

急性脑梗死静脉溶栓治疗预后的研究进展

Progress in the prognosis of intravenous thrombolysis for acute cerebral infarction

李媛¹ 东晶晶¹ 李永秋²Li Yuan¹ East Jingjing¹ Li Yongqiu²

(1.华北理工大学 2.唐山市工人医院)

(1.North China University of Science and Technology; 2.Tangshan City Workers' Hospital)

摘要: 急性缺血性卒中(Acute Ischemic Stroke,AIS)患者在症状出现后 4.5 小时内给予阿替普酶静脉溶栓(Intravenous Thrombolysis,IVT)仍然是唯一被批准的脑再灌注治疗,能够明显恢复血流,改善神经预后。尽管组织纤溶酶原激活剂(Recombinant Tissue Type Plasminogen Activator,rt-PA)被证实逆转神经功能缺损和改善临床结果方面有效,然而,大量患者在接受溶栓治疗后,早期神经功能并未得到有效改善,部分患者在治疗 90 天后预后较差,形势不容乐观。这部分患者往往给家庭和社会带来越来越大的负担。所以对静脉溶栓患者进行早期的评估,尽早的对危险因素进行二级干预,改善患者的预后和生存质量是目前最需要解决的问题。通过研究急性脑梗死静脉溶栓治疗后的预后及影响因素,提高溶栓的有效性,改善患者的生存质量,减轻家庭和社会的负担。

Abstract: Intravenous thrombolysis (IVT) with alteplase administered within 4.5 hours of symptom onset in patients with acute ischemic stroke (AIS) remains the only approved treatment for cerebral reperfusion capable of significantly restoring blood flow and improving neurological outcome. Although tissue plasminogen activator (rt-PA) is proven to be effective in reversing neurological deficits and improving clinical outcomes, however, a large number of patients do not achieve effective improvement in early neurological function after thrombolytic therapy, and some patients have a poor prognosis after 90 days of treatment, the situation is not optimistic. This subset of patients often places an increasing burden on families and society. So early evaluation of patients for intravenous thrombolysis, early secondary intervention for risk factors, and improved patient outcomes and quality of survival are the most needed problems at present. To improve the effectiveness of thrombolysis, improve the quality of patients' survival, and reduce the burden on families and society by studying the prognosis and influencing factors after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction.

关键词: 急性脑梗死; 静脉溶栓; 预后; 影响因素

Key words: acute cerebral infarction; Intravenous thrombolysis; Prognosis; influence factor

引言

全球疾病、伤害和风险因素负担研究估计,中风是世界上第二大最常见的死亡原因。中风可分为缺血性中风和出血性中风。缺血性中风是由大脑部分供血中断导致的功能突然丧失引起的;出血性中风是由血管破裂和血管畸形引起的。一般情况下,缺血性脑卒中约占脑卒中病例的 80%,出血性脑卒中约占 20%,根据中国医院质量监测系统数据,2018 年中国 1853 家三级甲等医院共收治脑卒中住院患者 3010204 人,其中缺血性脑卒中患者 2466.785 人,占 81.9%。急性再灌注治疗是目前治疗急性缺血性脑卒中最有效的方法。急性缺血性卒中(Acute ischemic stroke,AIS)患者在症状出现后 4.5 小时内给予阿替普酶静脉溶栓(intravenous thrombolysis,IVT)仍然是唯一被批准的全身再灌注治疗,能够明显恢复血流,改善神经预后。尽管组织纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue type plasminogen activator,rtPA)被证实逆转神经功能缺损和改善临床结果方面有效,但全世界只有少数 AIS 患者从 IVT 中受益,相当一部分人效果是比较差的。

1. 背景介绍

中风可分为缺血性中风和出血性中风,缺血性中风是由大脑部分供血中断导致的功能突然丧失引起的;出血性中风是由血管破裂和血管畸形引起的^[1]。急性再灌注治疗是目前治疗 AIS 中最有效的方法, AIS 患者在症状出现后 4.5 小时内给予 IVT 仍然是唯一被批准的脑再灌注治疗,能够明显恢复血流,改善神经预后^[2]。尽管 rt-PA 被证实逆转神经功能缺损和改善临床结果方面有效,还是有大量患者在接受溶栓治疗后,早期神经功能并未得到有效改善,治疗 90 天后预后较差,形势仍不容乐观。这部分患者往往给家庭和社会带来越来越大的负担。所以对静脉溶栓患者进行早期的评估,尽早的对危险因素进行二级干预,改善患者的预后和生存质量是目前最需要解决的问题。早期神经功能恶化(Early Neurologic Deterioration,END)和 3 个月预后不良的巨大风险已被反复强调,但效果还是不容乐观,在这篇综述中试图总结随机试验关于使用 IVT 治疗 AIS 的预后并分析影响因素。

2. 白细胞

中性粒细胞是缺血性中风后血液中最先反应的细胞之一,导致血脑屏障的破坏、脑的水肿和损伤、静止状态下大脑凝血轴和免疫轴之间的失衡,引起外周免疫反应,使循环中性粒细胞数量增加,淋巴细胞数量减少,中性粒细胞与淋巴细胞比值增加^[3]。rt-PA 也可通过影响外周白血细胞的动态谱引起免疫环境的改变,这些免疫改变强烈影响 AIS 溶栓治疗的预后,所以通过测量入院和第一天的中性粒细胞与淋巴细胞比值预测再灌注治疗后脑卒中结局^[4]。有些研究表明血小板与淋巴细胞比值和淋巴细胞与单核细胞比值与溶栓 END 相关^[5]。然而最新研究却表示较高的白细胞计数虽然与不良预

后、转化性出血和大卒中体积相关,但与 rt-PA 治疗无关^[6]。综上所述,关于白细胞对 IVT 治疗 AIS 的预后的关系尚且存在争议还有待进一步研究。

3. C 反应蛋白

2021 年 Meta 分析表明高 C 反应蛋白水平与 3 个月时不良预后和死亡率相关,并没有发现 C 反应蛋白水平升高会增加症状性脑出血的风险,总之高血浆 C 反应蛋白水平与接受 IVT 治疗的 AIS 患者 3 个月预后不良有关,可作为 AIS 患者风险分层的生物标志物^[7]。除此之外 C 反应蛋白和白介素 6 可作为炎症损伤和 AIS 诊断的生物学指标,联合检测白介素 6 和 C 反应蛋白对预测脑卒中患者病情恶化具有重要意义^[8]。有确切数据表示与 C 反应蛋白<1.71 mg/L 相比, C 反应蛋白≥8.65 mg/L 患者出院和第 90 天的不良预后分别高出 3.8 倍和 5.8 倍,死亡率高出 6.3 倍,所以说在接受 IVT 治疗的 AIS 患者中,非感染性 C 反应蛋白水平是短期和长期不良预后和住院死亡率的独立危险因素^[9]。

4. 血脂

早有研究提出入院时的血脂水平与 AIS 患者 VIT 后的 3 个月功能预后无关^[10]。然而有研究呈相反意见,低密度脂蛋白降低与溶栓后症状性脑出血增加有强相关性,低密度脂蛋白水平<130 mg/dL 被认为是预测溶栓后 24-36 h 内症状性脑出血的候选标记^[11]。血同型半胱氨酸、高密度脂蛋白胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇之比是 3 个月不良预后的独立预测因素,并纳入 N2H3 nomogram 模型,为接受静脉 rt-PA 溶栓治疗的 AIS 患者 3 个月不良预后提供了个体化的早期预测^[12]。除了传统脂质参数与 AIS 患者 VIT 的预后有关外,发现非传统的脂质参数包括非高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇/高密度脂蛋白、甘油三酯/高密度脂蛋白、低密度脂蛋白/胆固醇高密度脂蛋白与与溶栓后 HT 风险增加相关,此外,非高密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇/高密度脂蛋白、甘油三酯/高密度脂蛋白、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白与缺血性卒中静脉溶栓患者预后不良的风险增加相关^[13]。

5. 蛋白质

较低的白蛋白水平和较高的糖化血红蛋白水平与溶栓后症状性脑出血相关,每低于正常白蛋白水平(4.0 g/dl)1 g/dl,症状性脑出血发生的几率增加 33%,蛋白质可能是静脉注射后发生颅内出血的良好预测因子^[14]。还有一些研究发现糖化血红蛋白与溶栓后早期症状改善显著有关,通过刺激细胞产生炎症因子影响神经功能, AIS 患者接受 VIT 后,随着血糖波动幅度的增大,炎症反应增强,患者预后越差^[15]。此外白球比在区分不良预后的高风险和低风险患者方面有更好的表现,在第 7 天具有最高的预测能力,较低的第 7 天白球比与较差的预后独立相关,所以白球比是 AIS 转归的重要预后指标^[16]。

6. NHISS 评分

溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS) 与溶栓后 HT 和预后不良有显著关系, 并且溶栓前 NIHSS 评分 >12 分为 HT 的独立危险因素^[17]。除此之外, δ NIHSS(从基线到 24 小时 NIHSS 评分的变化)是 3 个月不良预后的独立预测因素, 为接受静脉 rt-PA 溶栓治疗的 AIS 患者 3 个月不良预后提供了个体化的早期预测^[12]。

7. 尿酸和肾小球滤过率

尿酸是最重要的内源性抗氧化剂之一, 是嘌呤代谢的最终产物, 通过清除自由基、抑制神经炎症级联、降低血脑屏障通透性, 发挥神经保护作用。先前的研究表明较低的尿酸水平与 VIT 后脑出血的高风险独立相关, 即尿酸可以预防脑出血的发生^[18]。最新研究表明尿酸与 VIT 后脑出血发生风险呈 U 型关系, 血清尿酸为 386 μ mol/L 时脑出血风险最低^[19]。与此同时有研究表明 VIT 后的 AIS 患者, 肾小球滤过率与住院死亡风险增加相关, 是卒中后短期死亡的重要预测因子, 而不是脑出血的重要预测因子^[20]。所以肾小球滤过率说对 VIT 后的 AIS 患者的预后需要进一步的研究。

8. 血压

基线收缩压升高与 END 相关, 其可能通过氧化应激诱导的血脑屏障破坏和水通道蛋白 4 上调介导, 可预测 3 个月时不良预后^[21]。目前的指南建议符合 IVT 治疗条件的患者溶栓前应保持 $<180/110$ mmHg, 否则收缩压升高会存在脑出血的风险^[22]。所以血压是治疗期间需要严格把控的因素, 从发病到溶栓的收缩压 <148 mmHg, 溶栓至溶栓后 24 小时收缩压 <129 mmHg、溶栓后 24 小时至 7 天的收缩压水平 127–138 mmHg 是降低脑出血风险的最佳收缩压水平, 同时也有利于神经改善, 尤其要控制好从发病到溶栓后 24 小时的血压, 因为在此阶段收缩压较高的患者神经系统预后较差^[21–22]。除此之外血压的波动 (SBP >185 或者 DBP >105) 的次数与 24 小时、7 天、90 天神经系统改善和颅内出血结局相关^[23]。

9. 其他

有研究表明年龄 >69 岁为 HT 的独立危险因素, 年龄 >70 岁是预后不良的危险因素^[9]。除此之外, 心房颤动^[18]、糖尿病^[15]、高血压与 VIT 后 AIS 患者脑出血相关。既往高脂血症、心源性卒中是 IVT 后 3 个月不良预后独立相关, 对预测 3 个月时不良预后有用^[24]。

综上所述, 临床上可以通过观察白细胞、CRP、血脂、蛋白质、NHISS 评分、UA 和 eGFR、溶栓前基线血压等生化指标, 结合临床信息来判断静脉溶栓的预后情况, 并且提前采取二级预防, 提前干预, 改善患者的预后和生存质量, 降低对个人、家庭、社会带来的影响。

参考文献:

- [1]Bamford J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. The Lancet, 1991, 337(8756): 1521–1526.
- [2]Alejandro A. Rabinstein. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke[J]. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2020, 26(2): 268–286.
- [3]Wang, Anxin et al. “Leukocyte subtypes and adverse clinical outcomes in patients with acute ischemic cerebrovascular events.” Annals of translational medicine vol. 9,9 (2021): 748.
- [4]Shi J et al. Increase in neutrophils after recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis predicts poor functional outcome of ischaemic stroke: a longitudinal study.[J]. European journal of neurology, 2018, 25(4): 687–e45.
- [5]Gong Pengyu et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Neuroinflammation, 2021, 18(1): 51–51.
- [6]Barow Ewgenia et al. Association of White Blood Cell Count With Clinical Outcome Independent of Treatment With Alteplase in Acute Ischemic Stroke[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 13 : 877367–877367.
- [7]Jiang Jin et al. Plasma C–Reactive Protein Level and Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta–Analysis.[J]. European neurology, 2021, : 1–6.

[8]Wang Hao et al. An evaluation of the efficacy and safety of thrombolysis in patients with wake-up stroke using the combination of inflammatory factors Interleukin–6 and C–reactive protein with multi-mode magnetic resonance imaging.[J]. Clinical neurology and neurosurgery, 2022, 221 : 107392–107392.

[9]Wnuk Marcin et al. C–Reactive Protein and White Blood Cell Count in Non–Infective Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(8) : 1610–1610.

[10]Lin Ting–Chun et al. Serum lipid level is not associated with symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke.[J].

[11]PeerJ, 2018, 6 : e6021.Sheng–Feng Lin et al. Low Cholesterol Levels Increase Symptomatic Intracranial Hemorrhage Rates After Intravenous Thrombolysis: A Multicenter Cohort Validation Study[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombolysis, 2019, 26(6) : 513–527.

[12]Lv Shan et al. Early prediction of the 3–month outcome for individual acute ischemic stroke patients who received intravenous thrombolysis using the N2H3 nomogram model[J]. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2020, 13 : 1756286420953054–1756286420953054.

[13]Hang Jin et al. Association of Non–Traditional Lipid Parameters with Hemorrhagic Transformation and Clinical Outcome After Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients[J]. Current Neurovascular Research, 2020, 17(5) : 736–744.

[14]Kamal H, Mehta BK, Ahmed MK, et al. Laboratory factors associated with symptomatic hemorrhagic conversion of acute stroke after systemic thrombolysis. J Neurol Sci. 2021;420:117265.

[15]Cai Yun et al. Correlation Between Blood Glucose Variability and Early Therapeutic Effects After Intravenous Thrombolysis With Alteplase and Levels of Serum Inflammatory Factors in Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 13 : 806013–806013.

[16]Rao Zhen–Zhen et al. Renal Dysfunction and In–Hospital Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke After Intravenous Thrombolytic Therapy.[J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(20) : e012052.

[17]陈燕,张秋,尤年兴,王利平.急性缺血性脑卒中静脉溶栓后神经功能恢复及脑出血转化发生的影响因素分析[J].中华危重病急救医学,2020,32(11):1340–1345.

[18]Yang Miaomiao et al. A novel nomogram to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 13 : 913442–913442.

[19]Cheng Zicheng et al. U–Shaped Association Between Serum Uric Acid and Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis.[J]. Current neurovascular research, 2022.

[20]Yang D, Shen J, Huang H, et al. Elevated Albumin to Globulin Ratio on Day 7 is Associated with Improved Function Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients with Intravenous Thrombolysis. J Inflamm Res. 2022;15:2695–2705.

[21]Tang Huan et al. Characteristics and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Mild Ischemic Stroke Patients[J]. Frontiers in Neurology, 2021, 12 : 744909–744909.

[22]Xiaoxi Zhang et al. Baseline blood pressure does not modify the effect of intravenous thrombolysis in successfully revascularized patients[J]. Frontiers in Neurology, 2022, 13 : 984599–984599.

[23]Georgios Tsvigoulis et al. Blood pressure excursions in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Journal of Hypertension, 2020.

作者简介: 姓名: 李媛 性别: 女 学历: 硕士 研究方向: 脑血管病 籍贯: 河北省唐山市

通讯作者: 姓名: 李永秋 性别: 男 学历: 博士 研究方向: 脑血管病 认知障碍 籍贯: 河北省唐山市 主任医师 硕士生导师