

## 论著

文章编号:1000-5404(2014)19-2044-04

### 高同型半胱氨酸血症对阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效的影响

姚伯昕<sup>1</sup>, 黄银辉<sup>2</sup>, 陈雅芳<sup>1</sup>, 欧阳宛炯<sup>1</sup>, 蔡若蔚<sup>1</sup> (362000 福建 泉州, 福建医科大学附属第二医院神经内科<sup>1</sup>; 362000 福建 晋江, 福建省晋江市医院神经内科<sup>2</sup>)

**[摘要]** **目的** 探讨高同型半胱氨酸血症对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的影响。**方法** 连续收集符合阿替普酶静脉溶栓治疗条件的162例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。根据90 d时改良 Rankin 量表评分(mRS 评分), 将患者分为预后良好组(mRS 评分0~1分)和预后不良组(mRS 评分2~6分), 用单因素分析及多因素回归分析对两组患者危险因素进行比较。**结果** 根据 mRS 评分, 90 d 时预后良好 88 例。90 d 预后不良 74 例。预后良好组患者的年龄、溶栓前 NIHSS 评分、血糖、INR 及溶栓后 2 h 收缩压、24 h 收缩压低于预后不良组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 糖尿病与高同型半胱氨酸血症的比例低于预后不良组( $P < 0.01$ ), 两组在其他方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic 分析显示糖尿病、溶栓前血糖、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓后 2 h 收缩压、溶栓后 24 h 收缩压、高同型半胱氨酸血症均是溶栓预后独立的影响因素。**结论** 高同型半胱氨酸血症会影响缺血性脑卒中患者的溶栓预后。

**[关键词]** 高同型半胱氨酸; 组织型纤溶酶原激活物; 缺血性脑卒中; 预后

**[中图分类号]** R589.3; R743.33; R977.6 **[文献标志码]** A

### Influence of hyperhomocystinemia on efficacy of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke: report of 162 cases

Yao Boxin<sup>1</sup>, Huang Yinhu<sup>2</sup>, Chen Yafang<sup>1</sup>, Ouyang Wanjiang<sup>1</sup>, Cai Ruowei<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian Province, 362000; <sup>2</sup>Department of Neurology, Jinjiang Hospital, Jinjiang, Fujian Province, 362000, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the effect hyperhomocystinemia on the efficacy of intravenous thrombolysis with alteplase in patients with acute ischemic stroke. **Methods** A total of 162 consecutive eligible patients with acute ischemic stroke hospitalized in our hospital from January 2010 to January 2013 were enrolled in this study. They were all treated with recombinant tissue plasminogen activator, alteplase. In 90 d after treatment, modified Rankin scale (mRS) was used to evaluate the patients, and according to the results, they were divided into favorable outcome group (defined as 0 to 1) and adverse outcome group (as 2 to 6). Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to determine the differences of clinical data between the 2 groups. **Results** According to the mRS score, there were 88 cases getting favorable outcome, while 74 cases adverse outcome, with the formers having younger age, lower NIHSS score before thrombolysis, lower blood glucose, lower international normalized ratio (INR), and lower systolic blood pressure (SBP) at the 2nd and 24th hours after thrombolysis ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The favorable outcome group also had less patients suffering from hyperhomocystinemia and diabetes than the adverse outcome group ( $P < 0.01$ ). But there was no significant difference in other indexes between the 2 groups ( $P > 0.05$ ). Multivariate logistic analysis revealed that diabetes, blood glucose before thrombolysis, NIHSS score before thrombolysis, SBP at the 2nd and 24th hours after thrombolysis and hyperhomocystinemia were independent risk factors for patients receiving alteplase treatment for intravenous thrombolysis. **Conclusion** Hyperhomocystinemia exerts effect on the prognosis of intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke.

**[Key words]** hyperhomocystinemia; tissue plasminogen activator; acute ischemic stroke; prognosis

Corresponding author: Yao Boxin, E-mail: bxyao123@163.com

**[通信作者]** 姚伯昕, E-mail: bxyao123@163.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140807.1554.002.html>(2014-08-07)

随着人口老龄化的发展,而缺血性卒中占整个卒中的80%,高致残率及高病死率给社会和家庭带来巨大的负担。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)——阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的安全性及有效性已得到公认,并被国内外最新缺血性卒中急性治疗指南推荐<sup>[1]</sup>。但并非每例患者都能从中获益,其有效性及长期预后受多种因素影响。

高同型半胱氨酸是近年来广受重视的心脑血管病独立危险因素,其在血管动脉粥样硬化病变的发生发展中的作用已逐渐得到揭示,但其对阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中预后的影响方面的研究却罕见报道。我院自2010年开始应用rt-PA静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中,现对2010年1月至2013年1月的病例进行总结,旨在探讨高同型半胱氨酸血症对阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2010年1月至2013年1月入住我院急性缺血性脑卒中的患者,rt-PA静脉溶栓的适应证及禁忌证综合采用2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南制定的标准<sup>[2]</sup>:①适应证:年龄18~80岁;发病4.5h以内;脑功能损害的体征持续存在超过1h,且比较严重;脑CT已排除颅内出血,且无早期大面积缺血性脑卒中影像学改变;患者或家属签署知情同意书。②禁忌证:既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血;近3个月有头颅外伤史;近3周内有胃肠或泌尿系统出血;近2周内进行过大的外科手术;近1周内有不稳定部位动脉穿刺;近3个月内有缺血性脑卒中或心肌梗死史,但不包括陈旧小腔隙梗死而未遗留神经功能体征;严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者;体检发现有活动性出血或外伤(如骨折)的证据;已口服抗凝药,且国际标准化(凝血酶原时间)比值(INR)>1.5;48h内接受过肝素治疗(活化部分凝血酶时间超出正常范

围);血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ ,血糖 $<2.7 \text{ mmol/L}$ ;血压:收缩压 $>180 \text{ mmHg}$ ,或舒张压 $>100 \text{ mmHg}$ ;妊娠;不合作。

### 1.2 实施方法

对于入选病例给予rt-PA总量为0.9 mg/kg,最大剂量为90 mg;总量10%静脉团注1 min,紧接着团注后,rt-PA总量90%静脉泵注60 min。如临床怀疑颅内出血(例如神经功能恶化、新出现头痛、急性高血压、恶心或呕吐),停止rt-PA输注;立即对任何神经功能恶化患者进行急诊CT扫描。

### 1.3 疗效指标

疗效观察为治疗90d后改良Rankin量表(modified rankin scale, mRS)评分情况(mRS 0~1分为预后良好组,2~6分包括死亡者为预后不良)<sup>[3]</sup>。

### 1.4 预后相关因素

除高同型半胱氨酸血症( $>15 \text{ mmol/L}$ )外,选取可能影响静脉溶栓预后的因素,包括患者一般情况:年龄、性别、血管危险因素吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、既往卒中短暂性脑缺血发作(TIA)病史、心房纤颤等,缺血性脑血管病特征:发病到给药时间、溶栓前NIHSS评分、溶栓前后血压及溶栓前凝血功能及血糖、血脂、白细胞、血小板等。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法检验;多因素分析采用二元Logistic回归分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共收集162例溶栓患者,溶栓后颅内出血18例,其中15例为症状性颅内出血。90d时共死亡10例。根据mRS评分,90d时预后良好88例。90d预后不良74例。

### 2.2 预后良好组与预后不良组临床资料比较

预后良好组患者的年龄、溶栓前NIHSS评分、血糖、INR及溶栓后2h收缩压、24h收缩压低于预后不良组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),糖尿病与高同型半胱氨酸血症的比例低于预后不良组( $P < 0.01$ ),两组在其他方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

表1 预后良好组与预后不良组患者的临床资料比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	房颤[例(%)]	高血压病[例(%)]	糖尿病[例(%)]	既往TIA或卒中史[例(%)]	高脂血症[例(%)]	吸烟[例(%)]
预后良好组	63.0 ± 13.64	40/48	24(27.27)	58(65.91)	8(9.09)	6(6.82)	27(30.68)	16(18.18)
预后不良组	69.2 ± 10.18	39/35	29(39.19)	53(71.62)	21(28.38)	6(8.11)	18(24.32)	11(14.86)
P值	0.002	0.358	0.107	0.435	0.001	0.755	0.368	0.573
组别	高同型半胱氨酸血症[例(%)]	溶栓前NIHSS评分(分)	起病到治疗时(OTT, h)	溶栓前舒张压(mmHg)	溶栓前收缩压(mmHg)	溶栓前低密度脂蛋白(mmol/L)	溶栓前总胆固醇(mmol/L)	
预后良好组	8(9.09)	12.06 ± 5.08	2.51 ± 1.06	87.06 ± 11.39	147.85 ± 21.15	3.40 ± 1.49	5.13 ± 1.54	
预后不良组	21(28.38)	16.18 ± 5.00	2.89 ± 1.23	88.66 ± 10.68	149.31 ± 20.34	3.18 ± 0.77	4.92 ± 0.92	
P值	0.001	0.000	0.039	0.378	0.666	0.386	0.408	
组别	溶栓前血糖(mmol/L)	溶栓前INR	溶栓后2h舒张压(mmHg)	溶栓后2h收缩压(mmHg)	溶栓后24h舒张压(mmHg)	溶栓后24h收缩压(mmHg)		
预后良好组	5.81 ± 1.71	1.11 ± 0.26	85.08 ± 12.05	140.86 ± 18.32	81.48 ± 10.46	137.52 ± 21.86		
预后不良组	6.72 ± 1.38	1.01 ± 0.13	87.58 ± 10.96	148.95 ± 18.87	82.83 ± 12.95	147.12 ± 17.37		
P值	0.002	0.023	0.182	0.007	0.480	0.005		

### 2.3 影响溶栓预后的因素分析

我们以表1中观测的指标为自变量,溶栓预后为因变量,做多因素 Logistic 模型,剔除无意义的自变量,筛选出影响溶栓预后的因素。经 Logistic 多因素回归分析,结果显示高同型半胱氨酸、溶栓前 NIHSS 评分、糖尿病、溶栓前血糖、溶栓后 2 h 及 24 h 收缩压与溶栓预后独立相关,是影响溶栓预后的因素(表 2)。

表 2 影响 rt-PA 溶栓预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	$\chi^2$ (Wald)	P	OR(95% CI)
溶栓前 NIHSS 评分	0.346	0.127	7.442	0.006	1.413 (1.102 ~ 1.812)
溶栓前血糖	0.360	0.126	8.221	0.004	1.434(1.121 ~ 1.834)
糖尿病	1.965	0.886	4.920	0.027	7.132(1.257 ~ 40.466)
高同型半胱氨酸血症	0.174	0.059	8.613	0.003	1.190 (1.059 ~ 1.336)
溶栓后 2 h 收缩压	0.250	0.098	6.584	0.010	1.284(1.061 ~ 1.555)
溶栓后 24 h 收缩压	0.227	0.095	5.630	0.018	1.254(1.040 ~ 1.512)

### 3 讨论

高同型半胱氨酸血症作为心脑血管疾病的独立危险因素已为多个临床试验所证实<sup>[4-6]</sup>,Wald 等<sup>[8]</sup>通过荟萃分析认为基因研究及前瞻研究通过不同途径均证实了高同型半胱氨酸血症与缺血性心脑血管疾病的相关性,而通过降低血浆同型半胱氨酸水平可降低缺血性心脑血管疾病风险<sup>[6-8]</sup>,其中降低血浆同型半胱氨酸浓度 3  $\mu\text{mol/L}$  可降低 24% 的脑卒中风险<sup>[8]</sup>, Gudrun 等<sup>[9]</sup>研究发现高同型半胱氨酸血症患者是再发梗塞的独立危险因素,证明高同型半胱氨酸对脑卒中预后亦有影响。rt-PA 静脉溶栓作为治疗急性缺血性脑卒中的安全性和有效性已得到公认,并被多国指南推荐。然而,有关高同型半胱氨酸血症对静脉内溶栓疗效影响的研究却少见报道。

本研究发现高同型半胱氨酸血症患者溶栓后 90 d 预后较差,同溶栓前 NIHSS 评分、糖尿病、溶栓前血糖、溶栓后 2 h 及 24 h 收缩压等一样与溶栓预后独立相关,是影响溶栓预后的因素。国内外关于同型半胱氨酸与溶栓预后的研究罕见:Ribo 等<sup>[10]</sup>在 1 项关于 rt-PA 溶栓后出血转化的研究中认为高同型半胱氨酸血症与溶栓后出血转化无关,但未就高同型半胱氨酸血症对溶栓患者的整体预后作出评价;Keles 等<sup>[11]</sup>在对 1 组 61 例首次发生的 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究中,通过观察溶栓后心肌梗死相关动脉的开放及血流情况,发现血浆同型半胱氨酸水平与溶栓后心肌梗死动脉的开放与血流呈负相关。本研究因为技术条件因素未对患者溶栓前后的脑血流情况进行评价,限制了对这方面的深入研究。

根据国内外的相关文献报道,我们考虑血浆高同型半胱氨酸血症造成静脉溶栓预后不良可能与以下因素相关:①高同型半胱氨酸血症对脑血管长期影响,造成血管基础差。McCully 等<sup>[4]</sup>通过尸检发现高同型半

胱氨酸血症为动脉粥样硬化的独立危险因素,高同型半胱氨酸血症所致内皮功能障碍及氧化应激压力增大可能是动脉粥样硬化的始发因素之一<sup>[12-13]</sup>,且血浆同型半胱氨酸可促进血管壁平滑肌细胞增生<sup>[14]</sup>,正是因为高同型半胱氨酸血症患者血管基础差,可能导致溶栓效果差及易再发梗死从而严重影响其远期预后。②同型半胱氨酸对纤溶系统的影响。rt-PA 可将纤溶酶原转化为纤溶酶,从而溶解富含纤维蛋白的血栓。近期的血管生物学研究发现,rt-PA 通过与血管内皮细胞上的受体膜联蛋白 A2 相互作用可产生额外的生物效应<sup>[15]</sup>。膜联蛋白 A2 是血管内皮细胞上的重要受体,可同时结合纤溶酶原及 rt-PA,三者形成复合体,从而大大增加 rt-PA 的活性,据相关研究,与同等浓度的 rt-PA 相比,其纤溶活性增加了 60 倍之多<sup>[16-17]</sup>;而血浆同型半胱氨酸可与 rt-PA 竞争膜联蛋白 A2 上的相同位点,阻碍 rt-PA 与膜联蛋白 A2 及纤溶蛋白原形成复合体<sup>[18]</sup>,从而降低纤溶活性。Jacomino 等<sup>[19]</sup>证实高同型半胱氨酸可逆转急性早幼粒细胞白血病中因膜联蛋白 A2 过度表达所致的纤溶亢进。高同型半胱氨酸血症通过抑制 rt-PA 的作用可直接影响溶栓效果。另外,在 Kristensen 等<sup>[20]</sup>对 80 例首次缺血性脑卒中患者及 41 例健康人进行的对照研究中,发现高同型半胱氨酸增加年轻人缺血性脑卒中的风险,这种风险增加部分与同型半胱氨酸与纤溶系统的相互作用相关。

本研究虽然提示高同型半胱氨酸血症为静脉溶栓预后不佳的危险因素,但因样本量较小,且为回顾性研究,未能对溶栓前后血管开放情况进行评价,高同型半胱氨酸血症影响溶栓效果具体作用机制并不明确,在静脉溶栓后及早行高同型半胱氨酸血症的干预是否能改善溶栓预后亦不明确,这些将是进一步研究的方向,尚需随机对照研究进一步证实。

### 参考文献:

- [1] Huang Y H, Zhuo S T, Chen Y F, et al. Factors influencing clinical outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126 (24): 4685 - 4690.
- [2] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146 - 153.
- [3] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (13): 1317 - 1329.
- [4] McCully KS. Atherosclerosis, serum cholesterol and the homocysteine theory: a study of 194 consecutive autopsies [J]. Am J Med Sci, 1990, 299(4): 217 - 221.
- [5] Mei W, Rong Y, Jinming L, et al. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(2): 208 - 215.
- [6] Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocys-

teine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(18): 1622 - 1631.

[7] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J M, Bowman L, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial[J]. JAMA, 2010, 303(24): 2486 - 2494.

[8] Wald D S, Law M, Morris J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202.

[9] Gudrun B, Thomas B, Hanne C, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. Stroke. 2003;34: 1258 - 1261.

[10] Ribo M, Montaner J, Molina C A, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator[J]. Stroke, 2004, 35(9): 2123 - 2127.

[11] Keles T, Yeter E, Durmaz T, et al. Relation of homocysteine levels with patency and flow rate of infarct-related artery in patients receiving fibrinolytic therapy[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2010, 10(5): 410 - 415.

[12] Kim O J, Hong S H, Oh S H, et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2393 - 2402.

[13] Kietadisorn R, Kietelaer BL, Schmidt HH, et al. Role of tetrahydrobiopterin (BH4) in hyperhomocysteinemia-induced endothelial dysfunction: new indication for this orphan-drug? [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab 2011, 300(6): E1176 - E1178.

[14] Zou C G, Banerjee R. Homocysteine and redox signaling[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(5/6): 547 - 559.

[15] Wang X, Rosell A, Lo E H. Targeting extracellular matrix proteolysis for hemorrhagic complications of tPA stroke therapy[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2008, 7(3): 235 - 242.

[16] Kim J, Hajjar K A. Annexin II: a plasminogen-plasminogen activator co-receptor[J]. Front Biosci, 2002, 7: d341 - d348.

[17] Fan X, Yu Z, Liu J, et al. Annexin A2: a tissue plasminogen activator amplifier for thrombolytic stroke therapy[J]. Stroke, 2010, 41(10 Suppl): S54 - S58.

[18] Hajjar K A, Jacovina A T, Chacko J. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II [J]. J Biol Chem, 1994, 269(33): 21191 - 21197.

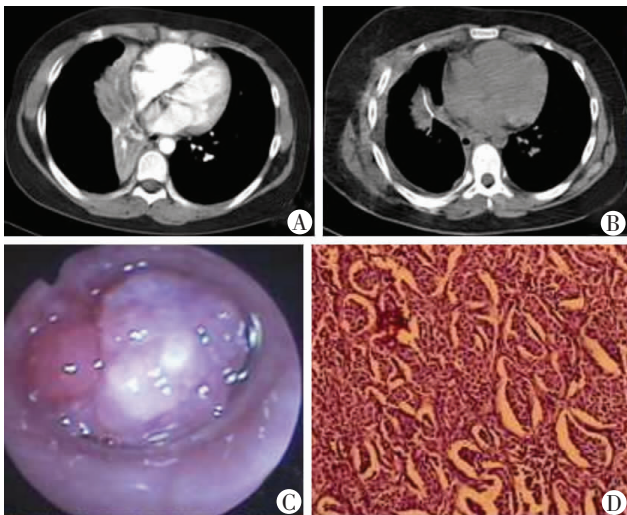
[19] Jacomo R H, Santana-Lemos B A, Lima A S, et al. Methionine-induced hyperhomocysteinemia reverts fibrinolytic pathway activation in a murine model of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2012, 120(1): 207 - 213.

[20] Kristensen B, Malm J, Nilsson T K, et al. Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke[J]. Stroke, 1999, 30(5): 974 - 980.

(收稿:2014-04-23;修回:2014-07-11)

(编辑 王小寒)

(上接 2043 页)



A:术前;B:术后;C:纤支镜见右中间支气管完全堵塞;D:肺类癌组织病理学变化 (×40)

图1 肺类癌手术前后 CT 表现、纤支镜观察与病理观察

## 2 讨论

原发性肺类癌是起源于支气管肺黏膜及黏膜下的神经内分泌细胞的肿瘤,文献[1]报道原发性肺类癌占肺部原发肿瘤的1%~2%。组织学上将类癌分为典型类癌和非典型类癌,其中典型类癌占80%~90%。在诊断方面,该类肿瘤的影像学特征不典型,需与肺结核等疾病相鉴别。肺类癌是低到中度恶性的神经内分泌肿瘤,典型的神经内分泌肿瘤的病理形态学特点

伴CK阳性,CGA、SYN、CD56不同程度的表达以及Ki-67指数的高低是与腺癌、小细胞肺癌等鉴别诊断的要点<sup>[2]</sup>。类癌的自然病程较长,典型类癌术后5年生存率达95%~100%。鉴于较好的疗效和预后,积极争取手术是适宜的临床决策<sup>[3]</sup>。

该患者13岁,以咳嗽、咳痰起病,有潮热等结核相关症状,胸部CT示肺门淋巴结有钙化。外院2次纤支镜检查提示右支气管新生物,但并未活检寻求病理学证据。鉴于重庆地区较高的结核发病率,结合患者年龄、临床症状、影像学表现、纤支镜所见等因素,外院考虑支气管结核可能性大,给予了诊断性抗结核治疗,但未及时复查观察治疗效果,导致误诊误治。为此,我们建议:由于目前恶性肿瘤尤其是肺癌年轻化趋势愈发明显,对于支气管或肺部新生物,获取病理学证据是进一步诊断和治疗的重要基石;在进行诊断性治疗的过程中,及时督促患者复查,观察治疗效果以调整治疗方案,优化治疗决策,对于减少误诊、误治率至关重要。

## 参考文献:

[1] Chen L C, Travis W D, Krug L M. Pulmonary neuroendocrine tumors: What (little) do we know? [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2006, 4(6): 623 - 630.

[2] 朱蕾, 申屠阳, 张杰, 等. 肺类癌的病理特质与临床决策[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(5): 246 - 251.

[3] Yao J C, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063 - 3072.

(收稿:2014-06-17;修回:2014-09-02)

(编辑 邓强庭)