitive impairment and receipt of procedures for acute ischemic stroke in older adults [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(10): 105083.

[11] Chen Y, Yan S, Xu M, et al. More extensive white matter hyperintensity is linked with higher risk of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(2): 380–e15.

[12] McGrory S, Ballerini L, Doubal FN, et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6320–6327.

[13] Mikati AG, Mandelbaum M, Sapnar S, et al. Impact of leukoaraiosis severity on the association of time to successful reperfusion with 90-day functional outcome after large vessel occlusion stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2019, 11(1): 39–49.

[14] Li Y, Li M, Yang L, et al. The relationship between blood-brain barrier permeability and enlarged perivascular spaces: a cross-sectional study [J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14(6): 871–878.

[15] Yang CM, Hung CL, Su HC, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis

[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196505.

[16] McHutchison CA, Chappell FM, Makin S, et al. Stability of Estimated Premorbid Cognitive Ability over Time after Minor Stroke and Its Relationship with Post-Stroke Cognitive Ability [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(5): 117–122.

[17] Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(3): 137–153.

[18] Chodnicki KD, Pulido JS, Hodge DO, et al. Stroke risk before and after central retinal artery occlusion in a US cohort [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(2): 236–241.

[19] Khan M, Heiser H, Bernicchi N, et al. Leukoaraiosis predicts short-term cognitive but not motor recovery in ischemic stroke patients during rehabilitation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(6): 1597–1603.

[20] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46–e110.

收稿日期: 2023-01-17; 修回日期: 2023-02-15

编辑/成森