糖化血红蛋白与急性缺血性脑卒中溶栓后症状性脑出血的相关性研究

李克良，赵立朋，王晓平*
（上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科，上海 200336）

摘要：目的 研究糖化血红蛋白与急性缺血性脑卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator，rt-PA）静脉溶栓治疗后症状性脑出血的相关性。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 9 月在上海交通大学医学院附属同仁医院接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 367 例急性缺血性脑卒中患者的临床数据。在性别、年龄、吸烟史、溶栓时间窗、治疗前英国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）评分、高血压病史、心房颤动病史、糖尿病史、糖化血红蛋白、血糖值及血压值方面，利用 logistic 回归分析溶栓治疗后症状性脑出血发生的相关因素。**结果** 367 例急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后 7 d 内出现症状性脑出血共 40 例。Logistic 回归分析结果显示，糖化血红蛋白水平和溶栓前 NIHSS 评分是溶栓后 7 d 内症状性脑出血发生的独立危险因素［比值比（odds ratio，*OR*）＝ 1.218，95% 置信区间（confidence interval，CI）：1.017 ～ 1.460，*P* ＝ 0.033；*OR* ＝ 1.128，95%CI：1.073 ～ 1.187，*P* ＜ 0.001］。**结论** 糖化血红蛋白水平可作为 rt-PA 静脉溶栓治疗后症状性脑出血发生的预测因素，较高水平的糖化血红蛋白预示较高的症状性脑出血发生风险。

关键词：急性缺血性脑卒中；阿替普酶；糖化血红蛋白；症状性脑出血
中图分类号：R973^{+}.2；R743.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)10-1343-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.018

Study on correlation between glycosylated hemoglobin and symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke

LI Keliang, ZHAO Lipeng, WANG Xiaoping*
(*Department of Neurology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the correlation between glycosylated hemoglobin and symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA) in patients with acute ischemic stroke. ***Methods*** The clinical data of 367 patients with acute ischemic stroke who received intravenous thrombolytic therapy with rt-PA in Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2018 to September 2021 were retrospectively analyzed. Logistic regression was used to analyze the relevant factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic treatment in terms of gender, age, smoking history, thrombolytic time window, NIHSS score before treatment, history of hypertension, history of atrial fibrillation, history of diabetes, glycosylated hemoglobin, blood glucose and blood pressure value. ***Results*** Among 367 patients with acute ischemic stroke, 40 patients occurred symptomatic cerebral hemorrhage within 7 days after intravenous thrombolytic therapy. Logistic regression analysis showed that glycated hemoglobin level and NIHSS score before thrombolysis were independent risk factors for symptomatic cerebral hemorrhage within 7 days after thrombolysis[odds ratio(*OR*)=1.218, 95%confidence interval(CI):1.017 - 1.460, *P*=0.033; *OR*=1.128, 95%CI: 1.073 - 1.187, *P*<0.001]. ***Conclusion*** The glycosylated hemoglobin level can be used as a predictor of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy with rt-PA. Higher glycosylated hemoglobin level predicts higher incidence of symptomatic intracerebral hemorrhage.

Key words: acute ischemic stroke; alteplase; glycosylated hemoglobin; symptomatic intracerebral hemorrhage

收稿日期：2021-12-29；**修回日期：**2022-08-20
作者简介：李克良，硕士，主治医师，研究方向：脑血管病。
通信作者：王晓平，博士生导师，教授，主任医师，研究方向：神经系统变性疾病，擅长帕金森病、肝豆状核变性及痴呆等的临床诊断和治疗。

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）发病率、致残率及致死率均较高，及时合理溶栓治疗对患者神经功能恢复有重要意义，目前临床上普遍使用重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator，rt-PA）静脉溶栓，使得闭塞的血管再通，减少由缺血、缺氧引发的脑细胞不可逆性损伤[1]。研究显示，rt-PA 静脉溶栓治疗 AIS 的最严重、最常见并发症是出血性转化，尤其是症状性脑出血（symptomatic intracranial hemorrhage，sICH）的发生[2]，且可能与 AIS 不良预后相关[3]，也是导致 AIS 患者早期死亡的重要原因[4]。

有学者指出，AIS 患者静脉溶栓治疗后发生 sICH 的早期死亡率高达 50% ～ 80%，严重致残率和死亡率更是高达 90% 以上[4-5]。sICH 引发的高致死率、高致残率是限制 rt-PA 在临床上治疗 AIS 广泛应用的最大问题。因此，明确 AIS 患者在溶栓治疗后出现 sICH 的影响因素，有助于临床上选择溶栓适应证，使更多符合条件的 AIS 患者接受溶栓治疗。目前对 rt-PA 溶栓后 sICH 的研究，主要集中在即时血糖水平与 sICH 发生的关系方面，但有研究者指出，血糖水平不能准确预测缺血性脑卒中患者溶栓治疗后 sICH 的发生[6]。有专家认为，与血糖相比，糖化血红蛋白能够更准确地预测 sICH 的发生[7]，但是目前关于糖化血红蛋白水平与 AIS 患者溶栓治疗后 sICH 发生率关系的相关报道较少。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2021 年 9 月在上海交通大学医学院附属同仁医院使用 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者的病例资料。

纳入标准：① AIS 诊断标准和静脉溶栓治疗参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[8] 的相关标准。②发病时间窗在 0 ～ 4.5 h。③静脉溶栓治疗后 3 d 内均测定糖化血红蛋白水平，并全部完成治疗后 7 d 的观察随访。④年龄 18 ～ 80 岁。⑤患者的神经功能损害体征根据美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health stroke scale，NIHSS）进行评分，NIHSS 评分 4 ～ 25 分，且神经功能损害体征持续时间＞ 1 h。⑥头部 CT 检查已经排除颅内出血。⑦病历资料完整。

排除标准：①既往有颅内出血，包括可疑蛛网膜下腔出血；近 3 个月有头颅外伤史；近 3 周内有胃肠道或泌尿系统出血；近 2 周内进行过大的外科手术；近 1 周内接受过不易压迫止血部位的动脉穿刺。②近 3 个月接受过脑梗死或心肌梗死史，但不包括未遗留神经功能体征的陈旧性小腔隙梗死。③严重心、肝、肾功能不全或严重糖尿病患者。④体检发现有活动性出血或外伤（如骨折）的证据。⑤已经口服抗凝药，且国际标准化比值＞ 1.5 或 48 h 内接受过肝素治疗（活化部分凝血活酶时间超出正常范围）。⑥血小板计数低于 100×10^9/L，血糖＜ 2.7 mmol/L。⑦血压过高，收缩压＞ 185 mmHg，或舒张压＞ 110 mmHg。⑧妊娠。

最终纳入 367 例患者的病历资料。所有患者或家属均知情同意，本研究获得医院伦理委员会批准（2021-030）。

1.2 治疗方法

1.2.1 溶栓前准备

上述研究对象在入院后详细记录患者的一般资料情况，并进行相应的神经系统功能检查，进行头部 CT 或 MRI 检查，床旁心电图检查等。患者需要进行的常规实验室检查包括如下几项：血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能及血糖等。

1.2.2 溶栓过程

所有患者入院后立即建立静脉通道，进行 rt-PA（50 mg/ 支，S20110051，勃林格殷格翰）静脉溶栓治疗。具体方案如下：rt-PA 用量为 0.9 mg/kg，药物的最大量不超过 90 mg，药物稀释后 10% 总量的 rt-PA 缓慢进行静脉推注，推注时间 1 min，剩余药量静脉滴注 60 min。

患者溶栓过程中及溶栓治疗结束后 24 h 内给予心电监护。溶栓过程中密切监测患者动态血压和心

率等生命体征，观察患者的临床症状及体征。如果患者血压超过溶栓适宜临界值（185/110 mmHg）时，应及时使用降压药物进行静脉滴注以降低患者血压。同时需注意患者溶栓后的血压逐渐降至初始血压的 10% ～ 15%。

1.2.3 溶栓后观察

若患者在静脉溶栓过程中出现神经功能障碍进行性加重，需要立刻停止治疗，行头部 CT 检查排查患者是否出现脑出血，确定患者脑内的出血量大小。所有患者分别在溶栓治疗后 24 h 以及 7 d 复查头颅 CT，病情突然出现变化时则随时复查，溶栓后 3 d 内测定患者糖化血红蛋白水平。

1.3 评估 sICH 发生病例

统计所纳入患者使用 rt-PA 静脉溶栓治疗 7 d 内发生 sICH 者。sICH 定义为，溶栓前头颅 CT 检查未见颅内出血，溶栓后头颅 CT 检查发现有颅内出血且导致患者原有症状加重，神经功能损伤用 NIHSS 评分计算，相对溶栓前或最低 NIHSS 评分增加 4 分以上，或溶栓后出现新的症状和体征，并且这种新症状、体征与颅内出血相关 [9]。

1.4 研究方法

根据患者静脉溶栓治疗后 7 d 内 sICH 发生情况分为出血组及未出血组，应用统计学方法分析 AIS 患者静脉溶栓治疗后发生 sICH 的相关影响因素。

1.5 统计学方法

所有数据均使用 SPSS21.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料的统计描述采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，若不符合正态分布以中位数和四分位数表示，两组计量资料的比较，符合正态分布，方差齐性，应用 t 检验分析，否则采用秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

以 sICH 是否发生为应变量，患者性别、年龄、吸烟史、溶栓时间窗、治疗前 NIHSS 评分、高血压病史、心房颤动病史、糖尿病史、糖化血红蛋白、血糖及血压值等作为自变量，首先应用 χ^2 检验、秩和检验进行单因素分析，将 $P < 0.05$ 的因素变量作为自变量进行多因素 logistic 回归分析。分析结果有比值比（odds ratio，*OR*）、95% 置信区间（confidence interval，CI）及 P 值，分析溶栓治疗后 sICH 的影响因素。

2 结果

2.1 溶栓治疗后 sICH 发生影响因素的单因素分析

367 例 AIS 患者溶栓治疗后 7 d 内共有 40 例患者出现 sICH。单因素分析显示，sICH 患者与未发生 sICH 患者在心房颤动病史、糖化血红蛋白、入院血糖及治疗前 NIHSS 评分等方面差异有统计学意义，详见表 1。

2.2 Logistic 回归分析糖化血红蛋白水平与溶栓后 sICH 发生的相关性

以溶栓后是否出现 sICH 作为应变量，以单因素分析差异有统计学意义的心房颤动病史、糖化血红蛋白水平、入院血糖及治疗前 NIHSS 评分作为自变量。Logistic 回归分析结果显示，糖化血红蛋白水平和治疗前 NIHSS 评分是溶栓后 7 d 内 sICH 发生的独立危险因素，详见表 2。

3 讨论

AIS 患者在静脉溶栓治疗后的出血性转化是该类患者治疗过程中最严重的一类并发症，溶栓后 sICH 多发生在溶栓治疗后 1 周内，sICH 严重影响患者预后，是导致 AIS 患者早期死亡的重要原因 [4]。

有学者指出，高血糖水平会增加缺血性脑卒中患者在静脉溶栓治疗后 sICH 的发生率 [6]。国外一项针对 138 例 AIS 患者的研究结果表明，若患者基线血糖值超过 11.1 mmol/L，在接受 rt-PA 静脉溶栓治疗后，sICH 发生率可高达 25%[10]。

有学者对 rt-PA 溶栓治疗 AIS 后 sICH 发生的机制进行了深入研究，结果显示，rt-PA 可显著上调基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）在患者体内的表达，而 MMP 会加重患者血管壁基底膜缺血性损伤，进一步加速破坏梗死部位血管壁的完整性，进而导致脑出血的发生 [11]。患者体内较高的

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups

变量		合计	出血患者（n=40）	未出血患者（n=327）	χ^2/Z值	P值
性别/n（%）	男	367	25（62.50%）	209（63.91%）	0.031	0.861
	女		15（37.50%）	118（36.09%）		
高血压史/n（%）		258	31（77.50）	227（69.42）	1.115	0.291
糖尿病史/n（%）		255	26（65.00）	229（70.03）	0.425	0.514
心房颤动史/n（%）		62	13（32.50）	49（14.98）	7.788	0.005
吸烟史/n（%）		64	4（10.00）	60（18.35）	1.725	0.189
溶栓时间窗/min		165.00（125.00, 210.00）	162.63±52.64	165.00（130.00, 210.00）	0.531	0.596
年龄/岁		69.00（62.00, 77.00）	73.50（64.00, 79.75）	68.00（61.00, 76.00）	1.615	0.106
入院血糖/mmol·L^{-1}		7.60（6.30, 9.90）	8.20（7.00, 12.18）	7.50（6.30, 9.80）	1.998	0.046
入院收缩压/mmHg		145.00（130.00, 160.00）	147.20±19.36	145.00（130.00, 160.00）	0.390	0.697
入院舒张压/mmHg		80.00（75.00, 90.00）	80.00（76.00, 89.50）	80.00（75.00, 90.00）	0.418	0.676
治疗前NIHSS评分/分		5.00（3.00, 9.00）	10.00（4.25, 15.00）	4.00（3.00, 8.00）	4.122	＜0.001
糖化血红蛋白/%		6.10（5.70, 7.05）	6.55（5.95, 7.90）	6.00（5.70, 6.90）	2.855	0.004

表 2 不同影响因素对静脉溶栓后 sICH 发生的 logistic 回归分析结果

Table 2 Logistic regression analysis results of different influencing factors on the occurrence of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis

变量	B值	标准误差	$Wals$值	OR值	95%CI	P值
入院血糖	0.033	0.062	0.291	1.034	0.916～1.168	0.590
治疗前NIHSS评分	0.121	0.026	21.879	1.128	1.073～1.187	＜0.001
糖化血红蛋白	0.198	0.092	4.569	1.218	1.017～1.460	0.033
心房颤动史	0.497	0.431	1.326	1.643	0.706～3.827	0.249

血糖水平会促进 rt-PA 进一步上调 MMP 的表达，加重 MMP 对血管的破坏程度，进而增加 sICH 的发生风险。

血糖水平受到多种因素的影响，患者的血糖水平往往处于不断波动的状态。以往的研究主要集中于探讨某一具体时间点的血糖水平与缺血性脑卒中患者溶栓治疗后 sICH 发生的关系。与血糖水平相比，糖化血红蛋白可准确、有效地反映患者最近 2 ～ 3 个月的平均血糖水平，且不会随着患者血糖水平的波动而出现明显的变化。Rocco 等[12] 纳入 1 112 例接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者以探究糖化血红蛋白水平与治疗后 sICH 发生的关系，结果显示，糖化血红蛋白水平能够敏感预测 sICH 的发生，因此该研究指出糖化血红蛋白水平是 AIS 患者静脉溶栓治疗后 sICH 发生的重要预测因素，其预测准确性超过入院时血糖水平以及糖尿病史。

本研究以 AIS 患者溶栓治疗后 3 d 内的糖化血红蛋白水平代替以往研究的血糖水平，深入探讨了糖化血红蛋白水平与 AIS 患者溶栓治疗后 sICH 发生的关系。367 例 AIS 患者溶栓治疗后 7 d 内共有 40 例患者出现 sICH。

为了进一步探讨 sICH 发生的影响因素，笔者以 sICH 是否发生作为应变量，以单因素分析差异有统计学意义的心房颤动史、糖化血红蛋白、入院血糖及治疗前 NIHSS 评分作为自变量，进行 logistic 回归分析。结果显示，糖化血红蛋白水平是 sICH 发生的独立危险因素，AIS 患者静脉溶栓治疗后 sICH 的发生与患者的糖化血红蛋白水平密切相关，糖化血红蛋白水平可以有效预测 AIS 患者静脉溶栓治疗后 sICH 的发生。

研究显示，高血糖水平可能引发机体出现神经毒性，诸如脑细胞水肿加重、血脑屏障破坏及血管源性水肿，目前考虑与水通道蛋白 -4 异常表达有关[13]。血糖水平的增高将激活机体的肾上腺素能系统，同时意味着胰岛素水平的相对缺乏，随之而来的高血糖水平通常预示着较为严重的出血性脑卒中[14]。也有研究直接指出，高血糖水平可能与缺血性脑卒中患者不良预后有关，但与缺血性脑卒中出血转化的风险增加无显著相关性[7]。上述研究结果与本研究一致，提示溶栓后出血是因为长期的血管损伤所致，而非急性期高血糖水平，长期的血糖偏高是微血管损害的最重要因素，慢性血管损害增加了溶栓后的出血风险，糖化血红蛋白水平较高表明患者近 2 ～ 3 个月内的血糖水平持续处于较高状态，测量糖化血红蛋白水平较测量入院时的即时血糖水平更加能够真实地反映患者的实际葡萄糖代谢水平。故与血糖水平及糖尿病病史相比，糖化血红蛋白水平能更有效地预测缺血性脑卒中患者溶栓治疗后颅内出血的发生风险。

本研究不足之处在于受限于研究时间及范围等因素，患者总体例数有限，样本量较小，并不能代表该领域研究的所有结论，期待在今后的多中心及大样本临床研究中加以完善。

4 结论

AIS 患者的糖化血红蛋白水平可以作为临床上判断患者静脉溶栓治疗后 sICH 发生的预测因素，较高水平的糖化血红蛋白水平预示较高的 sICH 发生风险。

参考文献：

[1] Schellinger PD, Kohrmann M. Intravenous thrombolytic therapy remains the basis and mainstay of revascularizing therapy![J]. Stroke, 2018, 49(10): 2285-2286.

[2] Pande SD, Win MM, Khine AA, *et al*. Haemorrhagic transformation following ischaemic stroke: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5319.

[3] Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, *et al*. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis[J] Neurology, 2011, 77(4): 341-348.

[4] Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, *et al*. Hemorrhagic transformations after thrombectomy: risk factors and clinical relevance[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43(5-6): 294-304.

[5] Nisar T, Hanumanthu R, Khandelwal P. Symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: predictive factors and validation of prediction model[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(11): 104360.

[6] Zhao Y, Yang J, Zhao H, *et al*. The association between hyperglycemia and the prognosis of acute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurol Res, 2017, 39(2): 152-157.

[7] Zhang G, He M, Xu Y, *et al*. Hemoglobin A1c predicts hemorrhagic transformation and poor outcomes after acute anterior stroke[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(12): 1432-e122.

[8] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[9] von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, *et al*. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy[J]. Stroke, 2015, 46(10): 2981-2986.

[10] Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, *et al*. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 1999, 30(1): 34-39.

[11] Chen H, Guan B, Shen J. Targeting ONOO-/HMGB1/MMP-9 sig-naling cascades: potential for drug development from Chinese medicine to attenuate ischemic brain injury and hemorrhagic trans-formation induced by thrombolytic treatment[J]. Integr Med Int, 2016, 3(1-2): 32-52.

[12] Rocco A, Heuschmann PU, Schellinger PD, *et al*. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke[J]. Stroke, 2013, 44(8): 2134-2138.

[13] Tang G, Yang GY. Aquaporin-4: a potential therapeutic target for cerebral edema[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): 1413.

[14] Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2006, 30(2): 157-163.

（编辑：王　佳）