

- (2) 许群英, 蒙以良, 黄升武. III/IV 期非手术非小细胞肺癌患者行高剂量大分割放疗临床疗效与剂量学参数及放射性肺损伤的关系分析 (J). 癌症进展, 2019, 17(21): 2520-2523.
- (3) 张尧天, 温风云, 于子涵, 等. 三维适形放疗与调强放疗对局部晚期非小细胞肺癌患者疗效及血清血管内皮生长因子、外周血免疫因子的影响 (J). 癌症进展, 2019, 17(3): 301-304, 314.
- (4) 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)(J). 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- (5) 罗荣城. 肿瘤综合诊疗新进展 (M). 北京: 人民军医出版社, 2008: 55-60.
- (6) 周清华, 范亚光, 王颖, 等. 中国肺癌低剂量螺旋 CT 筛查指南(2018年版)(J). 中国肺癌杂志, 2018, 21(2): 67-75.
- (7) 叶丰进, 刘建平, 张晓斌, 等. 容积弧形调强放疗与静态调强放疗在局限期小细胞肺癌中的剂量学对比研究 (J). 实用癌症杂志, 2020, 35(10): 1650-1652.
- (8) 刘睿, 尚庆军, 姜韬, 等. 局部晚期非小细胞肺癌患者脾区低剂量放疗联合胸部三维适形放疗的效果研究 (J). 精准医学杂志, 2021, 36(3): 258-261, 266.
- (9) 陈子木, 潘德键, 童云峰, 等. SBRT 不同剂量治疗方案对肺癌患者疗效及血清 SAA 和 PTEN 水平的影响 (J). 河北医药, 2019, 41(22): 3469-3471.
- (10) 李丹丹, 亢崇照, 赵芳宗, 等. 同期放疗模式下不同放疗剂量对局部晚期食管癌患者的疗效及安全性 (J). 癌症进展, 2020, 18(8): 799-802, 830.
- (11) 周珊, 温莹浩, 朱泽文, 等. 三维适形放疗与静态调强放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床疗效和剂量学参数及对免疫功能的影响 (J). 癌症进展, 2020, 18(23): 2421-2423.
- (12) 陈文秀, 吕红英, 张传涛, 等. 抗 PD-1/PD-L1 联合胸部放疗及低剂量照射治疗非小细胞肺癌的研究进展 (J). 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(6): 563-567.
- (13) 易琼, 倪峰, 邵国梅, 等. 不同放疗剂量对局部晚期肺癌患者近远期疗效、血清肿瘤标志物水平与不良反应发生率的影响 (J). 临床和实验医学杂志, 2021, 20(1): 32-35.

〔文章编号〕 1007-0893(2022)10-0016-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.10.005

急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生的相关因素

郝建伟 李 杰 李勤勤

(焦作市中医院, 河南 焦作 454150)

〔摘要〕 目的: 探讨急性脑梗死 (ACI) 患者重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓好转后恶化的影响因素。方法: 选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月在焦作市中医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗后好转的 260 例 ACI 患者, 患者于 rt-PA 静脉溶栓好转后随访 3 个月, 记录患者好转后恶化发生情况, 并分为发生组和未发生组, 记录患者的基线资料, 将可能的影响因素纳入, 分析影响 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生的因素。结果: 260 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后发生恶化的有 35 例, 发生率为 13.46%; 发生组患者合并基础疾病的占比高于未发生组, 溶栓时间长于未发生组, 入院时的美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评分高于未发生组, 白细胞计数 (WBC) 水平高于未发生组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 经 logistic 回归分析, 结果显示, 合并基础疾病、溶栓时间长、入院时 NIHSS 评分高、WBC 水平高均是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的危险因素 ($P < 0.05$)。结论: 合并基础疾病、溶栓时间长、入院时 NIHSS 评分高、WBC 水平高是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生的影响因素。

〔关键词〕 急性脑梗死; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓

〔中图分类号〕 R 743.33 〔文献标识码〕 B

Related Factors of Worsening after rt-PA Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Cerebral Infarction

HAO Jian-wei, LI Jie, LI Qin-qin

(Jiaozuo Hospital of Traditional Chinese Medicine, Henan Jiaozuo 454150)

〔Abstract〕 Objective To investigate the influencing factors of deterioration after improvement of recombinant tissue

〔收稿日期〕 2022-02-05

〔作者简介〕 郝建伟, 男, 主治医师, 主要研究方向是神经病学。

plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis in patients acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 260 ACI patients who were improved after rt-PA intravenous thrombolytic therapy were selected from December 2018 to December 2019 in Jiaozuo Hospital of Traditional Chinese Medicine. Patients were followed up for 3 months after rt-PA intravenous thrombolytic therapy. The incidence of deterioration after improvement was recorded, and the patients were divided into the occurrence group and the non-occurrence group. To analyze the factors affecting the occurrence of deterioration after improvement of rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients. **Results** Among 260 ACI patients, 35 cases (13.46%) had deterioration after improvement of rt-PA intravenous thrombolysis. The proportion of patients with underlying diseases in the occurrence group was higher than that in the non-occurrence group, the thrombolysis time was longer than that in the non-occurrence group, the score of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was higher than that in the non-occurrence group, and the level of white blood cell count (WBC) was higher than that in the non-occurrence group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that combined underlying diseases, long thrombolysis time, high NIHSS score at admission and high WBC level were all risk factors for deterioration after improvement of rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined basis diseases, long thrombolysis time, high NIHSS score at admission, and high WBC level are the influencing factors of the deterioration after improvement of rt-PA intravenous thrombolysis in ACI patients.

(**Keywords**) Acute cerebral infarction; Recombinant tissue plasminogen activator; Intravenous thrombolysis

脑梗死是一种脑部血液循环障碍,是脑血管疾病中最常见的一种类型。脑梗死病情较为复杂,多由各种因素引起大动脉粥样硬化、心源性栓塞和小动脉闭塞。临床治疗脑梗死以静脉溶栓药物为主,其中阿替普酶作为重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA),是治疗急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者一线药物,可疏通梗死部位,恢复血流灌注,改善患者症状。但仍有部分患者经 rt-PA 静脉溶栓治疗好转后病情再度恶化,生命安全受到严重威胁^[1-2]。因此,积极探寻 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗好转后恶化的因素,并针对性制定干预方案,对改善患者预后至关重要。潘晓帆等^[3]研究显示,脂蛋白水平高、责任大血管闭塞、心源性脑栓塞等因素是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的影响因素。但临床据此干预的效果并不显著,因此,仍需探寻其他可能影响 ACI 溶栓后再次恶化的影响因素。对此,本研究探讨了 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生的影响因素,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月在焦作市中医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗后好转的 260 例 ACI 患者作为研究对象。(1)纳入标准:① ACI 的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4]中的标准,且经头颅计算机断层扫描(computer tomography, CT)、磁共振成像等检查确诊;②首次发病,发病至入院时间 < 4.5 h,且接受 rt-PA 溶栓治疗后好转;③溶栓好转后获得 3 个月随访结果;④沟通交流正常,依从性较好。(2)排除标准:①经头部 CT 检查脑出血者;②存在精神疾病者;③合并恶性肿瘤疾病者;④肝、肾功能检查异常者;

⑤合并心血管疾病者;⑥既往存在颅内手术、头部外伤患者。本研究经医学伦理委员会审核批准(JZY-2022-04),且所有患者及其家属均知情同意本研究。

1.2 方法

1.2.1 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化评估方法 采用美国国立卫生院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)^[5]评估,该量表共计 42 分,分值越低患者神经功能缺损越轻;若患者随访 3 个月时 NIHSS 评分高于好转时,即判定为发生恶化,并将符合条件患者纳入发生组;若随访 3 个月时 NIHSS 评分低于好转时,为未发生恶化,纳入未发生组。

1.2.2 临床资料采集方法 由研究人员在国内相关研究基础上自行设计患者一般资料调查问卷,并结合专家意见反复修改形成最终的调查问卷,记录研究所需资料,内容主要包括:(1)统计患者的一般资料,包括年龄、性别(男、女)、疾病类型(全前循环、部分前循环、后循环、腔隙性)、合并基础疾病(是、否;包括高血压、糖尿病)、溶栓时间、入院时 NIHSS 评分。高血压诊断标准:非同日测量血压 3 次,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg;糖尿病诊断标准为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol \cdot L⁻¹或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol \cdot L⁻¹。(2)实验室指标:于入院时,抽取患者清晨空腹外周静脉血 3 mL,采用 HZK-350 型血液分析仪(漯河曙光汇知康生物科技有限公司)检测白细胞计数(white blood cell count, WBC)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,以 Shapiro-Wilk 检验计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料用百分比表

示, 采用 χ^2 检验, 采用 logistic 回归检验 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生的影响因素, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者经 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生情况

260 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后经 3 个月随访评估, 发生恶化的有 35 例, 占比 13.46 % (35/260); 未发生恶化的有 225 例, 占比 86.54 % (225/260)。

2.2 两组患者一般资料、实验室资料比较

发生组患者合并基础疾病的占比高于未发生组, 溶栓时间长于未发生组, 入院时的 NIHSS 评分高于未发生组, WBC 水平高于未发生组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者年龄、性别、疾病类型、PT 及 APTT 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料、实验室资料比较

项 目	发生组 (n = 35)	未发生组 (n = 225)	χ^2/t	P
性别 /n (%)			0.018	0.895
男	18(51.43)	113(50.22)		
女	17(48.57)	112(49.78)		
疾病类型 /n (%)			0.338	0.958
全前循环	9(25.71)	56(24.89)		
部分前循环	10(28.57)	57(25.33)		
后循环	9(25.71)	58(25.78)		
腔隙性	7(20.00)	54(24.00)		
合并基础疾病 /n (%)			9.248	0.002
是	21(60.00)	75(33.33)		
否	14(40.00)	150(66.67)		
年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	64.43 \pm 3.26	64.25 \pm 3.23	0.306	0.760
溶栓时间 $\bar{x} \pm s$, min	142.34 \pm 11.34	126.79 \pm 11.25	7.599	< 0.001
入院时的 NIHSS 评分 $\bar{x} \pm s$, 分	13.45 \pm 2.61	9.46 \pm 2.57	8.527	< 0.001
WBC $\bar{x} \pm s$, $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	11.34 \pm 1.48	9.34 \pm 1.34	8.098	< 0.001
PT $\bar{x} \pm s$, s	12.24 \pm 2.33	12.13 \pm 2.36	0.257	0.797
APTT $\bar{x} \pm s$, s	34.37 \pm 3.43	34.57 \pm 3.46	0.319	0.750

注: NIHSS — 美国国立卫生院卒中量表; WBC — 白细胞计数; PT — 凝血酶原时间; APTT — 活化部分凝血活酶时间。

2.3 ACI 患者 rt-PA 好转后发生恶化的 logistic 回归分析

将 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生情况作为因变量, 将表 1 中差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) 的变量作为自变量 (合并基础疾病、溶栓时间、入院时的 NIHSS 评分、WBC 水平) 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 合并基础疾病、溶栓时间长、入院时 NIHSS 评分高、WBC 水平高均是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 ACI 患者 rt-PA 好转后发生恶化的 logistic 回归分析

项 目	B	S.E.	Wald	P	OR	95 % CI
合并基础疾病	1.099	0.373	8.680	0.003	3.000	(1.444,6.231)
溶栓时间	0.104	0.026	16.035	< 0.001	1.110	(1.055,1.168)
入院时 NIHSS 评分	0.584	0.129	20.575	< 0.001	1.793	(1.393,2.308)
WBC	0.870	0.213	16.725	< 0.001	2.387	(1.573,3.622)

注: ACI — 急性脑梗死; rt-PA — 重组组织型纤溶酶原激活剂; NIHSS — 美国国立卫生院卒中量表; WBC — 白细胞计数。

3 讨论

ACI 具有较高的致残率和致死率, 急性期病死率约为 5 % ~ 15 %, 而致残率高达 50 %, 由于该病致病因素较为复杂, 如不及时采取有效治疗, 可导致患者出现瘫痪、失明等, 给家庭和社会带来沉重的负担。临床常通过 rt-PA 静脉溶栓减轻患者的脑组织损伤, 改善临床症状, 但该病难以治愈, 仍有部分患者在 rt-PA 静脉溶栓好转后发生恶化, 增加患者的痛苦, 需进行二次治疗, 预后较差^[6-7]。本研究结果显示, 260 例 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后发生恶化的有 35 例, 发生率为 13.46 %, 说明 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化发生风险较高。因此, 积极探寻并明确影响 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的影响因素尤为重要。

本研究 logistic 回归分析结果显示, 合并基础疾病、溶栓时间长、入院时 NIHSS 评分高、WBC 水平高是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的影响因素, 笔者分析原因如下, (1) 合并基础疾病: 高血压是脑梗死的危险因素之一。合并高血压的患者由于机体处于长期的高血压, 容易加速动脉粥样硬化溃疡和斑块的形成, 导致纤维蛋白和血小板黏附于内膜上, 形成血栓, 最终造成动脉栓塞, 促使病情再度恶化。合并糖尿病的患者由于长期血糖控制不佳, 造成体内脂肪、蛋白质和葡萄糖代谢紊乱, 增加血液黏稠度和血液凝聚, 加速动脉粥样硬化的形成, 容易诱发血栓, 从而发生 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化。对此建议, 医护人员应在入院时积极监测患者血压、血糖水平, 针对合并基础疾病的患者给予对症降压、降糖治疗, 同时叮嘱患者健康饮食, 适量运动, 养成良好的生活作息习惯, 改善患者体内血压、血糖水平, 以减少预后恶化风险。(2) 溶栓时间长: 溶栓时间越晚, ACI 造成的损伤越重, 容易增加梗死面积和脑实质出血风险, 尽管溶栓可缓解患者神经损伤, 但作用是挽救缺血半暗带区, 而随着 ACI 患者溶栓时间越长, 其中心坏死区域扩大导致的损伤加重, 且容易诱发多种并发症, 从而增加治疗难度, 影响溶栓效果, 导致患者出现好转再恶化情况^[8-9]。对此建议, 医护人员在明确患者病情后, 对有适应证的患者应尽早进行溶栓治疗, 缩短发病到溶栓治疗时间, 或可降低好转后再恶化的发生率。(3) 入院时

NIHSS 评分高: rt-PA 静脉溶栓虽可减轻患者的脑梗死损伤,但梗死的脑组织并不能恢复,而入院时 NIHSS 评分越高提示 ACI 患者脑梗死程度越严重,以致患者出现残留血栓因子脱落的风险较高,导致治疗后血栓再次形成,进而增加患者好转后恶化的发生风险^[10-11]。对此建议,医护人员可依据患者脑梗死程度,在 rt-PA 静脉溶栓时给予患者改善脑循环、脑保护、降颅内压等措施,或对降低好转后恶化的发生风险有一定帮助。(4) WBC 水平高: WBC 水平升高不仅 WBC 会大量聚集在梗死部位,导致血管狭窄,使得血流动力学异常,还会损伤患者血管正常结构和功能^[12-13]。WBC 水平升高后,释放的氧自由基、血小板活化因子等会干扰侧支循环建立,使其代偿性不佳,从而影响患者的正常血液循环,增加患者好转后恶化的发生风险^[14-15]。对此建议,临床应密切监测 ACI 患者 WBC 水平,可予以患者相应抗感染药物,以降低 WBC 水平,或对降低 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化有一定帮助。此外,本研究仍存在不足之处,如随访时间较短,选取的因素较少,且血清指标容易受到其他因素影响,得出的数据可能存在一定偏倚,未来仍需进一步研究,通过延长随访时间,探寻更多的影响因素,以提高数据的准确性,为后续临床提高可靠的数据支持。

综上所述,合并基础疾病溶栓时间长、入院时 NIHSS 评分高、WBC 水平高是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓好转后恶化的影响因素,未来临床可据此制定干预措施,或对降低好转后恶化有一定帮助。

[参考文献]

(1) 张勇,杜圆圆. rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效及安全性分析 (J). 医学综述, 2020, 26(7): 1448-1451, 1456.

(2) 张艺丹,毕敏,童绥君,等. 不同剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性前循环脑梗死伴心房颤动患者的疗效及安全性分析 (J). 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 170-172.

(3) 潘晓帆,秦琳,韩杨,等. 阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死

早期神经功能恶化的相关危险因素分析 (J). 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 140-142, 147.

(4) 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 2018 (J). 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

(5) 侯东哲,张颖,巫嘉陵,等. 中文版美国国立卫生院卒中量表的信度与效度研究 (J). 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-374.

(6) 李亮杰,刘志飞,贾啓龙,等. 不同时间窗 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的疗效和预后观察 (J). 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 75-79.

(7) 崔鲁燕,杨波. 不同剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死伴房颤患者的疗效及安全性 (J). 卒中与神经疾病, 2020, 27(4): 491-493.

(8) 秦锦标,朱敏,刘高飞,等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素 (J). 武警医学, 2020, 31(1): 16-19.

(9) 董秋艳,樊丽娟,苏慧,等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的影响因素 (J). 武警医学, 2018, 29(1): 21-24.

(10) 张万里,夏念格,程一帆,等. 急性缺血性卒中患者溶栓治疗早期神经功能改变相关因素及对预后的影响 (J). 浙江医学, 2018, 40(24): 2674-2678.

(11) 陈国栋,刘兵荣. 老年急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素 (J). 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 613-616.

(12) 袁长红,吴晓宇,陈长春,等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素及预测模型分析 (J). 临床内科杂志, 2021, 38(6): 396-398.

(13) 刘利君,徐陈陈,刘雪云,等. 急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后发生缺血性和出血性早期神经功能恶化的影响因素 (J). 安徽医学, 2021, 42(5): 553-557.

(14) 李丽灵,马青峰. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素分析 (J). 中国脑血管病杂志, 2019, 16(12): 628-632.

(15) 张洪,王燕萍,王红磊. 急性脑梗死患者超早期阿替普酶静脉溶栓效果及好转后恶化的影响因素分析 (J). 医学临床研究, 2018, 35(6): 1115-1119.