

纤维蛋白原、肿瘤坏死因子- α 、D-二聚体可预测急性脑梗死患者溶栓后出血性转化的风险^{*}

杨华¹ 李致文² 曹明善¹ 殷海清² 魏玉清^{2*}

邢台市第三医院 ¹ 检验科; ² 神经内科, 河北邢台 054000

摘要 目的: 分析血纤维蛋白原(FIB)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、D-二聚体(D-D)对急性脑梗死(ACI)患者溶栓后出血性转化(HT)的风险预测价值。方法: 收集进行阿替普酶静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者166例, 根据是否发生HT, 分为HT组36例, 非HT组130例。对2组的基本资料进行单因素分析, 将单因素中差异有统计学意义的指标纳入决策树分析, 获得风险因素和决策树模型。使用受试者工作特征(ROC)曲线判定决策树模型的预测价值。结果: 2组患者高血压、糖尿病、房颤、脑梗死史、抗血小板药物史、大面积脑梗死史、年龄、溶栓前美国卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及溶栓后24h的收缩压、白细胞计数、FIB、D-D、TNF- α 比较, 差异有统计学意义(P 均 <0.05); 决策树分析共获得5层二分类树, 包括20个分类节点, 10条决策路径: 溶栓后24h D-D >2.58 mg/L、TNF- α >161.74 ng/L、溶栓前NIHSS评分 >15 分、溶栓后24h FIB <2.25 mg/L、大面积脑梗死史是ACI患者溶栓后发生HT的独立危险因素(P 均 <0.05)。该模型的ROC曲线下面积为0.909, 95% CI: 0.874~0.945, 灵敏度86.11%, 特异性92.31%。结论: 溶栓后24h D-D、TNF- α 、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24h FIB、大面积脑梗死史对ACI静脉溶栓后发生HT具有较高的预测价值。

关键词 决策树; 急性脑梗死; 静脉溶栓; 出血性转化; 受试者工作特征曲线

中图分类号 R743.33 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230408

FIB, TNF- α and D-D can predict the risk of hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction YANG Hua¹, LI Zhi-wen², CAO Ming-shan², YIN Hai-qing², WEI Yu-qing^{2*}. ¹Department of Clinical Lab, ²Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai 054000, China

Corresponding author: WEI Yu-qing, E-mail: xtyuqing@126.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of fibrinogen (FIB), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and D-dimer (D-D) in the risk of hemorrhagic transformation (HT) after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: Totally, 166 patients with ACI treated with alteplase intravenous thrombolysis were studied and divided into HT group (36 cases) and non-HT group (130 cases). The basic data of the two groups were analyzed by single factor analysis, and the indexes with statistically significant difference in single analysis were included in decision tree analysis to obtain independent risk factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the predictive value of the decision tree model. Results: The basic data of HT group and non-HT group showed statistically significant difference in hypertension, diabetes, atrial fibrillation, history of cerebral infarction, antiplatelet drug history, large area cerebral infarction, age, NIHSS score before thrombolysis, systolic blood pressure 24 h after thrombolysis, FIB, D-D and TNF- α 24 h after thrombolysis ($P < 0.05$). A total of 5-level binary classification trees were obtained by decision tree analysis, including 20 classification nodes and 10 decision paths: D-D >2.58 mg/L and TNF- α >161.74 ng/L 24 h after thrombolysis, NIHSS score >15 before thrombolysis, FIB <2.25 mg/L 24 h after thrombolysis and history of massive cerebral infarction were independent risk factors for HT after thrombolysis in ACI patients ($P < 0.05$). The area under ROC curve of the model was 0.909, 95% confidence interval was 0.874-0.945, sensitivity was 86.11%, specificity was 92.31%. Conclusion: D-D at 24 h after thrombolysis, TNF- α , FIB and NIHSS score before thrombolysis, and history of massive cerebral infarction have high predictive value in HT after intravenous thrombolysis in ACI.

Key words Decision tree; Acute cerebral infarction; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Receiver operating characteristic curve

^{*}基金项目: 邢台市重点研发计划项目(No:2020ZC210)

^{*}通信作者: 魏玉清, E-mail: xtyuqing@126.com, 河北省邢台市桥西区钢铁北路108号

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见脑血管疾病,静脉溶栓是治疗 ACI 的首选方案^[1],但静脉溶栓可能会增加患者的出血风险,引发严重的并发症——出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)。研究报道临床有 10% ~ 43% 的 ACI 患者在溶栓后发生 HT, ACI 和 HT 的发生都与机体的凝血功能、免疫炎症反应密切相关^[2]。纤维蛋白原(FIB)是一种凝血因子, D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤维蛋白溶解特异性标志,两者均与血栓的形成和继发性纤溶亢进密切相关。肿瘤坏死因子(TNF)- α 参与脑缺血后病灶组织的炎症反应,还与后续 HT 的发生和发展密切相关。本研究探讨血 FIB、D-D、TNF- α 水平对溶栓后发生 HT 的影响,并基于决策树方法进行风险预测。

资料与方法

一般资料 收集 2018 年 10 月-2020 年 10 月在邢台市第三医院神经内科、急诊科住院且进行阿替普酶静脉溶栓治疗的 ACI 患者 166 例,根据是否发生 HT,分为 HT 组 36 例,非 HT 组 130 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

纳入与排除标准 纳入标准:①ACI、HT 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[3] 制定的诊断标准并经影像学证实;②出现缺血性脑卒中导致的神经功能缺损症状;③症状出现时间在 4.5h 内;④采用人类重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓治疗。

排除标准:①存在 rt-PA 静脉溶栓禁忌证;②予动脉溶栓或经脑血管介入动脉取栓患者;③外院行溶栓治疗后转入我院;④近 3 个月内有颅脑外伤史或脑出血史者;⑤入院前 1 周内服用抗血小板聚集、降低纤维蛋白酶原、溶栓、抗凝的相关药物者。

出血性转化诊断标准:脑梗死后行头颅 CT/MRI 检查未发现出血,溶栓后头颅 CT/MRI 检查发现有颅内出血,或根据首次头颅 CT/MRI 可以确定的出血性梗死。

方法 收集入组患者临床资料,包括年龄、性别、体重、体重指数(body mass index, BMI)、既往史(高血压、心房颤动、糖尿病、脑梗死、冠心病、高脂血症、吸烟史、饮酒史)、既往服药史(近半年有无服用抗凝药物史、近半年有无服用抗血小板聚集药物史)、入院后相关检查:白细胞总数、血小板计数、

FIB、TNF- α 、高低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇、溶栓前、后血压、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、直接胆红素、间接胆红素。所有患者采用阿替普酶 0.9 mg/kg(爱通立,德国勃林格殷格翰药业有限公司,批准文号 S20160054)静脉溶栓,最大剂量 90 mg 静脉注射,并进行降脂、降糖及降血压等基础治疗。

统计学分析 采用 EXCEL 收集整理数据,采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料用百分数(%)表示,并进行 χ^2 检验。正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验。建立 C5.0 决策树进行风险预测,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评价预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

单因素分析 HT 组和非 HT 组高血压史、糖尿病史、房颤史、脑梗死史、抗血小板聚集药物史、大面积脑梗死、年龄、溶栓前 NIHSS 评分及溶栓后 24 h 的收缩压、白细胞、FIB、D-D、TNF- α 水平比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

决策树模型分析 将单因素分析中差异有统计学意义的 14 个指标纳入决策树模型分析,对上述指标赋值,见表 2。共获得 5 层二分类树,包括 20 个分类节点,10 条决策路径,溶栓后 24 h D-D > 2.58 mg/L、溶栓后 24 h TNF- α > 161.74 ng/L、溶栓前 NIHSS 评分 > 15 分、溶栓后 24h FIB < 2.25 mg/L、大面积脑梗死史是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素(P 均 < 0.05),其中溶栓后 24h D-D 是根节点,是影响 ACI 患者发生 HT 的最重要决策变量,见图 1。

预测价值 采用 ROC 曲线评价上述决策树模型对 ACI 患者溶栓后发生 HT 的预测价值。ROC 曲线下面积为 0.909,标准误 0.018,95% CI:0.874 ~ 0.945,灵敏度 86.11%,特异性 92.31%,见图 2。

讨论

对于时间窗内的 ACI 患者进行阿替普酶溶栓是目前临床公认的有效方法,该法简单快捷,且能让患者显著获益。但溶栓后 ACI 患者易并发 HT,HT 是指缺血性脑梗死患者的梗死病灶发生继发性出血,溶栓后发生 HT 的发病率约为 8.7% ~ 40.0%^[4,5]。静脉溶栓可以使患者的闭塞血管获得再通,能显著提高神经功能恢复,但也会增加 HT 发

生率。如何提高 ACI 患者的临床疗效并降低 HT 风险是神经科医师密切关注的问题。

决策树模型是一种数据挖掘技术,通过对海量数据进行分类处理,找出其中的关键变量,获得风险模型。与常采用的 logistic 回归模型相比,其优点是能够处理多种非线性资料、高度交互以及含有缺失值特征的资料,具有更高的准确性和可靠性^[6]。本研究进行决策树模型分析,结果发现溶栓后 24 h D-D > 2.58 mg/L、TNF- α > 161.74 ng/L、溶栓前 NIHSS 评分 > 15 分、溶栓后 24h FIB < 2.25 mg/L、大面积脑梗死史是 ACI 患者阿普替酶溶栓后发生 HT

的独立危险因素 (P 均 < 0.05),其中溶栓后 24h D-D是根节点,是影响 ACI 患者发生 HT 的最重要决策变量。

D-D 是纤维蛋白单体和凝血酶活化剂 X III 交联后产生的降解产物,被认为是纤维蛋白溶解的特异性标记物^[7]。D-D 在正常人外周血中的含量极低,但在形成血栓或者是发生继发性纤维蛋白溶解时其含量会显著增加。目前已经有众多文献报道和证实 ACI 患者血清或血浆中 D-D 水平显著高于健康人群^[8,9]。D-D 水平升高,说明机体仍存在血栓形成和溶解,提示患者可能出现了 HT。周进等^[10]

表1 2组基本资料比较[例(%)/($\bar{x} \pm s$)]

项目	HT 组 ($n=36$)	非 HT 组 ($n=130$)	χ^2/t 值	P 值
男性	23(63.89)	74(56.93)	0.563	0.453
高血压史	18(50.00)	36(27.69)	6.392	0.011
糖尿病史	12(33.333)	15(11.53)	9.833	0.002
高血脂史	9(25.00)	23(17.69)	0.968	0.325
房颤史	14(38.89)	16(12.31)	13.454	0.000
吸烟史	8(22.22)	45(34.62)	1.992	0.158
饮酒史	10(27.78)	50(38.46)	1.394	0.238
脑梗死分型				
大动脉粥样硬化	14(38.89)	66(50.77)	8.112	0.044
小动脉闭塞	10(27.78)	22(16.92)		
心源性	11(30.56)	23(17.69)		
其它	1(2.78)	19(14.61)		
脑梗死史	14(38.89)	28(21.54)	4.491	0.034
脑出血史	3(8.33)	20(15.38)	1.174	0.278
抗凝史	4(11.11)	25(19.23)	1.289	0.256
抗血小板聚集药物史	8(22.22)	11(8.46)	3.997	0.046
大面积脑梗死	9(25.00)	13(10.00)	4.290	0.038
年龄(岁)	66.38 \pm 4.39	62.72 \pm 3.38	5.295	0.000
溶栓前 NIHSS 评分(分)	16.25 \pm 1.31	10.69 \pm 2.62	17.541	0.000
BMI(kg/m ²)	25.58 \pm 3.81	24.77 \pm 2.39	1.211	0.232
溶栓前收缩压(mmHg)	147.72 \pm 6.15	145.21 \pm 7.84	1.774	0.078
溶栓前舒张压(mmHg)	85.59 \pm 6.16	84.47 \pm 5.59	1.040	0.300
溶栓后 24h 收缩压(mmHg)	153.28 \pm 7.94	144.79 \pm 6.10	5.948	0.000
溶栓后 24h 舒张压(mmHg)	86.63 \pm 4.27	85.10 \pm 5.39	1.571	0.118
WBC($\times 10^9/L$)	8.54 \pm 2.45	7.46 \pm 1.88	2.452	0.018
血小板计数($10^9/L$)	212.76 \pm 31.34	206.92 \pm 25.13	1.167	0.245
甘油三酯(mmol/L)	1.92 \pm 0.42	1.88 \pm 0.55	0.405	0.686
总胆固醇(mmol/L)	4.98 \pm 1.02	4.75 \pm 1.24	1.021	0.309
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.14 \pm 0.47	1.25 \pm 0.56	1.078	0.283
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.92 \pm 0.66	2.87 \pm 0.50	0.422	0.675
溶栓后 24h FIB(g/L)	2.06 \pm 0.48	3.11 \pm 0.52	11.406	0.000
溶栓后 24h D-D(mg/L)	2.88 \pm 0.23	2.20 \pm 0.19	18.124	0.000
溶栓后 24h TNF- α (ng/L)	195.79 \pm 16.41	130.67 \pm 21.52	16.837	0.000
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.15 \pm 1.02	4.55 \pm 1.33	1.672	0.096
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	11.97 \pm 1.84	12.78 \pm 2.26	1.975	0.050

表2 赋值表

自变量	赋值
高血压史	否=0,是=1
年龄	≤70岁=0,>70岁=1
糖尿病史	否=0,是=1
房颤史	否=0,是=1
心源性脑梗死	否=0,是=1
脑梗死史	否=0,是=1
抗血小板药物史	否=0,是=1
大面积脑梗死	否=0,是=1
溶栓前NIHSS评分	连续变量
溶栓后24h收缩压	连续变量
白细胞	连续变量
溶栓后24hFIB	连续变量
溶栓后24hD-D	连续变量
溶栓后24hTNF-α	连续变量

发现,ACI患者在接受溶栓治疗后,其D-D的变化趋势与神经功能变化趋势一致,与其血管再通情况相符。FIB是肝脏产生的凝血因子,参与机体的凝血反应,是血栓形成的重要因子。当机体启动凝血反应,纤溶系统同时被激活,通过负反馈效应降解FIB,从而避免纤维蛋白的过多凝聚,以达到凝血和纤溶的平衡状态^[11]。ACI患者溶栓时,阿普替酶将血栓中的FIB转化为纤溶酶从而溶解血栓,降低机体的凝血反应,增加机体的纤溶活性,但出血风险也随之升高。Xu等^[12]认为溶栓前的FIB是发生HT的危险因素。丁红等^[13]分析研究了102例大面积脑梗死患者的临床资料,发现FIB降低是其发生HT的独立危险因素。

NIHSS评分是评价脑梗死严重程度的重要指

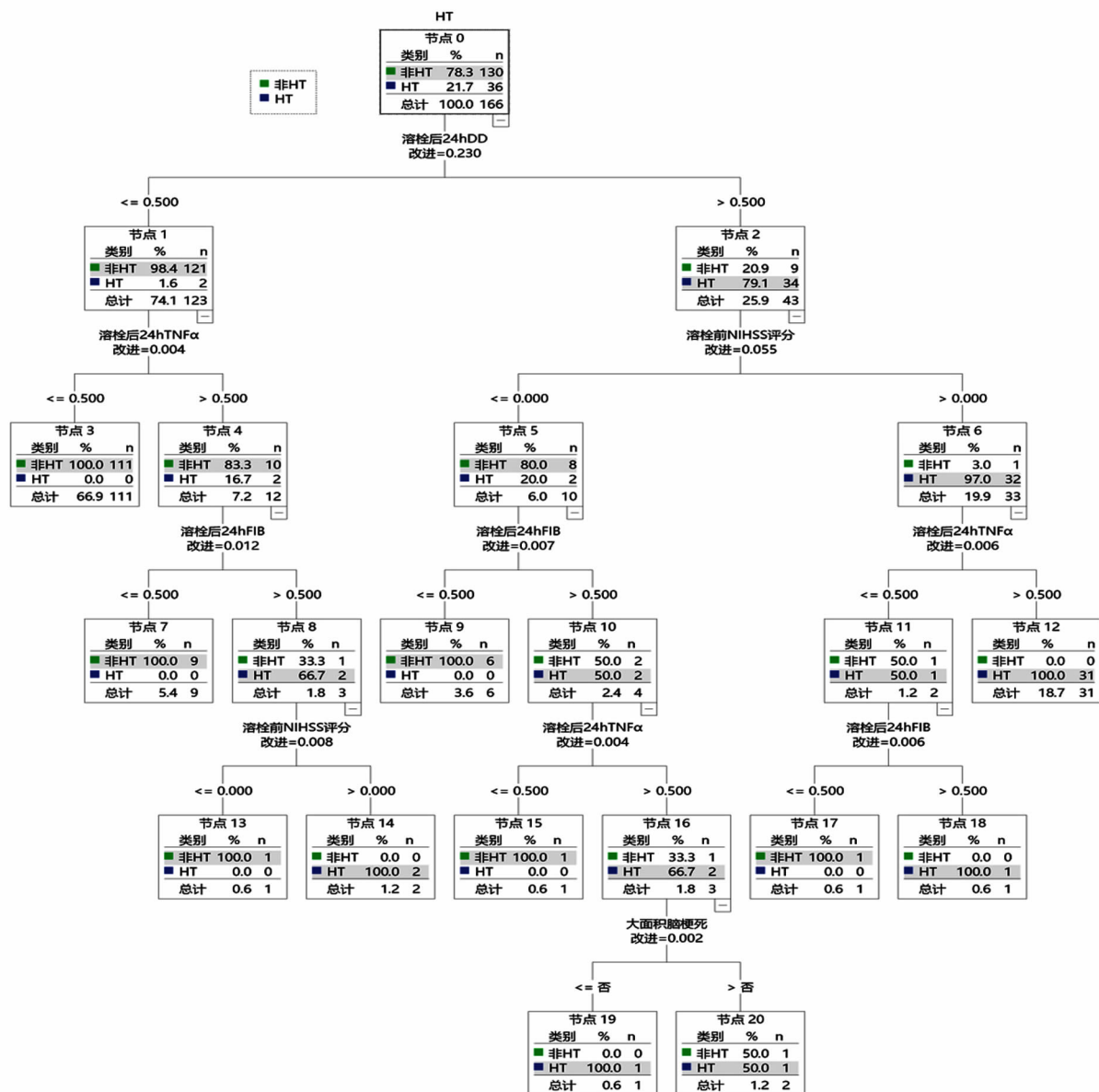


图1 ACI溶栓后发生HT的决策树分析

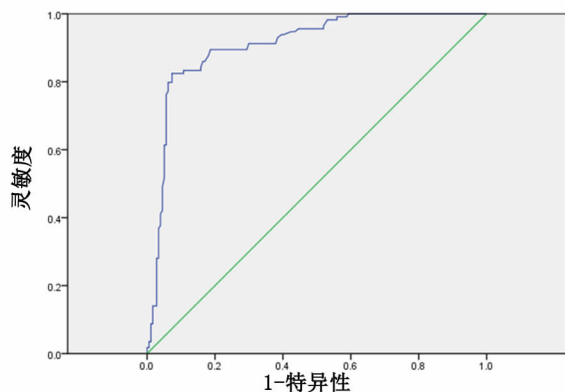


图2 决策树模型的ROC曲线图

标,NIHSS >25分是静脉溶栓的相对禁忌证。溶栓前NIHSS评分越高说明脑梗死越严重,组织缺血和血管损伤越严重,这类患者在溶栓后期侧枝循环更易发生再灌注出血性损伤,因而发生HT的风险显著升高。NIHSS升高已经被学者报道过是脑卒中患者溶栓后发生HT的独立危险因素^[14,15],与本研究结论一致。大面积脑梗死患者脑部受累面积大,多为大动脉梗死,且多伴有水肿,这类患者同样因为周围毛细血管被严重压迫,颅内压和血管压力明显升高,更容易在术后发生脑水肿占位效应,因而发生HT风险升高。大面积脑梗死患者HT的发生率为20%~76.1%^[16],logistic回归分析发现大面积脑梗死患者发生HT的风险是其它ACI患者的12.178倍^[17]。炎症反应也与HT的发生息息相关,在CT检测可见实质性脑水肿之前已经可以检测到炎症因子显著升高。在脑梗死特别伴有HT时,脑组织发生缺血损伤,巨噬细胞、神经细胞和星形胶质细胞被激活,产生炎症浸润,会分泌大量TNF- α ,进一步激活中性粒细胞,放大炎症反应^[18]。王继升等^[19]和沈茹等^[20]基于logistic回归分析均发现,包括TNF- α 在内的多种炎症因子均是ACI发生HT的危险因素。

参考文献

- 1 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- 2 Demirtas BS, Ocek L, Zorlu Y, et al. Factors associated with hemorrhagic transformation in infarctions involving the posterior circulation system[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(9): 2193-2200.
- 3 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.
- 4 Arca KN, Demaerschalk BM, Almader-Douglas D, et al. Does high cerebral microbleed burden increase the risk of intracerebral hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? [J]. Neurologist, 2019, 24(1): 40-43.

- 5 Zhu X, Wang N, Lin H, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: a single-center study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(2): 104537.
- 6 Balta M, ? brahim ? z? eli? k. A 3-stage fuzzy-decision tree model for traffic signal optimization in urban city via a SDN based VANET architecture[J]. Future Gener CompSy, 2020, 104: 142-158.
- 7 Kang J, Sun W, Li H, et al. Variable D-dimer thresholds in predicting peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in patients with hematological malignancies: A pilot study [J]. Thromb Res, 2020, 190: 8-10.
- 8 蒋陈晓, 杨婷, 郝有丽, 等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 38-40.
- 9 Abbas NI, Sayed O, Samir S, et al. D-dimer level is correlated with prognosis infarct size and NIHSS in acute ischemic stroke patients [J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(2): 193-198.
- 10 周进, 赵丹阳, 王阳, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂对急性脑梗死患者溶栓后mRS评分与NIHSS评分的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 036(22): 5566-5568.
- 11 刘湧, 王嘉妮. 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[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 61-76.
- 12 Xu X, Li C, Wan T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study [J]. World Neurosurg, 2017, 101(2): 155-160.
- 13 丁红, 王辉, 吴岩峰, 等. 大面积脑梗死后出血性转化的危险因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(3): 256-258.
- 14 Yang C, Zhang J, Liu C, et al. Comparison of the risk factors of hemorrhagic transformation between large artery atherosclerosis stroke and cardioembolism after intravenous thrombolysis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 196: 106032.
- 15 Cheng X, Liu L, Li L, et al. Significance of CHA2DS2-VASC on the severity and hemorrhagic transformation in patients with non-valvular atrial fibrillation-induced acute ischemic stroke [J]. Intern Emerg Med, 2021, 16: 1155-1163.
- 16 梁顺利, 吴忱, 张荣博, 等. 中重度脑白质疏松与急性脑梗死患者出血转化和预后关系的随访研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(3): 242-246.
- 17 Lv G, Wang GQ, Xia ZX, et al. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients [J]. Mil Med Res, 2019, 6(1): 1-11.
- 18 党丹, 张欢, 魏伏, 等. 微小核糖核酸21通过负性调控TLR4/NF- κ B信号通路减轻脓毒症性心肌损伤[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1): 68-71.
- 19 王继升, 姜宇, 徐建红, 等. 血清炎症因子与急性脑梗死出血性转化的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(2): 277-279.
- 20 沈茹, 张丽梅, 李曙光. IL-6/CTRP3对急性脑梗死出血性转化的预测价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 603-607.