

凝血功能及血栓弹力图在急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后中的预警作用

洪二春, 戴李华, 王海嵘, 陈 森

【摘要】 目的 探讨凝血功能相关指标对急性缺血性卒中(AIS)患者静脉溶栓预后的预测作用。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2017 年 8 月所有在上海交通大学医学院附属新华医院接受静脉溶栓治疗的 AIS 患者的临床资料及凝血功能相关指标,按照 1 年后改良的 Rankin 评分(mRS)分为预后良好组(mRS≤1)及预后不良组(mRS>1), Logistic 回归对预后相关独立危险因素进行分析。结果 共纳入 362 例患者,其中静脉溶栓后预后良好组 278 例,预后不良组 84 例。多因素 Logistic 回归分析显示,入院 NIHSS 评分(OR=1.009, 95%CI:1.040~1.162)、纤维蛋白降解产物(FDP)(OR=1.013, 95%CI:1.001~1.026)及血栓弹力图-MA(TEG-MA)(OR=1.020, 95%CI:1.006~1.035)增高和高龄(OR=1.045, 95%CI:1.015~1.076)是 AIS 患者静脉溶栓后 12 个月预后不良的独立危险因素(均 $P<0.05$)。对独立危险因素 FDP 及 TEG-MA 进行 ROC 曲线分析,显示曲线下面积分别为 0.619(95%CI:0.548~0.691; $P=0.037$)、0.615(95%CI:0.546~0.685; $P=0.035$)。约登指数分析结果显示, FDP 的临界值为 1.33 mg/L(敏感性 63.2%, 特异性 59.5%)、TEG-MA 的临界值为 65.25 mm(敏感性 56.8%, 特异性 67.1%)。结论 FDP 和 TEG-MA 是 AIS 患者静脉溶栓预后的独立危险因素; FDP 预测价值略高于 TEG-MA; FDP 和 TEG-MA 越高, 预后越差。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 预后; 血栓弹力图; 凝血功能

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0485-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.008

The predictive effect of coagulation function and thromboelastography on the prognosis of acute thrombolysis in acute ischemic stroke

HONG Er-chun, DAI Li-hua, WANG Hai-rong, CHEN Miao

(Department of Emergency Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive effect of relative indicators in coagulation function on the prognosis of thrombolysis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Retrospective analysis of clinical data and coagulation-related indexes of all patients with AIS who received intravenous thrombolysis in Xin Hua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine between January 2010 and August 2017. According to the modified rankin scale (mRS) at the 1-year follow-up after thrombolysis, patients were divided into well-proven groups (mRS≤1 point,) and poor-prognosis group (mRS>1 point). Logistic regression model was used to evaluate the relative dependent risk factors. **Results** 278 patients were enrolled in the good prognosis group while 84 patients in the poor prognosis group according to the modified Rankin scale. Multivariate logistic regression analysis showed that NIHSS score on admission (OR = 1.009, 95% CI: 1.040 to 1.162), fibrinogen degeneration products (FDP) (OR = 1.013, 95%CI:1.001 to 1.026), Thromboelastography-MA (TEG-MA) (OR=1.020, 95%CI:1.006 to 1.035) and advanced age were independent

作者单位:200092 上海,上海交通大学医学院附属新华医院急诊科

(洪二春、戴李华、王海嵘、陈 森)

通信作者:陈 森, E-mail: chenmiao@xinhuaemed.com.cn

risk factors for poor prognosis at 12 months after admission in patients with AIS (all $P<0.05$). ROC curve analysis of independent risk factors FDP and TEG-MA showed that the

area under the curve was 0.619(95%CI:0.548 to 0.691; $P=0.037$) and 0.615 (95%CI:0.546 to 0.685; $P=0.035$), respectively. Furthermore, the results of the Yoden index analysis showed that the critical value of FDP was 1.33 mg/L (sensitivity 63.2%, specificity 59.5%) and the critical value of TEG-MA was 65.25 mm (sensitivity 56.8%, specificity 67.1%). **Conclusion** Such risk factors as FDP and TEG-MA are warning indicators of acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy. The higher the numerical values of those two variables, the worse prognosis the patients suffered. FDP shows better warning value than that of TEG-MA.

[Key words] acute ischemic stroke; thrombolytic therapy; prognosis; thromboelastography; coagulation function

0 引言

脑卒中因其高发病率、高病死率、高致残率而倍受国内外学者的关注^[1-2]。最新资料显示,我国卒中年死亡率为 0.12%,在存活的患者中超过 65%留下了不同程度的残疾,对患者家庭、患者本人及我国的卫生资源造成沉重的负担^[3]。其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)占脑卒中患者的 80%^[4]。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)是目前国际指南广泛推荐的静脉溶栓药物。静脉溶栓后出现症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)直接影响患者的预后。凝血功能及血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是目前公认与血栓性疾病及出血相关的实验室指标。如果在静脉溶栓前通过实验室指标来预估 AIS 患者的出血转化及功能恢复情况,有针对性地对患者及家属进行宣教,让患者及家属可以根据自身情况作出正确抉择,将具有重要的指导意义。本研究针对 AIS 静脉溶栓患者的凝血功能及 TEG 相关指标进行研究,以期从中找出对静脉溶栓预后最具有预警价值的标志物,为急诊医师决策提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2010 年 1 月 1 日至 2017 年 8 月 31 日在上海交通大学医学院附属新华医院就诊并接受静脉注射 rt-PA 溶栓治疗的 AIS 患者。入选及排除标准参照 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南的诊断标准及溶栓指南^[5];数据丢失及接受静脉溶栓后血管内机械治疗者排除。收集所有入选病例就诊时的一般信息(年龄、性别、吸烟史等)、既往史(糖尿病史、高血压史、冠心病史、脑卒中史、阵发/永久性房颤史等)、就诊时情况[发病-治疗时间(onset-to-needle time, ONT)、就诊时血压、美国国立卫生院卒中量表(NHSS)评分等]等临床资料,以及实验室指标,包括凝血功能全套[活

化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间、D-D 二聚体、纤维蛋白降解产物(FDP)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间、纤维蛋白原、抗凝血酶活性测定]、血小板计数、TEG[反应时间(TEG-R)、凝集时间(TEG-K)、凝集块形成速率(TEG-ANGLE)、最大振幅(TEG-MA)、凝血综合指数(TEG-CI)和预测在 MA 值确定后 30 min 内血凝块将要溶解的百分比(TEG-EPL)]。

1.2 静脉溶栓治疗 rt-PA 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg)静脉滴注,其中 10%在最初 1 min 内静脉推注,其余 90%药物溶于 100 mL 等渗盐水,持续静脉滴注 1 h,用药期间及用药 24 h 内严密监护患者。

1.3 评价指标 ①入院时神经功能损害采用 NHSS 评估。②在发病溶栓后 12 个月时由研究人员电话随访神经功能恢复情况并采用改良 Rankin 评分(modified Rankin scale, mRS)对预后进行评估。分为预后良好组($mRS \leq 1$)及预后不良组($mRS > 1$)。③静脉溶栓后 12 个月时由研究人员电话随访患者出现 sICH、心脑血管事件再发及死亡情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件,若样本资料分布符合正态性,则连续性计量资料采用均值±标准差,两样本比较用 t 检验;若样本资料分布不符合正态性,则连续性计量资料采用中值(四分位距)表示,两样本比较用秩和检验(Mann-Whitney)。分类资料用百分数(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。以单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量即具有风险影响的因素为自变量,预后转归结果为因变量,采用非条件二分类 logistic 逐步回归分析,结果表达为比值比(OR)值及 95%置信区间。根据独立危险因素的敏感性 & 特异性绘制 ROC 曲线,计算约登指数。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料及实验室指标 共纳入静脉注射

rt-PA 进行静脉溶栓治疗的 AIS 患者 362 例,其中预后良好组 278 例,预后不良组 84 例;其中预后良好组和预后不良组出现 sICH 分别是 2 例(0.72%)、9 例(10.71%),心脑血管事件再发 3 例(1.08%)、4 例(4.76%),死亡 1 例(0.36%)、9 例(10.71%),因例数过少无法进行统计分析,故后续数据只对 mRS 评分进行统计分析。单因素分析结果显示,2 组患者年龄、入院 NIHSS 评分、TEG-ANGLE、TEG-MA、D-D 二聚体、FDP、纤维蛋白原、血小板计数等指标差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 静脉溶栓 AIS 患者基线资料及实验室指标比较

项目	预后良好组 (n=278)	预后不良组 (n=84)	P 值
基线资料			
年龄(岁)	64.3±9.9	69.0±9.48	0.000
性别(男/女)	183/95	44/40	0.031
吸烟史[n(%)]	94(33.81)	23(27.38)	0.249
既往史[n(%)]			
高血压病	183(65.83)	59(70.24)	0.453
脑卒中病史	15(5.40)	7(8.33)	0.325
冠心病	46(16.55)	10(11.90)	0.271
心房颤动	56(20.14)	28(33.33)	0.023
糖尿病	54(19.42)	22(26.19)	0.211
静脉溶栓前临床指标			
入院 NIHSS 评分	6.0(5.0~9.0)	9.0(5.0~14.0)	0.000
ONT(min)	175.13±64.83	180.54±70.76	0.513
入院实验室指标			
TEG-R(min)	30.78±41.44	41.08±45.62	0.075
TEG-K(min)	28.40±43.00	38.88±47.35	0.081
TEG-ANGLE(deg)	70.75±18.84	77.01±18.84	0.010
TEG-MA(mm)	70.23±18.57	76.74±18.51	0.006
TEG-CI	28.34±45.12	39.09±48.49	0.081
TEG-EPL(%)	26.26±43.60	36.68±47.66	0.079
APTT(s)	31.09±6.38	30.60±5.06	0.466
凝血酶时间(s)	14.71±5.58	14.64±4.10	0.904
D-D 二聚体(mg/L)	1.04±8.37	2.96±15.14	0.027
FDP(mg/L)	3.55±12.99	9.69±26.38	0.042
INR	1.40±5.89	1.04±0.16	0.584
凝血酶原时间(s)	11.57±6.26	11.44±1.90	0.856
纤维蛋白原(g/L)	3.07±0.78	3.30±0.88	0.026
抗凝血酶活性测定(%)	95.13±16.57	96.13±16.53	0.629
血小板计数($\times 10^9/L$)	197.08±59.57	207.95±71.33	0.026

2.2 与 AIS 静脉溶栓预后相关的独立危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析显示,入院 NIHSS 评分、FDP 及 TEG-MA 增高和高龄是 AIS 患者静脉溶栓后 12 个月预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 AIS 患者静脉溶栓后 12 个月与预后相关的独立危险因素

因素	β	Wals	OR 值(95%CI)	P 值
FDP	0.013	4.339	1.013(1.001~1.026)	0.037
TEG-MA	0.020	7.445	1.020(1.006~1.035)	0.006
年龄	0.044	8.938	1.045(1.015~1.076)	0.003
入院 NIHSS 评分	0.095	11.251	1.099(1.040~1.162)	0.001
常量	-6.525	29.174	0.001	0.000

2.3 FDP 及 TEG-MA 对 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓 12 个月预后的预测价值 对 FDP 及 TEG-MA 进行 ROC 曲线分析,显示曲线下面积分别为 0.619(95% CI: 0.548 ~ 0.691; $P = 0.037$)、0.615 (95% CI: 0.546~0.685; $P = 0.035$)。约登指数分析结果显示,FDP 的临界值为 1.33 mg/L(敏感性 63.2%,特异性 59.5%)、TEG-MA 的临界值为 65.25 mm(敏感性 56.8%,特异性 67.1%)。见图 1。

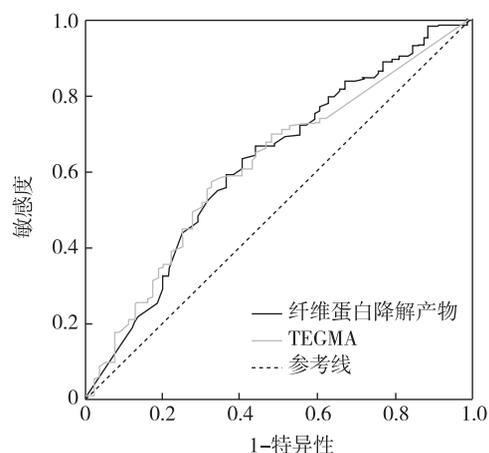


图 1 FDP 及 TEG-MA 与静脉溶栓预后相关性的 ROC 曲线

3 讨论

AIS 是目前第一大致残及第二大致死疾病,主要病理变化为动脉粥样硬化、脂质斑块脱落、血管内皮损伤、栓子脱落等原因激活凝血过程导致了颅内动脉堵塞;而静脉溶栓治疗则是通过激活纤溶从而溶解血栓开通闭塞血管的过程。一系列病理

变化过程中伴随着凝血和纤溶相关参数的异常^[6-7],通过相关实验室指标的测定,以期于治疗前判断静脉溶栓预后,将对静脉溶栓具有指导意义,目前关于凝血功能及 TEG 与卒中相关性的研究较多,但在预测静脉溶栓后预后的研究未见报道。

FDP 是反应凝血与纤维蛋白溶解功能的分子标志物^[8-10],其含量的变化能反映脑组织损伤的程度,可作为 AIS 患者预后评估及指导治疗的可靠标志。有研究表明梗死面积大的患者其 FDP 含量高于梗死面积较小者^[11],说明神经损伤程度与机体凝血和纤溶系统的异常改变程度可能成正相关。本研究证实静脉溶栓后 12 个月预后良好者的 FDP 中位数明显低于预后不良者,相关性分析明确了 FDP 的增高与静脉溶栓预后不良呈正相关。同时对 FDP 的特异性及敏感度进行分析,确立了约登指数最大值时所对应的临界值为 1.33 mg/L, FDP 越高预后越差。

TEG 技术是根据凝血过程中凝血块的黏弹性变化所绘制出的图像,可以对血小板聚集、血凝形成、纤维溶解等过程进行动态监测^[12-14]。近年来广泛应用于缺血性脑血管病的诊断、预测转归和评估严重程度;指导溶栓和抗凝治疗;指导抗血小板治疗及疗效评估方面^[15-16]。

MA 值反映血凝块绝对强度和血凝块形成的稳定性,主要受纤维蛋白及血小板质量和数量的影响,其中血小板的作用比纤维蛋白大^[17]。卒中发生后经过一系列病理变化过程,结果使内源性和纤溶系统处于失衡状态,因而众多研究证实 MA 与卒中密切相关,此外还发现与卒中一年后的神经功能缺损程度显著相关^[14,18];本研究结果得出 MA 与卒中患者静脉溶栓 1 年后的预后显著相关;MA 越高,预后越差,临界值为 65.25 mm。本研究没有在 MA 的两个主要影响因素—纤维蛋白及血小板中找到其与预后的相关性,说明 MA 是更加敏感的预测指标,可以为临床医师做出判断,提供参考。

本研究在分析实验室指标的同时,对 AIS 患者的基线资料也进行了分析,结果发现患者年龄及入院时 NIHSS 评分与预后密切相关,年龄越大,NIHSS 评分越高,预后越差。这与国内外相关研究结果相一致^[19-24]。本研究为单中心回顾性研究,且得出的阳性结果曲线下面积及约登指数的敏感性特异性

均不够理想,可能与影响卒中预后的因素众多有关,有待深入研究证实。综上所述,急诊医师在静脉溶栓前可将患者的 FDP 及 TEG-MA 指标纳入预后评估因素当中,两指标数值越大预后越差,预测价值 FDP 略优于 TEG-MA。同时结合患者年龄及入院时 NIHSS 评分,可以更加全面的预测患者预后。

[参考文献]

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10):146-603.
- [2] Zhou M, Wang H, Zhu J, *et al.* Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013; a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2016, 387(10015):251-272.
- [3] Wang W, Jiang B, Sun H, *et al.* Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480-687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [4] Ahned Ashrafii SK, Suhail Z, Khambaty Y. Postembolization infarction in juvenile nasopharyngeal angiofibroma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2011, 21(2):115-116.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].*中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [6] 张立军, 荣 阳, 荣根满, 等. 出血性脑梗死临床分析与进展性研究[J].*中国实用医药*, 2013, 9(27):47-48.
- [7] 黄培荣. 血液流变学与凝血功能检测对预防脑血栓的临床意义[J].*检验医学与临床*, 2013, 10(6):702-703.
- [8] Li YY, Xu CJ, Wang Q, *et al.* Level changes of high sensitivity C-reactive protein, D-dimer and fibrinogen in patients with cerebral infarction[J]. *Chin J Pract Med*, 2013, 40(7):16-17.
- [9] 高大勇, 杜继臣. 急性脑梗死血浆纤维蛋白原和 D-二聚体含量的变化及临床意义[J].*中国现代实用医学杂志*, 2011, 3(5):10-11.
- [10] Hong L, Chen HY, Hua Y, *et al.* Clinical analysis of changes of blood coagulation index and plasma D dimer in patients with cerebral infarction and cerebral hemorrhage [J]. *J Pract Med Tech*, 2013, 20(5):489-491.
- [11] Cai JD, Tang WB, Zheng CZ, *et al.* Comparison of cerebral infarction patients' blood lipid and blood coagulation functional indexes before and after thrombolytic therapy[J]. *Chin Med Pharm*, 2016, 6(7):29-33.
- [12] 王金达, 崔乃杰, 高天元, 等. 血栓弹力图的临床应用[J].*中国急救医学*, 1983, 3(5):15.

- [13] Seghatchian J. The potential usefulness of thrombelastography in quality monitoring and quality improvement of blood components [J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 41(3): 227-228.
- [14] 王自然, 崔言森, 雷红艳, 等. 急性缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓前后血凝状态的血栓弹力图观测 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(26): 115-118.
- [15] Xiang CX, Chen YX, Chen JH, *et al.* Application of thrombelastogram in antiplatelet therapy of ischemic stroke patients [J]. *Labeled Immunoassays Clin Med*, 2016, 23(2): 158-160.
- [16] 刘莹, 芮丽, 黄勇华. 血栓弹力图指导脑卒中二级预防临床研究 [J]. *中华保健医学杂志*, 2016, 18(5): 374-377.
- [17] 曾艳芳, 社会山, 谈晓牧, 等. 无症状性脑梗死患者血栓弹力图的特点 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 313-314.
- [18] 方丽君, 刘学源. 血栓弹力图在溶栓后出血中的监测意义 [J]. *同济大学学报*, 2016, 37(5): 114-119.
- [19] Kim JP, Kim SJ, Lee JJ, *et al.* Diffusion-Perfusion Mismatch in Single Subcortical Infarction: A Predictor of Early Neurological Deterioration and Poor Functional Outcome [J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(5-6): 353-359.
- [20] Emberson J, Lees KR, Lyden P, *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [21] Mazya MV, Lees KR, Collas D, *et al.* IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry [J]. *Neurology*, 2015, 85(24): 2098-2106.
- [22] 李华, 梁维, 余振威. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响因素分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(1): 34-36.
- [23] 车锋丽, 社会山, 魏建朝, 等. 急性缺血性脑卒中病人静脉溶栓治疗的临床预后影响因素分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4): 400-403.
- [24] 马修尧, 任超, 王强. 老年急性缺血性脑卒中血管内治疗预后的影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(5): 1068-1070.

(收稿日期: 2018-06-19; 修回日期: 2018-08-25)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镫烽)