**200例急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后24小时内出血并发症回顾性分析**

（郭振元,杨雪华，山东省济宁市兖州区人民医院，山东省济宁市兖州，272100）

【摘要】**目的**：回顾性分析阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死24小时内出血并发症和相关风险因素。**方法**：收集了200例在时间窗内的阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者资料，包括患者年龄、性别、既往病史(高血压病、糖尿病、房颤等）、不良嗜好（抽烟、饮酒等）、血压、血糖、血脂、肝肾功能、血小板计数、凝血功能等资料，分析溶栓后出血并发症情况和相关影响因素。**结果**：200例溶栓患者中41例患者发生系统和颅内出血，出血率为20.5% ( 41/200) 。包括牙龈出血21例、舌部出血9例、舌部+牙龈出血2例、皮下出血1例、消化道出血3例、泌尿道出血1例、梗死灶内出血2例、舌部+梗死灶内出血1例、脑室内出血1例；所有出血患者中无严重致残、致死病例。单因素分析显示饮酒史、房颤和血小板计数比较差异有统计学意义（P<0.05），Logistic多因素回归分析结果显示，心房颤动是患者溶栓后发生出血的独立危险因素（P<0.05）。**结论**：心房颤动是患者溶栓后发生出血的独立危险因素。阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死是有效、安全的，但治疗要个体化。

【关键词】急性缺血性脑卒中；阿替普酶静脉溶栓；出血并发症

Retrospective analysis about bleeding complications after alteplase intravenous thrombolysis using in acute ischemic stroke patients of 200cases within 24 hours

**Abstract:** **Objective** To retrospectively investigate alteplase intravenous thrombolysis using in acute ischemic stroke(AIS) patients and analyze its correlation with adverse reactions of bleeding within 24 hours. **Methods** To review the case-informations in 200 AIS patients using alteplase. Including age,sex,past medicai history(hypertension,diabetes mellitus,atrial fibrillation,et al),bad hobby(smoking,drinking history,et al),blood sugar,blood pressure,blood fat,liver and kidney function,platelet count,coagulation funtion,and so on. Bleeding complications And related factors were analyzed before and after intravenous thrombolytic therapy. **Results** A total of 41 patients occurred bleeding complications ( 20.5 %), including 21 cases of gingival hemorrhage,9 cases of tongue hemorrhage,2cases of gingival and tongue hemorrhage,1 case of urinary system hemorrhage,1 case of subcutaneous hemorrhage, 3 cases of gastrointestinal hemorrhage,2 case of infarctus hemorrhage,1 case tongue and infarctus hemorrhage,1 case of ventricle hemorrhage.all cases of bleeding complications have no serious disability and deadly cases.Univariate analysis revealed that drinkjng history,platelet count and atrial fibrillation were statistically signifificant (P<0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that atrial fibrillation (OR=0.249,95%CI 0.083-0.751 ) were independent risk factor for hemorrhage (P=0.014<0.05).**Conclusion**  Atrial fibrillation were independent risk factor for hemorrhage. Intravenous Thrombolysis with alteplase is effective and safty,but suggested individual treatment.

【Key words】 Acute ischemic stroke;Alteplase intravenous thrombolysis;Bleeding complications

脑卒中是神经内科常见疾病之一，在中国近年已跃升为首位死因，也是导致成年人长期残疾的主要原因，其中急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke,AIS）是最常见的脑卒中类型，约占全部急性脑卒中的 70%～80%，具有致残率、病死率高的特点[1]。目前，重组组织型纤溶酶原激活物( recombinant tissue plasminogen activator，rt-PA) 是国内外指南推荐治疗急性缺血性卒中最有效的治疗药物。但目前我国AIS患者静脉溶栓治疗率仍非常低，仅有2.4%，其中使用rt-PA溶栓治疗仅1.6%[2],阿替普酶致出血风险是影响医师及患者是否选择静脉溶栓的首要原因。

因此，研究rt-PA的出血风险对指导临床治疗具有重要意义。本文对采用阿替普酶静脉溶栓治疗的200例急性脑梗死患者的临床资料进行回顾性分析，回顾rt-PA用药后24小时内致出血情况，以期指导临床治疗，现将结果报道如下。

1.资料与方法

1.1一般资料

所有患者为自2016年01月～2019年03月收住本院神经内科、发病在时间窗（3～4.5h）内的、急性缺血性脑卒中给予静脉溶栓治疗的患者。其中，男147例、女53例，年龄：31～82（61.655±10.0304）岁。入选标准[3,4]：发病3～4.5h内入选标准：①有突发持续的缺血性卒中导致的神经功能缺损症状；②发病时间＜4.5h；③患者发病时年龄≥18岁；④患者或代理人签署溶栓治疗知情同意书；⑤无指南[3]规定的溶栓禁忌证。

1.2治疗方法：治疗方案符合溶栓入选标准的病例，均予阿替普酶静脉（一次用量0.6或0.9mg、Kg），10%的剂量先予1min内静脉推注， 其余90% 于 60 min 内微量注射泵持续静脉滴注。溶栓前行窗体顶端

窗体底端

1.2治疗方法

所有患者均在发病后进行静脉溶栓治疗，选用的静脉溶栓的药物为注射用阿替普酶 (国药准字：S20160054、S20160055；生产厂家：德国勃林格膜格翰药业有限公司)。静脉溶栓的药物的剂量为0.9mg/kg，其中首次的剂量为总剂量的10%，在1min内静脉推注，其余的90%的剂量需要在1h内使用微量注射泵持续静脉泵入。溶栓前行血细胞分析、电解质、心肌酶谱、凝血四项（包括凝血酶原时间、国际标准比值、纤维蛋白原、凝血酶时间)、血糖、尿素、肌酐、心电图、颅脑CT或磁共振检查等，溶栓后24内复查血常规分析、电解质、心肌酶谱、凝血四项、血糖、颅脑磁共振检查，并完善肝、肾功能、总胆固醇、甘油三脂 、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸等检查。

1.3研究方法

统计200例静脉溶栓患者用药24小时内出血情况，分析出血组和非出血组患者的临床资料，包括性别、年龄、血压( 收缩压、舒张压)、血糖、凝血四项、血脂( 甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白)、血小板计数、同型半胱氨酸、合并症( 高血压、糖尿病、冠心病、房颤等)、抗血小板或/和抗凝药物服药史、既往饮酒吸烟史等。多因素分析阿替普酶静脉溶栓后出血的危险因素。

1.4统计学方法

应用SPSS 22统计学软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差（x±s）表示，两样本间比较采用t检验。计数资料以频数或率表示，采用X2检验和Fisher检验进行比较。单因素及多因素采用Logistic回归分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

1. 结果:

2.1 所有200例溶栓患者中发生出血并发症者41例，其中男29例、女12例；年龄；38～82（63.83±9.51）岁；159例未发生出血并发症，其中男118例、女41例，年龄31～82（61.09±10.11）岁。患者溶栓后出血率为20.5% ( 41/200)。包括牙龈出血21例、舌部出血9例、舌部+牙龈出血2例、皮下出血1例、消化道出血3例、泌尿道出血1例、梗死灶内出血2例、舌部+梗死灶内出血1例、脑室内出血1例；1例脑室内出血，行颅脑CTA检查提示合并颅内动脉瘤，经治疗脑室内出血完全吸收；所有出血患者中无严重致残、致死病例。(见表1)。

2.2两组间临床特征比较显示，饮酒史、血小板计数和房颤比较差异显著，有统计学意义（P<0.05），结果见表2。多因素Logistic回归分析结果显示，心房颤动是患者溶栓后发生出血的独立危险因素（P<0.05），结果见表3。

表1：出血并发症情况

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 出血部位 | 牙龈出血 | 舌部出血 | 舌部+牙龈出血 | 皮下出血 | 消化道出血 | 泌尿道出血 | 梗死灶内出血 | 脑室内出血 | 舌部+梗死灶内出血 | 合计 |
| 例数 | 21 | 9 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 41 |
| 占比（%） | 10.5 | 4.5 | 1 | 0.5 | 1.5 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 20.5 |

表2：静脉溶栓后出血组和非出血组资料对比分析

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 出血组 （n＝41） | 非出血组（n＝159） | t或X2值 | P值 |
| 女性（n，%） | 12（29.27） | 41（25.79） | 0.203 | 0.652 |
| 吸烟（n，%） | 11（26.8） | 62（38.99） | 2.081 | 0.149 |
| 饮酒（n，%） | 7（17.07） | 54（33.96） | 4.386 | 0.036 |
| 高血压（n，%） | 29（70.73） | 87（54.72） | 3.432 | 0.064 |
| 糖尿病（n，%） | 8（19.51） | 14（8.81） | 3.817 | 0.051 |
| 房颤（n，%） | 9（21.95） | 7（4.40） | 13.638 | ＜0.001 |
| 抗凝或/和抗血小板药物服用史（n，%） | 12（29.27） | 36（22.64） | 0.785 | 0.376 |
| 年龄 | 43.829±9.5050 | 41.094±10.1144 | -1.562 | 0.120 |
| 溶栓前血小板计数 | 204.026±52.0923 | 230.120±67.0718 | 2.257 | 0.025 |
| PT | 12.273±1.2075 | 12.037±1.1018 | -1.142 | 0.255 |
| APTT | 26.378±2.8493 | 26.768±3.3607 | 0.649 | 0.517 |
| 溶栓前血糖 | 7.6419±2.79597 | 7.3578±2.71999 | -0.565 | 0.573 |
| 溶栓前收缩压 | 155.641±23.6348 | 156.927±23.9090 | 0.300 | 0.764 |
| 溶栓前舒张压 | 87.846±22.2327 | 87.430±14.7664 | -0.140 | 0.889 |
| 总胆固醇 | 4.3909±1.03812 | 4.5658±1.53207 | 0.631 | 0.529 |
| 甘油三酯 | 1.4866±0.94279 | 1.4577±1.05848 | 0.481 | 0.631 |
| 低密度脂蛋白胆固醇 | 2.7794±0.88836 | 2.9746±0.85053 | 1.191 | 0.235 |
| 同型半胱氨酸 | 15.213±10.4603 | 14.609±8.2129 | -0.344 | 0.732 |

表3：阿替普酶静脉溶栓致出血风险因素多因素Logistic分析：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 回归系数β | P值 | SE | Wald | 0R | OR的95%CI |
| 饮酒 | 1.014 | 0.053 | 0.523 | 3.753 | 2.757 | 0.988-7.690 |
| 房颤 | -1.390 | 0.014 | 0.563 | 6.099 | 0.249 | 0.083-0.751 |
| 血小板计数 | -0.006 | 0.063 | 0.003 | 3.335 | 0.994 | 0.987-1.000 |

3.讨论：

3.1本研究回顾分析了阿替普酶静脉溶栓后24h内出血情况，所有200例溶栓患者中发生出血并发症者41例，出血率为20.5% ( 41/200) ，与国内文献报道的10.0%～29.3%相近[5]。梗死灶内出血转换率为1.4%（3/200），低于国内其他研究中心数据（7.1%～8.7%）[6,7]，也显著低于国外20%左右[8]。系统性出血多为牙龈和舌部出血、皮下出血、泌尿道出血、消化道出血，症状轻微，颅内出血经治疗吸收较完全，所有出血患者中无严重致残、致死病例。这也提示了阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中具有较高的安全性。

3.2众所周知，长期大量饮酒是脑血管病重要的危险因素之一，但是长期饮酒是不是静脉溶栓后早期出血和梗死后出血转化的因素还不确切。

众多研究表明，阿替普酶溶栓后出血的发生由于阿替普酶相关的凝血功能障碍的潜在生理过程、再灌注损伤和血-脑屏障破坏等相互作用［9］。血-脑屏障破坏的血清标志物包括紧密连接蛋白和神经元标志物，动物缺血-再灌注模型证实了出血与基底层降解之间的关联［10］。在缺血级联反应的早期，基质金属蛋白酶(MMPs) 被激活，其中 MMP-2 和MMP-9 研究最为广泛。目前研究表明MMPs是sICH的重要预测因子，并且已在动物模型中证实具有被治疗的意义［11］。阿替普酶能促进纤溶酶原的激活，并通过自由基的形成直接或间接地促进MMPs的释放，最终导致基底层降解［12,13］、血-脑屏障破坏［10］和神经血管单元损伤［14］。目前已证实，长期大量饮酒可饮酒可导致MMP-9水平升高，进而通过多种机制导致血管功能异常、破坏异常血脑屏障，导致有关脑卒中的发生、促进卒中后神经功能恶化[15,16,17]。

本组资料中，单因素分析显示长期饮酒在出血组和非出血组出血相关风险因素中有统计学差异（P=0.036< 0.05）。笔者认为，饮酒与脑卒中的关系可能存在量效关系[18]，长期大量饮酒可能是静脉溶栓后早期致出血的危险因素，但有待更多临床资料证实。

3.3既往研究将血小板计数<100000/mm3作为溶栓禁忌证。有资料显示[19]，静脉溶栓后出血组患者溶栓前后血液指标包括血小板计数、平均血小板体积、血小板体积分布宽度、纤溶酶原、红细胞体积分布宽度等发生了显著变化，存在显著正相关。

2017年的中国卒中学会科学声明专家组在《中国卒中杂志》发表的《急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明》[20]上指出：大型荟萃登记研究报道AIS患者发现血小板计数减少比例很低，发生sICH比例也极低。除非病史中有所提示，一般不需要在溶栓治疗前特别关注此检查结果。急诊静脉rt-PA治疗不必等待凝血检验结果，除非有可疑的病史（Ⅱa类推荐，B级证据）。但是目前尚不推荐若血小板<100000/mm3，INR>1.7,aPTT>40s或PT>15s的患者使用静脉rt-PA（Ⅲ类推荐，C级证据）。

本组资料中，单因素分析显示血小板计数在出血组和非出血组相关风险因素中有统计学差异（P=0.025< 0.05）。笔者认为，临床工作中要谨慎分析，对于溶栓过程中发现血小板计数异常的患者要严密观察病情变化，必要时及时停止静脉溶栓。如发生严重出血，应立即给予相应抢救措施。在《急性缺血性卒中静脉阿替普酶溶栓后出血转化的治疗和结局：美国心脏协会/美国卒中协会科学声明》[21]中指出：对所有sICH 患者输注血小板存在争议。但在某些情况如血小板减少症( 血小板计数＜100000/μl)，应考虑输注血小板治疗。

3.4房颤是心房颤动是缺血性卒中的一个重要危险因素，多项研究已证实既往心房颤动病史是阿替普酶静脉溶栓后发生出血性转化的独立影响因素[22,23,24,25]，本组资料分析结果与其一致。

房颤患者多服用抗凝药物，目前没有指南明确指出伴有心房颤动是脑梗死溶栓的禁忌证，《急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明》上指出：按现有指南及药物适应证，发病3h内凝血功能国际标准化比值（international normalized ratio，INR）>1.7或凝血酶原时间（prothrombin time, PT）>15s是静脉rt-PA 禁忌证；发病3～4.5 h，不论INR多少，只要正在服用口服抗凝药都是禁忌证。

4.小结

本研究存在以下一些不足，临床样本例数较少，为单中心的回顾性研究，缺乏对患者长期预后的随访，今后需要临床大样本多中心静脉溶栓预后预测模型帮助临床医师进行快速评判并指导决策，使急性缺血性卒中患者获得更好的临床预后。

目前，静脉溶栓是急性缺血性卒中超早期治疗进行血管再通的最快方法，是急性缺血性卒中的关键性治疗，但是静脉溶栓后有出血风险，包括梗死灶内出血转换、系统性出血包括皮肤黏膜、口腔牙龈出血、消化道出血、泌尿系出血、呼吸道出血等，给临床治疗增加了难度。在临床静脉溶栓之前，应严格掌握静脉溶栓的适应证和禁忌证；查找急性脑梗死静脉溶栓后出血的相关因素，能更好地筛选更多的适合静脉溶栓的患者，对静脉溶栓后出血的可能性提前做出判断和预防。在溶栓过程中，严密观察患者的生命体征，仔细观察患者的症状变化，早发现、早处理，减少患者并发症，改善患者的预后，减轻患者的痛苦和负担、减少致残和致死率有及其重大意义。

**参考文献：**

1. 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.
2. Liu L,Wang D,Wong KS,et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke.2011 42(12):3651-3654.

[3] 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.

[4] Demaerschalk BM,Kleindorfer DO,Adeoye OM,et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.[J]. Stroke.2016 47(2):581-641.

[5] 常红,许亚红,陈琳.缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓出血并发症的研究进展[J].中华护理杂志,2015,50(4):459-462.

[6] 车锋丽,陈胜云,赵性泉,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性后循环缺血性卒中患者的预后相关因素分析[J].中国卒中杂志,2017,12(2):112-118.

[7] Xu X,Wang D,Wang F,et al.The Risk of Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Chinese Versus North Americans: A Comparative Study.[J].J Stroke Cerebrovasc Dis.2018 27(9):2381-2387.

[8] Seners P,Turc G,Oppenheim C,et al.Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2015 86(1):87-94.

[9] 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. Stroke.2017 48(12):e343-e361.

[10] Hamann GF,del Zoppo GJ,von Kummer R.Hemorrhagic transformation of cerebral infarction--possible mechanisms[J]. Thromb Haemost.1999 82 Suppl 1:92-94.

[11] Montaner J,Molina CA,Monasterio J,et al.Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke[J].Circulation.2003 107(4):598-603.

[12] Yaghi S,Eisenberger A,Willey JZ.Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment.[J].JAMA Neurol.2014 71(9):1181-1185.

[13] Montaner J,Molina CA,Monasterio J,et al.Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke[J].Circulation.2003 107(4):598-603.

[14] Bai J,Lyden PD.Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema.[J].Int J Stroke.2015 10(2):143-152.

[15] Zhong C,Yang J,Xu T,etal.Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke[J].Neurology.2017 89(8):805-812.

[16] Babu AN,Cheng TP,Zhang A,et al.Low concentrations of ethanol deplete type-2 astrocytes of intracellular free magnesium[J].Brain Res Bull.1999 50(1):59-62.欢迎您 郭振元,   [修改密码](http://www.yuntsg.com/user/forgetpass.do)  |  [安全退出](http://nc.yuntsg.com/javascript:loginout())

[首页](http://www.yuntsg.com) | [我的文件夹](http://nc.yuntsg.com/in.do?name=noclass&page=1) | 本地PubMed [国内版](http://nc.yuntsg.com " \t "http://nc.yuntsg.com/_blank) | [泉方学术](http://qfxues.yuntsg.com) | [循证医学](http://xz.yuntsg.com) | [知识管理](http://sa.yuntsg.com) | [投稿指南](http://s.yuntsg.com) | [电子图书](http://eb.yuntsg.com) | [PubMed投稿指南](http://pt.yuntsg.com)

* 

[17] Qing-Feng S,Ying-Peng X,Tian-Tong X.Matrix metalloproteinase-9 and p53 involved in chronic fluorosis induced blood-brain barrier damage and neurocyte changes[J].Arch Med Sci.2019 15(2):457-466.

[18] Xu G,Li C,Parsiola AL,et al.Dose-Dependent Influences of Ethanol on Ischemic Stroke: Role of Inflammation[J].Frontiers in cellular neuroscience, 2019, 13(12):6. DOI:10.3389/fncel.2019.00006.

[19] 孟佳雪,贺帅,谢惠芳,等.阿替普酶治疗急性脑梗死患者的出血不良反应影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34（14）:1595-1597.

[20] 中国卒中学会科学声明专家组.急性缺血性卒中静脉溶栓中国卒中学会科学声明[J]. 中国卒中杂志, 2017,12(3):267-284.

[21] 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/Ameri -can Stroke Association[J].Stroke; a journal of cerebral circulation,2017,48(12): e343 -e361.

[22] Álvarez-Sabín J,Maisterra O,Santamarina E.Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J].The Lancet. Neurology,2013, 12 (7):689-705.

[23] Saposnik G,Gladstone D,Raptis R,et al.Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes[J].Stroke,2013,44(1): 99-104.

[24] 徐耑,孔岩,蔡秀英,等.心房颤动与急性缺血性卒中静脉溶栓致出血转化的相关性及危险因素分析[J].中风与神经疾病杂志, 2015,32(5):415-418.

[25] 娄一萍,严慎强,张圣,等.合并心房颤动对急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后临床结局的影响[J].浙江大学学报（医学版）,2014,43(1):28-35.