

· 论 著 ·

合并非瓣膜性房颤急性脑梗死 2 周内
脑出血转化的危险因素罗轩文* 罗伟良[△]✉

【摘要】目的 调查合并非瓣膜性房颤 (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) 急性脑梗死 14 d 内脑出血 (intracranial hemorrhagic, ICH) 转化的相关危险因素。方法 2015 年 1 月至 2018 年 3 月在惠州市中心人民医院神经内科连续住院的 NVAf 急性脑梗死患者 2 周内行头颅 CT 或 MRI 确定是否 ICH 转化, 对基线资料和应用预测出血的 HAS-BLED, ASPECTS, pc-ASPECTS 评分结果进行分析。结果 共有 150 例 NVAf 急性脑梗死患者, 符合入组 126 例, ICH 转化率 27.0% (34/126)。发病后收缩压 >160 mmHg 或舒张压 >100 mmHg、重度脑梗死、进展性卒中、ASPECTS (pc-ASPECTS) 评分 ≤7 分、HAS-BLED 评分 ≥3 分是 ICH 转化的独立危险因素 ($P<0.05$)。结论 约三分之一的 NVAf 急性脑梗死患者起病 2 周内 ICH 转化, 发病后 2 级以上的高血压、重度和进展性卒中、ASPECTS (pc-ASPECTS) 评分 ≤7 分、HAS-BLED 评分 ≥3 分是 ICH 转化的危险因素。

【关键词】非瓣膜性心房纤颤 脑栓塞 脑出血转化

【中图分类号】R743.3; R541.7+5

【文献标识码】A

Analysis of the risk factors of intracranial hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction with non-valvular atrial fibrillation patients within 14-days. LUO Xuanwen, LUO Weiliang. Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524023, China. Tel: 0752-2288160.

【Abstract】Objective To investigate the risk factors of intracranial hemorrhagic (ICH) transformation within 14-days in acute cerebral infarction with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. Methods CT and/or MRI scans of the head were conducted within 14 days on patients with NVAf acute cerebral infarction who admitted to the Department of Neurology, Huizhou Municipal Central Hospital between January 2015 to March 2018. The baseline scan data were reviewed to determine whether ICH conversion occurred. Comparable risk assessment were based on stratification scores using HAS-BLED, ASPECTS, and pc-ASPECTS. Results There were 150 cases of acute cerebral infarction with NVAf, 126 patients were eligible for the analysis, with an ICH conversion rate of 27.0% (34/126). The following four risk factors were statistically significant among the ICH and non-ICH transformation groups: ①systolic blood pressure (SBP) >160 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) >100 mmHg post-cerebral infarction, ②Severe cerebral infarction, progressing stroke, ③ASPECTS (pc-ASPECTS) score ≤7 points, and ④ HAS-BLED score ≥3 points ($P<0.05$). Conclusion Approximately 1/3 of NVAf acute cerebral infarction patients experience an ICH transformation within 14 days of their episode. The following indicators are independent risk factors of ICH transformation: SBP >160mmHg or DBP >100mmHg after cerebral infarction, severe cerebral infarction, progressing stroke, ASPECTS (pc-ASPECTS) ≤7 points, and HAS-BLED score ≥3 points.

【Key words】Non-valvular atrial fibrillation Cerebral embolism Intracranial hemorrhagic transformation

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2019.03.003

* 广东医科大学(湛江 524023)

[△] 广东省惠州市中心人民医院神经内科

✉ 通信作者(E-mail: lwl306@126.com)

国内报道非瓣膜性房颤 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 占有房颤 (atrial fibrillation, AF) 的 65.2%^[1], 国外一项研究发现新发 AF 中 NVAF 占 84.7%^[2]。近几年国外指南推荐轻度 NVAF 脑梗死患者于起病后第 3 d, 中度于第 6 d, 重度于第 12 d 开始抗凝治疗, 抗凝前行影像学排除脑出血 (intracranial hemorrhagic, ICH)^[3]。本研究对我科 NVAF 急性脑梗死患者于 2 周内抗凝治疗前或病情变化时行头颅 CT 和/或 MRI 检查诊断 ICH 转化、分析相关的危险因素, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2015 年 1 月至 2018 年 3 月在惠州市中心人民医院神经内科连续住院的发病 3 d 内 NVAF 急性脑梗死患者。入组标准: ①急性脑梗死诊断符合 2014 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南制定的标准^[4]; ②发病当天或入院当天均经头颅 CT 或 MRI 排除脑出血; ③AF 由入院时 12 导心电图, 或 24 动态心电图或长程心电图监护诊断, 或病史有经心电图诊断的 AF。排除标准: ①心脏瓣膜病性 AF; 风湿性二尖瓣病, 急性感染性心内膜炎, 既往行“人工心瓣膜置换术、二尖瓣修补术”等心脏瓣膜手术; ②脑梗死后行静脉溶栓治疗; ③不同意在起病 2 周内复查头颅 CT 和/或 MRI 者。

1.2 研究方法 依患者梗死严重程度, 轻度脑梗死于起病后第 3 天, 中度于第 6 天, 重度于第 12 天开始抗凝治疗前复查头颅 CT 或 MRI。如果患者在此期间出现头痛或美国国家卫生研究院的卒中评分 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 增加 ≥ 3 分, 则行头颅 CT 或 MRI 检查, 以确定是 ICH 转化还是梗死加重。ICH 转化分型: 依 ECASS I 标准^[5-6], ①HI-I 型: 围绕梗死区域边缘部位的小出血点; ②HI-II 型: 梗死灶内融合成片的出血, 但是没有占位效应; ③PH-I 型: 不超过梗死区 30% 的出血块, 有轻度占位效应; ④PH-II 型: 出血超梗死体积 30% 的出血并有明显的占位效应, 或颅内其它部位出血 (包括蛛网膜下腔出血)。脑梗死的严重程度依下述两种评分: ①NIHSS 评分: 轻微的非致残性脑梗死 (NIHSS < 8 分)、中度脑

梗死 (NIHSS 评分 8~15 分)、重度脑梗死 (NIHSS ≥ 16 分)^[3]; ②Alberta 卒中操作早期 CT 评分 (Alberta Stroke Programme Early CT Score, ASPECTS) 以及后循环的 ASPECTS 评分 (posterior circulation Alberta Stroke Programme Early CT Score, pc-ASPECTS), ≤ 7 分则为严重脑梗死^[7-8]。进展性卒中为发病后 72 h 内 NIHSS 评分增加 ≥ 3 分^[9]。AF 患者出血的风险依 HAS-BLED 评分, < 3 分为低风险, ≥ 3 分为高风险^[5, 10-11]。每周饮酒次数 > 8 次定义为酗酒^[12]。脑梗死发病前 48 h 内服用过抗凝药或 72 h 内服用过抗血小板药为有抗凝、抗血小板药物服用史。常规凝血功能为国际标准化比值 (INR)、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间。依复查影像学是否有 ICH 将患者分为 ICH 转化和无 ICH 转化组, 对两组相关因素进行分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 进行统计学分析, 连续变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 使用独立样本 t 检验分析; 分类变量以计数和百分比表示, 使用卡方检验进行分析。多因素分析采用二元 logistic 回归分析, 调整相关混杂因子, 使用 95%CI 及 OR 表示该因素与 ICH 转化发生相关的联系强度。所有检验均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 共有 150 例 NVAF 急性脑梗死患者, 符合入组 126 例, 按 TOAST 卒中分型为心源性栓塞型^[13], 其中男 72 (57.1%) 例, 女 54 (42.9%) 例, 平均年龄 (74.27 ± 9.59) 岁。ICH 转化组 34 (27.0%) 例, 无 ICH 转化组 92 例 (73.0%) 例 (见表 1)。

2.2 NVAF 脑梗死 2 周内 ICH 转化的危险因素的单因素分析 单因素分析结果显示, 发病后收缩压 > 160 mmHg 或舒张压 > 100 mmHg、重度的脑梗死、进展性卒中、ASPECTS (pc-ASPECTS) 评分 ≤ 7 分、HAS-BLED 评分 ≥ 3 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别 ($P = 0.164$), 年龄 ($P = 0.584$), 常规凝血功能结果 ($P > 0.05$), 吸烟 ($P = 0.385$)、酗酒史 ($P = 0.720$)、抗凝 ($P = 0.451$) 或抗血小板 ($P = 0.781$) 药物服用史, 既往卒中或 TIA ($P = 0.994$)、高

血压($P=0.407$)及糖尿病($P=0.072$)病史,差异无统计学意义(见表1、2)。

2.3 NVAf 脑梗死 2 周内 ICH 转化的危险因素的多因素分析 通过单因素分析,对有统计学意义的危险因素进行多因素 logistic 回归分析,调整混杂因素,结果示:发病后收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 >100 mmHg、重度的脑梗死、进展性卒中、ASPECTS (pc-ASPECTS) ≤ 7 分、HAS-BLED 评分 ≥ 3 分为 ICH 转化的独立危险因素(均 $P<0.05$) (见表3)。

3 讨论

NVAf 急性脑梗死患者 ICH 转化的发生率仍不清楚^[14],本组 NVAf 急性脑梗死 ICH 转化率为 27.0%(34/126)。NVAf 患者持续抗凝治疗预防脑梗死的 ICH 患者, $>50\%$ 于 3 个月内死亡,仅约 20%日常生活能独立^[15]。所以,欧美的指南推荐行

抗凝治疗前应行头颅 CT 或 MRI 检查以排除 ICH 转化^[3]。

3.1 高血压与脑出血转化 本研究显示入院及复查影像学时收缩压 >160 mmHg 的患者较收缩压 <160 mmHg 的出血率增加 16.14 倍(OR 17.143, 95% CI 5.431~54.113, $P<0.01$) 及 30.75 倍(OR 31.751, 95% CI 8.238~122.377, $P<0.01$);入院及复查影像学时舒张压 >100 mmHg 的患者较舒张压 <100 mmHg 的出血率增加 4.08 倍($OR=5.077$, 95% CI :1.421~18.137, $P=0.012$) 及 9.60 倍($OR=10.599$, 95% CI :1.712~65.618, $P=0.011$)。心源性脑栓塞梗死病情常较重,早期即达水肿高峰甚至脑疝,梗死区域内的小动脉、毛细血管和/或小静脉壁因缺血缺氧产生内皮损伤,急性期血管调节能力受损,高血压加重血管内皮损伤,导致出血^[16]。

3.2 重度脑梗死与脑出血转化 本研究显示入院及复查影像学时前循环重度脑梗死的 ICH 率较

表 1 非瓣膜性房颤脑梗死 2 周内抗凝治疗前脑出血转化危险因素的单因素分析

组别	n	入院时收缩压 >160 mmHg		复查影像学时收缩压 >160 mmHg		入院时舒张压 >100 mmHg		复查影像学时舒张压 >100 mmHg	
		否	是	否	是	否	是	否	是
ICH 转化组	34	14(14.4%)	20(69.0%)	16(15.4%)	18(81.8%)	26(23.4%)	8(53.3%)	28(23.7%)	6(75.0%)
非 ICH 转化组	92	83(85.6%)	9(31.0%)	88(84.6%)	4(18.2%)	85(76.6%)	7(46.7%)	90(76.3%)	2(25.0%)
合计	126	97	29	104	22	111	15	118	8
P 值		<0.01		<0.01		0.014		0.002	
χ^2 值		33.696		40.676		6.000		9.996	

组别	入院时 重度脑梗死		复查影像学时 重度脑梗死		进展性卒中		ASPECTS (pc-ASPECTS) ≤ 7 分		HAS-BLED ≥ 3 分	
	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是
ICH 转化组	18(19.1%)	16(50.0%)	15(16.3%)	19(55.9%)	24(22.4%)	10(52.6%)	5(7.6%)	29(48.3%)	9(10.8%)	25(58.1%)
非 ICH 转化组	76(80.9%)	16(50.0%)	77(83.7%)	15(44.1%)	83(77.6%)	9(47.4%)	61(92.4%)	31(51.7%)	74(89.2%)	18(41.9%)
合计	94	32	92	34	107	19	66	60	83	43
P 值	0.001		<0.01		0.006		<0.01		<0.01	
χ^2 值	11.532		19.737		7.470		26.498		32.159	

表 2 不同程度的脑梗死的出血转化及趋势卡方检验

组别	入院时 NIHSS 评分(n)			复查影像学时 NIHSS 评分(n)		
	<8 分	8~15 分	≥ 16 分	<8 分	8~15 分	≥ 16 分
合计	63	31	32	62	30	34
ICH 转化组	8(12.7%)	10(32.3%)	16(50.0%)	4(6.5%)	11(36.7%)	19(55.9%)
非 ICH 转化组	55(87.3%)	21(67.7%)	16(50.0%)	58(93.5%)	19(63.3%)	15(44.1%)
P 值	<0.01			<0.01		
χ^2 值	15.567			30.462		

表 3 非瓣膜性房颤脑梗死 2 周内抗凝治疗前脑出血转化危险因素 logistic 分析

危险因素	OR	95%CI	P 值	调整 OR	95%CI	P 值
入院时收缩压>160 mmHg	13.175	4.998~34.730	<0.01	17.143	5.431~54.113	<0.01
复查影像学时收缩压>160 mmHg	24.750	7.400~82.773	<0.01	31.751	8.238~122.377	<0.01
入院时舒张压>100 mmHg	3.736	1.237~11.285	0.019	5.077	1.421~18.137	0.012
复查影像学时舒张压>100 mmHg	9.643	1.842~50.490	0.007	10.599	1.712~65.618	0.011
ASPECTS(pc-ASPECTS)≤7 分	11.413	4.022~32.383	<0.01	13.848	4.461~42.983	<0.01
HAS-BLED ≥3 分	16.880	6.453~44.155	<0.01	25.041	7.713~81.298	<0.01
入院时为重度脑梗死	4.222	1.782~10.004	0.001	4.069	1.578~10.492	0.004
复查影像学时为重度脑梗死	6.502	2.713~15.586	<0.01	6.271	2.409~16.323	<0.01
进展性卒中	3.843	1.401~10.536	0.009	4.089	1.382~12.093	0.011

注:调整因素包括:性别、年龄、既往卒中或短暂性脑缺血病史、既往高血压史、既往糖尿病史、发病前抗凝治疗、发病前抗血小板治疗、酗酒史、吸烟史

轻、中度梗死增加 3.07 倍 ($OR\ 4.069, 95\%CI\ 1.578\sim10.492, P=0.004$) 及 5.27 倍 ($OR\ 6.271, 95\%CI\ 2.409\sim16.323, P<0.01$);前循环梗死的面积越大则 NIHSS 评分越高,NIHSS 评分分级的趋势卡方检验结果,梗死面积与出血风险成正比 ($P<0.01$)。然而,后循环脑梗死的面积与 NIHSS 评分不一定成正比,如 MRI 示一侧小脑半球大面积脑梗死的患者,可仅表现为眩晕和一侧肢体的共济失调,NIHSS 2 分。为预测超早期脑梗死患者静脉溶栓后的功能结局和症状,BARBER^[7]和 PUETZ^[8]等提出前循环的 ASPECTS 及后循环的 pc-ASPECTS 评分,≤7 分者较>7 分者功能预后差及风险高。但尚无应用该评分对 NVAf 急性脑梗死患者 2 周内 ICH 转化风险评估的报道,本研究使用该评分对前后循环进行梗死面积与严重程度的判定。结果示 ASPECTS 或 pc-ASPECTS 评分≤7 分对 NVAf 急性脑梗死 2 周内 ICH 转化有统计学意义 ($P<0.01$),评分≤7 分者的 ICH 率较评分>7 分者增加 12.85 倍 ($OR=13.848, 95\%CI:4.461\sim42.983, P<0.01$)。ASPECTS(pc-ASPECTS)评分可能有助于预测 NVAf 急性脑梗死 2 周内的 ICH 转化风险。

3.3 进展性卒中与脑出血转化 本研究结果显示进展性卒中较非进展性卒中发现 ICH 转化的几率增加 3.09 倍 ($OR=4.089, 95\%CI:1.382\sim12.093, P=0.011$),与 ICH 转化显著相关。ICH 转化可因直接损伤,或血肿压迫局部神经支配区,增加 NIHSS

评分。

3.4 HAS-BLED 评分与脑出血转化 HAS-BLED 评分用于预测 AF 患者口服抗凝药并发出血尤其是 ICH^[10, 12]。本研究显示 HAS-BLED 评分≥3 分的患者的 ICH 风险较评分<3 分患者增加 24.04 倍 ($OR=25.041, 95\%CI:7.713\sim81.298, P<0.01$),高危组的出血率为 58.1%。但国外指南指出,HAS-BLED 评分≥3 分不是抗凝治疗的禁忌,需要综合考虑高血压、肝肾功能异常等因素^[3]。

3.5 脑出血转化的类型及结局评估 本研究结果显示 82.4%(28/34) 的 ICH 转化患者为非 PH-II 型,以梗死灶内渗血及无明显占位效应的小血肿为主。28 例非 PH-II 型患者中死亡 2(7.1%)例,余 26 例患者出院时 NIHSS 为 (16.0±9.4)分,其中 2(7.69%)例 NIHSS 较出血前增加≥3 分。6 例 PH-II 型患者中死亡 1(16.7%)例,余 5 例患者出院时 NIHSS 为 (17.0±10.7)分,其中 1(20.0%)例 NIHSS 较出血前增加≥3 分。大血肿(PH-II 型)较非 PH-II 型的结局差、死亡率高,与国内外的研究结论一致^[6, 17]。

由于本研究为单中心病例研究,少数患者不合作,样本量偏少可能影响统计学效度。未来结合本研究关于 ICH 转化危险因素,扩大研究样本,指导临床工作。

参 考 文 献

[1] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学

- 研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 491-494.
- [2] HAIM M, HOSHEN M, REGES O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(1): e001486.
- [3] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Europace, 2016, 18(11): 1609-1678.
- [4] 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, (4): 246-257.
- [5] FIORELLI M, BASTIANELLO S, VON KR, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort[J]. Stroke, 1999, 30(11): 2280-2284.
- [6] KALININ MN, KHASANOVA DR, IBATULLIN MM. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 177.
- [7] BARBER PA, DEMCHUK AM, ZHANG J. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score [J]. Lancet, 2000, 355(9216): 1670-1674.
- [8] PUETZ V, SYLAJA PN, COUTTS SB, et al. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion[J]. Stroke, 2008, 39(9): 2485-2490.
- [9] KWAN J, HAND P. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome[J]. QJM, 2006, 99(9): 625-633.
- [10] LIP GY. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: when, how, and why[J]. Eur Heart J. 2013, 34(14): 1041-1049.
- [11] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Europace. 2013, 15(5): 625-651.
- [12] PISTERS R, LANE DA, NIEUWLAAT R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [13] ADAMS HP, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ, et al. Classification of subtype 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.
- [14] HILKENS NA, ALGRA A, GREVING JP. Predicting Major Bleeding in Ischemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation[J]. Stroke, 2017, 48(11): 3142-3144.
- [15] GUROL ME. Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk [J]. Stroke, 2018, 49(1): 247-254.
- [16] 陈小华, 苏镇培, 曾进胜, 等. 心源性脑栓塞的生存及预后影响因素研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29(5): 345-348.
- [17] 盛文利, 黄如训. 重视脑梗死的出血性转化[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(2): 126-128.

(收稿日期: 2018-11-10)

(责任编辑: 李立)