

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.04.022

文章编号: 1005-8982(2016)04-0104-04

心房颤动对不同治疗时机下脑梗死患者静脉溶栓效果影响的研究

龙汉春¹, 彭国光², 陈映¹, 陈莹², 周长青², 万金城²

(1. 贵阳医学院附属兴义医院 神经内科, 贵州 兴义 562400;

2. 重庆医科大学附属第一医院 神经内科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨心房颤动对不同治疗时机下脑梗死患者静脉溶栓效果的影响,为其临床研究提供可参考依据。**方法** 共纳入 100 例确诊为发病时间 6 h 内的急性脑梗死患者作为研究对象,在知情同意原则下,根据发病时间分析 ≤ 3 h 组与 3~6 h 组,并根据是否合并有心房颤动分为房颤组与非房颤组,所有患者均给予尿激酶静脉溶栓治疗。随访 3 个月比较两组患者疗效。**结果** 100 例急性脑梗死患者中,44 例(44.0%)患者发病 ≤ 3 h,其中心房颤动患者 15 例,非心房颤动患者 29 例;56 例(56.0%)患者发病 3~6 h,其中心房颤动患者 20 例,非心房颤动患者 36 例。房颤对不同溶栓时机相同时间段患者神经功能的恢复无明显影响($P > 0.05$)。3~6 h 组房颤组患者溶栓后 24 h 内发生 PH 出血的比例明显高于非房颤组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访 3 个月后发现,房颤对不同溶栓时机患者 mRS 评分无明显影响($P > 0.05$)。**结论** 心房颤动对不同溶栓时机患者的疗效及神经功能恢复无影响,但增加了时间窗为 3~6 h 的脑梗死患者 PH 出血的风险。

关键词: 脑梗死;静脉溶栓;心房颤动

中图分类号: R743.33

文献标识码: B

Influence of atrial fibrillation on intravenous thrombolysis of acute ischemic stroke patients within different time window

Han-chun Long¹, Guo-guang Peng², Ying Chen¹, Ying Chen²,
Chang-qing Zhou², Jin-cheng Wan²

(1. Department of Neurology, Xingyi Hospital Affiliated to Guiyang Medical University, Xingyi, Guizhou 562400, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Abstract: Objective To assess the influence of atrial fibrillation on post-thrombolytic hemorrhagic transformation and functional prognosis in acute ischemic stroke patients within different time window. **Methods** 100 patients with acute posterior-circulation ischemic stroke (onset time within 6 h) were included. All patients were divided into ≤ 3 h group and 3~6 h group according to the onset time. All patients were also divided into atrial fibrillation group and non-atrial fibrillation group according to whether having atrial fibrillation. All patients were given urokinase intravenous thrombolysis treatment. The curative effect were compared followed up for 3 months. **Results** There were 44 (44.0%) patients with onset time within 3h, in which 15 patients with atrial fibrillation and 29 patients without atrial fibrillation. There were 56 (56.0%) patients with onset time 3~6 h, in which 20 patients with atrial fibrillation and 36 patients without atrial fibrillation. There were no effects of atrial fibrillation for the recovery of neural function ($P > 0.05$). The rate of PH bleeding occurred in patients with atrial fibrillation in 3~6 h group within 24 h was higher than that in patients without atrial fibrillation. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Followed up for

3 months, we found that There were no effects of atrial fibrillation for the mRS score ($P > 0.05$). **Conclusions** The presence of atrial fibrillation is not associated with the prognosis in thrombolytic patients. However, it enhanced the risk of parenchymal hematoma if patients were treated within the time window 3~6 h.

Keywords: cerebral infarction; intravenous thrombolysis; atrial fibrillation

医学上脑梗死是因脑部的血流被血栓阻断所造成,有可能产生永久性的损害。如果能够快速溶解血栓,就可能减少因血栓阻塞所引起的脑部损害程度^[1]。目前临床上静脉溶栓是治疗急性脑梗死的最有效的方法,但静脉溶栓有严格的时间窗,否则亦增加出血风险^[2]。而心房颤动可能增加静脉溶栓出血风险。在此背景下,本研究探讨心房颤动对不同治疗时机下脑梗死患者静脉溶栓效果的影响,为其临床研究提供可参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续收集 2012 年 1 月 -2015 年 8 月 100 例确诊为发病时间 6 h 内的急性脑梗死患者作为研究对象。其中,男性 61 例,女性 39 例,年龄 38 ~ 78 岁,平均(53.32 ± 3.22)岁。在知情同意原则下,根据发病时间分析 ≤ 3 h 组与 3 ~ 6 h 组,并根据是否合并有心房颤动分为房颤组与非房颤组。

纳入标准^[3]:发病 6 h 内;表现为不同程度言语不利、肢体无力或麻木症状,脑功能损害的体征持续存在超过 1 h,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 4 ~ 22 分;头颅 CT 已排除颅内出血,且无早期大面积脑梗死影像学改变;心房颤动标准:入院前诊断心房颤动或入院后心电图显示有心房颤动;患者或家属签署知情同意书。排除标准:既往有颅内出血,近 3 个月有头颅外伤史,近 3 周内胃肠或泌尿系统出血,近 2 周内进行过大的外科手术,近 1 周内有不妥压迫止血部位的动脉穿刺;血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$,血糖 < 2.7 mmol/L;血压:收缩压 > 180 mmHg 或舒张压 > 100 mmHg 等。

1.2 研究方法

入院后详细记录相关信息,测体重,行 NIHSS 评分,完善血细胞分析、凝血系列等相关化验及头颅 CT 检查。所有患者均给予尿激酶 100 ~ 150 万 IU 静脉滴注,用药期间及用药 24 h 内严密监护患者,出现严重头痛、高血压、恶心或呕吐,立即停用溶栓药物并行脑 CT 检查。

1.3 观察指标

于入院时及治疗后 24 h、7 d、14 d 采用 NIHSS

评分进行神经功能评价。溶栓后 24 h 内所有患者均复查头颅 CT 评估出血转化情况。出血分为:①梗死灶内或周围出现渗血(HI);②出血灶远离梗死灶或梗死灶周围脑实质出血并形成血肿(PH)。

疗效评价:显效:NIHSS 评分减少 90%以上,临床症状及体征基本消失,生活完全自理;好转:NIHSS 评分减少 18% ~ 90%,临床症状及体征明显缓解,生活基本自理;无效:NIHSS 评分减少 17%以下甚至恶化(包括死亡)。显效 + 好转 = 总有效率。

随访 3 月采用改良 Rankin 量表(mRS)评价患者神经功能,得分越低,神经功能恢复越好,得分 ≤ 2 分记录为神经功能良好。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料经检验为正态分布,且方差齐者采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料用百分数表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

100 例急性脑梗死患者中,44 例患者发病 ≤ 3 h,占 44.0%,其中心房颤动患者 15 例,非心房颤动患者 29 例;56 例患者发病 3 ~ 6 h,占 56.0%,其中心房颤动患者 20 例,非心房颤动患者 36 例。不同组患者之间一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 不同患者临床疗效比较

房颤对不同溶栓时机相同时间段患者神经功能的恢复无明显影响($P > 0.05$),所有患者均无死亡发生。(见表 1)。

2.3 不同患者出血转化情况比较

3 ~ 6 h 组房颤组患者溶栓后 24 h 内发生 PH 出血的比例明显高于非房颤组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);房颤对不同溶栓时机相同时间段出血转化无明显影响($P > 0.05$)。(见表 2)。

2.4 随访 3 个月不同患者 mRS 评分评价比较

随访 3 个月后发现,房颤对不同溶栓时机患者 mRS 评分无明显影响($P > 0.05$)。(见表 3)。

表 1 不同患者临床疗效比较 例(%)

组别	溶栓后 24 h		溶栓后 7 d		溶栓后 14 d	
	有效	无效	有效	无效	有效	无效
≤3 h 组 (n=44)						
房颤组 (n=15)	8(53.3)	7(46.7)	10(66.7)	5(33.3)	10(66.7)	5(33.3)
非房颤组 (n=29)	16(55.2)	13(44.8)	20(69.0)	9(31.0)	21(72.4)	8(27.6)
χ^2 值	0.01		0.02		0.16	
P 值	0.908		0.877		0.692	
3~6 h 组 (n=56)						
房颤组 (n=20)	11(55.0)	9(45.0)	12(60.0)	8(40.0)	13(65.0)	7(35.0)
非房颤组 (n=36)	16(44.4)	20(55.3)	22(61.1)	14(38.9)	24(66.7)	12(33.3)
χ^2 值	0.57		0.01		0.02	
P 值	0.449		0.935		0.900	

表 2 不同患者出血转化情况比较 例(%)

组别	溶栓过程中			溶栓后 24h		
	HI 出血	PH 出血	未出血	HI 出血	PH 出血	未出血
≤3 h 组 (n=44)						
房颤组 (n=15)	0(0.0)	1(6.7)	14(93.3)	2(13.3)	1(6.7)	12(80.0)
非房颤组 (n=29)	0(0.0)	0(0.0)	29(100.0)	3(10.3)	2(6.9)	24(82.8)
χ^2 值	1.39			0.24		
P 值	0.164			0.811		
3~6 h 组 (n=56)						
房颤组 (n=20)	0(0.0)	0(0.0)	20(100.0)	4(20.0)	8(40.0)	8(40.0)
非房颤组 (n=36)	0(50.0)	1(2.8)	35(97.2)	5(13.9)	3(8.3)	28(77.8)
χ^2 值	0.75			2.45		
P 值	0.456			0.01		

表 3 随访 3 月不同患者 mRS 评分评价比较

组别	mRS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	神经功能 恢复良好 例(%)
≤3 h 组 (n=44)		
房颤组 (n=15)	2.00±0.35	12(80.0)
非房颤组 (n=29)	2.03±0.23	25(86.2)
$\chi^2(t)$ 值	0.12	0.29
P 值	0.641	0.594
3~6 h 组 (n=56)		
房颤组 (n=20)	2.09±0.26	17(85.0)
非房颤组 (n=36)	2.05±0.39	31(86.1)
$\chi^2(t)$ 值	0.23	0.01
P 值	0.522	0.909

3 讨论

临床上由于多种因素的影响,急性脑梗死的发生率呈逐年上升趋势,同时由于其 10%的死亡率,

50%的致残率^[4],不仅严重影响日常生活和社会功能,甚至危及患者生命健康。研究已证实^[5],脑梗死是因脑部的血流被血栓阻断所造成,因此如何更好地快速疏通血管,以便减少因血管阻塞所引起的脑部损害程度成为临床研究重点。溶栓治疗目前被认为是对脑梗死最有效的药物治疗方式。脑梗死患者中只有不到 1/3 的患者可恢复到正常的功能。溶栓治疗则可增加约 15%获得良好预后的机会^[6]。但静脉溶栓时间窗较小,因此静脉溶栓有严格的时间限制。尿激酶是临床最常用溶栓药物,本研究根据尿激酶治疗脑梗死时间窗将患者分为 ≤3 h 组与 3~6 h 组。

心房颤动已被证实是脑梗死发生的常见原因,目前并未将心房颤动作为静脉溶栓的禁忌证。本研究亦发现,心房颤动对不同溶栓时机相同时间段患者神经功能的恢复无明显影响;随访 3 个月后发现,

心房颤动对不同溶栓时机患者 mRS 评分无明显影响。可见心房颤动对脑梗死患者静脉溶栓疗效无影响。目前临床上溶栓前服用抗血小板聚集及抗凝药物不是脑梗死患者静脉溶栓的禁忌证,本研究亦未排除该类患者。

出血转化是静脉溶栓患者最严重的并发症,静脉溶栓直接溶解血栓中的纤维蛋白,但静脉溶栓药物同时可影响机体凝血-抗凝系统,增加出血风险^[7]。出血转化是指在脑梗死基础上梗死灶渗血或其他部位出现实质血肿^[8]。本研究分析心房颤动对不同患者溶栓后出血转化的影响发现,3~6 h 组房颤组患者溶栓后 24 h 内发生 PH 出血的比例明显高于非房颤组患者。可见心房颤动可增加 3~6 h 行溶栓治疗患者 PH 出血的风险。娄一萍等^[9]对 rt-Pa 溶栓治疗脑梗死研究亦发现,心房颤动者出血转化率高,HI 型出血患者 55.7% 合并心房颤动,而 PH 型出血合并心房颤动比例达 66.7%;且心房颤动仅仅增加时间窗 >3.0 h 且 ≤4.5 h 溶栓患者的 PH 型出血风险,对 <3.0 h 组无影响。支持本研究结果。因此可以认为发病时间到静脉溶栓治疗时间越长,心房颤动发生 PH 出血的风险越大。其原因可能与心房颤动患者更容易出现严重低灌注有关^[10],而低灌注时间越长,对脑组织及血管的损失越大,溶栓后更容易发生缺血-再灌注损伤。有研究^[11]通过病理诊断证实,红细胞外渗是导致静脉溶栓后 HI 出血的主要机制;而 PH 出血的主要机制为缺血-再灌注损伤。杨继党等^[12]应用磁共振灌注成像对心房颤动患者与非心房颤动患者脑梗死后脑灌注研究发现,心房颤动患者发生严重低灌注(灌注达峰时间 >8 s)面积明显大于非心房颤动患者,差异有统计学意义(48 ml VS 29 ml, $P=0.02$)。目前临床上多模式影像学检查可以提供更多梗死灶组织病理生理情况,因此在临床实际过程中,对于时间窗为 3~6 h 的脑梗死患者,在条件允许的情况下,进一步完善多模式影像学检查,对指导之后的静脉溶栓治疗有积极的意义。

综上所述,本研究显示,在严格控制溶栓时间的基础上,心房颤动对不同溶栓时机患者的疗效及神经功能恢复无影响,但增加了时间窗为 3~6 h 的脑梗死患者 PH 出血的风险。因此在静脉溶栓前可根据实际情况尽可能完善多模式影像学检查。

参 考 文 献:

- [1] Prasad K, Dash D, Kumar A. Validation of the Hindi Version of National Institute of Health Stroke Scale [J]. *Neurol India*, 2012, 60(1): 40.
- [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.
- [3] 王贞,张万里,冯靓,等. 心房颤动与缺血性卒中静脉溶栓预后的相关性[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(11): 725-729.
- [4] 项正兵,张昆南,曹文锋,等. 80 岁以上老年脑梗死静脉溶栓病例报告 3 例并文献复习[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(9): 110-112.
- [5] Cates MJ, Paton JF, Smeeton NC, et al. Hypertension before and after posterior circulation infarction: analysis of data from the South London Stroke Register[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(7): 612-618.
- [6] 尤寿江,曹勇军,肖国栋,等. 伴有心房颤动的急性缺血性卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓的疗效及预后[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(10): 681-686.
- [7] 颜山,陈焕雄,夏鹰,等. 急性脑梗死不同方式动脉机械性溶栓的临床治疗探讨[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(19): 99-103.
- [8] De-Heredia LL, Belci M, Briley D, et al. Posterior circulation infarction in patients with traumatic cervical spinal cord injury and its relationship to vertebral artery injury [J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(2): 125-129.
- [9] 娄一萍,张圣,严慎强,等. 心房颤动对不同时间窗内急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓结局的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(8): 661-667.
- [10] 赵均峰,张宪坤,李闯,等. 缺血性脑卒中 107 例的治疗及预防[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 15(4): 4318-4319.
- [11] 张辰昊,张佩兰,陈岩,等. 阿替普酶静脉溶栓过程中栓子溶解导致临床症状加重原因探讨[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(4): 297-301.
- [12] 杨继党,林清原. 静脉溶栓对合并脑微出血的急性脑梗死后出血性转化的影响[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(11): 1785-1787.

(张蕾 编辑)