短篇论著

文章编号:1000-5404(2013)23-2600-03

溶栓前血糖与rt-PA治疗急性缺血性脑卒中患者预后的关系

黄银辉[1],林友榆[1],姚 力[2],李明媚[3],卓识途[4],张碧月[4],李隽静[4],陈振杰[3],蔡若蔚[4] (362200 福建 泉州,福建省晋江市医院神经内科[1];710077 西安,中国西电集团医院神经内科[2];362400 福建 泉州,安溪县铭选医院神经内科[3];362000 福建 泉州,福建医科大学附属第二医院神经内科[4])

[摘要] **目的** 探讨溶栓前血糖与rt-PA治疗急性缺血性脑卒中患者预后的关系。**方法** 从2009年2月到2013年2月连续收集发病4.5 h内rt-PA静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者162例作为研究对象。采用改良的Rankin量表评价神经功能恢复状况。根据Rankin量表评分分为预后良好组(mRS评分0~1分)及预后不良组(mRS评分2~6分),并根据溶栓前血糖水平分为3组:血糖<7.8 mmol/L组(血糖正常组),7.8~11.1 mmol/L组(血糖偏高组),血糖>11.1 mmol/L组(高血糖组)。**结果** Logistic多因素回归分析显示溶栓前NIHSS评分、糖尿病、血糖,溶栓后2 h及24 h收缩压是影响溶栓预后的因素。血糖偏高组和高血糖组颅内出血发生率、症状性颅内出血发生率、病死率、预后不良发生率与血糖正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 溶栓前血糖是影响溶栓预后的独立因素,溶栓前血糖≥7.8 mmol/L的急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓预后较差。

[关键词] 重组组织型纤溶酶原激活剂;急性缺血性脑卒中;血糖;预后
[中图法分类号] R364.15; R589.1; R743.3 [文献标志码] A

卒中已成为我国人口死亡的首要原因,降低卒中尤其是缺血性脑卒中患者的病死率及病残率是我国目前面临的一大挑战[1]。1995年美国国立神经疾病与卒中研究所(NINDS)证实了重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinanttissue plasminogen activator,rt-PA)溶栓治疗能够有效减轻缺血性脑卒中患者的神经功能缺损症状[2]。2008年欧洲急性卒中协作研究(ECASSⅢ)将rt-PA溶栓的时间窗延长到3~4.5 h[3]。rt-PA静脉溶栓治疗发病4.5 h以内的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[4-5]。研究[6-7]认为溶栓前血糖是影响rt-PA治疗急性缺血性脑卒中患者预后的独立因素,溶栓前血糖高导致溶栓预后差;另有研究[8]认为溶栓前血糖并不是影响溶栓预后的因素。对于溶栓前血糖是否对rt-PA治疗急性缺血性脑卒中患者预后有影响尚存在争议,溶栓前血糖水平对溶栓预后影响是否存在界点尚无定论。本研究进行回顾性病例对照分析,探讨溶栓前血糖对溶栓预后的影响及溶栓前血糖水平与预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集2009年2月至2013年2月在福建医科大学附属第二医院、福建省晋江市医院、福建省安溪县铭选医院神经内科住院,急性缺血性脑卒中起病4.5 h以内给予静脉rt-PA溶栓治疗的162例患者作为研究对象。rt-PA静脉溶栓的适应证及禁忌证综合采用2007年美国成人缺血性卒中急性期处理指南、ECASSⅢ制定的标准及2010年中国脑血管病防治指南[5-6,9]。研究获医院伦理委员会批准。

1.1.1 入选标准 急性缺血性脑卒中患者;发病4.5 h以内;美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)≥4分;溶栓治疗开始时脑功能障碍持续存在超过30 min;经头颅CT已排除颅内出血;患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 在溶栓药物注射前极短时间内症状得到快速改善;头颅CT提示可见责任区低密度改变;并发癫痫发作;既往有颅内出血;3个月内有缺血性脑卒中或心肌梗死史;3个月内有头颅外伤史;起病前48 h应用肝素钠且APTT延长;血小板$<100\times10^9$/L,收缩压>185 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或舒张压>110 mmHg,血糖<2.7 mmol/L或>22.2 mmol/L;即使头颅CT扫描正常,但症状提示蛛网膜下腔出血;口服抗凝药治疗且国际标准化比值(INR)>1.5;3个月内有外科大手术史或严重外伤史;有增加出血风险的其他疾病。

1.2 方法

凡符合入选标准的病例,给予rt-PA总量0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg),其中10%在最初1 min内静脉推注,其余持续滴注60 min。收治的急性缺血性脑卒中患者均予以登记,并于每个月随访1次,共随访90 d。

收集急性缺血性脑卒中rt-PA静脉溶栓患者临床资料:年

[通信作者] 蔡若蔚,E-mail:251045413@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130726.1057.010.html(2013-07-26)

龄,性别,起病到溶栓治疗时间(OTT),血管的危险因素(高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等),心房颤动(房颤)人数,既往卒中、短暂性脑缺血发作(TIA),溶栓前血压、血糖、血脂,溶栓前使用的药物,溶栓后2 h及24 h血压,溶栓前NIHSS评分及90 d的改良的Rankin量表(mRS)评分,90 d的症状性颅内出血、颅内出血、预后良好、预后不良人数。在rt-PA静脉溶栓前、溶栓24 h后或者临床观察患者缺血性脑卒中症状恶化时进行头颅CT检查等,并完善超声和心脏彩超等相关检查。在这些检查结果的基础上明确急性缺血性脑卒中的发病机制并根据TOAST分型进行病因分型[10]。

溶栓预后通过脑卒中发病后第90天改良的mRS评分进行疗效评定:0~1分,溶栓预后良好(预后良好组);2~6分,溶栓预后不良[10](预后不良组)。根据溶栓前血糖水平将研究对象分为3组:血糖<7.8 mmol/L组(血糖正常组),7.8~11.1 mmol/L组(血糖偏高组),血糖>11.1 mmol/L组(高血糖组)。

安全性评定:记录溶栓后症状性颅内出血、颅内出血及90 d时病死率。颅内出血的发生及严重性根据欧洲急性卒中研究协会的标准[11]确定。症状性颅内出血是指溶栓后36 h引起NIHSS评分增加大于4分或死亡的颅内出血[3]。

1.3 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以计数和百分比表示。连续变量采用独立 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验。多因素分析采用多元Logistic回归分析。均采用双侧检验。

2 结果

2.1 一般情况

溶栓后颅内出血18例,其中15例为症状性颅内出血。90 d时共死亡10例。根据mRS评分,90 d时预后良好88例,预后不良74例。血糖正常组94例,血糖偏高组40例,高血糖组28例。

2.2 预后良好组与预后不良组临床资料比较

预后良好组的患者年龄较小、无糖尿病者、溶栓时间窗短、溶栓前NIHSS评分低、溶栓前血糖较低、溶栓后2 h及24 h收缩压较低的比例高($P<0.01$),两组在其他方面差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 影响溶栓预后的因素分析

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,可见溶栓前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。见表2。

2.4 正常血糖组、血糖偏高组、高血糖组间疗效及安全性的比较

血糖偏高组和高血糖组与血糖正常组比较,在疗效及安全性方面差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 预后良好组与预后不良组患者的临床资料比较

临床特征	预后良好组(88例)	预后不良组(74例)	P值
年龄(岁)	63.04±13.64	69.21±10.18	0.002
男/女(例)	40/48	39/35	0.358
血管危险因素[例(%)]			
房颤	24(27.27)	29(39.19)	0.107
高血压病	58(65.91)	53(71.62)	0.435
糖尿病	8(9.09)	21(28.38)	0.001
既往TIA或卒中	6(6.82)	6(8.11)	0.755
高脂血症	27(30.68)	18(24.32)	0.368
吸烟	16(18.18)	11(14.86)	0.573
溶栓前使用的药物[例(%)]			
调脂药	13(14.77)	8(10.81)	0.455
降糖药	5(5.68)	5(6.76)	0.777
抗血小板聚集药	5(5.68)	5(6.76)	0.777
缺血性卒中的特征			
溶栓前NIHSS评分(分)	12.06±5.08	16.18±5.00	0.000
起病到治疗时间(h)	2.51±1.06	2.89±1.23	0.039
溶栓前血压(mmHg)			
舒张压	87.06±11.39	88.66±10.68	0.378
收缩压	147.85±21.15	149.31±20.34	0.666
实验室数据			
溶栓前低密度脂蛋白(mmol/L)	3.40±1.49	3.18±0.77	0.386
溶栓前总胆固醇(mmol/L)	5.13±1.54	4.92±0.92	0.408
溶栓前血糖(mmol/L)	5.81±1.71	6.72±1.38	0.002
溶栓后2 h血压(mmHg)			
收缩压	140.86±18.32	148.95±18.87	0.007
舒张压	85.08±12.05	87.58±10.96	0.182
溶栓后24 h血压(mmHg)			
收缩压	137.52±21.86	147.12±17.37	0.005
舒张压	81.48±10.46	82.83±12.95	0.480

表2 影响rt-PA预后的多因素Logistic回归分析

变量	B	SE	χ^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)
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)

表3 血糖正常组、血糖偏高组、高血糖组间疗效及安全性的比较[例(%)]

组别	例数	颅内出血	症状性颅内出血	死亡	预后不良
血糖正常组	94	5(5.32)	3(3.19)	2(2.13)	34(36.17)
血糖偏高组	40	8(20.00)[a]	7(17.50)[a]	4(10.00)[a]	23(57.50)[a]
高血糖组	28	5(17.86)[a]	5(17.86)[a]	4(14.29)[a]	17(60.71)[a]

a:$P<0.05$,与血糖正常组比较

3 讨论

溶栓前血糖对rt-PA治疗急性缺血性脑卒中患者预后是否有影响及溶栓前血糖水平与溶栓预后是否存

在界点,目前国内外尚无定论,因此,探讨溶栓前血糖对溶栓预后的影响及溶栓前血糖水平与预后的关系的意义显得尤为重要。

本研究发现,溶栓前NIHSS评分、溶栓前血糖、糖尿病、溶栓后2 h及24 h收缩压是影响溶栓预后的因素,溶栓前血糖高使静脉溶栓的疗效及安全性明显降低,这与先前的研究[6-7,12]一致。Poppe等[6]在加拿大对1 098例rt-PA溶栓治疗的脑卒中患者进行的前瞻性、多中心研究(CASES),经多变量回归分析得出溶栓前血糖高与病死率、症状性颅内出血、90 d后预后不良有关系。Wahlgren等[7]通过对464个随机对照试验的6 483例急性缺血性脑卒中3 h静脉溶栓患者进行分析,发现溶栓前血糖水平越高,终点结局越差,3个月内病死率越高。

目前国内外对溶栓前血糖高的定义缺乏统一的标准[9,13],溶栓前血糖水平对溶栓预后影响是否存在界点仍没有定论。本研究综合多项研究[6-7,9,13],发现血糖偏高组和高血糖组与血糖正常组比较在疗效和安全性方面有显著差异,溶栓前血糖>7.8 mmol/L显著降低静脉溶栓治疗的疗效及安全性,这与国际上许多大型研究[13]一致。Alvarez-Sabin等[13]研究发现,无论受累血管是否获得再灌注,溶栓前血糖≥7.8 mmol/L都是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后3个月预后不良的唯一独立危险因素。2007年美国成人缺血性卒中早期治疗指南[9]指出:急性缺血性脑卒中患者溶栓前血糖≥7.8 mmol/L,提示预后不良。机制上考虑可能与血糖高能促进缺血半暗带区细胞死亡并使梗死区面积扩大作用有关。

本研究有许多局限:①样本取材的区域小,病例数较少。②是回顾性病例对照研究。③溶栓前血糖水平观察点相对少。

综上所述,我们可以在一定程度上了解溶栓预后的影响因素,溶栓前血糖是影响溶栓预后的因素,溶栓前血糖≥7.8 mmol/L的急性缺血性脑卒中患者rt-PA静脉溶栓预后较差。

参考文献:

[1] 黄银辉, 陈振杰, 蔡若蔚, 等. 影响重组组织型纤溶酶原激活剂治疗卒中患者临床预后的相关因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 541-545.

[2] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group [J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1510-1587.

[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] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, *et al*. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials[J]. Lancet, 2004, 363(9411): 768-774.

[5] 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]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.

[6] Poppe A Y, Majumdar S R, Jeerakathil T, *et al*. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 617-622.

[7] 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.

[8] 宋叶平, 李焰生. 影响阿替普酶静脉溶栓早期疗效的因素分析[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(10): 781-783.

[9] Adams H P Jr, del-Zoppo G, Aalberts M J, *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2007, 38(5): 1655-1711.

[10] Madden K P, Karanjia P N, Adams H P Jr, *et al*. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Neurology, 1995, 45(11): 1975-1979.

[11] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, *et al*. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study(ECASS)[J]. JAMA, 1995, 274(13): 1017-1025.

[12] Faivre A, Sagui E, Canini F, *et al*. Intravenous thrombolysis with rt-PA in stroke: experience of the French military hospital of Toulon from September 2003 to June 2009[J]. Rev Neurol (Paris), 2010, 166(11): 909-920.

[13] Alvarez-Sabin J, Molina C A, Montaner J, *et al*. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1235-1241.

(**收稿**:2013-06-03;**修回**:2013-07-16)

(编辑 王小寒)