

文章编号:1000-5404(2012)21-2207-03

论著

## 缺血性卒中出血性转化相关因素分析

陈莉,秦新月 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科)

**[摘要]** **目的** 探讨影响急性缺血性卒中出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)的相关危险因素,为预防HT的发生,指导临床治疗,判断并改善预后提供依据。**方法** 收集120例急性缺血性卒中患者,经头颅CT和/或MRI检查(常规MRI和SWI)证实HT者69例,余下51例非HT作对照病例,进行单因素和Logistic回归分析。**结果** 单因素分析显示:大面积梗死、预防性抗血小板聚集及抗凝治疗、高血压、糖尿病史、冠心病史、蛋白尿、LDL-c水平、血小板计数、入院时NIHSS评分,在HT组与非HT组间有统计学差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );Logistic回归分析结果显示,最终差异有显著意义的因素只有入院时NIHSS评分1项( $OR$ 值=1.702,95% $CI$ :1.198~2.417,  $P = 0.003$ ),其余因素均无显著差异( $P > 0.05$ )。两组比较入院时NIHSS评分有统计学差异(HT组:35.06,非HT组:23.90,  $P < 0.05$ ),HT组神经功能缺损较非HT组严重。两组出院时NIHSS评分亦有统计学差异(HT组:32.52,非HT组:21.42,  $P < 0.05$ ),HT组神经功能缺损程度更严重。HT组入院时与出院时NIHSS评分比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。而非HT组入院时与出院时NIHSS评分比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),出院时NIHSS评分下降,预后更佳。**结论** 大面积脑梗死、未预防性抗血小板和/或抗凝治疗、高血压、糖尿病、冠心病、尿蛋白阳性、低LDL-c水平、低血小板计数、发病时高NIHSS评分是脑梗死出血性转化的危险因素。HT组临床转归差,预后欠佳。

**[关键词]** 出血性转化;缺血性卒中;危险因素

**[中图分类号]** R181.23; R743.33; R743.34

**[文献标志码]** A

## Analysis related factors of hemorrhagic transformation after ischemic stroke

Chen Li, Qin Xinyue (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the related factors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in order to provide evidence of preventing HT, guiding clinical treatment, and improving the prognosis. **Methods** A total of 120 acute ischemic stroke subjects hospitalized in our department from March 2011 to January 2012 were included in the study. Sixty-nine patients occurred hemorrhagic transformation identified by cranial CT, routine MRI or SWI scanning. The correlation of HT with related factors was analyzed with univariate analysis and logistic regression analysis. **Results** In univariate analysis, the HT incidence were significantly higher in the groups of patients with large infarct size, hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, albuminuria, not taking preventive anti-platelet aggregative and anticoagulant agents before stroke, low LDL-c level, low PLT, and high NIHSS score at admission ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). It showed that only NIHSS score at admission were significantly correlated with HT by Logistic regression analysis ( $OR = 1.702$ , 95% $CI$ :1.198 to 2.417,  $P = 0.003$ ). There was significant difference in NIHSS score in HT and non-HT groups at admission (35.06 vs 23.90,  $P < 0.05$ ), and the former group showed more severe nervous injury. There was no significant difference in NIHSS score in HT group at admission and discharged ( $P > 0.05$ ), but difference was found in non-HT group at the 2 time points ( $P < 0.05$ ). Non-HT group had decreased score at discharged and better prognosis. **Conclusion** Risk factors of HT include large infarct size, not taking preventive anti-platelet aggregation or anti-coagulation agents before stroke, hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, albuminuria, low LDL-c level, low PLT and high NIHSS score at admission. HT has poor clinical outcome and poor prognosis.

**[Key words]** hemorrhagic transformation; ischemic stroke; risk factors

Corresponding author: Qin Xinyue, E-mail: Qinx20011@sina.com

急性缺血性卒中是严重威胁人类健康和生活的常见病。我国现存脑血管病患者700余万人,其中80%~

85%为缺血性卒中<sup>[1]</sup>。脑梗死后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)指脑梗死后继发性出血,包括自发性出血和药物治疗后出血。本研究对缺血性卒

**[通信作者]** 秦新月, E-mail: Qinx20011@sina.com

中患者自发性出血性转化的危险因素及临床转归进行分析,以指导临床控制危险因素,及时调整治疗方案,从而改善预后。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

收集重庆医科大学附属第一医院神经内科 2011 年 3 月至 2012 年 1 月收治的急性缺血性卒中患者 120 例,发现 HT 69 例,其中男性 33 例,女性 36 例;年龄 35 ~ 83 岁。合并高血压 87 例,糖尿病 20 例,冠心病 28 例,蛋白尿 37 例,大面积梗死 49 例,2 例死亡。纳入标准:所有患者入院后行头颅 CT、常规 MRI 及 SWI 检查;经头颅 CT 和/或 MRI(常规 MRI 及 SWI)证实为脑梗死区内继发出血者纳入 HT 组;未行溶栓治疗;排除严重心、肝、肾、出血性疾病者。余下 51 例非 HT 患者作为对照病例。

#### 1.2 观察指标及定义

①年龄、吸烟史、饮酒史根据 2010 年美国心脏协会/美国卒中协会卒中一级预防指南进行分组。②梗死面积:按 Adama 分型法。③血压:入院后 24 h 内血压监测结果及高血压病史。④血糖:入院后 24 h 内的空腹血糖,糖尿病采用 1999 年 WHO 诊断标准。⑤低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、尿蛋白定性、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、国际标准化比值(INR):入院后血脂、尿常规、血常规、凝血检查。⑥神经功能评分:美国国立卒中研究院神经功能缺损量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)。

#### 1.3 变量赋值标准

自变量:既往史及现病史中高血压、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒、预防性抗血小板或抗凝治疗,治疗中抗血小板治疗、抗凝治疗,辅助检查中尿蛋白阳性、大面积梗死为计数资料,有赋值为 1,无赋值为 0。其余为计量资料,直接引入。

因变量:发生 HT 赋值为 1,无 HT 赋值为 0。

#### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料数据符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行 *t* 检验;不符合正态分布者以平均秩次  $\bar{R}$  表示,进行非参数秩和检验;计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验。再将单因素分析中  $P < 0.05$  因素纳入进行 Logistic 回归分析。

### 2 结果

#### 2.1 出血性转化相关因素的单因素分析

单因素分析显示影响 HT 的因素共 9 项,包括糖尿病史、冠

心病史、高血压、预防性抗血小板或抗凝治疗、大面积梗死、尿蛋白阳性、LDL-c、PLT、入院时 NIHSS 评分( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

#### 2.2 出血性转化的 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学差异的因素作为自变量赋值后引入二元 Logistic 回归方程中,最终差异有显著意义的因素只有入院时 NIHSS 评分 1 项( $OR$  值 = 1.702, 95%  $CI$ : 1.198 ~ 2.417,  $P = 0.003$ ),其余因素均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

#### 2.3 两组神经功能评分比较

两组比较入院时 NIHSS 评分有统计学差异(HT 组:35.06, 非 HT 组:23.90,  $P < 0.05$ ),HT 组神经功能缺损较非 HT 组严重。两组出院时 NIHSS 评分亦有统计学差异(HT 组:32.52, 非 HT 组:21.42,  $P < 0.05$ ),HT 组神经功能缺损程度更严重。HT 组入院时与出院时 NIHSS 评分比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。而非 HT 组入院时与出院时 NIHSS 评分比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),出院时 NIHSS 评分下降,预后更佳。

### 3 讨论

#### 3.1 出血性转化危险因素分析

3.1.1 梗死面积与 HT 研究<sup>[2]</sup>发现,脑梗死面积与 HT 呈正相关。本研究结果显示大面积脑梗死组 HT 发生率高于小面积梗死组。在临床工作中,对于头颅 CT 已发现大面积梗死者,应慎用溶栓、抗凝等药物治疗。脑梗死患者在治疗过程中,应适时复查 CT 或 MRI,及早发现有无 HT。

3.1.2 预防性抗血小板和抗凝治疗与 HT 本研究显示,预防性抗血小板和/或抗凝治疗组出血性转化率低于未服药组。Ward 等<sup>[3]</sup>认为,阿司匹林一级预防对患者有益,但增加出血性卒中的风险。而 Schmulling 等<sup>[4]</sup>发现阿司匹林在溶栓前后应用并不增加出血风险。本研究中预防性抗血小板或抗凝治疗组纳入样本数较少,其与 HT 的关系有待进一步探讨。

3.1.3 高血压与 HT 研究<sup>[5]</sup>发现血压与 HT 呈正相关。Bayramoglu 等<sup>[6]</sup>研究显示无高血压的脑梗死者出血性转化率更高。本研究发现,高血压组 HT 发生率高于无高血压组。临床上应适当控制血压,高血压可以增加 HT 的发生率,但应避免血压过低造成脑灌注不足,梗死区域的扩大。

表 1 各临床因素与缺血性卒中出血性转化的关系

| 组别     | n  | 男性<br>[例(%)] | ≥65岁<br>[例(%)] | 吸烟史<br>[例(%)] | 饮酒史<br>[例(%)] | 糖尿病史<br>[例(%)] | 冠心病<br>[例(%)]        | 预防性抗血小板或<br>抗凝治疗[例(%)] | 大面积梗死<br>[例(%)]      | 高血压<br>[例(%)]         | 尿蛋白阳性<br>[例(%)]      | 抗血小板聚集<br>治疗[例(%)] |
|--------|----|--------------|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| HT 组   | 69 | 33(47.8)     | 56(81.2)       | 24(34.8)      | 20(29.0)      | 17(32.7)       | 21(30.4)             | 9(13.0)                | 40(58.0)             | 59(85.5)              | 28(45.2)             | 48(69.6)           |
| 非 HT 组 | 51 | 24(47.1)     | 35(68.6)       | 17(33.3)      | 18(35.3)      | 3(10.0)        | 7(13.7) <sup>a</sup> | 14(27.5) <sup>a</sup>  | 9(17.7) <sup>a</sup> | 28(54.9) <sup>a</sup> | 9(23.1) <sup>a</sup> | 36(70.6)           |

  

| 组别     | n  | 抗凝治疗<br>[例(%)] | 血糖 (mmol/L)<br>(平均秩次) | LDL-c<br>(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | PLT ( $10^9/L$ )<br>(平均秩次) | PT ( $s, \bar{x} \pm s$ ) | APTT ( $s, \bar{x} \pm s$ ) | INR (平均秩次) | 入院时 NIHSS 评分<br>(平均秩次) |
|--------|----|----------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------|------------------------|
| HT 组   | 69 | 6(8.7)         | 44.33                 | 2.42 ± 0.73                         | 54.59                      | 12.96 ± 2.63              | 25.29 ± 2.90                | 60.09      | 74.86                  |
| 非 HT 组 | 51 | 3(5.9)         | 36.60                 | 2.82 ± 0.65 <sup>a</sup>            | 68.05 <sup>a</sup>         | 12.43 ± 2.19              | 25.41 ± 3.07                | 61.06      | 41.08 <sup>a</sup>     |

a:  $P < 0.05$ , 与 HT 组比较(120 例患者中 38 例未行血糖检查,其中 17 例发生 HT; 23 例未行血脂检查,其中 10 例发生 HT; 19 例未行尿常规检查,其中 7 例发生 HT)

3.1.4 血糖水平与 HT Seok 等<sup>[7]</sup>发现高血糖导致超氧化物形成与出血性转化密切相关。但 Kerenyi 等<sup>[8]</sup>发现,糖尿病史才是 HT 的危险因素之一,与发病时血糖水平无关。本研究发现,合并糖尿病史组 HT 发生率高于无糖尿病史组。但未见 HT 随血糖水平升高而增加,可能与样本量较少有关。在临床工作中,对合并糖尿病史者,应避免高血糖使病情恶化,并适时复查 CT 或 MRI 除外 HT 的发生。

3.1.5 血 LDL-c、TC 水平与 HT 血脂与出血性转化的相关性目前仍存在争议。Marco 等<sup>[9]</sup>认为 LDL-c 与 HT 呈负相关;但 Paciaroni 等<sup>[10]</sup>指出血脂与 HT 无明显相关性。本研究表明,LDL-c 水平对 HT 有影响,HT 组中 LDL-c 水平更低。因此,临床上强调降低血脂水平预防卒中复发的同时,应避免过低致 HT 的发生。

3.1.6 尿蛋白阳性与 HT Rodriguez 等<sup>[11]</sup>研究表明微量蛋白尿是 HT 的独立预测指标。本研究显示,尿蛋白阳性为 HT 的影响因素之一。临床上应随访尿常规检查,早期发现并针对性降低尿蛋白,从而减少 HT 发生。

3.1.7 入院时 NIHSS 评分与 HT 入院时 NIHSS 评分与 HT 呈正相关,神经功能缺损程度越高,HT 发生率越高<sup>[12]</sup>。本研究发现,入院时 NIHSS 评分显著影响 HT,NIHSS 评分与 HT 呈正相关。因此,临床上评估初始 NIHSS 评分,对判断预后极其重要。

3.1.8 冠心病与 HT 本研究发现,合并冠心病组 HT 发生率显著高于无冠心病组。因此,临床工作中,对于合并冠心病的缺血性卒中患者,在积极治疗冠心病和缺血性卒中的同时,也应适时复查 CT 或 MRI,以防 HT 的发生。

3.1.9 血小板计数与 HT Prodan 等<sup>[13]</sup>研究发现,血小板数目的减少将导致脑梗死患者出血性转化风险升高。本研究结果显示,血小板计数在 HT 组与非 HT 组之间有统计学差异,HT 组中血小板计数低。在临床工作中,应随访血常规,可作为判断患者病情变化的指标之一。

3.1.10 其他因素 高敏 C 反应蛋白<sup>[14]</sup>、基质金属蛋白酶-9<sup>[15]</sup>、脑淀粉样血管病<sup>[16]</sup>、血总胆固醇<sup>[17]</sup>等,与 HT 亦有相关性。

### 3.2 两组临床转归比较

本研究发现,HT 组出院时 NIHSS 评分较入院时下降不明显,临床转归较非 HT 组差。HT 对脑梗死患者可产生进一步影响,形成恶性循环,严重影响临床转归。

综上所述,大面积脑梗死、未予以预防性抗血小板及抗凝治疗、合并糖尿病史、冠心病史、高血压、蛋白尿、低 LDL-c 水平、低血小板计数、高 NIHSS 评分者,HT 发生率高,预后差。

### 参考文献:

[1] 王虹虹,曾红. 脑血栓的诊治[J]. 中国临床医生, 2011, 39(6):

13-16.  
[2] Terruso V, D'Amelio M, Di-Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. Neuroepidemiology, 2009, 33(3): 261-265.  
[3] Ward S A, Demos L, Workman B, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in the elderly: current status and future directions[J]. Drugs Aging, 2012, 29(4): 251-258.  
[4] Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 16(3): 183-190.  
[5] Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, et al. Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice[J]. Stroke, 2011, 42(4): 1116-1121.  
[6] Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(10): 938-948.  
[7] Won S J, Tang X N, Suh S W, et al. Hyperglycemia promotes tissue plasminogen activator-induced hemorrhage by increasing superoxide production[J]. Ann Neurol, 2011, 70(4): 583-590.  
[8] Kerenyi L, Kardos J, Szasz J, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(11): 1251-1255.  
[9] D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(3): 234-238.  
[10] Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study [J]. Stroke, 2008, 39(8): 2249-2256.  
[11] Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, et al. Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2006, 67(7): 1172-1177.  
[12] Bang O Y, Saver J L, Liebeskind D S, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2007, 68(10): 737-742.  
[13] Prodan C I, Stoner J A, Cowan L D, et al. Lower coated-platelet levels are associated with early hemorrhagic transformation in patients with non-lacunar brain infarction[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(6): 1185-1190.  
[14] Mendioroz M, Fernandez-Cadenas I, Alvarez-Sabin J, et al. Endogenous activated protein C predicts hemorrhagic transformation and mortality after tissue plasminogen activator treatment in stroke patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(2): 143-150.  
[15] 蒋国会,李鱼,李光勤. 抑制基质金属蛋白酶-9 对尿激酶溶栓出血性转化的干预效果[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(21): 1971, 1979.  
[16] Hernandez-Guillamon M, Mawhirt S, Fossati S, et al. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) degrades soluble vasculotropic amyloid-beta E22Q and L34V mutants, delaying their toxicity for human brain microvascular endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2010, 285(35): 27144-27158.  
[17] Kim B J, Lee S H, Ryu W S, et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol increases hemorrhagic transformation in large artery atherothrombosis but not in cardioembolism [J]. Stroke, 2009, 40(5): 1627-1632.

(收稿:2012-06-11;修回:2012-07-25)

(编辑 王小寒)