

文章编号:1003-2754(2023)10-0916-06

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2023.0198

脑小血管病总体负担与急性缺血性卒中 静脉溶栓后出血转化的相关性分析

房砚文, 王 维

摘要: **目的** 探讨分析脑小血管病总体负担严重程度与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的相关性。**方法** 回顾性分析2019年1月—2022年10月于我院接受rt-PA静脉溶栓治疗的268例急性缺血性卒中患者。根据溶栓后是否发生出血转化分为出血转化组和无出血转化组。收集两组患者的人口学信息(性别、年龄)和吸烟史;既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、缺血性卒中史);发病后临床资料,包括发病到溶栓时间(OTT)、基线收缩压、基线舒张压、基线血糖、发病24 h内实验室检查结果(空腹血糖、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸水平、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、尿酸水平、血小板、PT、INR、纤维蛋白原、CRP)、梗死部位(前循环和后循环)、TOAST分型、脑小血管病总体负担严重程度(轻、中、重)等指标。比较两组基线资料、临床资料和CSVD评分差异有无统计学意义,并用Logistic回归法分析脑小血管病总体负担严重程度与溶栓后出血转化的相关性。**结果** 268例接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者,年龄23~97岁,平均65.5岁,其中男性189例(70.5%),基线NIHSS 7.5(0,27)分,OTT 151.2(20,270) min。其中,合并中重度WMHs 138例(51.4%),合并腔隙性脑梗死193例(72.0%),合并微出血56例(20.8%),合并血管周围间隙106例(39.5%)。轻度CSVD组115例(42.9%),中度CSVD组65例(24.2%),重度CSVD组88例(32.8%)。共发生出血转化者29例(10.3%)。溶栓后出血转化的独立危险因素是心房颤动($P=0.002$, $OR=5.628$, 95% CI 1.862~17.009)、脑微出血($P=0.008$, $OR=4.062$, 95% CI 1.437~11.485)、基线NIHSS($P<0.001$, $OR=1.182$, 95% CI 1.082~1.292);以轻度CSVD为参照,重度CSVD($P=0.006$, $OR=3.694$, 95% CI 1.458~9.360)与出血转化独立相关。**结论** 急性缺血性卒中患者的脑小血管病总体负担严重程度与静脉溶栓后出血转化密切相关,重度CSVD是溶栓后出血转化的独立危险因素。

关键词: 脑小血管病; 缺血性卒中; 静脉溶栓; 出血转化

中图分类号:R743

文献标识码:A

Association between the overall burden of cerebral small vascular disease and the hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis FANG Yanwen, WANG Wei. (Department of Neurology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the overall burden of cerebral small vascular disease (CSVD) and the hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. **Methods** A retrospective analysis was performed for 268 patients with acute ischemic stroke who received rt-PA intravenous thrombolysis in our hospital from January 2019 to October 2022, and according to the presence or absence of hemorrhagic transformation after thrombolysis, they were divided into hemorrhagic transformation group and non-hemorrhagic transformation group. Related data were collected for both groups, including demographic information (sex, age), smoking history, medical history (hypertension, diabetes, hyperlipidemia, coronary heart disease, atrial fibrillation, and ischemic stroke), and clinical data after onset, such as onset-to-treatment time (OTT), systolic pressure/diastolic pressure/blood glucose at baseline, laboratory findings within 24 hours after onset [fasting blood glucose, glycated hemoglobin, homocysteine, creatinine, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid, platelet, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), fibrinogen, fibrinogen, C-reactive protein (CRP)], location of infarction (anterior circulation or posterior circulation), TOAST typing, and the overall burden of CSVD (mild, moderate or severe). The two groups were compared in terms of baseline data, clinical data, and CSVD score, and the logistic regression analysis was used to investigate the association between the overall burden of CSVD and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis. **Results** A total of 268 patients with acute ischemic stroke who received intravenous thrombolysis were enrolled, with an age of 23–97 years (mean 65.5 years), and male patients accounted for 70.5% (189/268). The baseline NIHSS score was 7.5 (0, 27) points, and OTT was 151.2 (20, 270) minutes. Among these patients, 138 (51.4%) had moderate to severe WMH, 193 (72.0%) had lacunar infarction, 56 (20.8%) had cerebral microbleeds, and 106 (39.5%) had perivascular spaces. There were

收稿日期:2023-06-19;修订日期:2023-08-26

作者单位:(民航总医院神经内科,北京 100123)

通信作者:王 维,E-mail:11668973@qq.com

115 patients (42.9%) in the mild CSVD group, 65 (24.2%) in the moderate CSVD group, and 88 (32.8%) in the severe CSVD group. There were 29 patients with hemorrhagic transformation (10.3%). Atrial fibrillation (odds ratio $OR=5.628$, 95% CI 1.862–17.009, $P=0.002$), cerebral microbleeds ($OR=4.062$, 95% CI 1.437–11.485, $P=0.008$), and baseline NIHSS score ($OR=1.182$, 95% CI 1.082–1.292, $P<0.001$) were independent risk factors for hemorrhagic transformation after thrombolysis, and with mild CSVD as the reference, severe CSVD ($OR=0.694$, 95% CI 1.458–9.360, $P=0.006$) was independently associated with hemorrhagic transformation. **Conclusion** The overall burden of CSVD in patients with acute ischemic stroke is closely associated with hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis, and severe CSVD is an independent risk factor for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis.

Key words: Cerebral small vascular disease; Ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation

近年来脑卒中是我国成年人致死和致残的首位原因,发病率呈现上升趋势,且发病人群有年轻化趋势。静脉溶栓是急性缺血性脑卒中发病早期的公认的有效治疗,明显改善了患者3个月后的神经功能,同时脑出血转化(hemorrhage transformation, HT)的发生率也增加了^[1,2]。脑出血转化是静脉溶栓的主要并发症,可导致急性缺血性脑卒中患者神经功能恶化,预后差^[3]。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种具有特异性神经成像特征的普遍性脑血管疾病,其临床表现缺乏特异性,起病隐匿,多处于静息状态,容易被临床医生忽视。目前已有不少研究表明脑小血管病的神经影像学如脑白质高信号、脑微出血等与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后脑出血转化及3个月的预后相关,但结论颇有争议,且在临床实际中,脑小血管病各亚型在同一急性缺血性脑卒中患者中可能并不是单独存在,其对静脉溶栓后出血转化及临床预后的影响可能取决于其总体效应,脑小血管病的总的严重程度可能对静脉溶栓后出血转化的发生及评估临床预后更有意义和帮助。本研究通过对接受rt-PA静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者的临床资料进行分析,探索静脉溶栓后出血转化的相关因素,探索脑小血管病总体负担严重程度对静脉溶栓患者的出血转化的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续收集2019年1月—2022年10月由民航总医院神经内科收治并接受rt-PA静脉溶栓治疗的268例急性缺血性卒中患者,其中男性189例,平均年龄62.9岁,女性79例,平均年龄71.7岁;根据是否发生出血转化分为出血转化组和无出血转化组,出血转化组29例(10.8%),无出血转化组239例(89.1%)。纳入标准:符合急性缺血性卒中静脉溶栓适应证并完成静脉溶栓治疗者。排除标准:(1)静脉溶栓桥接血管内治疗者;(2)病历记录资料不全或数据缺失者;(3)静脉溶栓后24 h内未复查

头部CT或MR者。

1.2 资料收集

收集患者的基线资料,包括人口学信息(性别、年龄)和吸烟史;既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、缺血性卒中史);发病后临床资料,包括发病到溶栓时间OTT、基线收缩压、基线舒张压、基线血糖、基线NIHSS评分、梗死部位(前循环和后循环)、TOAST分型、溶栓后24 h头部CT和72 h内头部MRI影像学检查及发病24 h内实验室检查结果(空腹血糖、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸水平、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、尿酸水平、血小板、PT、INR、纤维蛋白原、CRP)、脑小血管病总体负担严重程度(轻、中、重)等指标。

1.3 研究方法

1.3.1 溶栓治疗 阿替普酶静脉溶栓方法: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,其余持续静脉滴注60 min。

1.3.2 CSVD的评分及分组 由两名神经内科医师采用双盲法提取患者入院后72 h内的头部MRI影像,采用CSVD总体负荷评分量表反应CSVD的严重程度,包括:(1)依据Fazekas量表,对脑室旁与深部白质高信号(white-matter hyperintensities, WMH)分别进行评分。脑室旁WMH评分,0分、无病变;1分、帽状或铅笔样薄层信号改变;2分、呈光滑的晕圈;3分、脑室旁呈现不规则高信号并延伸到深部白质。深部WMH评分,0分、无病变;1分、点状病变;2分、点状病变开始融合;3分、大片融合病变。其中脑室旁WMH达3分或深部WMH达2~3分,记1分。(2)腔隙性脑梗死,有腔隙性脑梗死,记1分。(3)脑微出血,有微出血,记1分。(4)血管周围间隙(peripheral vascular space, PVS),依据Semiquantitative量表,0级、无扩大的PVS;1级、<10个扩大的PVS;2级、11~20个扩大的PVS;3级、21~40个扩大的PVS;4级、>40个扩大的PVS。将基底节区PVS 2~4级,记1分。根据分数将严重

程度分成3类:轻度(0~1分)、中度(2分)、重度(3~4分)^[4,5]。

1.3.3 出血转化的评价 溶栓后24 h复查头部CT评估出血转化,采用欧洲协作急性卒中研究Ⅱ(ECASSⅡ)标准^[6]评定。分为以下4个类型:(1)出血性梗死(HI-1),梗死灶边缘出现少量点状渗血;(2)HI-2,梗死范围内片状出血,无占位效应;(3)脑实质出血(PH-1),血肿大小<30%的梗死面积,伴轻微占位效应;(4)PH-2,血肿大小>30%的梗死面积,伴显著占位效应。症状性颅内出血定义为与基线相比NIHSS评分增加≥4分或36 h死亡且合并实质性血肿。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0统计软件分析,本研究中的计量资料为非正态分布,采用中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料用例(%) $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验。统计学显著性水平定位双侧检验。单因素分析比较出血转化组与非出血转化组基线及临床资料的差异。单因素分析中 $P<0.05$ 的变量进入多因素Logistic回归分析模型逐步分析以确立出血转化组的独立危险因素,并以轻度CSVD负荷为参照,分析中度、重度CSVD总体负荷与出血转化的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 共纳入268例接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者,年龄23~97岁,平均65.5岁,其中男性189例(70.5%),溶栓前NIHSS 7.5(0, 27)分,OTT 151.2(20, 270)min。其中,合并重度WMHs 138例(51.4%),合并腔隙性脑梗死193例(72.0%),合并微出血56例(20.8%),合并血管周围间隙106例(39.5%)。轻度CSVD组115例(42.9%),中度CSVD组65例(24.2%),重度CSVD组88例(32.8%)。

2.2 溶栓后出血转化的单因素分析 在268例溶栓患者中,共发生出血转化者29例(10.3%),轻度CSVD组116例,出血转化7例(24.1%);中度CSVD组64例,出血转化5例(17.2%);重度CSVD组88例,出血转化17例(58.6%)。出血转化组与无出血转化组进行单因素分析发现:两组在基线NIHSS、基线血糖、空腹血糖、心房颤动、TOAST分型、中重度WMH、脑室旁WMH(3分)、深部WMH(2~3分)、脑微出血、CSVD总体负荷严重程度方面差异有统计学意义(见表1)。基线NIHSS评分高、基线血糖高、空腹血糖高,既往有心房颤动病史,影像学表现存在中重度WMH或重度脑室旁WMH或重度深部WMH或脑微出血的急性缺血性卒中患者更容易发生溶栓后出血

性转化。

2.3 溶栓后出血转化的多因素Logistic回归分析 将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归模型中发现心房颤动($P=0.002$, $OR=5.628$, 95%CI 1.862~17.009)、脑微出血($P=0.008$, $OR=4.062$, 95%CI 1.437~11.485)、基线NIHSS ($P<0.001$, $OR=1.182$, 95%CI 1.082~1.292)与出血转化独立相关(见表2)。以轻度CSVD组为参照,重度CSVD($P=0.006$, $OR=3.694$, 95%CI 1.458~9.360)与出血转化独立相关(见表3)。

3 讨论

HT是急性缺血性卒中静脉溶栓治疗最常见的严重并发症之一,不仅可导致患者神经功能恶化,预后欠佳,也是再灌注治疗的主要难点之一,使得静脉溶栓治疗在临床上的使用收到很大程度限制。大量的研究表明^[7-11],HT的发生与某些危险因素相关,如高龄、既往伴有糖尿病、心房颤动、抗栓史等;神经功能缺损严重程度、凝血功能异常、脑白质高信号、脑微出血等。在本研究的单因素分析中发现基线NIHSS评分高、基线血糖高、空腹血糖高,既往有心房颤动病史,影像学表现存在中重度WMH或重度脑室旁WMH或重度深部WMH或脑微出血的急性缺血性卒中患者更容易发生溶栓后出血性转化,这与既往的研究不谋而合。在多因素分析中更是发现基线NIHSS评分高,既往有心房颤动病史,影像学表现存在脑微出血与溶栓后出血转化独立相关,在溶栓治疗中需要个体化评估患者溶栓治疗的利弊。

近年来,合并不同CSVD亚型如重度WMH或脑微出血对急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后出血转化的影响的研究越来越多,但结论尚有争议。Yang等^[12]进行的一项回顾性分析发现,在614例接受静脉溶栓治疗的亚洲急性缺血性卒中患者中,虽然有30.3%的患者在基线头部CT中即可发现严重的WMH,但最终未发现WMH严重程度与静脉溶栓后HT有相关性。在一项前瞻性多中心队列研究中,Simon等^[13]发现基线WMH的严重程度与HT可能无关,但与90 d时预后不良和死亡风险增加独立相关。而多个纳入10余项研究的Meta分析显示^[14-16],基线影像中有无WMH与静脉溶栓后HT的风险增加相关,且随WMH严重程度而增加。Chen等^[17]进行的一项前瞻性研究表明,在503例接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者脑室旁WMHs组和深部WMHs组的体积均与溶栓后远隔部位脑出血的发生有关。这与我们的研究结果一致。

表 1 单因素分析结果

变量	合计(268 例)	出血转化组(29 例)	无出血转化组(239 例)	统计值	P 值
男性[n(%)]	189(70.5)	16(55.1)	173(72.3)	3.686	0.055
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	66.00(57.00,75.00)	68.00(58.00,80.50)	65.00(56.00,74.00)	1.541 ^a	0.123
OTT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),min]	149.50(108.00,190.00)	171.00(117.00,189.00)	147.00(106.00,190.00)	0.907 ^a	0.364
基线 NIHSS[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	6.00(4.00,10.00)	11.00(7.00,16.50)	6.00(4.00,9.00)	4.491 ^a	<0.001
基线收缩压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmHg]	161.00(142.25,175.00)	167.00(153.50,178.00)	160.00(142.00,175.00)	1.548 ^a	0.122
基线舒张压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmHg]	87.50(78.00,100.00)	89.00(80.50,104.50)	87.00(78.00,100.00)	0.923 ^a	0.356
基线血糖[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	7.30(6.10,9.60)	8.80(6.95,11.85)	7.20(6.10,9.30)	2.405 ^a	0.016
实验室数据					
空腹血糖[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	5.83(5.00,7.55)	6.98(5.53,9.82)	5.75(5.00,7.31)	2.729 ^a	0.006
糖化血红蛋白[M(P ₂₅ ,P ₇₅),%]	6.10(5.60,7.20)	6.40(5.50,7.65)	6.10(5.60,7.08)	1.619 ^a	0.105
LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	2.74(2.14,3.30)	2.46(2.06,3.02)	2.76(2.14,3.32)	0.773 ^a	0.440
HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.23(1.03,1.47)	1.30(1.01,1.55)	1.22(1.03,1.47)	0.539 ^a	0.590
总胆固醇[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	4.78(3.94,5.46)	4.48(3.90,4.84)	4.82(3.96,5.52)	1.053 ^a	0.292
甘油三酯[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.63(1.13,2.68)	1.62(1.04,2.21)	1.64(1.13,2.73)	0.953 ^a	0.341
尿酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	349.50(294.25,419.50)	320.00(265.00,378.50)	352.00(297.00,424.00)	1.546 ^a	0.122
肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	70.70(59.20,86.45)	64.00(55.70,89.80)	70.70(59.60,86.00)	0.806 ^a	0.421
肌酐清除率[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	86.80(67.00,101.13)	81.37(60.20,98.75)	87.40(68.00,101.90)	1.076 ^a	0.282
同型半胱氨酸[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	14.02(10.85,18.92)	11.84(8.77,15.02)	14.09(10.89,19.13)	1.051 ^a	0.293
血小板[M(P ₂₅ ,P ₇₅),×10 ⁹ /L]	212.00(171.00,256.00)	199.00(165.00,229.00)	214.00(171.00,257.00)	1.464 ^a	0.143
CRP[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	2.18(0.86,6.15)	2.98(1.02,7.37)	2.05(0.82,5.33)	1.906 ^a	0.057
INR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	1.02(0.96,1.06)	1.02(0.99,1.09)	1.01(0.96,1.06)	1.093 ^a	0.274
PT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),s]	11.20(10.60,11.70)	11.20(10.90,11.90)	11.10(10.50,11.70)	1.056 ^a	0.291
纤维蛋白原[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	3.04(2.62,3.52)	2.86(2.52,3.89)	3.04(2.63,3.44)	0.165 ^a	0.869
既往病史[n(%)]					
缺血性卒中史	64(23.8)	5(17.2)	59(24.6)	0.789	0.375
冠心病	61(22.7)	9(31.0)	52(21.7)	1.266	0.261
心房颤动	44(16.4)	14(48.2)	30(12.5)	24.051	<0.001
高脂血症	167(62.3)	18(62.0)	149(62.3)	0.001	0.977
高血压病	206(76.8)	22(75.8)	184(76.9)	0.018	0.892
糖尿病	96(35.8)	13(44.8)	83(34.7)	1.147	0.284
抗栓史	57(21.2)	5(17.2)	52(21.7)	0.315	0.575
吸烟史	128(47.7)	14(48.2)	114(47.6)	0.003	0.953
TOAST 分型[n(%)]				29.266	<0.001
大动脉粥样硬化型	63(23.5)	7(24.1)	56(23.4)		
小动脉闭塞型	120(44.7)	7(24.1)	113(47.2)		
心源性栓塞	36(13.4)	13(44.8)	23(9.6)		
不明原因型	49(18.2)	2(6.8)	47(19.6)		
影像学表现[n(%)]					
脑白质高信号(中重度)	138(51.4)	22(75.8)	116(48.6)	7.732	0.005
脑室旁高信号 3 分	48(17.9)	11(37.9)	37(15.4)	8.865	0.003
深部高信号 2~3 分	134(50.0)	20(68.9)	114(47.6)	4.679	0.031
腔隙性脑梗死	193(72.0)	23(79.3)	170(71.1)	0.859	0.354
脑微出血	56(20.8)	12(41.3)	44(18.4)	8.255	0.004
PVS(2~4 级)	106(39.5)	15(51.7)	91(38.0)	2.015	0.156
CSVD 程度[n(%)]				9.914	0.007
轻度	115(42.9)	7(24.1)	108(45.1)		
中度	65(24.2)	5(17.2)	60(25.1)		
重度	88(32.8)	17(58.6)	71(29.7)		
病灶部位[n(%)]					
前循环	192(71.6)	24(82.7)	168(70.2)	5.900	0.052
后循环	62(23.1)	2(6.8)	60(25.1)		
前循环和后循环	14(5.2)	3(10.3)	11(4.6)		

a 为 Mann-Whitney U 检验得到的 U 值,余为 χ^2 值。OTT:发病至溶栓治疗的时间;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;CRP:超敏 C 反应蛋白;INR:国际标准化比值;PT:凝血酶原时间。

表2 多因素分析结果

变量	β 值	SE	P值	OR(95%CI)
溶栓前NIHSS	0.167	0.045	0.000	1.182(1.082 ~ 1.292)
基线血糖	0.056	0.075	0.459	1.057(0.913 ~ 1.225)
空腹血糖	0.132	0.095	0.165	1.142(0.947 ~ 1.376)
心房颤动	1.728	0.564	0.002	5.628(1.862 ~ 17.009)
脑室旁WMH 3分	0.275	0.609	0.652	0.759(0.230 ~ 2.508)
深部WMH 2~3分	1.814	1.369	0.185	0.163(0.011 ~ 2.384)
脑白质高信号(中重度)	2.606	1.480	0.078	13.543(0.744 ~ 246.469)
脑微出血	1.402	0.530	0.008	4.062(1.437 ~ 11.485)
TOAST分型	0.262	0.282	0.353	0.770(0.443 ~ 1.337)

表3 CSVD严重程度与出血转化

变量	β 值	SE	P值	OR(95%CI)
CSVD重度 对比轻度	1.307	0.474	0.006	3.694(1.458 ~ 9.360)
CSVD中度 对比轻度	0.251	0.607	0.679	1.286(0.391 ~ 4.227)

对于脑微出血是否是HT的危险因素,Capuana等^[17]研究发现治疗前后有无脑微出血及其数量部位都与HT的发展和90 d的神经功能预后无关。然而将治疗前脑微出血的程度量化后的一些研究却有不同的结论,Tsivgoulis等^[19]研究发现治疗前高负荷脑微出血(>10个)的患者接受静脉溶栓治疗后HT的风险更高。在一项Meta分析中,Charidimou等^[20]表明脑微出血负荷增加与出血转化、实质出血和远端实质出血的风险增加相关。从上述研究结果发现,接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者合并脑微出血高负担更容易发生HT,但是总体发生率非常低,这表明脑微出血本身的存在不应是静脉溶栓治疗的禁忌^[21]。

目前,在Staals等^[4]提出CSVD总负荷概念后,已有不少关于合并CSVD对急性缺血性卒中静脉溶栓后HT的风险及神经功能预后的影响的研究,但均未有明确定论。在一项回顾性分析中,Du等^[22]发现,静脉溶栓治疗后HT的风险随CSVD分数增加而增加,并对提高HT的预测有价值。合并严重CSVD总负荷表明小血管损伤已长期积累,这类患者颅内神经的储备功能下降,脑组织对缺氧缺血及其他损伤更加易

感。Arba等^[23]研究发现合并CSVD增加HT及不良预后的风险,可能与缺血损伤后血脑屏障的渗漏的增加相关。在本研究的多因素分析中发现以轻度CSVD组为参照,重度CSVD是静脉溶栓后出血转化的独立危险因素,这与马丽芳、刘雪云等^[24,25]的研究结果一致。综上所述,对于符合静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者,在进行静脉溶栓之前,对患者进行CSVD总体负荷水平评估,有利于判断患者溶栓后HT发生及预后转归,提高静脉溶栓治疗的安全性和有效性。

本研究尚存在以下不足:本研究是单中心、小样本的回顾性研究,样本涵盖了疫情3年,因为时代的特殊性,有些患者溶栓后未住院,另外,静脉溶栓桥接血管内治疗的患者,或各种原因未完善头部MRI者未纳入研究,样本的代表性可能存在偏倚,研究结果可能会受到影响。

伦理学声明:本研究通过民航总医院伦理委员会批准(审批号:2023-L-K-15)。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:房砚文负责设计和实施研究、数据采集、文献整理、统计分析、论文构思撰写;王维负责数据采集、论文指导修改。

[参考文献]

- [1] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet, 2016, 387(10029): 1723-1731.
- [2] Willer L, Havsteen I, Ovesen C, et al. Computed tomography:

- verified leukoaraiosis is a risk factor for post-thrombolytic hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1126-1130.
- [3] Vivien D. Can the benefits of rTPA treatment for stroke be improved?[J]. *Rev Neurol*, 2017, 173(9): 566-571.
- [4] Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [5] 杜娟, 陈念东, 张雪玲, 等. 急性缺血性脑卒中后抑郁与脑小血管病负荷的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(12): 1287-1290.
- [6] Larrue V, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)[J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 438-441.
- [7] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): e343-e361.
- [8] Ge WQ, Chen J, Pan H, et al. Analysis of risk factors increased hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12): 3587-3590.
- [9] Wang R, Zeng J, Wang F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction[J]. *QJM*, 2019, 112(5): 323-326.
- [10] Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, et al. A review of risk factors and predictors for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Vasc Med*, 2021, 2021: 4244267.
- [11] 李嘉仪, 贾晓静, 贾少杰, 等. 阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗对急性缺血性脑卒中并发微出血患者出血转归及预后的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(6): 1531-1537.
- [12] Yang CM, Hung CL, Su HC, et al. Leukoaraiosis and risk of intracranial hemorrhage and outcome after stroke thrombolysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196505.
- [13] Uniken Venema SM, Postma AA, van den Wijngaard IR, et al. White matter lesions and outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke: MR CLEAN registry results[J]. *Stroke*, 2021, 52(9): 2849-2857.
- [14] Fladt J, Kronlage C, De Marchis GM. Cerebral white matter hyperintensities and microbleeds in acute ischemic stroke: impact on recanalization therapies. A review of the literature[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687: 55-64.
- [15] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2364-2372.
- [16] Rastogi A, Weissert R, Bhaskar SMM. Leukoaraiosis severity and post-reperfusion outcomes in acute ischaemic stroke: a meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 145(2): 171-184.
- [17] Chen Y, Yan S, Xu M, et al. More extensive white matter hyperintensity is linked with higher risk of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(2): 380.
- [18] Capuana ML, Lorenzano S, Caselli MC, et al. Hemorrhagic risk after intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds and white matter disease[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(5): 1969-1976.
- [19] Tsigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 675.
- [20] Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2084-2090.
- [21] Chacon-Portillo MA, Llinas RH, Marsh EB. Cerebral microbleeds shouldn't dictate treatment of acute stroke: a retrospective cohort study evaluating risk of intracerebral hemorrhage[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 33.
- [22] Du HW, Wu SR, Lei HH, et al. Total cerebral small vessel disease score and cerebral bleeding risk in patients with acute stroke treated with intravenous thrombolysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 790262.
- [23] Arba F, Leigh R, Inzitari D, et al. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2017, 89(21): 2143-2150.
- [24] 马丽芳, 王丽娟, 陈飞, 等. 脑小血管病影像总负荷与急性脑梗死静脉溶栓远期预后的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(1): 18-22.
- [25] 刘雪云, 李坦, 王濯, 等. 脑小血管病总体负荷与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(3): 209-215.

引证本文: 房砚文, 王维. 脑小血管病总体负担与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(10): 916-921.