

动态监测血栓弹力图对重组组织型纤溶酶原激活剂联合尿激酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者有预后评估意义

刘湧 王嘉妮*

中国人民解放军联勤保障部队第904医院检验科,江苏无锡 214000

摘要 目的:探讨血栓弹力图(TEG)在重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)联合尿激酶(UK)静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中中的动态监测作用。方法:选取2017年7月~2019年7月中国人民解放军联勤保障部队第904医院收治的220例急性缺血性脑卒中患者,均接受rt-PA联合UK静脉溶栓治疗。分别于静脉溶栓治疗前及治疗1、3、5 d时,采用TEG-5000血栓弹力测定仪测定凝血反应时间(R)、血细胞凝集块形成时间(K)、 α 角及血栓最大振幅(MA),采用全自动血凝仪测定活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶时间(TT)。根据治疗1个月后疗效,将患者分为预后良好组(136例)和预后不良组(84例),并使用受试者工作特征(ROC)曲线分析TEG参数对急性缺血性脑卒中患者预后不良的预测价值。结果:治疗前后R、K、APTT、PT由长到短依次为治疗5、3、1 d时、治疗前, α 角、MA大小与FIB、TT由高到低依次为治疗前、治疗1、3、5 d时(P 均 < 0.05)。R、K分别与APTT、PT呈正相关,与FIB、TT呈负相关(P 均 < 0.05); α 角、MA分别与APTT、PT呈负相关,与FIB、TT呈正相关(P 均 < 0.05)。预后不良组患者 α 角、MA均明显大于预后良好组,R、K、APTT、PT均明显短于预后良好组(P 均 < 0.05)。R、K、 α 角及MA是影响急性缺血性脑卒中患者预后不良的独立危险因素(P 均 < 0.05)。治疗5 d时,MA预测急性缺血性脑卒中患者不良预后的价值高于R、K、 α 角。结论:TEG可及时反映急性缺血性脑卒中患者rt-PA联合UK静脉溶栓治疗后凝血功能状态,并有助于判断患者预后。

关键词 急性缺血性脑卒中;血栓弹力图;重组组织型纤溶酶原激活剂;尿激酶

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20220114

急性缺血性脑卒中是临床常见的脑血管疾病,具有恶化快、高死亡率及高致残等特点^[1]。早期给予静脉溶栓治疗是目前常用方法。静脉溶栓药物重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)和尿激酶(urokinase, UK)效果显著,但rt-PA有一定的血管再闭塞率,UK大量使用可能会导致出血并发症,影响预后^[2,3]。血栓弹力测定仪能动态监测凝血全过程,可有效反映机体凝血-纤溶变化及凝血功能^[4]。本研究分析急性缺血性脑卒中患者接受rt-PA联合UK静脉溶栓治疗前后的TEG参数变化,探讨血栓弹力图在急性缺血性脑卒中患者预后评估中的价值。

资料与方法

一般资料 选取2017年7月-2019年7月中国人民解放军联勤保障部队第904医院收治的急性缺血性脑卒中患者220例(男128,女92);年龄35~76岁,平均(57.6 \pm 11.1)岁;梗死面积5~15 cm²,平均(10.44 \pm 3.37)cm²;单发117例,多发103例;

梗死部位:小脑87例、脑干99例、其他34例。急性缺血性脑卒中诊断标准^[5]:①急性起病;②症状和体征持续至少24 h;③局灶神经功能缺损,少数表现全面神经功能缺损;④颅脑影像学检查发现责任梗死病灶,并排除脑出血和非血管性病因。纳入标准:①符合急性缺血性脑卒中诊断标准^[5];②首次发病;③发病到接受治疗 < 6 h;④临床资料完善;⑤有静脉溶栓适应证。排除标准:①既往有颅内出血史;②近3个月内发生过严重头外伤,并接受外科手术治疗者;③有出血转化、下肢深静脉血栓等并发症者;④肝、肾功能不全者;⑤有静脉溶栓禁忌证。本研究通过医院医学伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

治疗方法 本研究所有患者均接受rt-PA联合UK静脉溶栓治疗,采取静脉推注,1 d内rt-PA(德国勃林格殷格翰公司)总量为20 mg,UK(武汉人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H42021790)总量为40万U。首先将5 mg rt-PA静脉入壶滴注,5 min内完成,另将剩余15 mg溶解于100 mL生理

*通信作者:王嘉妮,E-mail:1692910353@qq.com,江苏省无锡市兴源北路101号

盐水,静脉滴注,60 min 内完成;随后 UK(40 万 U)与 100 mL 生理盐水混合,静脉匀速泵入,30 min 内滴完。静脉溶栓治疗过程中,根据患者身体情况,给予加强营养、控制感染等治疗。患者溶栓 24 h 后予以阿司匹林口服,150 mg/次,2 次/d。

TEG 参数测定 分别于静脉溶栓治疗前及治疗 1、3、5 d 时,抽取肘静脉血 6 mL,经枸橼酸钠溶液抗凝(0.109 mol/L)。取 3 mL,采用美国 HaemoscopeCor 公司生产的 TEG-5000 血栓弹力测定仪测定患者凝血反应时间(R)、血细胞凝集块形成时间(K)、 α 角及血栓最大振幅(MA)。另 3 mL 用于测定凝血功能指标。

凝血功能指标测定 采用日本 sysmex 公司生产的 CA-7000 型全自动血凝仪测定患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶时间(TT)。

疗效评价及分组 治疗 1 个月后,按照美国国立卫生院神经功能缺损评分(national institutes of health stroke scale,NIHSS)标准进行疗效评价^[6]:NIHSS 评分降低 >90%,无残疾,即为基本痊愈;降低 45%~90%,残疾 1~3 级,即为显效;降低 18%~45%,即为有效;降低 \leq 18% 或升高,即为无效。以基本痊愈和显效患者为预后良好组(136 例),有效和无效患者为预后不良组(84 例)。

统计学分析 运用 SPSS 19.0 统计学软件包。计量资料均符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)描述,2 组间比

较行 t 检验,4 组间比较行单因素方差分析,有差异时通过 LSD 法进行两两比较;计数资料用百分数(%)描述,行 χ^2 检验。采用 Pearson 检验分析治疗 5 d 后 TEG 参数(R、K、 α 角、MA)与凝血功能指标(APTT、FIB、PT、TT)的相关关系;通过 COX 回归模型分析影响急性缺血性脑卒中患者预后不良的相关因素;并使用 ROC 曲线分析 TEG 参数对急性缺血性脑卒中患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

TEG 参数 4 组间 TEG 参数 R、K、 α 角及 MA 相比,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗 1、3、5 d 时,R、K 明显长于治疗前, α 角、MA 明显小于治疗前(P 均 < 0.05);治疗 3、5 d 时,R、K 显著长于治疗 1 d 时, α 角、MA 显著小于治疗 1 d 时(P 均 < 0.05);治疗 5 d 时 R、K 明显长于治疗 3 d 时, α 角、MA 明显小于治疗 3 d 时(P 均 < 0.05),见表 1。

凝血指标 4 组间 APTT、FIB、PT 及 TT 相比,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。治疗 1、3、5 d 时,APTT 及 PT 显著长于治疗前,FIB 及 TT 显著低于治疗前(P 均 < 0.05);治疗 3、5 d 时,APTT 及 PT 明显长于治疗 1 d 时,FIB 及 TT 明显低于治疗 1 d 时(P 均 < 0.05);治疗 5 d 时,APTT 及 PT 显著长于治疗 3 d 时,FIB 及 TT 显著低于治疗 3 d 时(P 均 < 0.05),见表 2。

表 1 rt-PA 联合 UK 静脉溶栓治疗前、后 TEG 参数比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例	R(min)	K(min)	α 角($^{\circ}$)	MA(mm)
治疗前	220	5.21 \pm 1.36	1.61 \pm 0.42	67.38 \pm 18.03	69.04 \pm 18.12
治疗 1 d	220	5.59 \pm 1.45 *	1.76 \pm 0.51 *	62.07 \pm 16.14 *	64.23 \pm 16.99 *
治疗 3 d	220	6.07 \pm 1.58 *#	1.97 \pm 0.56 *#	57.52 \pm 15.11 *#	59.78 \pm 15.82 *#
治疗 5 d	220	6.50 \pm 1.70 *# Δ	2.18 \pm 0.60 *# Δ	54.38 \pm 14.20 *# Δ	56.66 \pm 15.07 *# Δ
F 值	-	29.774	48.990	27.738	23.386
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 d 比较,# $P < 0.05$;与治疗 3 d 比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 rt-PA 联合 UK 静脉溶栓治疗前、后凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例	APTT(s)	FIB(g/L)	PT(s)	TT(s)
本院正常值	-	23~37	2~4	11~13	16~18
治疗前	220	21.36 \pm 5.18	4.98 \pm 1.30	10.17 \pm 2.63	20.95 \pm 5.26
治疗 1 d	220	24.05 \pm 6.37 *	4.12 \pm 1.06 *	11.98 \pm 3.09 *	19.71 \pm 5.08 *
治疗 3 d	220	26.48 \pm 6.81 *#	3.85 \pm 0.99 *#	13.01 \pm 3.29 *#	18.32 \pm 4.75 *#
治疗 5 d	220	29.10 \pm 7.93 *# Δ	2.94 \pm 0.77 *# Δ	14.22 \pm 3.65 *# Δ	17.38 \pm 4.49 *# Δ
F 值	-	54.638	141.623	63.718	22.446
P 值	-	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 1 d 比较,# $P < 0.05$;与治疗 3 d 比较, $\Delta P < 0.05$

表5 影响急性缺血性脑卒中患者预后不良的相关因素分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
R	1.926	1.150 ~ 3.226	0.005	2.686	1.407 ~ 5.126	0.000
K	2.694	1.387 ~ 5.234	0.000	2.249	1.334 ~ 3.792	0.000
α 角	2.404	1.413 ~ 4.089	0.000	1.810	1.218 ~ 2.689	0.009
MA	2.114	1.297 ~ 3.445	0.002	2.332	1.309 ~ 4.155	0.000
APTT	1.723	1.360 ~ 2.184	0.013	1.164	0.810 ~ 1.672	0.060
PT	1.790	1.076 ~ 2.977	0.011	1.052	0.737 ~ 1.501	0.072

表6 TEG参数对急性缺血性脑卒中患者预后不良的预测价值

TEG参数	AUC	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	P	95% CI
R	0.638	6.28 min	71.70	51.70	0.009	0.539 ~ 0.736
K	0.772	2.05 min	88.30	55.00	0.000	0.690 ~ 0.854
α 角	0.830	56.91°	76.70	81.70	0.000	0.757 ~ 0.904
MA	0.945	58.16 mm	91.70	85.00	0.000	0.907 ~ 0.983

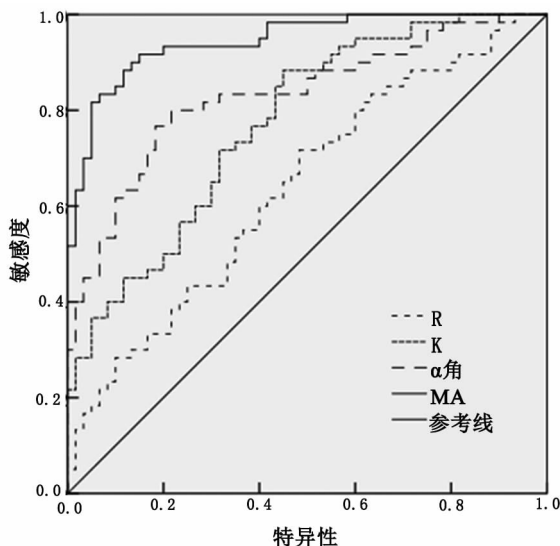


图1 ROC曲线分析TEG参数对急性缺血性脑卒中患者预后不良的预测价值

明显降低、缩短,且治疗后时间越长,凝血功能各指标变化越明显,提示rt-PA联合UK静脉溶栓治疗前后动态监测上述指标,可能有利于判断机体凝血功能情况。同时Pearson检验分析发现,R、K分别与APTT、PT呈正相关,分别与FIB、TT呈负相关,考虑可能与R具有反映凝血因子的功能,而K变化与凝血酶有关; α 角、MA分别与APTT、PT呈负相关,分别与FIB、TT呈正相关,考虑可能与 α 角度越大,纤维蛋白形成越快有关。提示TEG参数与传统凝血指标有一定的线性关系,动态监测TEG参数能够准确反映机体凝血功能状态。TEG是全凝血功能的分析,能完整显示从凝血物质产生至血栓形成的过程,具有检测简便、快速,可床边实施等优点,是一种实用有效的监测手段,但是其价格昂贵,难以普

及,因此建议TEG与传统凝血试验互补使用。

本研究发现静脉溶栓治疗5d时,APTT较治疗前延长、FIB较治疗前降低、TT较治疗前缩短,但均在正常范围内,说明治疗效果好;PT较治疗前延长,但不在正常范围内,考虑可能与本研究的患者来自单中心有关,今后应扩大样本进行多中心研究,以验证结果准确性。本研究治疗5d时预后良好组患者R、K、APTT、PT较预后不良组延长, α 角、MA较预后不良组缩小,提示TEG参数及APTT、PT变化可能与急性缺血性脑卒中患者预后有关。COX回归分析发现,TEG参数是影响急性缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素,其中MA预测价值最高,可能是因为MA能直接反映血凝块的最大强度和血凝块形成的稳定性,其主要是受纤维蛋白原、血小板计数和聚集功能的影响,可直接反映急性缺血性脑卒中患者预后情况。

参考文献

- 刘辉均,田小文,刘承春.急救标准流程对脑卒中患者的疗效及其安全性的影响[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):55-56.
- 冯海霞,丘红燕,任力杰,等.轻型急性缺血性卒中rt-PA静脉溶栓的疗效和安全性研究[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(3):32-37.
- 李静,刘旭东.高龄脑梗死患者超早期应用尿激酶溶栓治疗的疗效与安全性[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1147-1148.
- Piche S L,Nei S D,Frazer E,et al. Baseline thromboelastogram as a predictor of left ventricular assist device thrombosis [J]. Asaio J, 2018,65(5):443-448.
- 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.

- 1251.
- 28 Li S, Yang F, Wang M, et al. miR-378 functions as an onco-miRNA by targeting the ST7L/Wnt/ β -catenin pathway in cervical cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4):1047-1056.
- 29 Saito S, Thuc LC, Teshima Y, et al. Glucose fluctuations aggravate cardiac susceptibility to ischemia/reperfusion injury by modulating microRNAs expression [J]. *Circ J*, 2015, 80(1):186-195.
- 30 Costantino S, Paneni F, Thomas F Lüscher, et al. MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(6):572.
- 31 Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, et al. Relationship between downregulation of mirnas and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of mir-1 [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1397-1408.
- 32 Maroof H, Islam F, Ariana A, et al. The roles of microRNA-34b-5p in angiogenesis of thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2017, 58(1):153-166.
- 33 Raut SK, Singh GB, Rastogi B, et al. Mir-30c and mir-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1-2):191-203.
- 34 Xiao Q, Zhang G, Wang H, et al. A p53-based genetic tracing system to follow postnatal cardiomyocyte expansion in heart regeneration [J]. *Development*, 2017, 144(4):580-589.
- 35 Yu J, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43):15514-15519.
- 36 Zhao F, Li B, Wei YZ, et al. MicroRNA-34a regulates high glucose-induced apoptosis in h9c2 cardiomyocytes [J]. *J Huazhong U SCI-Med*, 2013, 33(6):834-839.
- 37 He X, Sun J, Huang X. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in hippocampus of rats with diabetes and subarachnoid hemorrhage [J]. *Exp Ther Mmed*, 2017, 15(1):873-877.
- 38 Zheng D, Ma J, Yu Y, et al. Silencing of mir-195 reduces diabetic cardiomyopathy in c57bl/6 mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(8):1949-1958.
- 39 De Gonzalo-Calvo D, Van der Meer RW, Rijzewijk LJ, et al. Serum microRNA-1 and microRNA-133a levels reflect myocardial steatosis in uncomplicated type 2 diabetes [J]. *SCI Rep-UK*, 2017, 7(1):47.
- 40 Katare R, Caporali A, Zentilin L, et al. Intravenous gene therapy with pim-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling [J]. *Circ Res*, 2011, 108(10):1238-1251.
- 41 杨兴卓, 张棋麟, 李敏, 等. 栖息于青藏高原不同海拔环境的两种草原毛虫 miRNA 转录组的比较分析 [J]. *中国科学*, 2018, 48(6):671-683.
- 42 Moutinho C, Esteller M. MicroRNAs and epigenetics [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 135:189-220.
- 43 Aavik E, Lumivuori H, Leppänen O, et al. Global dna methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a mirna cluster [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(16):993-1000.
- 44 Qin J, Xu J, Li C, et al. GW28-e0554 Study on the relations between the variation of miRNA-184 before and after treatment of acute myocardial infarction and prognosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16):16.
- 45 Matsumoto S, Sakata Y, Suna S, et al. Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2013, 113(3):322-326.
- 46 Capobianco E, Fornes D, Roberti SL, et al. Supplementation with polyunsaturated fatty acids in pregnant rats with mild diabetes normalizes placental PPAR γ and mTOR signaling in female offspring developing gestational diabetes [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 53:39-47.
- 47 Lee TW, Bai KJ, Lee TI, et al. Ppars modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1):5.
- 48 Wittig JG, Billmeier M, Lozano-Velasco E, et al. Cardiac injections of AntagomiRs as a novel tool for knockdown of miRNAs during heart development [J]. *Dev Biol*, 2018, 445(2):163-169.
- 49 Keren Z, Tal TW, Yoav B, et al. MiRNA-208a as a Sensitive Early Biomarker for the Postoperative Course Following Congenital Heart Defect Surgery [J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39:1565-1571.

(2019-12-12 收稿 2022-01-01 修回)

(上接第 64 页)

- 6 高想杰, 任丽华. rt-PA 与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的疗效分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6):520-522.
- 7 侯婷婷. 急性胰腺炎患者血浆硫化氢、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):374-377.
- 8 Wang X, Dang A, Lv N, et al. Inflammation is associated with platelet coagulation function rather than enzymatic coagulation function in patients with takayasu arteritis [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(4):589-592.
- 9 梁春阳, 张强, 王斌, 等. 血栓弹力图和常规凝血试验在缺血性卒中凝血功能监测中的关联研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(8):790-795.
- 10 石铸, 符小丽, 夏佩珊, 等. 血栓弹力图与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性分析 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(1):26-30.

(2020-03-12 收稿 2021-11-07 修回)