

• 论 著 •

急性缺血性脑卒中静脉溶栓后主要影响神经功能改善的因素分析^{*}

冯小鹏, 叶自力, 陈 翔

(广东省惠州市第一人民医院急诊内科 516003)

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中患者在溶栓治疗后 24 h 主要影响神经功能改善的因素。方法 选择 162 例该院急诊内科、神经内科收治的急性缺血性脑卒中应用重组组织型纤溶酶原激活剂治疗的病程 ≤ 4.5 h 患者, 收集静脉溶栓治疗前后美国国立卫生院卒中量表评分、改良 Rankin 评分, 以及患者的一般临床资料、危险因素、治疗时间, 采用单因素分析及 Logistic 回归分析影响神经功能改善的因素。结果 单因素分析显示, 在 162 例患者中, 36.4% 的患者主要神经功能得到改善; 主要神经功能得到改善很少出现在年龄 ≥ 80 岁和有心房颤动的患者($P < 0.05$); Logistic 回归分析提示, 影响主要神经功能改善的独立因素为年龄 ≥ 80 岁($OR = 1.8, 95\%CI: 1.5 \sim 3.2$)和心房颤动($OR = 2.7, 95\%CI: 1.8 \sim 5.6$)。结论 急性脑卒中患者在溶栓后 24 h 内神经系统功能的改善大多数出现在年轻及无心房纤颤的患者。

关键词:缺血性脑卒中; 溶栓; 神经功能改善; 心房颤动

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.17.009 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)17-2521-03

Analysis on main factors affecting neural function improvement after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke^{*}

FENG Xiaopeng, YE Zili, CHEN Xiang

(Department of Emergency, Huizhou Municipal First People's Hospital, Huizhou, Guangdong 516003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the main factors affecting the neural function improvement at 24 h after intravenous thrombolysis in the patients with acute ischemic stroke. **Methods** One hundred and sixty-two patients with acute ischemic stroke in the departments of internal medicine emergency and neurology were selected, who received IV t-PA and had the disease course ≤ 4.5 h. The NIHSS score, improved Rankin score, general data, risk factors and treatment time before and after intravenous thrombolysis therapy were collected and the factors affecting the neural function improvement were analyzed by using the univariate analysis and Logistic regression analysis. **Results** The univariate analysis showed that among 162 cases, the main neural functions were improved in 36.4% of cases. The improvement of main neural functions rarely appeared in the patients with age ≥ 80 years old and atrial fibrillation; the Logistic regression analysis indicated that the independent factors affecting the neural function improvement were the age ≥ 80 years old ($OR = 1.8, 95\%CI: 1.5 - 3.2$) and atrial fibrillation ($OR = 2.7, 95\%CI: 1.8 - 5.6$). **Conclusion** The neural function improvement within 24 h after thrombolysis mostly appears in the young patients and those without atrial fibrillation.

Key words: ischemic stroke; thrombolysis; neural function improvement; atrial fibrillation

脑卒中症状发作至静脉内注射重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA), 若时间控制在 4.5 h 以内可提高脑卒中患者治疗效果^[1-3]。受静脉溶栓治疗血管再通率影响, 一些患者在 24 h 内神经功能有明显改善, 仍有许多患者虽及时进行了溶栓治疗, 但疗效却不理想。识别主要的影响神经功能改善的因素, 帮助临床一线医生选择介入等治疗手段的时机十分重要。临床很少有研究对溶栓治疗 24 h 后主要影响神经功能改善的因素进行分析^[4-5], 鉴于此, 本研究探讨了影响溶栓治疗后主要神经功能改善的因素, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院急诊内科、神经内科 2011 年 1 月至 2016 年 6 月收治的急性缺血性脑卒中经 rt-PA 静脉溶栓、并完成 3 个月随访的患者 162 例, 其中男 93 例、女 69 例, 年龄 36~87 岁、平均(65.2 $\pm$ 7.3)岁, 所有患者都有入院 24 h 内美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 起病时间 ≤ 4.5 h 者给予 rt-PA 治疗, 剂量

0.9 mg/kg, 最高剂量不超过 90 mg, 其中 10% 静脉推注, 90% 在 60 min 内静脉匀速泵入。

1.2.2 早期疗效评定方法 (1) NIHSS 评分: 溶栓治疗后 24 h NIHSS 评分较治疗前降低 ≥ 8 分, 或 24 h NIHSS 评分在 0~ ≤ 2 分为早期主要神经功能改善。(2) 临床预测因子。包括患者基本信息: 年龄(< 80 岁, ≥ 80 岁)和性别; 风险因素: 糖尿病、心房颤动、高脂血症、高血压; 预处理的情况: 入院时 NIHSS 评分和血糖 ≥ 7.8 mmol/L; 治疗特点: 起病到溶栓时间、出现颅内出血; 临床预后评价: 所有患者在溶栓前及溶栓后 24 h、14 d 和 30 d 采用 NIHSS 量表进行神经功能缺损程度评分, 在溶栓后 30、90 d 采用改良的 Rankin(mRS)量表进行综合生活能力评估, 以判断患者预后情况。发病 3 个月后 mRS 评分为 0 或 1 分的患者定义为结局良好组; 发病 3 个月后 mRS 评分 ≥ 2 分的患者定义为结局不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用单因素分析和 Logistic 回归分

^{*} 基金项目: 广东省惠州市科学技术局基金资助项目(2014Y050)。

作者简介: 冯小鹏, 男, 主治医师, 主要从事急危重症诊治方面的研究。

析研究影响主要神经功能改善的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 影响主要神经功能改善的单因素分析结果 162 例急性缺血性脑卒中患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗后, 结局良好组 59 例(36.4%), 结局不良组 103 例(63.6%)。所有患者的基线 NIHSS 评分 2~29 分, 平均(12±2)分。主要神经功能改善很少出现在年龄≥80 岁和有心房颤动的患者, 其他危险因素包括高基线 NIHSS 评分、高 24 h NIHSS 评分、高 90 d 病死率、高 90 d mRS 评分与起病到溶栓时间长, 见表 1。

表 1 影响主要神经功能改善的单因素分析

项目	结局良好组 (n=59)	结局不良组 (n=103)	P
男[n(%)]	31(52)	56(54)	0.532
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	64.2±13.1	70.3±14.8	0.032
≥80 岁[n(%)]	8(13)	32(31)	0.006
高血压[n(%)]	41(69)	80(73)	0.736
糖尿病[n(%)]	15(26)	31(30)	0.543
高脂血症[n(%)]	25(43)	40(39)	0.615
心房颤动[n(%)]	4(6)	27(25)	0.001
基线 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	13±3	17±2	0.012
24 h NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$, 分)	2±1	12±2	<0.01
起病到溶栓时间($\bar{x}\pm s$, min)	140±43	152±48	0.036
入院时血糖>7.8 mmol/L[n(%)]	12(21)	30(29)	0.213
颅内出血发生率[n(%)]	1(1)	5(5)	0.072
90 d 病死率[n(%)]	4(6)	25(24)	0.001
90 d mRS 评分≥2 分[n(%)]	9(15)	65(63)	0.001

2.2 影响主要神经功能改善独立因素的 Logistic 回归分析结果 Logistic 回归分析结果显示, 影响主要神经功能改善的独立因素为年龄≥80 岁($OR=1.8, 95\%CI:1.5\sim3.2$)和心房颤动($OR=2.7, 95\%CI:1.8\sim5.6$)。见表 2。

表 2 影响主要神经功能改善独立因素的 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄≥80 岁	-0.042	0.053	6.321	0.006	1.8	1.5	3.2
心房颤动	0.563	0.062	7.867	0.008	2.7	1.8	5.6
高血压	0.008	0.042	4.821	0.057	1.6	1.4	3.1
糖尿病	-0.702	0.34	4.216	0.063	1.7	1.1	3.7

3 讨 论

本研究中, 年龄≥80 岁、有心房颤动的患者大多预后不良($P<0.05$), 提示老年和心房颤动患者在溶栓治疗后很少表现出主要神经功能改善, 具体原因还不清楚。心房颤动和主要神经功能改善具有密切相关性, 这可能与凝块长度有关, 因为心房颤动的患者往往存在较大的凝块^[6-7], 血管再通率很低, 所以心房颤动的患者不太可能获得主要神经功能的改善。此外, 通过既往静脉溶栓后心房颤动患者的血管成像研究, 进一步验证

了笔者的假设: 在临床工作中, 有些急性脑梗死伴有心房颤动的患者症状较重, 可能为远端血管被溶栓后形成的小栓子再次阻塞所致。继发脑出血常常出现在大面积脑梗死的患者, 治疗效果差, 尤其是有溶栓适应证的患者。Kimura 等^[8]对 85 例脑梗死患者进行 3 h 内 rt-PA 静脉溶栓, 显示心房颤动组 7 d 的预后较无心房颤动组差, 提示心房颤动是静脉溶栓早期血管再通的不利因素。合并心房颤动的缺血性脑卒中患者静脉溶栓预后较非心房颤动患者差, 其原因可能是由于心房颤动组较非心房颤动组有较高的基线 NIHSS 评分导致。另一方面, 研究认为心房颤动更易形成大的、陈旧性栓子, 对溶栓药物反应性差, 且容易增加颅内出血的风险。临床研究发现, 溶栓后临床效果差和心房颤动相关, 故尽管溶栓及时, 但病情仍进展, 预后差。

急性缺血性脑卒中患者常伴坏死部位的神经功能缺损, 以老年患者居多, 且发病率与年龄呈正相关。可能因为随着年龄的增加, 血管质量总体降低, 血管内脂质沉积能力上升, 从而增加了局部栓塞的发生概率, 进一步影响到神经功能。NINDS 试验发现, 年龄<75 岁的脑卒中患者更能从 rt-PA 溶栓治疗中获益。亚组分析显示, 年龄越大的患者溶栓后 3 个月的神经功能越差^[9]。Wahlgren 等^[10]对急性脑卒中 rt-PA 溶栓安全应用的监测研究中发现, 年龄越大的患者终点结局 3 个月内病死率越高, 这和本研究结果相一致。

主要神经功能改善的定义有多种, 本研究定义为 24 h 内 NIHSS 评分较基线下降≥8 分。溶栓后早期主要神经功能改善已被证明是治疗成功的一个标志, 再经颇多普勒超声即可确认。此外, 本研究还定义 24 h 内 NIHSS 评分 0~<2 分为主要神经功能改善标志, 提示无论脑卒中严重程度, 主要神经功能改善可以作为溶栓后长期随访中除 mRS 评分外最好的指标。

本研究有几个局限性, 包括它为回顾性、单中心、开放性研究, 缺乏急性缺血性脑卒中治疗试验及牛津郡社区卒中项目分型资料。此外, 一些其他研究得出的临床结局相关影响因素, 如高血压、糖尿病, 在本研究中并非溶栓预后的独立影响因素。以后将进一步研究, 扩大样本量, 以及进行早期神经功能改善与远期临床结局关系的研究。

参考文献

[1] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1):11-20.

[2] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(2):1019-1030.

[3] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. N Engl J Med, 2015, 372(11):1009-1018.

[4] Kvistad CE, Thomassen L, Waje-Andreassen U, et al. Body temperature and major neurological improvement in tPA-treated stroke patients[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 129(5):325-329.

[5] Yeo LL, Paliwal P, Teoh HL, et al. Early and continuous neurologic improvements after intravenous thrombolysis are strong predictors of favorable long-term outcomes in acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8):E590-E596.

(下转第 2525 页)

菌的条件致病患者,其病死率为 33.9%^[3-4]。近年来不同种类的抗真菌药物被临床应用,因此寻找快速、可靠的鉴定方法成为了治疗真菌感染的关键问题。

目前国内临床微生物实验室鉴定酵母菌的方法较多,显色培养法仅能区分白色假丝酵母菌、热带假丝酵母菌、光滑假丝酵母菌、克柔假丝酵母菌这 4 种常见的酵母菌,培养时间长,一般 24 h 左右且结果判断易受个人主观因素的影响。基于生化反应原理的 VITEK2 Compact 鉴定仪,所需纯培养菌量较大,数据库中可供比对的菌株仅为 30 多种,鉴定时长,需要 18~24 h,且影响因素较多。随着蛋白质谱技术的发展,MALDI-TOF 质谱仪在临床微生物鉴定领域得到越来越广泛的运用^[5],其快速、准确、高通量和成本低廉的优点在感染的诊断中发挥了重要作用。

MALDI-TOF 质谱仪在临床细菌鉴定的应用报道很多^[6-7],但用于真菌鉴定的评价较少^[8-9],本研究应用 MALDI-TOF 质谱仪对 206 株临床分离酵母菌进行鉴定,与以往常用的显色培养法和 VITEK2 Compact 鉴定仪进行了比较,以评价 MALDI-TOF 质谱仪进行酵母菌鉴定的准确性。3 种方法中,显色培养法鉴定的总准确率为 67.0%,只能鉴定常见的 4 种酵母菌,对白色假丝酵母菌的准确性最好,高达 96.8%,而对白色假丝酵母菌以外的鉴定错误率高(表 2),需要采用其他方法进行补充鉴定。VITEK2 Compact 鉴定仪总准确率为 82.5%,虽能准确鉴定大部分临床分离酵母菌,但对不常见的菌株的鉴定能力有限,本研究 206 株菌中有 20 株没有得到鉴定结果(表 3)。MALDI-TOF 质谱仪的总准确率达 92.7%,不仅能鉴定临床常见酵母菌,对于少见菌的鉴定能力较强(表 4)。通过与 ITS 的测序结果比较,MALDI-TOF 质谱仪准确率高于 VITEK2 Compact 鉴定仪和显色培养法,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

本研究 206 株菌有 2 株没有得到 MALDI-TOF 质谱仪的鉴定结果,13 株与 ITS 测序比对结果不正确,考虑可能原因为数据库中的质谱图有限,且库中质谱图大部分为标准菌株。随着笔者在后续研究中不断完善和补充数据库资源,相信 MALDI-TOF 质谱仪将在临床酵母菌以及其他各种细菌的鉴定中发挥更大的作用。

综上所述,MALDI-TOF 质谱仪与传统的微生物鉴定方法比较,具有快速、简便、准确等优点。本研究结果表明,MAL-

DI-TOF 质谱仪鉴定技术是一种快速、准确、高通量的技术,随着质谱数据的建立和不断完善,MALDI-TOF 质谱仪在各类感染病原体的快速检测方面的应用将会更加广泛。

参考文献

- [1] 赖斌,熊梅,杨凌志,等.血液科感染患者致病菌的临床资料分析[J].现代生物医学进展,2013,13(22):4368-4372.
- [2] Schoch CL,Seifert KA,Huhndorf S,et al. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer(ITS) region as a Universal DNA barcode marker for Fungi[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(16):6241-6246.
- [3] Pinto A,Halliday C,Zahra M,et al. Matrix-Assisted laser desorption Ionization-Time of flight mass spectrometry identification of yeasts is contingent on robust reference spectra[J]. PLoS One,2011,6(10):e25712.
- [4] 刘磊,刘彬,李玉,等.呼吸道白色假丝酵母菌感染的临床早期诊断[J].中国老年学杂志,2015,35(3):809-810.
- [5] 宗玉龙,曹源,褚芳波,等.基质辅助激光解吸电力飞行时间质谱在临床微生物检测和鉴定中的应用[J].武警医学,2014,25(20):958-960.
- [6] 鲍春梅,宋新爱,崔恩博,等. MALDI-TOF-MS 鉴定宋内志贺菌的临床应用[J]. 传染病信息,2014,37(3):152-156.
- [7] 刘瑛,俞静,陈峰,等. Microflex™ MALDI-TOF MS 和 Vitek 2 Compact 全自动微生物分析系统对肠杆菌科细菌鉴定能力的比较[J]. 检验医学,2015,30(2):122-127.
- [8] 黄声雷,胡必杰,陈蓉,等. 两种 MALDI-TOF MS 系统快速鉴定血培养中白假丝酵母菌以外酵母样真菌[J]. 检验医学,2015,30(2):128-131.
- [9] Stevenson LG,Drake SK,Shea YR,et al. Evaluation of Matrix-Assisted laser desorption Ionization-Time of flight mass spectrometry for identification of clinically important yeast species[J]. J Clin Microbiol,2010,48(10):3482-3486.

(收稿日期:2017-03-15 修回日期:2017-04-22)

(上接第 2522 页)

- [6] Kamalian S,Morais LT,Pomerantz SR,et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke implications for Intra-Arterial therapy[J]. Stroke,2013,44(12):3553-3556.
- [7] Mishra SM,Dykeman J,Sajobi TT,et al. Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics[J]. Am J Neuroradiol,2014,35(12):2265-2272.
- [8] Kimura K,Iguchi Y,Shibasaki K,et al. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation[J]. J Neurol Sci,2009,276(1/2):6-8.
- [9] Frankel MR,Morgenstern LB,Kwiatkowski T,et al. Pre-

- dicting prognosis after stroke:a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial [J]. Neurology,2000,55(7):952-959.
- [10] Wahlgren N,Ahmed N,Eriksson N,et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials:Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST) [J]. Stroke,2008,39(12):3316-3322.

(收稿日期:2017-03-19 修回日期:2017-04-26)