



(OSID 码)

· 论 著 ·

重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗腔隙性脑梗死患者的临床疗效及患者预后的影响因素研究

张艳玲, 唐兴江, 郭晓燕, 邓瑶

【摘要】 背景 目前, 腔隙性脑梗死 (LACI) 患者采用静脉溶栓治疗是否获益仍存在争议。**目的** 分析重组组织型纤溶酶原激活物 (rt-PA) 静脉溶栓治疗 LACI 患者的临床疗效及患者预后的影响因素。**方法** 选取 2016 年 1 月—2019 年 7 月西南医科大学附属医院收治的急性缺血性脑卒中患者 305 例, 其中采用静脉溶栓治疗患者 148 例, LACI 患者 205 例。根据 OSCP 分型标准将静脉溶栓治疗患者分为 LACI 组 ($n=48$) 和 non-LACI 组 ($n=100$); 根据治疗方式将 LACI 患者分为静脉溶栓组 ($n=48$) 和非静脉溶栓组 ($n=157$); 根据 LACI 患者预后情况分为预后良好 ($n=97$) 和预后不良 ($n=108$)。静脉溶栓患者发病 4.5 h 内给予 rt-PA 治疗, 非静脉溶栓患者于入院 24 h 内给予抗血小板聚集药物治疗。比较 LACI 组和 non-LACI 组、静脉溶栓组和非静脉溶栓组患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后, 预后良好和预后不良患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果、治疗方式。LACI 患者预后的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** LACI 组患者糖尿病、有效溶栓反应、出院后 3 个月改良 Ranking 量表 (mRS) 评分 ≤ 2 分、出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 1 分者所占比例及 Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (ASPECTS) 高于 non-LACI 组, 发病至入院时间、发病至溶栓时间、住院时间短于 non-LACI 组, 入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、血小板平均体积、出院时 mRS 评分及心房颤动、大脑中动脉高密度征、颅内出血、死亡者所占比例低于 non-LACI 组 ($P<0.05$)。静脉溶栓组患者入院时 NIHSS 评分、出院时 mRS 评分低于非静脉溶栓组, 其他部位出血、出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 2 分、出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 1 分者所占比例高于非静脉溶栓组, 住院时间短于非静脉溶栓组 ($P<0.05$)。预后良好患者入院时 NIHSS 评分低于预后不良患者, 住院时间短于预后不良患者, 静脉溶栓者所占比例高于预后不良患者 ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 入院时 NIHSS 评分 [$OR=0.213$, $95\%CI (0.140, 0.322)$]、静脉溶栓 [$OR=0.205$, $95\%CI (0.077, 0.543)$] 是 LACI 患者预后的影响因素 ($P<0.05$)。**结论** 与非静脉溶栓治疗比较, LACI 患者经静脉溶栓治疗的疗效确切、预后良好, 且入院时 NIHSS 评分、静脉溶栓是 LACI 患者短期预后的影响因素。

【关键词】 腔隙性脑梗死; 静脉溶栓; 重组组织型纤溶酶原激活物; 改良 Ranking 量表; 预后; 影响因素分析

【中图分类号】 R 743 **【中图分类号】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.09.009

张艳玲, 唐兴江, 郭晓燕, 等. 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗腔隙性脑梗死患者的临床疗效及患者预后的影响因素研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (9): 40-45. [www.syxnf.net]

ZHANG Y L, TANG X J, GUO X Y, et al. Clinical efficacy of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of lacunar cerebral infarction and the influencing factors of patients' prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (9): 40-45.

Clinical Efficacy of Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Treatment of Lacunar Cerebral Infarction and the Influencing Factors of Patients' Prognosis ZHANG Yanling, TANG Xingjiang, GUO Xiaoyan, DENG Yao

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: TANG Xingjiang, E-mail: 3161946txj@163.com

【Abstract】 Background At present, the benefit of intravenous thrombolysis in the treatment of patients with lacunar cerebral infarction (LACI) is still controversial. **Objective** To analyze the clinical efficacy of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of LACI and the influencing factors of patients' prognosis. **Methods** A total of 305 cases with acute cerebral infarction were selected from the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2016 to July 2019, including 148 patients treated with intravenous thrombolysis and 205 patients with

646000 四川省泸州市, 西南医科大学附属医院神经内科

通信作者: 唐兴江, E-mail: 3161946txj@163.com

注: 第一作者现工作单位为四川省德阳市人民医院神经内科

LACI. Patients with intravenous thrombolysis were divided into LACI group ($n=48$) and non-LACI group ($n=100$) according to OSCP diagnostic criteria; LACI patients were divided into intravenous thrombolysis group ($n=48$) and non-intravenous thrombolysis group ($n=157$) according to treatment method; LACI patients were divided into good prognosis ($n=97$) and poor prognosis ($n=108$) according to prognosis. Patients with intravenous thrombolysis received rt-PA within 4.5 hours of onset, while patients without intravenous thrombolysis received antiplatelet aggregation drugs within 24 hours of admission. General date, laboratory inspection indexes, therapeutic outcome and prognosis were compared between LACI group and non-LACI group, intravenous thrombolysis group and non-intravenous thrombolysis group; and general date, laboratory inspection indexes, therapeutic outcome and treatment method were compared between good prognosis patients and poor prognosis patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis of patients with LACI.

Results Proportion of diabetes mellitus, effective intravenous thrombolysis, mRS score 3 months after discharge ≤ 2 and mRS score 3 months after discharge ≤ 1 and ASPECTS in LACI group were statistically significantly higher than those in non-LACI group, time of onset to admission, time of onset to thrombolysis, hospital stays in LACI group were statistically significantly shorter than those in non-LACI group, NIHSS score of admission, mean platelet volume, mRS score after discharge, proportion of atrial fibrillation, high density sign of middle cerebral artery, intracranial hemorrhage and death in LACI group were statistically significantly lower than those in non-LACI group ($P<0.05$). NIHSS score of admission, mRS score after discharge in intravenous thrombolysis group were statistically significantly lower than those in non-intravenous thrombolysis group, proportion of bleeding in other parts, mRS score 3 months after discharge ≤ 2 and mRS score 3 months after discharge ≤ 1 in intravenous thrombolysis group were statistically significantly higher than those in non-intravenous thrombolysis group, hospital stays in intravenous thrombolysis group was statistically significantly shorter than that in non-intravenous thrombolysis group ($P<0.05$). NIHSS score of admission of good prognosis patients was statistically significantly lower than that in poor prognosis patients, hospital stays in good prognosis patients was statistically significantly shorter than that in poor prognosis patients, proportion of intravenous thrombolysis of good prognosis patients was statistically significantly higher than that of poor prognosis patients ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, NIHSS score of admission [$OR=0.213$, 95% CI (0.140, 0.322)] and intravenous thrombolysis [$OR=0.205$, 95% CI (0.077, 0.543)] were influencing factors of prognosis of patients with LACI ($P<0.05$).

Conclusion Compared to non-intravenous thrombolysis, intravenous thrombolysis has certain clinical effect in patients with LACI, and with good prognosis. NIHSS score of admission and intravenous thrombolysis are influencing factors of short-term prognosis of LACI patients.

【Key words】 Infarction, lacunar; Intravenous thrombolysis; Recombinant tissue plasminogen activator; Modified Rankin scale; Prognosis; Root cause analysis

急性缺血性脑卒中治疗的关键是挽救梗死组织周边的缺血半暗带, 重组组织型纤溶酶原激活物 (rt-PA) 静脉溶栓治疗是急性缺血性脑卒中发病 4.5 h 内的有效治疗手段, 能尽可能地恢复梗死组织部分甚至全部血流, 促进神经功能恢复。研究表明, 静脉注射 rt-PA 可减少急性缺血性脑卒中患者缺血发作后 3~6 个月的致残率^[1]。急性缺血性脑卒中多继发于大小血管狭窄或闭塞, 而小血管病变导致的脑卒中常因发病率相对偏低且病情较轻而被忽视。临床上有关不同急性缺血性脑卒中分型对 rt-PA 静脉溶栓治疗效果产生的影响不同的观点存在争议, 其中大多数研究表明脑卒中类型对 rt-PA 静脉溶栓治疗效果无影响^[2-3]。国内外有多种急性缺血性脑卒中分型标准, 其中常用的 OSCP 分型是依据临床症状及颅脑 CT 检查结果迅速分型, 其可反映患者病情严重程度及预后^[4]。本研究旨在比较静脉溶栓与非静脉溶栓治疗腔隙性脑梗死 (lacunar infarcts, LACI) 患者的疗效, 并分析患者预后的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月—2019 年 7 月西南医科大学附属医院收治的急性缺血性脑卒中患者 305 例, 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[5] 中急性缺血性脑卒中的诊断标准, 其中采用静脉溶栓治疗患者 148 例, LACI 患者 205 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 出院后 3 个月内顺利进行随访者。排除标准: (1) 发病前 3 个月内发生严重颅脑创伤或脑卒中者; (2) 发病前 1 周内有不妥压迫止血的动脉穿刺部位者; (3) 近期有颅内或椎管内手术者; (4) 疑有蛛网膜下腔出血者; (5) 既往发现颅内出血、颅内肿瘤、动静脉畸形、动脉瘤等者; (6) 经降压处理后收缩压仍 >180 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 和 / 或舒张压 >100 mm Hg 者; (7) 活动性出血或血小板计数 $<100 \times 10^9/L$, 空腹血糖 <2.7 mmol/L 者。根据 OSCP 分型标准将静脉溶栓治疗的患者分为 LACI 组 ($n=48$) 和 non-LACI 组 ($n=100$); 根据治疗方式将 LACI 患者分为静脉溶栓组 ($n=48$) 和非静脉溶栓组 ($n=157$)。本研究经西南医科大学附属

医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法 参照《中国急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》^[6]中的静脉溶栓治疗规范,患者于发病4.5 h内给予rt-PA(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG生产,批准文号:S20110052)0.9 mg/kg治疗,总剂量<90 mg,首先静脉推注rt-PA总剂量的10%,其余90%在1 h内输注完成。非静脉溶栓治疗患者于入院24 h内给予抗血小板聚集药物治疗。

1.3 观察指标 患者入院时均由1名神经科专科医生进行病情评估,完善颅脑CT检查及实验室检查。观察指标包括一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后。

1.3.1 一般资料 一般资料包括性别、年龄、吸烟史(每天吸烟超过2支,持续吸烟1年以上为有吸烟史^[7])、饮酒史(每日饮酒>30 g,持续6个月以上为有饮酒史)、高血压(入院后两次静息血压 $\geq 140/90$ mm Hg或既往已确诊为高血压^[8])、心房颤动、冠心病、糖尿病(两次空腹血糖>6.9 mmol/L或既往已确诊为糖尿病^[9])、入院时收缩压、入院时舒张压、发病至入院时间、发病至溶栓时间(OTT)、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、Alberta卒中项目早期CT评分(ASPECTS)、大脑中动脉高密度征。

1.3.2 实验室检查指标 抽取所有患者静脉血5 ml,3 000 r/min离心5 min(离心半径11.63 cm),取血清并置于4℃环境下保存待测;使用BC-6800型全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板平均体积,比色法检测血红蛋白。中性粒细胞/淋巴细胞比值=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3.3 治疗效果 记录患者有效溶栓反应和颅内出血、其他部位出血情况(包括皮肤、牙龈、口腔黏膜)及住院时间。有效溶栓反应定义为NIHSS评分降低 ≥ 4 分,或在rt-PA静脉溶栓24 h内降至0或1分^[10]。颅内出血定义为NIHSS评分升高 >4 分,且与病情恶化有关,住院期间复查颅脑CT示存在脑出血相关的证据。

1.3.4 预后 出院后随访3个月,采用电话方式随访患者本人或家属,记录出院时及出院后3个月改良Ranking量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分,该量表满分6分,0分为完全无症状,6分为死亡;以出院后3个月mRS评分 ≤ 2 分为神经功能恢复良好,mRS评分 ≤ 1 分为预后良好。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或

Fisher's确切概率法;LACI患者预后的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LACI组和non-LACI组患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后比较 LACI组和non-LACI组患者男性比例、年龄、吸烟史、饮酒史、入院时收缩压、入院时舒张压、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血红蛋白及高血压、冠心病、其他部位出血者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);LACI组患者糖尿病、有效溶栓反应、出院后3个月mRS评分 ≤ 2 分、出院后3个月mRS评分 ≤ 1 分者所占比例及ASPECTS高于non-LACI组,发病至入院时间、OTT、住院时间短于non-LACI组,入院时NIHSS评分、血小板平均体积、出院时mRS评分及心房颤动、大脑中动脉高密度征、颅内出血、死亡者所占比例低于non-LACI组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 静脉溶栓组和非静脉溶栓组患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后比较 静脉溶栓组和非静脉溶栓组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、入院时收缩压、入院时舒张压、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血红蛋白、血小板平均体积及高血压、心房颤动、冠心病、糖尿病、颅内出血、死亡者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);静脉溶栓组患者入院时NIHSS评分、出院时mRS评分低于非静脉溶栓组,其他部位出血、出院后3个月mRS评分 ≤ 2 分、出院后3个月mRS评分 ≤ 1 分者所占比例高于非静脉溶栓组,住院时间短于非静脉溶栓组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.3 预后良好与预后不良LACI患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果、治疗方式比较 LACI患者中预后良好(出院后3个月mRS评分 ≤ 1 分)97例,预后不良108例。预后良好与预后不良患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、入院时收缩压、入院时舒张压、中性粒细胞/淋巴细胞比值、血红蛋白、血小板平均体积及高血压、心房颤动、冠心病、糖尿病、颅内出血、其他部位出血者所占比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);预后良好患者入院时NIHSS评分低于预后不良患者,住院时间短于预后不良患者,静脉溶栓者所占比例高于预后不良患者,差异有统计学意义($P<0.05$,见表3)。

2.4 LACI患者预后的影响因素 以LACI患者预后为因变量(赋值:预后不良=0,预后良好=1),以入院时NIHSS评分(赋值为实测值)、住院时间(赋值为实测值)、治疗方式(赋值:静脉溶栓=0,非静脉溶栓=1)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,入院时NIHSS评分 $[\beta=-1.574, SE=0.212, Wald \chi^2=53.289, P<0.01, OR=0.213, 95\%CI(0.140,$

表 1 LACI 组和 non-LACI 组患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后比较**Table 1** Comparison of general date, laboratory inspection indexes, therapeutic outcome and prognosis between LACI group and non-LACI group

项目	LACI 组 (n=48)	non-LACI 组 (n=100)	检验统计量值	P 值
男性 [n (%)]	34 (70.8)	66 (66.0)	0.35	0.56
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.9 ± 9.6	67.3 ± 11.8	1.72 ^a	0.09
吸烟史 [n (%)]	16 (33.3)	35 (35.0)	0.04	0.84
饮酒史 [n (%)]	11 (22.9)	30 (30.0)	0.81	0.37
高血压 [n (%)]	30 (62.5)	59 (59.0)	0.17	0.68
心房颤动 [n (%)]	5 (10.4)	29 (29.0)	6.33	0.01
冠心病 [n (%)]	8 (16.7)	16 (16.0)	0.01	0.91
糖尿病 [n (%)]	15 (31.3)	12 (12.0)	8.06	0.01
入院时收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	151 ± 19	155 ± 66	0.43 ^a	0.67
入院时舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	87 ± 15	86 ± 13	-0.17 ^a	0.89
发病至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	133 ± 55	158 ± 48	-2.70 ^a	0.01
OTT ($\bar{x} \pm s$, min)	181 ± 57	206 ± 47	2.64 ^a	0.01
入院 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.3 ± 1.5	12.4 ± 4.4	16.47 ^a	<0.01
ASPECTS [M (QR), 分]	10.0 (1.0)	9.0 (2.0)	-4.66 ^b	<0.01
大脑中动脉高密度征 [n (%)]	0	11 (11.0)	4.22	0.04
中性粒细胞/淋巴细胞比值 [M (QR)]	4.5 (4.6)	4.7 (3.6)	-0.14 ^b	0.89
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	132 ± 16	127 ± 22	-1.71 ^a	0.09
血小板平均体积 ($\bar{x} \pm s$, fl)	10.1 ± 1.6	10.9 ± 1.9	2.48 ^a	0.01
有效溶栓反应 [n (%)]	16 (33.3)	18 (18.0)	4.31	0.04
颅内出血 [n (%)]	0	16 (16.0)	8.61	0.01
其他部位出血 [n (%)]	3 (6.3)	6 (6.0)	0.09	0.95
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9.7 ± 3.4	11.5 ± 5.8	2.43 ^a	0.04
出院时 mRS 评分 [M (QR), 分]	1.0 (2.0)	4.0 (2.0)	-6.00 ^b	<0.01
出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 2 分 [n (%)]	34 (70.8)	26 (26.0)	27.04	<0.01
出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 1 分 [n (%)]	36 (75.0)	42 (42.0)	14.17	<0.01
死亡 [n (%)]	0	9 (9.0)	3.16	0.03

注: LACI=腔隙性脑梗死; OTT=发病至溶栓时间, NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, ASPECTS=Alberta 卒中项目早期 CT 评分, mRS=改良 Ranking 量表; ^a 为 *t* 值, ^b 为 *u* 值, 余检验统计量值为 χ^2 值

0.322)]、静脉溶栓 [$\beta = -1.584$, $SE = 0.497$, Wald $\chi^2 = 10.177$, $P < 0.01$, $OR = 0.205$, 95% CI (0.077, 0.543)] 是 LACI 患者预后的影响因素。

3 讨论

急性缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率、高病死率等特点, 因此挽救神经元缺血性损伤、延缓神经功能进一步恶化是急性缺血性脑卒中的早期治疗目标。一般认为 LACI 是单个穿支血管闭塞导致小的皮质下梗死, 其具体发病机制尚不完全明确, 可能与动脉纤维坏死、脂质透明样变等密切相关。LACI 常因临床症状较轻而未得到患者重视, 进而错过有效溶栓时间。与颅内大血管狭窄或闭塞的研究相比, 国内外有关 LACI 静脉溶栓的研究相对较少, 且其静脉溶栓后的利弊也存在争议。

表 2 静脉溶栓组和非静脉溶栓组患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果及预后比较**Table 2** Comparison of general date, laboratory inspection indexes, therapeutic outcome and prognosis between intravenous thrombolysis group and non-intravenous thrombolysis group

项目	静脉溶栓组 (n=48)	非静脉溶栓组 (n=157)	检验统计量值	P 值
男性 [n (%)]	34 (70.8)	108 (68.8)	0.07	0.79
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.9 ± 9.6	61.1 ± 11.7	1.65 ^a	0.10
吸烟史 [n (%)]	16 (33.3)	43 (27.4)	0.63	0.43
饮酒史 [n (%)]	11 (22.9)	42 (26.8)	0.28	0.60
高血压 [n (%)]	30 (62.5)	102 (65.0)	0.10	0.76
心房颤动 [n (%)]	5 (10.4)	15 (9.6)	0.03	0.86
冠心病 [n (%)]	8 (16.7)	13 (8.3)	2.81	0.10
糖尿病 [n (%)]	15 (31.3)	46 (29.3)	0.07	0.80
入院时收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	151 ± 19	146 ± 18	1.16 ^a	0.13
入院时舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	87 ± 15	86 ± 11	0.33 ^a	0.74
入院时 NIHSS 评分 [M (QR), 分]	4.0 (2.0)	5.0 (3.0)	-2.46 ^b	0.01
中性粒细胞/淋巴细胞比值 [M (QR)]	4.5 (4.6)	4.3 (3.5)	-0.78 ^b	0.44
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	131 ± 17	127 ± 21	1.45 ^a	0.15
血小板平均体积 ($\bar{x} \pm s$, fl)	10.1 ± 1.6	9.6 ± 1.2	-1.88 ^a	0.06
颅内出血 [n (%)]	0	1 (0.6)	-	1.00
其他部位出血 [n (%)]	3 (6.3)	0	-	0.01
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	9.7 ± 3.4	11.5 ± 3.4	-3.29 ^a	0.01
出院时 mRS 评分 [M (QR), 分]	1.0 (2.0)	2.0 (1.0)	-4.28 ^b	<0.01
出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 2 分 [n (%)]	34 (70.8)	71 (45.2)	9.65	0.01
出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 1 分 [n (%)]	36 (75.0)	61 (38.9)	17.13	<0.01
死亡 [n (%)]	0	2 (1.3)	-	1.00

注: ^a 为 *t* 值, ^b 为 *u* 值, 余检验统计量值为 χ^2 值; - 为采用 Fisher's 确切概率法

研究表明, 治疗急性缺血性脑卒中的关键步骤仍然是静脉溶栓^[11], 其治疗的有效性主要取决于血管再通的速度和程度。研究表明, 静脉溶栓后血管再通受多种因素影响, 包括治疗开始时间、心房颤动、闭塞部位、血栓信号及血管长度等^[12]。血脂异常可能导致富含脂质的血栓形成, 会对静脉注射 rt-PA 患者的预后产生不利影响, 导致更大的梗死和出血转化^[13]。而静脉溶栓对缺血性脑卒中的疗效及预后一直存在争议, 有研究认为, rt-PA 对心脏栓塞性脑卒中的治疗效果佳^[14-15], 可能是心脏腔内血液循环缓慢而产生的血栓富含纤维蛋白, 动脉粥样硬化性狭窄病变中血液循环加快而产生的血栓富含血小板, 而 rt-PA 主要溶解的是纤维蛋白。但 KIMURA 等^[12]指出, 心房颤动引起的脑卒中患者很可能有大的或旧的血栓, 这些血栓对 rt-PA 治疗有抗药性。LACI 患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗获益同样争议不断, 具体的争论点有: (1) LACI 患者大部分存在小血管闭塞, 部分以脂质玻璃样变性为特征的小血管闭塞对 rt-PA 反应较小; (2) 由于小血管闭塞与颅内出血具有共同的

表3 预后良好与预后不良 LACI 患者一般资料、实验室检查指标、治疗效果、治疗方式比较

Table 3 Comparison of general date, laboratory inspection indexes, therapeutic outcome and treatment method between poor and good prognosis patients with LACI

项目	预后良好 (n=97)	预后不良 (n=108)	检验统计量值	P 值
男性 [n (%)]	66 (68.0)	76 (70.4)	0.13	0.72
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.7 $\pm$ 11.7	61.0 $\pm$ 11.0	-1.09 ^a	0.28
吸烟史 [n (%)]	27 (27.8)	32 (29.6)	0.08	0.78
饮酒史 [n (%)]	22 (22.7)	31 (28.7)	0.97	0.33
高血压 [n (%)]	64 (66.0)	68 (63.0)	0.20	0.65
心房颤动 [n (%)]	8 (8.2)	12 (11.1)	0.48	0.49
冠心病 [n (%)]	12 (12.4)	9 (8.3)	0.91	0.34
糖尿病 [n (%)]	25 (25.8)	36 (33.6)	1.40	0.24
入院时收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	148 $\pm$ 17	147 $\pm$ 18	-0.17 ^a	0.87
入院时舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	85 $\pm$ 11	88 $\pm$ 12	1.64 ^a	0.10
入院时 NIHSS 评分 [$M(QR)$, 分]	3.0 (2.0)	6.0 (2.0)	-10.00 ^b	<0.01
中性粒细胞/淋巴细胞比值 [$M(QR)$]	4.5 (4.6)	4.2 (2.9)	-0.93 ^b	0.35
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	128 $\pm$ 18	127 $\pm$ 21	-0.31 ^a	0.76
血小板平均体积 ($\bar{x} \pm s$, fl)	9.7 $\pm$ 1.5	9.7 $\pm$ 1.2	-0.64 ^a	0.53
颅内出血 [n (%)]	1 (1.0)	0	-	0.47
其他部位出血 [n (%)]	2 (2.1)	1 (0.9)	0.01	0.92
住院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	10.4 $\pm$ 3.4	11.6 $\pm$ 3.4	2.40 ^a	0.92
静脉溶栓 [n (%)]	35 (36.1)	13 (12.1)	16.48	<0.01

注: ^a 为 t 值, ^b 为 u 值, 余检验统计量值为 χ^2 值; - 为采用 Fisher's 确切概率法

病理特征, 所以小血管闭塞患者使用 rt-PA 静脉溶栓后发生症状性颅内出血的风险较高; (3) LACI 患者本身病情较轻, 即使未进行 rt-PA 静脉溶栓治疗, 其恢复速度及预后也相对可观^[16]。

本研究未发现 LACI 患者经 rt-PA 静脉溶栓后出现颅内出血及死亡; 与 non-LACI 组患者相比, LACI 组患者住院时间短, 出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 2 分及 1 分者较多; 与非静脉溶栓组患者相比, 静脉溶栓组患者入院时 NIHSS 评分较低, 住院时间较短, 出院后 3 个月 mRS 评分 ≤ 2 分及 1 分者较多, 提示经 rt-PA 静脉溶栓治疗的 LACI 患者住院时间短, 神经功能恢复较迅速且预后良好, 颅内出血风险低。可能原因为: (1) 本研究纳入患者多来自农村, 对急性缺血性脑卒中的预防及有效治疗知识相对欠缺, 经济独立能力较差, 且部分轻症患者一般选择保守治疗, 导致 LACI 非静脉溶栓患者入院时 NIHSS 评分较高。 (2) rt-PA 静脉溶栓可有效阻止患者病情进一步恶化, 促进了疾病后期的恢复。 (3) LACI 患者损伤程度较 non-LACI 患者轻, 恢复相对较快, 提示 rt-PA 静脉溶栓治疗 LACI 的疗效确切, 与既往研究结论相似^[17-19]。然而, SHOBHA 等^[20]发现, 与其他脑卒中亚型相比, LACI 患者出院后 3 个月预后较好

且出血或死亡较少, 但在校正了性别、年龄和入院时 NIHSS 评分等因素后, 该预后差异并不明显, 分析本研究与其研究结果不一样的原因可能与研究人群不同、样本量不同及研究方法差异有关, 因此尚需大量临床研究证实 LACI 患者静脉溶栓后的获益。

本研究结果显示, 入院时 NIHSS 评分、静脉溶栓是 LACI 患者预后的影响因素, 提示 LACI 患者入院时 NIHSS 评分越低, 经静脉溶栓出院 3 个月预后良好的可能性越大。入院时 NIHSS 评分可在一定程度上反映患者神经功能损伤的严重程度, 其评分越高说明患者神经功能损伤程度越重, 病变范围可能越大, 神经功能的恢复也相对越慢^[21]。脑组织内缺血时间超过 30 s 就会导致细胞异常, 1 min 可使神经元失去活动能力, 4 min 即可造成神经元的永久性死亡, 因此尽早治疗可以延缓梗死组织中心坏死区的扩大, 恢复缺血半暗带的血液流动, 促进神经功能恢复。静脉溶栓还可为急性缺血性脑卒中血管内治疗提供帮助, 在取栓治疗前使用 rt-PA 可软化血栓以辅助血栓切除, 并通过加速远端血栓的溶解来增强整体再灌注, 保护下游至动脉闭塞处的微血管灌注^[22]。

综上所述, rt-PA 静脉溶栓治疗 LACI 患者的疗效确切, 患者预后良好, 且入院时 NIHSS 评分、静脉溶栓是 LACI 患者短期预后的影响因素。但本研究仅纳入四川南部地区的急性缺血性脑卒中患者, 且临床上难以找到相匹配数量的非静脉溶栓 LACI 患者, 因此本研究将非静脉溶栓 LACI 患者的发病至入院时间扩大到了 24 h, 可能影响结果; 本研究 rt-PA 静脉溶栓患者均采用 0.9 mg/kg 足量治疗, 但实际临床中仍有部分 LACI 患者因各种原因使用低剂量 rt-PA (0.6 mg/kg) 治疗, 而本研究并未纳入这部分患者, 因此尚需要大量临床研究进一步证实 LACI 患者静脉溶栓后的获益。

作者贡献: 张艳玲进行文章的构思与设计、数据收集, 撰写论文并对文章整体负责、监督管理; 唐兴江进行研究的实施与可行性分析; 邓瑶进行数据整理; 张艳玲、郭晓燕进行统计学处理; 张艳玲、邓瑶进行结果的分析与解释、论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. Lancet, 2014, 384 (9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 60584-5.
- [2] BHATNAGAR P, SINHA D, PARKER R A, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and

- meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (7): 712-717. DOI: 10.1136/jnnp.2010.223149.
- [3] WARDLAW J M, MURRAY V, BERGE E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (7): CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
- [4] BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337 (8756): 1521-1526. DOI: 10.1016/0140-6736 (91) 93206-o.
- [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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国急性缺血性脑卒中静脉溶栓指导规范 [EB/OL]. (2016-07-12) [2020-01-12]. <http://www.cnstroke.com/NewsInfo/News/NewsDetailWeb?Tid=2060>.
- [7] GEZMU T, SCHNEIDER D, DEMISSIE K, et al. Risk factors for acute stroke among South Asians compared to other racial/ethnic groups [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e108901. DOI: 10.1371/journal.pone.0108901.
- [8] JIA X Y, HUANG M, ZOU Y F, et al. Predictors of poor outcomes in first-event ischemic stroke as assessed by magnetic resonance imaging [J]. *Clin Invest Med*, 2016, 39 (3): E95-104. DOI: 10.25011/cim.v39i3.26798.
- [9] TURAN T N, MAKKI A A, TSAPPIDI S, et al. Risk factors associated with severity and location of intracranial arterial stenosis [J]. *Stroke*, 2010, 41 (8): 1636-1640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584672.
- [10] PEKTEZEL M Y, YILMAZ E, ARSAVA E M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and response to intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (7): 1853-1859. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.014.
- [11] FURIE K L, JAYARAMAN M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49 (3): 509-510. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020176.
- [12] KIMURA K, IGUCHI Y, YAMASHITA S, et al. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV t-PA in acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2008, 267 (1/2): 57-61. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.036.
- [13] MEHTA A, MAHALE R, BUDDARAJU K, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: review of 97 patients [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2017, 8 (1): 38-43. DOI: 10.4103/0976-3147.193558.
- [14] ÇETİNER M, AYDIN H E, GÜLER M, et al. Predictive factors for functional outcomes after intravenous thrombolytic therapy in acute ischemic stroke [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018; 1076029618796317. DOI: 10.1177/1076029618796317.
- [15] NAM H S, LEE K Y, KIM Y D, et al. Failure of complete recanalization is associated with poor outcome after cardioembolic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18 (9): 1171-1178. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03360.x.
- [16] LINDLEY R I, WARDLAW J M, WHITELEY W N, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial [J]. *Stroke*, 2015, 46 (3): 746-756. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006573.
- [17] PAEK Y M, LEE J S, PARK H K, et al. Intravenous thrombolysis with tissue-plasminogen activator in small vessel occlusion [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 64: 134-140. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.03.036.
- [18] EGGERS C C J, BOCKSRUCKER C, SEYFANG L, et al. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke—evidence from the Austrian Stroke Unit Registry [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24 (6): 780-787. DOI: 10.1111/ene.13288.
- [19] LAHOTI S, GOKHALE S, CAPLAN L, et al. Thrombolysis in ischemic stroke without arterial occlusion at presentation [J]. *Stroke*, 2014, 45 (9): 2722-2727. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005757.
- [20] SHOBHA N, FANG J M, HILL M D. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8 (Suppl A100): 45-49. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00932.x.
- [21] 邹延新, 卢飞飞, 张月华. 原发性高血压患者腔隙性脑梗死的影响因素及其预后研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (11): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.005.
- ZOU Y X, LU F F, ZHANG Y H. Influencing factors and prognosis of lacunar infarction in patients with primary hypertension [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (11): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.005.
- [22] CHANDRA R V, LESLIE-MAZWI T M, MEHTA B P, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value? [J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8 (5): 443-446. DOI: 10.1136/neurintsurg-2015-012231.

(收稿日期: 2020-04-13; 修回日期: 2020-07-14)

(本文编辑: 刘新蒙)