

脑小血管病总负荷与急性缺血性卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性

赵俊杰 司君增

济南市人民医院神经内科,山东济南 271199

[摘要] 目的 研究脑小血管病总负荷与急性缺血性卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性。方法 回顾性纳入2019年5月至2020年10月就诊于济南市人民医院卒中中心(发病4.5 h内)接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓的急性缺血性卒中患者。记录患者一般资料、临床特征并在48 h内完善头MR后评估CSVD总负荷。根据CSVD总负荷得分将患者分为轻中度组(CSVD 0~2分)和重度组(CSVD 3~4分)两组。最后比较两组的一般资料和临床特征。结果 155例受试者中轻中度组(CSVD 0~2分)95例,重度组(CSVD 3~4分)60例,其中两组间年龄、性别、血管危险因素比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。重度组与轻中度组临床资料比较后显示,END[9.47% (9/95) vs. 25.00% (15/60), $\chi^2=6.774, P=0.009$], HT[11.58% (11/95) vs. 40.00% (24/60), $\chi^2=12.430, P=0.001$], sICH[7.37% (7/95) vs. 20.00% (12/60), $\chi^2=5.460, P=0.020$], 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 急性缺血性卒中患者CSVD总体负荷严重程度与溶栓后早期神经功能恶化、出血转化、症状性颅内出血呈正相关。

[关键词] 脑小血管病总负荷;急性缺血性卒中;静脉溶栓;早期神经功能恶化

[中图分类号] R749.12

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)21-0042-03

Correlation between total load of cerebral small vessel disease and early deterioration of neurological function of patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis

ZHAO Junjie SI Junzeng

Department of Neurology, the People's Hospital of Ji'nan City, Ji'nan 271199, China

[Abstract] Objective To study the correlation between the total load of cerebral small vessel disease (CSVD) and the early deterioration of neurological function of patients with acute ischemic stroke (AIS) after intravenous thrombolysis.

Methods AIS patients who received intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) (within 4.5 hours after onset) in the Stroke Center of People's Hospital of Jinan City from May 2019 to October 2020 were retrospectively included. The general data and clinical features of patients were recorded, and the total load of CSVD was evaluated within 48 hours after cerebral MR. According to CSVD total load score, patients were divided into the mild and moderate group (CSVD: 0-2 points) and the severe group (CSVD: 3-4 points). Finally, the general data and clinical features of the two groups were compared to determine whether there are statistically significant differences between two groups. **Results** Among 155 objects, there were 95 cases in the mild and moderate group (CSVD: 0-2 points) and 60 cases in the severe group (CSVD: 3-4 points). There were no statistically significant differences in age, gender, and vascular risk factors between the two groups. The clinical data of the severe group and the mild and moderate group showed that, there were statistically significant differences in END [9.47% (9/95) vs. 25.00% (15/60), $\chi^2=6.774, P=0.009$], HT [11.58% (11/95) vs. 40.00% (24/60), $\chi^2=12.430, P=0.001$] and SICH [7.37% (7/95) vs. 20.00% (12/60), $\chi^2=5.460, P=0.020$] ($P<0.05$). **Conclusion** There is a positive correlation between the severity of the total load of CSVD and the early deterioration of neurological function, hemorrhage transformation and symptomatic intracranial hemorrhage of AIS patients after thrombolysis.

[Key words] Total load of cerebral small vessel disease; Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Early deterioration of neurological function

急性缺血性卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是因

[基金项目] 山东省济南市卫生健康委员会科技计划项目(2020-4-137)

脑动脉急性闭塞后引起的局限或全面性神经功能缺损综合征,目前重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant human tissue-type plasminogen, rt-PA)静脉溶栓

是急性缺血性卒中超早期治疗有效的方法之一。虽然大部分患者可以在此治疗后获益,但仍有少数患者会在溶栓早期出现神经功能恶化、出血转化的情况。应用美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale,NIHSS)评估神经功能缺损程度并定义 24 h 内溶栓前后 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分者为早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)^[1]。出血性转化(Hemorrhagic transformation, HT)是指 AIS 后缺血区的脑血管恢复血流灌注而引起的继发性出血,即在 CT/MRI 中出现新发的颅内出血^[2]。根据其神经功能缺损的影响程度将其分为症状性颅内出血(Symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)和无症状性颅内出血(Asymptomatic intracranial hemorrhage),而欧洲急性卒中协作研究 II (the european cooperative acute stroke study, ECASS II)将 sICH 定义为 CT 上有出血表现且前后 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分或出现临床恶化事件(包括嗜睡或偏瘫加重),sICH 与不良预后相关^[3]。

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)多指各种原因引发脑的小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等发生病变后产生的一类影像和临床上的异常表现。目前公认的影像学标志物包括腔隙性梗死(Lacunar infarction, LI)、脑微出血(Cerebral microbleed, CMB)、脑白质高信号(White matter hypertensities, WMHs)、扩大的血管周围间隙(Enlarged perivascular space, EPVs)和脑萎缩等亚型^[4]。目前研究证实,脑小血管病对卒中、痴呆、老化及神经变性疾病等发病和进展均起到重要作用^[5]。2014 年 Staals^[6]首次提出 CSVD 总负荷这一概念全面反映全脑损伤情况。Wardlaw 等^[7]将 CSVD 总体负荷作为影像学标志物预测非致残性和致残性复发性卒中,CSVD 总负荷评分越高则 AIS 复发率越高。目前研究认为 CSVD 总负荷是卒中后静脉溶栓出血、卒中后抑郁、卒中后短期内不良预后的高危因素^[8-10]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 5 月至 2020 年 10 月就诊

于济南市人民医院卒中中心接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 155 例急性缺血性卒中患者。纳入标准:①符合《2014 中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中急性缺血性卒中诊断标准者;②发病 4.5 h 内同意并使用 rt-PA 静脉溶栓治疗者;③溶栓前和溶栓后 24 h 完善头 CT,溶栓后 48 h 内完善头 MR 检查者。排除标准:①既往有中毒性脑病、多发性硬化等病史者;②既往有脑梗死遗留严重神经功能障碍者;③合并严重的心、肝、肺、肾等基础疾病者;④不能完善头 MR 检查者;⑤动脉溶栓或介入治疗者。

本研究共收纳 155 例患者,最终根据 CSVD 评分结果将其分为轻中度组(CSVD 0~2)95 例和重度组(CSVD 3~4)60 例。两组患者性别、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、卒中史、吸烟、饮酒等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 静脉溶栓治疗 采用 rt-PA(德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG)静脉溶栓,按 0.9 mg/kg 计算标准量且最大剂量不超过 90 mg。首先总量的 10%在 1 min 内静脉推注,余 90%量于 1 h 内静脉滴注。

1.2.2 资料收集 收集患者的基线资料,包括年龄、性别、既往史(高血压病、糖尿病、心房颤动、高脂血症、既往卒中史)、吸烟史、饮酒史、血液学指标(溶栓前血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇等)、溶栓前后 NIHSS 评分、END、HT 和 sICH 的发生例数等。患者在 48 h 内完善头 MR 检查,包括 T1 和 T2 加权像、扩散加权成像(DWI)、液体衰减反转恢复(FLAIR)序列及磁敏感加权成像(SWI),然后收集 CSVD 各亚型的数量。

1.2.3 评估患者 CSVD 总负荷 ①存在腔隙者计 1 分;②存在脑微出血者计 1 分;③中重度基底节区 EPVs(应用半定量法结果 2~4 级)时计 1 分;④融合的深部脑白质病变(应用 Fazekas 分级结果 2~3 级)和(或)不规则脑室周围白质病变延伸到深部(应用 Fazekas 分级结果 3 级)时计 1 分,总分共计 4 分。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。符合

表 1 轻中度组和重度组急性缺血性卒中静脉溶栓患者基线资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [n(%)]	高血压病 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高脂血症 [n(%)]	心房颤动史 [n(%)]	既往卒中史 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]	饮酒史 [n(%)]
轻中度组	95	67.41 \pm 11.87	57(60.0)	55(57.9)	24(25.2)	35(36.8)	19(20.0)	46(48.4)	53(55.8)	48(50.5)
重度组	60	65.76 \pm 10.99	32(53.3)	39(65.0)	28(46.7)	28(46.7)	14(23.3)	27(45.0)	34(56.7)	23(38.3)
t/χ^2 值		0.37	0.668	0.778	1.471	0.879	0.244	0.173	0.072	2.202
P 值		0.51	0.414	0.378	0.225	0.349	0.621	0.678	0.787	0.138

表 2 轻中度组和重度组急性缺血性卒中静脉溶栓患者临床资料比较

组别	n	TG	TC	LDL-C	溶栓前血糖	临床转归[n(%)]		
		($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	END	HT	sICH
轻中度组	95	1.80±0.80	4.60±1.00	2.90±1.00	6.94±2.67	9(9.47)	11(11.58)	7(7.37)
重度组	60	1.80±0.70	4.60±1.10	3.00±1.00	10.54±4.49	15(25.00)	24(40.00)	12(20.00)
t/χ^2 值		0.266	0.422	0.284	3.650	6.774	12.430	5.460
P 值		0.790	0.673	0.776	0.020	0.009	0.001	0.020

正态分布的连续变量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者 TG、TC、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组溶栓前随机血糖水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的 END、HT 及 sICH 发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

目前研究发现,AIS 者应用阿替普酶静脉溶栓治疗后 24 h 内 END 的发生率为 10%~16%^[1,6]。本研究结果显示,END 发生率达 15.5%,与之前研究结果相符,但 END 的发生机制尚不明确。Kim 等^[11]在对 END 发生机制进行研究时,将原因分为缺血性进展、sICH 和脑水肿三种,结果显示缺血性进展为其主要原因,且大动脉粥样硬化是缺血进展的独立危险因素。也有一项研究纳入轻中度急性缺血性卒中患者并定义早期神经功能恶化 ≥ 2 分后,试图探讨脑小血管病总体负荷是否可以预测缺血性卒中后的早期神经功能恶化,但结果显示两者之间无相关性^[12]。本研究结果显示,CSVD 轻中度组与 CSVD 重度组的急性缺血性卒中患者静脉溶栓后 24 h 内 END 发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CSVD 总负荷的严重程度与急性缺血性卒中静脉溶栓者的 END、HT 及 sICH 的发生密切相关。出现这种结果的原因考虑可能与对 END 的定义不同且纳入的急性缺血性卒中患者也不仅仅包括轻中度患者有关。

ECASS II 试验(3.0~4.5 h 内溶栓)结果显示,静脉溶栓患者颅内出血转化发生率可高达 27%。本研究中也发现静脉溶栓后出血转化率为 22.58%,与之结果相近。Werring 等^[13]研究发现,脑微出血负荷增加了缺血性卒中静脉溶栓后脑出血的风险,但 Yan 等^[14]发现,急性缺血性卒中静脉溶栓患者中脑微出血的存在甚至其负担的大小与出血转化、症状性出血及脑远端出血无明确相关性。还有些研究证实,中重度 WMHs 可增加静脉溶栓患者的出血转化风险,主要原因可能为

血-脑屏障的破坏所致^[15]。但目前关于 LI 和 EPVs 与溶栓后出血转化的关系研究相对较少,两者之间关系尚不明确。目前大多研究是支持脑小血管病与急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化有关这一理论。之前的研究大多针对单一 CSVD 亚型^[16-18],而本研究采用的 CSVD 总负荷评分更能全面分析同一患者的脑损伤情况。本研究中 CSVD 总负荷评分对静脉溶栓患者进行分层后显示,CSVD 总体负担较重者出血转化、症状性颅内出血的发生率较高,且差异均有统计学意义($P<0.05$),与上述研究结果相同。

综上所述,急性缺血性脑卒中患者行静脉溶栓后发生早期神经功能恶化往往提示预后不良。脑小血管病对静脉溶栓后患者早期神经功能恶化、出血转化甚至预后均产生不良影响。目前临床工作无相关指南可供参考,临床医师有必要根据患者已知的危险因素制订个体化治疗方案,使溶栓患者获得更好预后。

[参考文献]

- [1] Mori M, Naganuma M, Okada Y, et al. Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: The stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement rt-PA registry[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(2): 140-146.
- [2] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7): 689-705.
- [3] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators [J]. Lancet, 1998, 352(9136): 1245-1251.
- [4] 赵俊杰,李婷婷,郑立峰. 脑小血管病的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(10): 1066-1070.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.

(下转第 53 页)

- [10] 沈熠,曹志方,林艺勇.联合麻醉分娩镇痛对正常产妇产前分娩方式及产程的影响分析[J].中外医学研究,2017,15(22):25-26.
- [11] 李晓红,陈莉莉,杜宪.腰硬联合麻醉病人自控分娩镇痛下不同停泵时机对产程和分娩结局的影响[J].临床和实验医学杂志,2017,16(5):510-512.
- [12] 刘继重,韩超.舒芬太尼联合低浓度罗哌卡因腰硬联合麻醉用于分娩镇痛对母婴结局的影响[J].国际医药卫生导报,2017,23(18):2901-2905,2920.
- [13] 梁霜.舒芬太尼、罗哌卡因联合分娩镇痛的疗效及安全性[J].实用临床医药杂志,2020,24(2):68-71.
- [14] 韩焯,李杰.罗哌卡因复合不同浓度舒芬太尼对分娩镇痛的麻醉效果分析[J].医药界,2020,8:38-39.
- [15] 韩斌,徐铭军,白云波.罗哌卡因复合舒芬太尼连续蛛网膜下腔阻滞用于全产程分娩镇痛的临床效果[J].临床麻醉学杂志,2020,36(2):115-119.
- [16] 杨旭瑛.右美托咪定辅助硬膜外分娩镇痛对妊娠期高血压产妇机体应激及分娩结局的影响[J].临床医学研究与实践,2019,4(6):123-125.
- [17] 蒋蓉,杨孟昌,李鹏.分娩镇痛方式对孕产妇应激状况和免疫功能及妊娠结局的影响[J].医学临床研究,2018,35(8):1477-1479.
- [18] 李小林,黄海香,颜露春,等.分娩镇痛结合自由体位对初产妇焦虑情绪及分娩控制能力的影响[J].中国现代药物应用,2020,14(7):47-48.
- [19] 韩专叶,郭洁,冉彩红,等.不同浓度罗哌卡因硬膜外自控分娩镇痛的临床效果比较[J].临床合理用药杂志,2014,7(25):61-62.
- [20] 林丽丽,王蕾茜,王丹,等.分娩球联合自控式硬膜外分娩镇痛对初产妇 NRS 评分、产后出血量及新生儿 Apgar 评分的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(23):5366-5368.

(收稿日期:2020-07-07)

(上接第 44 页)

- [6] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. Neurology, 2014, 83(14):1228-1234.
- [7] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8):822-838.
- [8] 张诗煜,田力,李进伟,等.脑小血管病与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血性转化的关系研究进展[J].中华神经科杂志,2019,52(9):776-780.
- [9] 赵丽贤,赵冰,吴昊,等.脑小血管病总体负担与卒中后抑郁的关系[J].中华神经医学杂志,2019,18(8):861-864.
- [10] 卓子良,聂志余,刘渊华,等.急性缺血性卒中患者脑小血管病总负荷与静脉溶栓治疗转归的关系研究[J].中国卒中杂志,2020,15(7):734-739.
- [11] Kim JM, Bae JH, Park KY, et al. Incidence and mechanism of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy[J]. J Neurol, 2019, 266(3):609-615.
- [12] Chen Z, Li W, Sun W, et al. Correlation study between small vessel disease and early neurological deterioration in patients with mild/moderate acute ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(7):579-585.
- [13] Werring DJ, Charidimou A. Response by werring and charidimou to letter regarding article, "Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis: Individual patient data meta-analysis" [J]. Stroke, 2017, 48(11):e332.
- [14] Yan S, Chen Y, Zhang X, et al. New microbleeds after thrombolysis: Contiguous thin-slice 3T MRI [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(20):e99.
- [15] 刘艳艳,张敏,恽文伟,等.中重度脑白质疏松对急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的影响[J].中华神经科杂志,2017,50(12):885-891.
- [16] Curtze S, Melkas S, Sibolt G, et al. Cerebral computed tomography graded white matter lesions are associated with worse outcome after thrombolysis in patients with stroke [J]. Stroke, 2015, 46(6):1554-1560.
- [17] Zand R, Tsvigoulis G, Singh M, et al. Cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage post intravenous thrombolysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3):538-544.
- [18] Hurford R, Charidimou A, Fox Z, et al. MRI-visible perivascular spaces: Relationship to cognition and small vessel disease MRI markers in ischaemic stroke and TIA [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(5):522-525.

(收稿日期:2021-02-26)