

• 论 著 •

血栓弹力图与急性脑梗死后出血性转化的相关性研究^{*}

陈彦如, 罗海彦[△]

(重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨急性脑梗死后血栓弹力图(TEG)各项指标与出血性转化(HT)的相关性。方法 收集该院 2016 年 1—11 月收治的急性脑梗死未接受早期再灌注治疗的患者, 分为 HT 组与非 HT 组。回顾性分析两组患者一般临床资料及 TEG 指标, 进行组间比较和 Logistic 回归分析。结果 共纳入患者 71 例, HT 组 11 例。HT 组大面积脑梗死、心源性栓塞比例均高于非 HT 组, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 凝血综合指数(CI 值)低于非 HT 组, 且差异有统计学意义($P<0.05$); Logistic 回归分析显示, 大面积脑梗死($OR=13.172, 95\%CI: 1.414\sim122.671$)、CI 值($OR=0.554, 95\%CI: 0.321\sim0.956$)与 HT 独立相关($P<0.05$)。结论 CI 值与急性脑梗死后 HT 的发生具有独立相关性, 具有预测 HT 的潜力。

关键词: 脑梗死; 出血性转化; 血栓弹力图; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)08-1040-03

Correlative study on thrombelastogram and hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke^{*}

CHEN Yanru, LUO Haiyan[△]

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between indexes of thrombelastogram (TEG) and hemorrhagic transformation (HT) after acute ischemic stroke. **Methods** The cases of acute ischemic stroke but not receiving early reperfusion therapy were recruited in our hospital from January to November 2016, and were divided into HT group and non-HT group. Their general clinical characteristics and TEG indexes were retrospectively analyzed, and comparison between two groups and multivariate Logistic regression analysis were performed. **Results** A total of 71 cases were enrolled and 11 of them were divided into HT group. The percentages of massive cerebral infarction and cardio-embolic stroke were significantly higher in HT group than those in non-HT group ($P<0.05$), whereas the levels of CI in HT group were significantly lower than those in non-HT group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that massive cerebral infarction ($OR=13.172, 95\%CI: 1.414-122.671$) and CI ($OR=0.554, 95\%CI: 0.321-0.956$) were independently correlated with HT ($P<0.05$). **Conclusion** CI is independently correlated with HT after acute ischemic stroke, and may be a potential predictor of HT.

Key words: brain infarction; hemorrhagic transformation; thrombelastogram; risk factor

出血性转化(HT)是缺血性脑卒中后梗死区域内的继发出血, 是急性脑梗死后常见并发症, 会导致原有治疗计划(如抗血小板或抗凝治疗)的中断或延迟, 使缺血事件恶化。故研究 HT 的危险因素以减少其发生具有重要临床意义。目前已有众多关于 HT 危险因素的研究, 然而其确切原因机制仍不明确, 故有必要探索其他危险因素。血栓弹力图(TEG)是一种观察和研究血液凝固状态的新型辅助检查手段, 目前关于 HT 与 TEG 相关性的报道较少。本文将探索 TEG 各项指标与急性脑梗死患者 HT 的相关性, 由于脑梗死后接受早期再灌注治疗(包括静脉溶栓、血管内介入治疗)的情形特殊, 发生 HT 的风险相对更高, 且仅占全部急性脑梗死患者的一小部分, 故本文只讨论未接受早期再灌注治疗的急性脑梗死患者的情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1—11 月在重庆医科大学附属第二医院神经内科住院的急性脑梗死患者。纳入标准: (1) 年龄 >18 岁; (2) 符合世界卫生组织(WHO)卒中诊断标准, 经 CT 或 MRI 证实为脑梗死; (3) 发病至入院 ≤ 14 d; (4) 发病 3~14 d 内复查头颅 CT 或 MRI 检查; (5) 住院期间完成 TEG 检查。排除标准: (1) 接受早期再灌注治疗(包括静脉溶栓及血管

内介入治疗); (2) 首次头颅 CT 和(或)MRI 检查发现出血病灶。

1.2 仪器与试剂 TEG 使用美国 Haemoscope 公司的 TEG[®] 5000 凝血分析仪进行检测, 试剂包括高岭土(含 1% Kadin 液)和 0.2 mol/L CaCl₂ 试剂。用枸橼酸钠抗凝管采集患者住院期间清晨空腹静脉血并充分混匀, 所有标本均在 2 h 内检测。

1.3 纳入指标 纳入研究的 TEG 指标有: 凝血反应时间(R), 即血样开始检测到第 1 块纤维蛋白凝块开始形成所需的时间, 反映凝血因子功能; 凝固时间(K), 为从 R 时间终点至描记图幅度达 20 mm 所需的时间, 反映血凝块形成的速率; 凝固角(α), 是从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水水平线的夹角, 反映纤维蛋白和血小板在血凝块开始形成时的共同作用; 血栓最大振幅(MA), 为描记图上的最大切应力系数, 反映正在形成的血凝块的最大强度或硬度及稳定性; 血栓溶解百分比(EPL)预测在 MA 值确定后 30 min 内血凝块将要溶解的百分比, 30 min 血凝块幅度减少速率(LY30)为 MA 值确定后 30 min 血凝块幅度减少的区域面积, EPL 与 LY30 均反映纤维蛋白溶解功能; 凝血综合指数(CI)是将上述指标综合计算后得出的总体凝血系数, 反映患者整体的凝血状态; 血凝块强

^{*} 基金项目: 重庆市集成示范计划项目(cstc2015jcsf10006)。

作者简介: 陈彦如, 女, 医师, 主要从事脑血管病病因及防治的基础与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: luoyh1965@163.com。

度或弹性(A)是任一时刻描记图曲线两点间的扫描宽度,反映血凝块强度或弹性。

1.4 方法 回顾性分析患者病史,收集以下资料:年龄,性别,有无高血压病、高脂血症、糖尿病以及吸烟、饮酒史,是否为大面积脑梗死,是否为心源性脑栓塞,以及 TEG 各项指标。

1.5 诊断标准 高血压病:既往明确诊断高血压病,或本次入院非同日 3 次收缩压 ≥ 140 mm Hg 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg。糖尿病:既往明确诊断糖尿病,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或 OGTT 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ 或典型临床症状且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。高脂血症:总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L 或低密度脂蛋白 ≥ 3.4 mmol/L 或三酰甘油 ≥ 1.7 mmol/L。吸烟史:发病前吸烟 10 支/天,持续 6 个月以上。饮酒史:发病前几乎每天饮酒超过 50 g,持续 1 年以上。大面积脑梗死:参照 Adama 分型^[1],梗死直径 >3.0 cm,并累及 2 个以上解剖部位的血管主干供血区的梗死判为大面积脑梗死。心源性脑栓塞:符合 TOAST 分型心源性栓塞诊断标准^[1]。出血转化:首次影像学检查未见出血,发病 72 h 后复查头部 CT 或 MRI 有出血灶。根据是否发生 HT 将患者分为 HT 组与非 HT 组。

1.6 统计学处理 应用统计软件 SPSS20.0 分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对差异有统计学意义的因素进行二元 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料单因素分析 77 例患者符合纳入标准,其中 6 例接受早期再灌注治疗,所有患者首次影像学检查均无出血病灶,最终纳入研究对象 71 例。HT 组患者 11 例(15.5%),非 HT 组 60 例(84.5%)。两组患者年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与非 HT 组比较,HT 组大面积脑梗死、心源性栓塞比例更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料结果比较

项目	HT 组(<i>n</i> =11)	非 HT 组(<i>n</i> =60)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	71.5 $\pm$ 7.6	71.6 $\pm$ 13.1	-0.036	0.972
男性[<i>n</i> (%)]	8(72.7)	36(60.0)	0.213	0.644
大面积脑梗死[<i>n</i> (%)]	10(90.9)	23(38.3)	10.329	0.001
心源性脑栓塞[<i>n</i> (%)]	6(54.5)	11(18.3)	4.853	0.028
高血压病[<i>n</i> (%)]	7(63.6)	47(78.3)	0.443	0.506
糖尿病[<i>n</i> (%)]	5(45.5)	16(26.7)	0.802	0.370
高脂血症[<i>n</i> (%)]	2(18.2)	14(23.3)	0.000	1.000
吸烟史[<i>n</i> (%)]	7(63.6)	25(41.7)	1.034	0.309
饮酒史[<i>n</i> (%)]	4(36.4)	14(23.3)	0.288	0.592

表 2 两组患者 TEG 指标单因素分析

项目	HT 组(<i>n</i> =11)	非 HT 组(<i>n</i> =60)	<i>t</i> / <i>U</i>	<i>P</i>
R($\bar{x}\pm s$,min)	6.14 $\pm$ 1.45	5.60 $\pm$ 1.06	1.446	0.153
α 角($\bar{x}\pm s$,deg)	64.06 $\pm$ 6.38	67.38 $\pm$ 5.09	-1.911	0.060
MA($\bar{x}\pm s$,mm)	59.52 $\pm$ 5.36	61.94 $\pm$ 5.11	-1.433	0.156
CI($\bar{x}\pm s$)	-0.48 $\pm$ 1.75	0.67 $\pm$ 1.34	-2.487	0.015
A($\bar{x}\pm s$,mm)	59.16 $\pm$ 6.66	61.21 $\pm$ 5.15	-1.161	0.250
K[$M(P_{25}, P_{75})$,min]	1.7(1.2,2.3)	1.5(1.2,1.9)	243	0.165
LY30[$M(P_{25}, P_{75})$,%]	0.0(0.0,0.1)	0.0(0.0,0.2)	288	0.439
EPL[$M(P_{25}, P_{75})$,%]	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.5)	287	0.404

2.2 两组患者 TEG 指标单因素分析 HT 组 CI 值显著低于非 HT 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 HT 的多因素 Logistic 回顾分析 将大面积脑梗死、心源性栓塞、CI 值纳入二元 Logistic 回归方程,结果显示,大面积脑梗死、CI 值与 HT 独立相关,其中大面积脑梗死为 HT 的危险因素($OR=13.172, P=0.024$);CI 值与 HT 呈负相关,CI 值每降低 1,HT 风险升高 0.59 倍。见表 3。

表 3 HT 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	OR	χ^2	<i>P</i>	95%CI
大面积脑梗死	2.578	13.172	5.128	0.024	1.414~122.671
心源性栓塞	0.860	2.363	1.117	0.291	0.480~11.637
CI 值	-0.590	0.554	4.501	0.034	0.321~0.956

3 讨 论

HT 为急性脑梗死的常见并发症,其发生率为 10%~50%^[2],它的发生可加重病情,并导致缺血性卒中的治疗被迫中断或延迟,是急性脑梗死患者预后的不利影响因素,早期预测 HT,对临床选择治疗方案及预后评估具有重要意义。本研究发现,HT 组大面积脑梗死、心源性栓塞发生率均显著高于非 HT 组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),与既往研究结果一致^[3-6]。

TEG 是一种利用图形动态描记血液凝固和溶解全过程的技术,能客观反映从凝血物质激活、纤维蛋白形成、血小板纤维蛋白交互连接、血凝块强化到血凝块溶解的全过程,相比常规实验室凝血检查可全面评估凝血因子活性、纤维蛋白原水平、血小板功能及纤溶系统。TEG 自 80 年代开始逐渐应用于临床,现已成为围手术期监测凝血功能的重要指标^[7]。随着技术的成熟,近年来 TEG 在脑血管疾病中的应用逐渐增多。Yao 等^[8]通过对 208 例急性缺血性卒中患者的前瞻性研究发现高 MA 值与患者 1 年不良预后有关(mRS 评分 ≥ 2 ,改良 Rankin 量表,评估脑梗死患者的生活能力预后);McDonald 等^[9]通过比较急性脑梗死患者静脉溶栓前后 TEG 的变化发现出血转化组 delta 值轻度延长,提示 TEG 可能有助于预测溶栓后 HT 的发生。目前 TEG 与缺血性卒中的研究多集中在抗血栓药物治疗及溶栓后出血方面,而与急性脑梗塞非溶栓患者 HT 的相关性尚未见报道。

本研究发现,HT 组 CI 值显著低于非 HT 组 $[-(0.482\pm 1.748) vs. (0.667\pm 1.342), P=0.015]$,Logistic 回归分析显示,除大面积脑梗死,CI 值亦与 HT 独立相关($OR=0.554, P=0.034$),提示 CI 值越低,HT 风险越大。CI 值是根据 TEG 中 R 值、K 值、 α 角、MA 值、LY30 等指标计算出的参数,反应不同条件下凝血的综合状态,正常值为-3~3,CI 值 >3 提示高凝, <3 提示低凝。脑梗死急性期抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷等)的应用被认为是 HT 的危险因素之一^[10],然而由于阿司匹林抵抗、基因 CYP2C19 的多态性对氯吡格雷代谢影响等因素的存在,不同个体抗血小板治疗的效果差异很大^[11-13],个体间凝血状态亦存在很大差异,因而抗血小板药物与 HT 的相关性目前仍存在争议^[3]。TEG 可直观的反映体内凝血纤溶状态,故推测相比各种抗血栓药物,TEG 可更好的预测脑梗死后 HT 的风险。

本研究样本量小、存在系统误差,未按严重程度对 HT 进行分型,且 TEG 反应体内凝血状态的动态变化,而研究未对检测 TEG 的时间进行限制,因而其与 HT 的相关性存在偏倚,这些因素均为本研究的局限。然而研究结果提示,TEG 可能具

有预测脑梗死 HT 的潜力,尚需扩大样本量并进行前瞻性研究证实这一结论,并探索 TEG 监测参数在预测 HT 中的出凝血阈值。

参考文献

- [1] Adams HJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1):35-41.
- [2] Sussman ES, Connolly ES. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2013, 4:69.
- [3] Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina EA. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7):689-705.
- [4] Kerenyi L, Kardos L, Szász J, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(11):1251-1255.
- [5] Kitagawa Y. Pathogenesis of hemorrhagic cerebral infarction[J]. *Intern Med*, 2001, 40(7):559-560.
- [6] Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(6):235-246.
- [7] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2013, 30(6):270-382.
- [8] Yao XY, Dong Q, Song YP, et al. Thrombelastography maximal clot strength could predict one-year functional outcome in patients with ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3):182-190.
- [9] McDonald MM, Wetzel J, Fraser S, et al. Thrombelastography does not predict clinical response to rtPA for acute ischemic stroke[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(3):505-510.
- [10] Chen M, Sandercock P, Pan C, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups[J]. *Stroke*, 2000, 31(6):1240-1249.
- [11] Snoep D, Hovens M, Eikenboom C, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(15):1593-1599.
- [12] Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2008, 336(7637):195-198.
- [13] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between CYP2C19 Loss-of-Function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. *JAMA*, 2016, 316(1):70-78.
- (收稿日期:2016-09-12 修回日期:2016-11-13)
- (上接第 1039 页)
- [3] Nicol MF, Gerven V, Bart J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(10):1245-1254.
- [4] 谢美华, 郑惠兰, 江峰. 血清抗肝抗原自身抗体检测对自身免疫性肝病的诊断价值(附 49 例分析)[J]. *福建医药杂志*, 2009, 31(2):102-103.
- [5] 魏炳华. 生化指标联合自身抗体检测的自身免疫性肝炎诊断意义研究[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(8):516-517.
- [6] 王玉梅, 王敏, 宋丽媛. 自身抗体检测在自身免疫性肝病诊断中的应用[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(5):590-592.
- [7] 郭楠, 姚兴伟, 田敬华, 等. 48 例自身免疫性肝病患者血清自身抗体的分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(17):2303-2304.
- [8] Squadrito G, Previti M, Lenzi M, et al. High prevalence of non-organ-specific autoantibodies in hepatitis C virus-infected cirrhotic patients from southern Italy[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(2):349-353.
- [9] Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, et al. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: a multicentre study[J]. *Liver Int*, 2013, 33(2):190-196.
- [10] 张玲, 陈美才, 吴丽华, 等. 6 项指标在自身免疫性肝炎中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(10):1258-1259.
- [11] 戚应杰, 刁联硕. 自身免疫性肝炎的实验室诊断及其研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(3):326-330.
- [12] 何玮, 何颖, 罗双庆, 等. 自身免疫性肝病及其自身抗体谱分析[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(23):2602-2604.
- [13] Zamanou A, Tsirogianni A, Terzoglou C, et al. Anti-smooth muscle antibodies (ASMAs) and anti-cytoskeleton antibodies (ACTAs) in liver diseases: a comparison of classical indirect immunofluorescence with ELISA[J]. *J Clin Lab Anal*, 2002, 16(4):194-201.
- [14] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis[J]. *Gut*, 1998, 42(5):721-726.
- [15] 王倩怡, 贾继东. 自身免疫性肝病诊断与治疗进展[J]. *传染病信息*, 2011, 24(5):257-260.
- (收稿日期:2016-10-12 修回日期:2016-12-30)