

文章编号:1003-2754(2019)09-0810-05

急性脑梗死患者静脉溶栓前急诊生化与溶栓后早期转归及预后的关系

王红霞, 胡洪涛, 姜明, 闫立荣

摘要: **目的** 探讨溶栓前急诊生化指标与急性脑梗死患者溶栓治疗后早期转归与预后的关系。**方法** 2014年6月~2019年5月于北京积水潭医院经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者共计67例。记录患者溶栓前NIHSS评分及溶栓后24h NIHSS评分,以二者差值(Δ NIHSS)评估早期转归;其中 Δ NIHSS ≥ 4 分为显效组,1~3分为有效组、 ≤ 0 分为无效组;溶栓后7d以改良Rankin评分(mRS)记录早期预后;其中mRS评分 ≤ 2 分为预后良好组,3~4分为预后一般组,5~6分为预后差组。比较上述各组间溶栓前急诊生化指标差异。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验进行两样本间比较。**结果** (1)比较溶栓后24h转归显效组($n=10$)与无效组($n=30$),有统计学差异的生化指标有:T-Bil(14.28 ± 4.77 mmol/L vs 11.22 ± 3.86 mmol/L, $P=0.048$)、血糖(6.82 ± 1.18 mmol/L vs 8.99 ± 4.31 mmol/L, $P=0.017$)。比较溶栓后24h转归有效组($n=27$)与无效组($n=30$),有统计学差异的生化指标有:T-Bil(14.89 ± 5.88 mmol/L vs 11.22 ± 3.86 mmol/L, $P=0.007$)、D-Bil(4.63 ± 1.89 mmol/L vs 3.62 ± 1.22 mmol/L, $P=0.019$)、血糖(6.86 ± 1.50 mmol/L vs 8.99 ± 4.31 mmol/L, $P=0.016$)。(2)比较溶栓后7d各预后组间溶栓前的生化指标,其中预后良好组($n=56$)与预后差组($n=9$)两组间溶栓前尿酸水平存在统计学差异(397 ± 96.62 mmol/L vs 344.33 ± 59.46 mmol/L, $P=0.041$)。**结论** 溶栓前较高水平的胆红素、较低水平的血糖与溶栓后24h早期转归更好相关,而溶栓前较高水平的尿酸与溶栓后7d更好预后相关。

关键词: 急性脑梗死; 静脉溶栓; 急诊生化; 早期转归; 早期预后

中图分类号:R743.3 文献标识码:A

The relationship between emergency biochemical indicators before intravenous thrombolysis and early clinical improvement and prognosis after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke WANG Hongxia, HU Hongtao, JIANG Ming, et al. (Department of Neurology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100096, China)

Abstract: **Objective** To discuss the relationship between emergency biochemical indicators before intravenous thrombolysis and the early clinical improvement and prognosis after intravenous thrombolysis of acute ischemic stroke. **Methods** From June 2014 to May 2019, 67 patients with acute ischemic stroke were treated by intravenous thrombolysis with alteplase in Beijing Jishuitan Hospital. The NIHSS score before thrombolysis and 24 hours after thrombolysis were recorded, and the early clinical improvement was assessed by the difference between them (Δ NIHSS). Δ NIHSS ≥ 4 was divided into excellent group, 1-3 into effective group and ≤ 0 into ineffective group. Early prognosis was recorded by Modified Rankin score (mRS) on 7 days after thrombolysis; mRS score (≤ 2) was divided into good prognosis group and 3-4 into general prognosis group and 5-6 into poor prognosis group. To compare the differences of biochemical indicators before thrombolysis among the above groups. The measurement data were expressed as mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm SD$). Independent sample t test was used to compare the two samples. **Results** 1. Compare the emergency biochemical indicators between the excellent group ($n=10$) and the ineffective group ($n=30$) at 24 hours after thrombolysis, the indicators which have significant difference include: T-Bil (14.28 ± 4.77 mmol/L VS 11.22 ± 3.86 mmol/L, $P=0.048$), blood glucose (6.82 ± 1.18 mmol/L VS 8.99 ± 4.31 mmol/L, $P=0.017$). Compare the emergency biochemical indicators between the effective group ($n=27$) and the ineffective group ($n=30$) after thrombolysis 24 hours, the indicators which have significant difference include: T-Bil (14.89 ± 5.88 mmol/L VS 11.22 ± 3.86 mmol/L, $P=0.007$), D-Bil (4.63 ± 1.89 mmol/L VS 3.62 ± 1.22 mmol/L, $P=0.019$), blood glucose (6.86 ± 1.50 mmol/L VS 8.99 ± 4.31 mmol/L, $P=0.016$). 2. Compare the three different prognosis group at 7 days after thrombolysis. There was significant difference in uric acid level before thrombolysis between the good prognosis group ($n=56$) and the poor prognosis group ($n=9$) (397 ± 96.62 mmol/L VS 344.33 ± 59.46 mmol/L, $P=0.041$). **Conclusion** Higher level of bilirubin and lower level of blood glucose before thrombolysis were correlated with the better early clinical improvement at 24 hours after thrombolysis, while higher level of uric acid before thrombolysis were correlated with better prognosis at 7 days after thrombolysis.

Key words: Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Emergency biochemical indicators; Early clinical improvement; Early prognosis

急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型,占全部脑卒中的60%~80%^[1]。众所周知,脑卒中具有高发病率、高致残率、高死亡率以及高复发率。因此,对于缺血性脑卒中的治疗应强调早诊断、早治

收稿日期:2019-07-19;修订日期:2019-08-20

作者单位:(北京积水潭医院神经内科,北京100096)

通讯作者:胡洪涛,E-mail:hhtsd@163.com

疗。目前国际上公认的有循证医学证据的缺血性脑卒中最有效的急性期治疗方法是静脉溶栓治疗^[2]。但静脉溶栓除了有溶栓后脑水肿、出血转化、血管再闭塞等并发症外,临床预后也各有不同,故关于静脉溶栓后转归及预后的影响因素的探讨对临床价值很大。目前公认的影响溶栓预后的指标包括年龄、溶栓前NIHSS评分及血糖等^[3]。对于急性脑梗死静脉溶栓患者溶栓前都会进行急诊生化检查,本研究中,旨在利用临床易获得的化验指标,探讨其与静脉溶栓后早期转归、预后的关系,以期为临床更好进行溶栓治疗、评估溶栓风险及预后提供更多依据。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象 2014年6月~2019年5月于北京积水潭医院就诊的经重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant Tissue Plasminogen Activator, rt-PA)即阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者,患者需有完整的溶栓前急诊生化指标,及溶栓后病历资料,共计67例患者入组。

1.2 资料收集 所有入组患者均记录详细一般资料:如性别、年龄、溶栓时间、溶栓前血压、既往史(高血压病、糖尿病、冠心病、房颤、陈旧脑梗死、抗血小板及他汀药物应用史)、个人史(吸烟饮酒史);溶栓前急诊生化指标,包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GGT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(T-Bil)、直接胆红素(D-Bil)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血糖(Glu)、总胆固醇(Chol)、甘油三酯(Trig)。

1.3 早期转归及早期预后评估 使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估溶栓前后神经功能情况。记录患者溶栓前NIHSS评分及溶栓后24h NIHSS评分,以二者差值(Δ NIHSS)评估早期转归:其中 Δ NIHSS ≥ 4 分为显效组、1~3分为有效

组、 ≤ 0 分为无效组;溶栓7d以改良Rankin评分(mRS)记录早期预后:其中mRS评分 ≤ 2 分为预后良好组、3~4分为预后一般组、5~6分为预后差组。比较上述各组间溶栓前急诊生化指标差异。同时记录溶栓后不良事件发生情况,包括溶栓后出血转化及死亡患者资料。

1.4 统计方法 使用SPSS 19.0进行数据分析。计量资料符合正态分布的样本,使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验进行两样本间比较。

2 结果

2.1 一般情况 符合入组条件的共计67例患者,均于发病4.5h内,满足rt-PA静脉溶栓适应证,无禁忌证,签署知情同意书(急性脑梗死诊断标准及静脉rt-PA溶栓治疗入排标准参见中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010、2014、2018版)。其中女性17例(25.4%),男性50例(74.6%),年龄30~83岁,平均年龄(61.94 \pm 10.50)岁,溶栓平均时间(126.55 \pm 36.72)min。其中合并高血压病42例(62.7%)、糖尿病12例(17.9%)、冠心病8例(11.9%)、陈旧脑梗死13例(19.4%)、房颤1例(1.5%),吸烟40例(59.7%),饮酒32例(47.8%)。67例溶栓患者中,共有6例发生不良事件(9.0%),其中3例出现溶栓后出血转化,2例死亡,1例发生溶栓后出血转化并导致死亡。

2.2 溶栓有效性 记录患者溶栓前、溶栓后24h以及溶栓后7d的NIHSS评分,比较各组间NIHSS评分(见表1),可见溶栓后24h与溶栓前、溶栓后7d与溶栓前NIHSS评分均有统计学差异($P=0.000$ 、 $P=0.018$ 、 $P<0.05$),而溶栓后24h以及溶栓后7d NIHSS评分无统计学差异($P=0.535$ 、 $P>0.05$),说明溶栓治疗可有效降低急性脑梗死患者NIHSS评分,改善临床症状。

表1 溶栓前后NIHSS评分

	入院(溶栓前)	溶栓后24h	溶栓后7d
NIHSS评分($\bar{x} \pm s$)	5.99 \pm 4.45	4.35 \pm 4.56	3.87 \pm 7.91

2.3 溶栓前生化指标对溶栓后24h早期转归的影响 依据NIHSS改善情况(Δ NIHSS),分为显效

组(10例)、有效组(27例)、无效组(30例),比较各组间溶栓前生化指标(包括ALT、AST、GGT、ALB、T-

Bil、D-Bil、UA、BUN、Cr、Glu、Chol、Trig) 的差异, 结果如下:

2.3.1 显效组与无效组 经过检验后, 有统计学差异($P < 0.05$) 的生化指标包括溶栓前 T-Bil、血糖, 提示溶栓后 24 h 疗效显效组比无效组有更高 T-Bil、更低的血糖水平(见表 2)。

2.3.2 有效组与无效组 经过检验后, 有统计学差异($P < 0.05$) 的生化指标包括溶栓前 T-Bil、D-Bil、血糖, 提示溶栓后 24 h 疗效有效组比无效组有更高 T-Bil、D-Bil、更低的血糖水平(见表 3)。

2.3.3 显效组与有效组 上述所有生化指标

均无统计学差异(见表 4)。

2.3.4 溶栓前生化指标对溶栓后早期预后的影响 对所有溶栓患者于溶栓后 7 d 进行改良 Rankin 评分评估, 根据改良 mRS 评分, 分为预后良好组(56 例)、预后一般组(2 例)、预后差组(9 例), 比较各组间溶栓前急诊生化指标(包括 ALT、AST、GGT、ALB、T-Bil、D-Bil、UA、BUN、Cr、Glu、Chol、Trig) 的差异, 最终仅预后良好组与预后差组溶栓前尿酸水平具有统计学差异, 提示溶栓前更高的尿酸水平与溶栓早期良好预后相关(见表 5)。

表 2 显效组与无效组溶栓前生化指标比较

溶栓前生化指标($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	显效组($n = 10$)	无效组($n = 30$)	P 值
T-Bil	14.28 ± 4.77	11.22 ± 3.86	0.048 *
D-Bil	4.00 ± 1.16	3.62 ± 1.22	0.39
ALT	18.90 ± 9.16	21.40 ± 14.87	0.621
AST	18.00 ± 4.19	21.27 ± 10.78	0.359
ALB	43.67 ± 3.19	44.18 ± 2.87	0.64
GGT	32.40 ± 21.13	41.73 ± 47.58	0.554
UA	404.9 ± 80.55	409.93 ± 106.14	0.892
BUN	6.37 ± 1.25	6.15 ± 1.42	0.671
Cr	74.90 ± 15.53	81.53 ± 19.99	0.346
Glu	6.82 ± 1.18	8.99 ± 4.31	0.017 *
Chol	5.29 ± 1.04	5.09 ± 1.40	0.688
Trig	2.63 ± 1.82	2.24 ± 1.72	0.545

* P 值小于 0.05

表 3 有效组与无效组溶栓前生化指标比较

溶栓前生化指标($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	有效组($n = 27$)	无效组($n = 30$)	P 值
T-Bil	14.89 ± 5.88	11.22 ± 3.86	0.007 *
D-Bil	4.63 ± 1.89	3.62 ± 1.22	0.019 *
ALT	21.22 ± 13.99	21.40 ± 14.87	0.963
AST	20.70 ± 8.72	21.27 ± 10.78	0.83
ALB	44.72 ± 2.67	44.18 ± 2.87	0.465
GGT	35.04 ± 32.69	41.73 ± 47.58	0.543
UA	363.48 ± 78.54	409.93 ± 106.14	0.064
BUN	6.47 ± 2.38	6.15 ± 1.42	0.535
Cr	73.89 ± 16.53	81.53 ± 19.99	0.124
Glu	6.86 ± 1.50	8.99 ± 4.31	0.016 *
Chol	4.76 ± 1.01	5.09 ± 1.40	0.317
Trig	1.75 ± 0.89	2.24 ± 1.72	0.183

* P 值小于 0.05

表4 显效组与有效组溶栓前生化指标比较

溶栓前生化指标($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	有效组($n=27$)	无效组($n=30$)	P 值
T-Bil	14.28 ± 4.77	14.89 ± 5.88	0.771
D-Bil	4.00 ± 1.16	4.63 ± 1.89	0.336
ALT	18.90 ± 9.16	21.22 ± 13.99	0.63
AST	18.00 ± 4.19	20.70 ± 8.72	0.356
ALB	43.67 ± 3.19	44.72 ± 2.67	0.321
GGT	32.40 ± 21.13	35.04 ± 32.69	0.815
UA	404.90 ± 80.55	363.48 ± 78.54	0.166
BUN	6.37 ± 1.25	6.47 ± 2.38	0.897
Cr	74.90 ± 15.53	73.89 ± 16.53	0.868
Glu	6.82 ± 1.18	6.86 ± 1.50	0.941
Chol	5.29 ± 1.04	4.76 ± 1.01	0.173
Trig	2.63 ± 1.82	1.75 ± 0.89	0.169

表5 溶栓后7d预后良好组及预后差组溶栓前生化指标比较

溶栓前生化指标($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	预后良好组($n=56$)	预后差组($n=9$)	P 值
T-Bil	13.27 ± 5.11	13.42 ± 5.16	0.936
D-Bil	4.04 ± 1.50	4.54 ± 1.93	0.372
ALT	20.61 ± 13.56	21.33 ± 11.61	0.88
AST	20.27 ± 8.89	20.00 ± 6.04	0.931
ALB	44.39 ± 2.93	44.21 ± 2.38	0.866
GGT	38.89 ± 40.59	23.22 ± 12.49	0.257
UA	397.00 ± 96.62	344.33 ± 59.46	0.041*
BUN	6.35 ± 1.91	6.02 ± 1.43	0.63
Cr	78.73 ± 18.33	73.22 ± 14.56	0.395
Glu	7.86 ± 3.42	7.58 ± 2.09	0.809
Chol	4.99 ± 1.22	5.26 ± 1.10	0.535
Trig	2.16 ± 1.57	1.69 ± 0.77	0.377

* P 值小于 0.05

3 讨论

本研究中,将急性脑梗死溶栓后早期转归及预后以NIHSS评分改善及改良Rankin评分进行好中差分组,比较各组间溶栓前急诊生化指标差异,最终发现,溶栓前相对更高的胆红素、更低的血糖水平,与溶栓后24h早期良好转归相关;而溶栓前更高的尿酸水平与溶栓后早期(7d)良好预后相关。

3.1 胆红素与脑梗死及静脉溶栓 胆红素是血红蛋白降解后的代谢产物,以前被认为是人体内的代谢废物,但现在越来越多的研究证实其不只是体内的代谢产物,还是体内天然存在的抗氧化剂,具有抗氧化、抗炎及神经保护作用^[4],可减少氧化LDL产生,而后者与动脉粥样硬化形成明确相关。卒中发生后的早期脑损伤通常与氧化应激相关,胆红素

的上述生理机制使得其可预防卒中发生、降低卒中严重程度^[5]。在Wang的研究中,提示高胆红素水平与卒中后早期预后更好相关^[6]。而在国内李鹤婷的研究中^[7],进一步提示了高胆红素水平与溶栓治疗后早期预后更好相关,与本研究结果相符。

3.2 尿酸与脑梗死及静脉溶栓 本研究中发现,溶栓后早期良好预后的患者较预后差的患者具有更高的尿酸水平,提示高尿酸水平与溶栓后早期良好预后相关。众所周知,尿酸作为人体内嘌呤化合物的最终代谢产物,是人体内一种天然的抗氧化剂^[8],而氧化应激与急性脑梗死、动脉粥样硬化的发生关系密切。既往关于尿酸与急性脑梗死关系的研究较多,说明尿酸在急性脑梗死发生、发展的过程中发挥多种作用。近年来尿酸与rt-PA溶栓治疗的相

关研究也越来越得到重视,多项动物实验表明,尿酸可减少卒中发生时的脑损伤及改善缺血再灌注的结局^[9,10]。在国内外的多项研究当中,均发现血清内源性高尿酸水平较低尿酸水平溶栓后早期预后更佳,且溶栓后不良事件发生率并未增加^[7,11,12]。

3.3 血糖与脑梗死及静脉溶栓 糖尿病是传统公认的心脑血管常见危险因素,比起脑出血,糖尿病患者更易发生缺血性脑卒中^[13]。而脑梗死发生时,应激性血糖升高也十分常见。血糖升高一方面促进卒中的发生,一方面更直接影响卒中的预后。其导致卒中更差预后的机制很多,血浆中血糖的升高可加重脑缺血半暗带中线粒体的损伤、造成酸中毒,破坏血脑屏障,加重脑水肿,还可以刺激糖皮质激素分泌,后者可造成血管舒张异常,从而限制了血管的再通^[14~17]。在 Nazeaha 等的研究中,发现入院时基线血糖高与卒中更差预后及溶栓后症状性颅内出血相关^[18]。在 Maher 等的研究中^[19],将入院时基线血糖大于 7.7 mmol/L 定义为高血糖,结果发现高血糖与静脉溶栓后更低的血管再通率及临床更差预后相关,与本研究结果相符。

综上所述,本研究利用临床易获得的急诊生化指标,初步探讨其与静脉溶栓后早期转归、预后的关系,发现溶栓前相对更高的胆红素、更低的血糖水平,与溶栓后 24 h 早期良好转归相关;而溶栓前更高的尿酸水平与溶栓后早期(7 d)良好结局相关,这些结果与既往研究结果相符,提示对临床溶栓评估有一定意义和价值。但尿酸、胆红素与脑梗死预后的相关性目前尚无统一定论,亦有研究得出相反结果^[20,21],且本研究总体样本量较小,各组分配患者人数偏少,尤其对于溶栓后出血转化及死亡的化验指标比较无法客观进行,均需待临床资料的进一步积累及更大规模的临床研究以探索。

[参考文献]

[1] 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诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国临床医生. 2010,43(2):146-153.

[2] Kaste M. Stroke; advances in thrombolysis [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(1):2-4.

[3] 张心逸,王春娟,廖晓凌,等. 缺血性卒中静脉溶栓预后预测的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(12):1041-1047.

[4] Sandra P, Oh Y, Jeffrey L, et al. Association of serum Bilirubin with ischemic stroke outcomes [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(3): 147-152.

[5] Kimm H, Yun JE, Jo J, et al. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence; a prospective study in Korean

men and women [J]. *Stroke*, 2009, 40(11):3422-3427.

[6] Yan W, Shuping X, Shengying P, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12):9685-9693.

[7] 李鹤婷,徐艳红,杨嘉. rt-PA 静脉溶栓脑梗死患者治疗前血清胆红素尿酸水平与早期神经功能改善情况及预后的关系 [J]. *山东医药*, 2017, 57(27):43-45.

[8] Amaro S, Planas AM, Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke; a novel approach to neuroprotection [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8:259-270.

[9] Frank H, Sung-Chun T, Thiruma V, et al. Soluble neuroprotective antioxidant uric acid analogs ameliorate ischemic brain injury in mice [J]. *Neuro Mol Med*, 2007, 9(4):3115-323.

[10] Zhang B, Yang N, Lin SP, et al. Suitable concentrations of uric acid can reduce cell death in models of OGD and cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 37(5):1-9.

[11] 范琳,黄晶,吴正刚,等. 尿酸与缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓预后:前瞻性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(1):48-51.

[12] Nicola L, Halvor N, Titto T, et al. Serum uric acid; neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:114.

[13] Nyo Nyo T, Ganesan A, Sunil K, et al. Diabetes mellitus and stroke: a clinical update [J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(6):235-248.

[14] Clark ME, Payton JE, Pittiglio LI. Acute ischemic stroke and hyperglycemia. *Crit Care Nurs Q*, 2014, 37:182-187.

[15] Wainsztein NA, Pujol Lereis VA, Capparelli FJ, et al. Moderate control of hyperglycemia after acute stroke in the intensive care unit [J]. *Medicina (B Aires)*, 2014, 74:37-41.

[16] Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, et al. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in non-diabetic acute stroke patients with mild hyperglycemia [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20:150-154.

[17] Kaarisalo MM, Riih a I, Sivenius J, et al. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 69:293-298.

[18] Nazeaha H, Peter M, Paul B, et al. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans; a comprehensive systematic review [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2012, 74(2):230-240.

[19] Maher S, Ashfaq S, Andrel V, et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke; a multi-centre TCD study [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(7):1087-1092.

[20] 许悦. 脑梗死溶栓治疗患者不同浓度血清尿酸、胆红素与预后之间的相关性分析 [J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(24):3738-3739.

[21] 王卓. 血清尿酸水平与急性脑梗死 rt-PA 溶栓患者预后的相关性研究 [J]. *中国处方药*, 2018, 16(11):3-5.