



(OSID码)

· 论著 ·

老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生情况及其影响因素研究

陈蓓蕾, 张奥楠, 吕友梅

【摘要】 背景 有研究表明,老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生率高达80%。但目前人们对此现象的影响因素仍缺乏深入的认识,而如何加强防控也鲜少有系统化的报道。**目的** 分析老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生情况,并探讨其出血性转化的影响因素。**方法** 回顾性分析2016年2月—2019年3月于淮南东方医院集团总院收治的经溶栓治疗的老年腔隙性脑梗死患者169例,根据溶栓治疗后发生出血性转化为发生组($n=33$),未发生出血性转化为未发生组($n=136$)。比较两组患者临床特征,老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的影响因素采用多因素Logistic回归分析。**结果** 出血性转化的发生率为19.5%(33/169)。发生组患者高血压发生率、心房颤动发生率及吸烟指数 >400 支年、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、超时间窗溶栓、大腔梗死者所占比例高于未发生组($P<0.05$),两组患者入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、溶栓治疗后抗凝药物比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,高血压[$OR=4.899$, 95% $CI(2.349, 10.216)$]、心房颤动[$OR=7.783$, 95% $CI(3.617, 16.749)$]、吸烟指数 >400 支年[$OR=3.823$, 95% $CI(1.845, 8.406)$]、饮酒史[$OR=5.966$, 95% $CI(2.306, 15.434)$]、抑郁症[$OR=5.317$, 95% $CI(2.067, 13.677)$]、尿蛋白阳性[$OR=6.659$, 95% $CI(2.436, 18.201)$]、入院NIHSS评分 >14 分[$OR=7.576$, 95% $CI(2.671, 21.493)$]、超时间窗溶栓[$OR=6.767$, 95% $CI(2.294, 19.964)$]、大腔梗死[$OR=7.493$, 95% $CI(2.015, 22.325)$]、华法林[$OR=4.670$, 95% $CI(1.815, 13.482)$]、其他抗凝药物[$OR=5.703$, 95% $CI(2.085, 15.315)$]是老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的危险因素($P<0.05$)。**结论** 老年腔隙性脑梗死溶栓治疗后存在高出血性转化发生风险,多发生于溶栓治疗后1周内,且高血压、心房颤动、吸烟指数 >400 支年、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、入院NIHSS评分 >14 分、超时间窗溶栓、大腔梗死、华法林、其他抗凝药物是老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的危险因素。

【关键词】 腔隙性脑梗死;老年人;溶栓;出血性转化;影响因素研究

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.012

陈蓓蕾, 张奥楠, 吕友梅. 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生情况及其影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(6): 62-67. [www.syxnf.net]

CHEN B L, ZHANG A N, LYU Y M. Occurrence of hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar infarction after thrombolytic therapy and its influencing factors [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(6): 62-67.

Occurrence of Hemorrhagic Transformation in Elderly Patients with Lacunar Infarction after Thrombolytic Therapy and Its Influencing Factors

CHEN Beilei, ZHANG Aonan, LYU Youmei

Department of Neurology, General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan 232000, China

Corresponding author: LYU Youmei, E-mail: 18655442592@163.com

【Abstract】 Background Studies have shown that the incidence of hemorrhagic transformation in the elderly patients with lacunar cerebral infarction after thrombolysis is as high as 80%. However, at present, people still lack in-depth understanding of the influencing factors of this phenomenon, and there were few systematic reports on how to strengthen prevention and control. **Objective** To investigate the occurrence of hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar infarction after thrombolytic therapy and to explore its influencing factors. **Methods** A total of 169 elderly patients with lacunar infarction treated by thrombolysis were selected in General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group from February 2016 to March 2019, thereinto divided to hemorrhagic transformation group ($n=33$) and no hemorrhagic transformation group ($n=136$)

according to occurrence of hemorrhagic transformation after thrombolysis. Clinical characteristics between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar cerebral infarction after thrombolysis. **Results** The incidence of hemorrhagic transformation was 19.5% (33/169). The incidence of hypertension, atrial fibrillation, smoking index >400, drinking history, depression, urinary protein positive, thrombolysis beyond time window, and large lumen infarction in hemorrhagic transformation group were statistically significantly higher than those in no hemorrhagic transformation group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in NIHSS scores at admission and anticoagulants after thrombolysis between the two groups ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis result showed that, hypertension [$OR=4.899$, 95% CI (2.349, 10.216)], atrial fibrillation [$OR=7.783$, 95% CI (3.617, 16.749)], smoking index >400 [$OR=3.823$, 95% CI (1.845, 8.406)], drinking history [$OR=5.966$, 95% CI (2.306, 15.434)], depression [$OR=5.317$, 95% CI (2.067, 13.677)], urinary protein positive [$OR=6.659$, 95% CI (2.436, 18.201)], NIHSS score >14 at admission [$OR=7.576$, 95% CI (2.671, 21.493)], thrombolysis beyond time window [$OR=6.767$, 95% CI (2.294, 19.964)], large lumen infarction [$OR=7.493$, 95% CI (2.015, 22.325)], warfarin [$OR=4.670$, 95% CI (1.815, 13.482)] and other anticoagulants [$OR=5.703$, 95% CI (2.085, 15.315)] were the risk factors for hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar cerebral infarction after thrombolysis ($P<0.05$). **Conclusion** There is a high risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy for lacunar infarction in the elderly, mostly within 1 week after thrombolytic therapy. Hypertension, atrial fibrillation, smoking index >400, drinking history, depression, urinary protein positive, NIHSS score >14 at admission, thrombolysis beyond time window, lacunar lumen infarction, warfarin, and other anticoagulants using are the risk factors for hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar cerebral infarction after thrombolysis.

【Key words】 Infarction, lacunar; Aged; Thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Root cause analysis

腔隙性脑梗死指大脑半球或脑干深部的小穿通动脉血管壁发生病变引发管腔闭塞,进而形成小的梗死灶。调查显示,我国每年约有超过200万新发脑梗死患者,其中腔隙性脑梗死占20%~30%,且随着三大基础疾病发病率的增长该病的发病人数也越来越多,其可发展为进展性脑梗死,进而危及患者健康与生命^[1]。溶栓治疗是目前腔隙性脑梗死常用的治疗手段,其可促进血管再通,恢复血供,从而有助于减轻局部组织损伤。但溶栓治疗后出血性转化的发生率高,且一旦发生出血性转化可导致病情恶化,进一步损伤神经功能^[2]。国内外关于急性脑梗死溶栓治疗后出血性转化发生率的调查数据为3%~80%,有症状者占1.5%~5.0%,而出血性转化的发生可增加并加重神经功能缺损症状,病死率也明显升高^[3-5]。临床跟踪随访发现,老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后存在高出血性转化发生风险,需重点探讨其危险因素。但目前关于脑梗死溶栓治疗后出血性转化的危险因素报道较多^[6-8],而关于腔隙性脑梗死溶栓治疗后出血性转化的危险因素报道少见。本研究旨在分析老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生情况,并探讨患者出血性转化的影响因素,以对老年腔隙性脑梗死患者制定防控策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年2月—2019年3月于淮南东方医院集团总院收治的经溶栓治疗的老年腔隙性脑梗死患者169例的临床资料,均符合腔隙性脑梗死的诊断标准^[9]。其中男88例,女81例;年龄60~80岁,

平均年龄(75.5 ± 5.7)岁;发病至溶栓时间1.5~11.5 h,平均(4.5 ± 1.1)h;脑出血家族史18例;合并症:高血压117例,2型糖尿病106例,高脂血症104例,心房颤动32例;吸烟指数>400支年者36例;饮酒史23例;抑郁症44例;尿蛋白阳性51例;发病部位:基底核36例,尾状核37例,丘脑及脑桥43例,内囊35例,其他18例;入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分3~20分,平均(10.2 ± 2.0)分;溶栓治疗:动脉溶栓治疗77例,静脉溶栓治疗57例,动静脉联合溶栓治疗38例;梗死腔:大腔梗死64例,小腔梗死105例;溶栓治疗后抗凝药物:低分子肝素105例,华法林36例,其他28例。本研究经淮南东方医院总院医学伦理委员会审核批准,患者和/或家属同意对其临床资料调阅分析。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)接受动脉溶栓、静脉溶栓或动静脉联合溶栓治疗;(3)明确是否发生出血性转化;(4)有完整的临床资料。排除标准:(1)腔隙性脑梗死发病前即存在颅内出血史;(2)溶栓治疗后失访者;(3)溶栓治疗后住院期间意外死亡;(4)伴有恶性肿瘤、严重创伤等致死性疾病。

1.3 溶栓治疗适应证

1.3.1 动脉溶栓治疗适应证 (1)急性脑梗死,年龄18~80岁;(2)脑梗死损伤体征持续 ≥ 1 h,有明显瘫痪等神经定位体征,肌力低于4级;(3)无明显意识障碍;(4)颅脑CT检查示无脑出血,未见明显与神经功能缺损相应的低密度病灶,或血管造影证实颅内血栓及部位;(5)家属及本人同意。

1.3.2 静脉溶栓治疗适应证 (1) 急性脑梗死, 年龄 18~80 岁; (2) 发病 6 h 内; (3) 意识清晰或嗜睡; (4) 颅脑 CT 检查示无早期梗死低密度改变; (5) 家属及本人同意。

1.3.3 动静脉联合溶栓治疗适应证 (1) 急性脑梗死, 年龄 10~80 岁; (2) 发病 6 h 内, 若怀疑为进展性脑卒中可延长至 12 h; (3) 脑功能损伤体征持续 >1 h, 且有明显瘫痪等神经定位体征, 肌力低于 4 级; (4) 无意识障碍, 意识不应差于嗜睡; (5) 颅脑 CT 检查示无脑出血, 未见明显与神经功能缺损相应的低密度病灶, 或血管造影证实颅内血栓及部位; (6) 家属及本人同意。

1.4 观察指标 收集并记录所有患者的一般资料及溶栓治疗后出血性转化发生情况。

1.4.1 一般资料 收集所有患者的一般资料, 包括性别、年龄、脑出血家族史、合并症 (包括高血压、2 型糖尿病、高脂血症、心房颤动、其他心脏病史)、吸烟指数、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、发病部位 (包括基底核、尾状核、丘脑及脑桥、内囊、其他)、入院 NIHSS 评分、超时间窗溶栓情况 (发病至溶栓治疗的时间不超过 6 h)、溶栓治疗方式 (包括动脉溶栓、静脉溶栓、动静脉联合溶栓)、溶栓药物 (包括第一、二、三代)、梗死腔大小、溶栓治疗后抗凝药物 (包括低分子肝素、华法林、其他)。

1.4.2 出血性转化的判断方法 溶栓治疗后住院期间若出现意识下降、失语、感觉及运动障碍、共济失调、头晕头痛、二便失禁、恶心呕吐等症状则进行影像学检查, 若发现出血灶并可明确分型者记为发生出血性转化, 其中将出血灶位于梗死灶范围, 未形成血肿、有小点状或融合成片状出血者记为出血性转化 (hemorrhagic transformation, HT) 型; 将形成血肿, 血肿 $\leq 30\%$ 梗死灶且有轻微占位, 或血肿 $>30\%$ 梗死灶且有明显占位效应, 或远离梗死灶出血者记为脑实质出血 (parenchymal hemorrhage, PH) 型^[10]。患者发生出血性转化则记为发生组, 否则记为未发生组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立 t 检验; 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出血性转化发生情况 169 例患者溶栓治疗后住院期间有 33 例发生出血性转化, 发生率为 19.5%, 其中治疗后 1 周发生 21 例 (63.6%), 治疗后 1 周至出院发生 12 例 (36.4%)。

2.2 溶栓治疗后出血性转化发生影响因素的单因素分

析 两组患者性别、年龄、脑出血家族史、2 型糖尿病发生率、高脂血症发生率、其他心脏病史者所占比例、发病部位、溶栓治疗方式、溶栓药物比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 发生组患者高血压发生率、心房颤动发生率及吸烟指数 >400 支年、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、超时间窗溶栓、大腔梗死者所占比例高于未发生组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组患者入院 NIHSS 评分、溶栓治疗后抗凝药物比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.3 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的影响因素多因素 Logistic 回归分析 以性别 (赋值: 女 = 0, 男 = 1)、年龄 (实测值)、脑出血家族史 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、高血压 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、2 型糖尿病 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、高脂血症 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、心房颤动 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、其他心脏病史 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、吸烟指数 (赋值: ≤ 400 支年 = 0, >400 支年 = 1)、饮酒史 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、抑郁症 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、尿蛋白阳性 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、发病部位 (赋值: 基底核 = 0, 尾状核 = 1, 丘脑及脑桥 = 2, 内囊 = 3, 其他 = 4)、入院 NIHSS 评分 (赋值: 0~5 分 = 0, 6~14 分 = 1, >14 分 = 2)、超时间窗溶栓 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、溶栓治疗方式 (赋值: 动脉溶栓 = 0, 静脉溶栓 = 1, 动静脉联合溶栓 = 2)、溶栓药物 (赋值: 第一代 = 0, 第二代 = 1, 第三代 = 2)、梗死腔 (赋值: 小腔梗死 = 0, 大腔梗死 = 1)、溶栓治疗后抗凝药物 (赋值: 低分子肝素 = 0, 华法林 = 1, 其他 = 2) 为自变量, 出血性转化为因变量 (赋值: 未发生 = 0, 发生 = 1) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高血压、心房颤动、吸烟指数 >400 支年、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、入院 NIHSS 评分 >14 分、超时间窗溶栓、大腔梗死、华法林、其他抗凝药物是老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的危险因素 ($P < 0.05$, 见表 2)。

3 讨论

3.1 老年腔隙性脑梗死静脉溶栓治疗后出血性转化的发生情况及防控 本次调查结果中, 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的发生率为 19.5%, 多发生于溶栓治疗后 1 周内, 提示此类患者溶栓治疗后出血性转化的发生风险高, 尤其是溶栓后近期。据 XU 等^[11]研究表明, 老年腔隙性脑梗死患者介入术后住院期间出血性转化的发生率为 16.5%, 本研究结果与之相近, 均证实此类患者存在出血性转化的发生风险。贺涓涓等^[12]报道表明, 急性脑梗死患者术后住院期间出血性转化的发生率为 37.1%, 本研究结果低于其结果, 分析本研究结果与之不同的原因可能为: 本研究所选对象为老年腔隙性脑梗死患者, 而上述研究并未针对腔隙性脑梗死患

表 1 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化发生影响因素的单因素分析**Table 1** Single factor analysis of influencing factors of hemorrhagic transformation after thrombolysis in elderly patients with lacunar cerebral infarction

临床特征	发生组 (n=33)	未发生组 (n=136)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别 [n (%)]			0.101	0.751
男	18 (54.5)	70 (51.5)		
女	15 (45.5)	66 (48.5)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	75.7 $\pm$ 5.9	75.4 $\pm$ 6.7	0.236 ^a	0.814
脑出血家族史 [n (%)]			0.093	0.760
有	4 (12.1)	14 (10.3)		
无	29 (87.9)	122 (89.7)		
高血压 [n (%)]			6.694	0.010
是	29 (87.9)	88 (64.7)		
否	4 (12.1)	48 (35.3)		
2 型糖尿病 [n (%)]			0.273	0.601
是	22 (66.7)	84 (61.8)		
否	11 (33.3)	52 (38.2)		
高脂血症 [n (%)]			1.153	0.283
是	23 (69.7)	81 (59.6)		
否	10 (30.3)	55 (40.4)		
心房颤动 [n (%)]			8.115	0.004
是	12 (36.4)	20 (14.7)		
否	21 (63.6)	116 (85.3)		
其他心脏病史 [n (%)]			0.225	0.635
是	7 (21.2)	24 (17.6)		
否	26 (78.8)	112 (82.4)		
吸烟指数 [n (%), 支年]			10.148	0.001
>400	11 (33.3)	15 (11.0)		
≤ 400	22 (66.7)	121 (89.0)		
饮酒史 [n (%)]			6.511	0.011
有	9 (27.3)	14 (10.3)		
无	24 (72.7)	122 (89.7)		
抑郁症 [n (%)]			5.720	0.017
是	14 (42.4)	30 (22.1)		
否	19 (57.6)	106 (77.9)		
尿蛋白阳性 [n (%)]			11.556	0.001
是	18 (54.6)	33 (24.3)		
否	15 (45.4)	103 (75.7)		
发病部位 [n (%)]			0.031	0.860
基底核	7 (21.2)	29 (21.3)		
尾状核	7 (21.2)	30 (22.1)		
丘脑及脑桥	8 (24.2)	35 (25.7)		
内囊	7 (21.2)	28 (20.6)		
其他	4 (12.1)	14 (10.3)		
入院 NIHSS 评分 [n (%), 分]			6.785	0.014
0~5	2 (8.7)	32 (25.0)		
6~14	12 (52.2)	54 (39.7)		
>14	19 (57.6)	50 (36.8)		

(续表 1)

临床特征	发生组 (n=33)	未发生组 (n=136)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
超时间窗溶栓 [n (%)]			8.133	0.004
是	16 (48.5)	32 (23.5)		
否	17 (51.5)	104 (76.5)		
溶栓治疗方式 [n (%)]			0.539	0.463
动脉溶栓	16 (48.5)	61 (44.9)		
静脉溶栓	11 (33.3)	46 (33.8)		
动静脉联合溶栓	9 (27.3)	29 (21.3)		
溶栓药物 [n (%)]			0.034	0.853
第一代	10 (30.3)	39 (28.7)		
第二代	12 (36.4)	51 (37.5)		
第三代	11 (33.3)	46 (33.8)		
梗死腔 [n (%)]			4.847	0.028
大腔梗死	18 (54.6)	46 (33.8)		
小腔梗死	15 (45.4)	90 (66.2)		
溶栓治疗后抗凝药物 [n (%)]			5.698	0.012
低分子肝素	18 (54.5)	87 (64.0)		
华法林	12 (36.4)	24 (17.6)		
其他	3 (9.1)	25 (18.4)		

注: NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表; ^a 为 t 值; 脑出血家族史为 3 代以内直系血亲有脑出血病史者; 其他心脏病史包括冠心病等; 吸烟指数 = 平均每天吸烟支数 $\times$ 吸烟年数 (支年); 饮酒史: 近 5 年平均日摄入乙醇量 >40 g; 其他发病部位包括放射冠、脑室管膜下区等; NIHSS 评分: 0~5 分为神经功能轻度缺损, 6~14 分为神经功能中度缺损, >14 分为神经功能重度缺损; 第一代溶栓药物包括尿激酶、链激酶等; 第二代溶栓药物包括重组组织型纤溶酶原激活剂等; 第三代溶栓药物包括瑞替普酶、葡激酶、替奈普酶等; 大腔梗死的直径为 10~20 mm, 否则为小腔梗死; 溶栓治疗后其他抗凝药物包括普通肝素、阿加曲班等

表 2 老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的影响因素多因 Logistic 回归分析**Table 2** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of hemorrhagic transformation in elderly patients with lacunar infarction after thrombolytic therapy

自变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
高血压	1.589	0.375	17.955	<0.001	4.899 (2.349, 10.216)
心房颤动	2.052	0.391	27.542	<0.001	7.783 (3.617, 16.749)
吸烟指数 >400 支年	1.341	0.402	11.128	0.004	3.823 (1.845, 8.406)
饮酒史	1.786	0.485	13.561	0.001	5.966 (2.306, 15.434)
抑郁症	1.671	0.482	12.019	0.002	5.317 (2.067, 13.677)
尿蛋白阳性	1.896	0.513	13.660	0.001	6.659 (2.436, 18.201)
入院 NIHSS 评分 >14 分 (以 0~5 分为参照)	2.025	0.532	14.489	<0.001	7.576 (2.671, 21.493)
超时间窗溶栓	1.912	0.552	11.998	0.003	6.767 (2.294, 19.964)
大腔梗死	2.014	0.557	13.074	0.002	7.493 (2.015, 22.325)
溶栓治疗后抗凝药物 (以低分子肝素为参照)					
华法林	1.541	0.541	8.114	0.007	4.670 (1.815, 13.482)
其他	1.741	0.504	11.933	0.004	5.703 (2.085, 15.315)

者进行分析;本研究所用溶栓治疗包括静脉、动脉、动静脉联合治疗,而上述研究所选患者均实施静脉溶栓治疗。另有研究表明,虽脑梗死溶栓治疗后发生出血性转化患者中有症状者少于无症状者,但无症状者病情可快速进展,且有症状者常伴有严重的临床症状,对溶栓治疗后预后的改善极为不利,因而加强对溶栓治疗后出血性转化的防控意义重大^[13]。

3.2 高血压、心房颤动、吸烟指数>400支年、饮酒史的影响及防控 既往国内外均有报道证实合并高血压、心房颤动是急性脑梗死溶栓治疗后出血性转化的危险因素^[14-16],但关于上述因素对老年腔隙性脑梗死溶栓治疗后出血性转化发生的影响报道较少。本研究结果显示,合并高血压、心房颤动、吸烟指数>400支年、饮酒史均为老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后发生出血性转化的危险因素,提示上述因素均可增加患者出血性转化的发生率。分析上述因素增加老年腔隙性脑梗死患者发生转化性出血的原因可能为:合并高血压患者多存在严重的血压变异性,由于血压长期处于高水平可使得颅内供血动脉的血管壁变薄、变脆,且溶栓治疗可增加血管壁破裂的风险,进而诱发出血性转化;合并心房颤动患者由于心律失常可导致供血量大幅波动,对患者颅内供血动脉的压力不均,易引发出血性转化^[17];烟草中含有大量的有害物质,如尼古丁、煤焦油等,且还含有重金属,可破坏机体的呼吸、代谢和神经系统,且乙醇也可破坏颅内供血动脉,增加血管壁压力,因而二者均可增加老年腔隙性脑梗死溶栓治疗后出血性转化的发生风险。据此,特制定防控策略:对于高龄患者加强生命体征指标的控制,积极治疗基础疾病,必要时引入多学科协作模式;针对合并高血压、心房颤动患者应积极控制血压和心率变异性,避免对颅内动脉血管产生不良刺激;加强健康干预,鼓励高危腔隙性脑梗死患者戒烟酒,并长期坚持。

3.3 抑郁症、尿蛋白阳性、入院NIHSS评分>14分、超时间窗溶栓、大腔梗死、华法林、其他抗凝药物应用的影响及防控 本研究结果还显示,抑郁症、尿蛋白阳性、入院NIHSS评分>14分、超时间窗溶栓、大腔梗死、华法林及其他抗凝药物是老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的危险因素。结合相关报道分析其中原因为:抑郁情绪与患者神经源性营养因子、神经递质含量等均有关,而抑郁症可影响患者溶栓治疗后的恢复,增加出血性转化的发生风险^[18];尿蛋白阳性提示存在肾损伤,也意味着血压处于高水平状态,可增加颅内供血动脉血管壁破裂的风险,继而增加患者出血性转化发生率;入院NIHSS评分>14分提示患者神经功能重度缺损,患者病情较严重,溶栓治疗后出血性转化风险也可明显升高;超时间窗溶栓很可能导致收效不佳,影

响患者溶栓治疗后神经系统结构和功能的恢复,进而增加出血性转化的发生率;大腔梗死者病情严重、局部组织水肿严重、颅内压升高,增加出血性转化的发生率;华法林属于香豆素类抗凝药物,其有效性虽然得到认可,但也会出现出血的不良反应,因而可增加溶栓治疗后出血性转化的发生率^[19];普通肝素可激活抗凝血酶、干扰凝血、引发出血,而阿加曲班属于一种凝血酶抑制剂,可抑制其活性,但效应强,可能会增加出血风险。据此,建议引入以下防控策略:对于合并抑郁症者应积极疏导负面情绪,尿蛋白阳性者积极保护肾功能并控制血压,加强关于腔隙性脑梗死征兆、症状的健康指导,使患者在发病后尽快入院就医,并优化诊疗流程,保证尽快溶栓,尽量避免超时间窗溶栓,对于大腔梗死患者溶栓治疗后需重点控制脑水肿、降低颅内压,溶栓治疗后选择安全性高、出血风险小的抗凝治疗方案并加强监测,以及及时管理,降低出血性转化的发生率。

综上所述,老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后存在高出血性转化发生风险,多发生于溶栓治疗后1周内,且高血压、心房颤动、吸烟指数>400支年、饮酒史、抑郁症、尿蛋白阳性、入院NIHSS评分>14分、超时间窗溶栓、大腔梗死、华法林及其他抗凝药物是老年腔隙性脑梗死患者溶栓治疗后出血性转化的危险因素,需针对上述因素加强防控,以降低出血性转化的发生风险。但本研究仍存在不足:老年腔隙性脑梗死溶栓治疗后发生出血性转化患者的规范化诊治方案目前尚无统一标准,仍有待研究;本研究根据危险因素分析结果制定的防控策略是否可行、有效仍需进一步研究。未来应重点探讨上述问题,期待借此改善老年腔隙性脑梗死患者的预后。

作者贡献:陈蓓蕾进行文章的构思与设计,进行结果的分析与解释,撰写论文;陈蓓蕾、张奥楠进行研究的实施与可行性分析,数据整理;吕友梅进行统计学处理;张奥楠、吕友梅进行数据收集,论文的修订,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张微微.认知功能障碍与腔隙性脑梗死和脑微梗死[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(4):337-339.
- [2] 蔡乾昆,林若庭,林化松,等.五种风险量表对急性脑梗死患者静脉溶栓后症状性脑出血及不良转归预测的比较[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(9):906-909.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.003.
- CAI Q K, LIN R T, LIN H S, et al. Role of 5 risk scales in predicting symptomatic intracerebral hemorrhage and poor outcome in AIS patients after intravenous thrombolytic therapy [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2017, 19(9):

- 906-909. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.003.
- [3] 张柏昌, 曾官红, 黄明忠, 等. 脑梗死出血性转化的 CT、MRI 影像特点分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15 (6): 24-26.
- ZHANG B C, ZENG G H, HUANG M Z, et al. Imaging features of CT and MRI in hemorrhagic transformation of cerebral infarction [J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2017, 15 (6): 24-26.
- [4] OGAWA ITO A, SHINDO A, II Y, et al. Microbleeds after carotid artery stenting: small embolism may induce cerebral microbleeds [J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2019, 9 (2): 57-65. DOI: 10.1159/000500112.
- [5] KIM Y S, KIM B J, NOH K C, et al. Distal versus proximal middle cerebral artery occlusion: different mechanisms [J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 47 (5/6): 238-244. DOI: 10.1159/000500947.
- [6] 王玮娜, 王志伟, 郑俊江, 等. 急性脑梗死患者溶栓后出血性转化发生情况及危险因素分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.01.
- [7] DEMIRTAS B S, OCEK L, ZORLU Y, et al. Factors associated with hemorrhagic transformation in infarctions involving the posterior circulation system [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (8): 2193-2200. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.034.
- [8] KWON I, AN S, KIM J, et al. Hemorrhagic transformation after large cerebral infarction in rats pretreated with dabigatran or warfarin [J]. Stroke, 2017, 48 (10): 2865-2871. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017751.
- [9] 刘鸣, 谢鹏. 神经内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 185-191.
- [10] 张跃武, 张辉, 郭兴华. 脑梗死出血性转化的分型及影像学诊断 [J]. 实用医技杂志, 2015, 22 (3): 275-277.
- [11] XU X, LI C, WAN T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study [J]. World Neurosurg, 2017, 10 (1): 155-160. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.091.
- [12] 贺涓涓, 尚文锦, 吴琪, 等. 脑梗死静脉溶栓治疗后出血性转化临床分析 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19 (3): 170-174, 178.
- HE J J, SHANG W J, WU Q, et al. Clinical analysis of the hemorrhagic transformation following thrombolysis in cerebral ischemia [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2012, 19 (3): 170-174, 178.
- [13] XIE Y, WANG Y, DING H, et al. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes: a novel therapeutic target? [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16 (1): 72. DOI: 10.1186/s12974-019-1460-1.
- [14] KIM T J, PARK H K, KIM J M, et al. Blood pressure variability and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: a retrospective observational study [J]. Ann Neurol, 2019, 85 (4): 574-581. DOI: 10.1002/ana.25434.
- [15] 王慧清, 王佳. 60 岁以上部分住院高血压病人合并心房颤动危险因素分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (21): 2740-2742. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.21.024.
- [16] WANG R, ZENG J, WANG F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction [J]. QJM, 2019, 112 (5): 323-326. DOI: 10.1093/qjmed/hcy292.
- [17] SASAKI T, YASUDA T, ABE D, et al. A case of multiple cerebral infarction preceding acute exacerbation of idiopathic thrombocytopenic Purpura [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (3): 789-791. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.026.
- [18] 殷梅, 朱榆红, 宋道远, 等. 脑梗死后出血性转化六个月自然转归情况观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21 (4): 50-52.
- YIN M, ZHU Y H, SONG D Y, et al. The natural conditions observation of patients with hemorrhagic transformation after cerebral infarction in six month [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2013, 21 (4): 50-52.
- [19] 王建涛, 阚志生. 华法林相关脑出血的临床特点及手术疗效 (附 65 例报告) [J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33 (2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.02.013.
- WANG J T, KAN Z S. Clinical features and microsurgical treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage (a report of 65 cases) [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2017, 33 (2): 164-168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.02.013.
- (收稿日期: 2020-02-25; 修回日期: 2020-05-26)
- (本文编辑: 刘新蒙)