

## 低血清间接胆红素水平与缺血性脑卒中溶栓 后脑出血转化的相关性分析

周文勤<sup>1</sup>, 王鹏<sup>1</sup>, 陆新宇<sup>2</sup>, 刘婉竹<sup>1</sup>, 朱伟民<sup>2</sup>, 余海洋<sup>1</sup>

1. 镇江市第一人民医院急诊科, 江苏 镇江 212002

2. 镇江市第一人民医院神经外科, 江苏 镇江 212002

**摘要:**目的 探究低血清间接胆红素水平与脑卒中溶栓后脑出血转化的相关性分析。方法 选取2016年12月—2019年10月在该院进行静脉溶栓治疗的175例急性缺血性脑卒中患者。分为脑出血转化组12例和非脑出血转化组163例;另选取同期于200例该院体检并检查结果健康者作为对照组。检测所有研究对象溶栓前总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平。多因素 Logistic 回归分析影响缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化发生的因素。结果 与对照组相比,缺血性脑卒中患者血清总胆红素、间接胆红素水平较高( $P<0.05$ )。与非脑出血转化组比较,脑出血转化组患者心房纤颤发生率、大面积脑梗死发生率、溶栓前舒张压、NIHSS 评分较高( $P<0.05$ )。脑出血转化组患者溶栓前血清总胆红素、间接胆红素水平低于非脑出血转化组( $P<0.05$ )。回归分析显示,高 NIHSS 评分、低间接胆红素是缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的危险因素。结论 低血清间接胆红素水平与缺血性脑卒中溶栓后预后呈负相关。低间接胆红素是缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的危险因素。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 134-137]

**关键词:**缺血性脑卒中;溶栓;脑出血转化;间接胆红素;血清

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.007

### Association of low serum level of indirect bilirubin with cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with ischemic stroke

ZHOU Wen-Qin<sup>1</sup>, WANG Peng<sup>1</sup>, LU Xin-Yu<sup>2</sup>, LIU Wan-Zhu<sup>1</sup>, ZHU Wei-Min<sup>2</sup>, YU Hai-Yang<sup>1</sup>

1. Department of Emergency, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China

2. Department of Neurosurgery, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China

Corresponding author: WANG Peng, Email: pengw1221@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the association of low serum level of indirect bilirubin with cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with stroke. **Methods** A total of 175 patients with acute ischemic stroke who underwent intravenous thrombolysis in our hospital from December 2016 to October 2019 were enrolled and divided into cerebral hemorrhage transformation group with 12 patients and non-cerebral hemorrhage transformation group with 163 patients; 200 individuals who underwent physical examination during the same period of time and had healthy results were enrolled as control group. The levels of total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin were measured for all subjects before thrombolysis. A multivariate logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for the development of cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with ischemic stroke. **Results** The ischemic stroke group had significantly higher serum levels of total bilirubin and indirect bilirubin than the control group ( $P<0.05$ ). Compared with the non-cerebral hemorrhage transformation group, the cerebral hemorrhage transformation group had signifi-

基金项目:镇江市社会发展指导性项目(FZ2018033)

收稿日期:2020-10-19;修回日期:2021-04-07

作者简介:周文勤(1979-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:急性脑血管病。

通信作者:王鹏(1970-),大学本科,主任医师,研究方向:急性脑血管病。Email: pengw1221@163.com。

cantly higher incidence rates of atrial fibrillation and massive cerebral infarction, diastolic pressure before thrombolysis, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ( $P<0.05$ ). Before thrombolysis, the cerebral hemorrhage transformation group had significantly lower serum levels of total bilirubin and indirect bilirubin than the non-cerebral hemorrhage transformation group ( $P<0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that high NIHSS score and low indirect bilirubin were risk factors for cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with ischemic stroke.

**Conclusions** Low serum indirect bilirubin is negatively correlated with the prognosis of patients with ischemic stroke after thrombolysis, and low indirect bilirubin is a risk factor for cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with ischemic stroke. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 134-137]

**Keywords:** ischemic stroke; thrombolysis; cerebral hemorrhage transformation; indirect bilirubin; serum

缺血性脑卒中为脑血管缺血缺氧造成神经功能缺损,是临床上常见的神经科疾病<sup>[1]</sup>。脑出血转化是缺血性脑卒中溶栓治疗后常见的并发症之一,常发生于溶栓和抗凝治疗之后,一旦发生出血转化,患者病情会进一步加重<sup>[2]</sup>。溶栓治疗后脑出血转化的机制与严重脑梗死造成血管壁的缺血性损伤、血管闭塞后发生再灌注、侧支循环开放等因素有关。胆红素是人类胆汁中主要色素,其氧化作用显示胆红素具有潜在保护作用,血清中低总胆红素是冠心病、脑血管疾病等氧化应激损伤相关疾病预后不良的危险因素<sup>[3]</sup>。赵贤武等<sup>[4]</sup>已报道血清胆红素水平与急性缺血性脑卒中患者预后情况密切相关,然而多数研究未进一步分析间接胆红素、直接胆红素与缺血性脑卒中患者预后的关系。本文拟探究血清总胆红素、间接胆红素、直接胆红素水平与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年12月—2019年10月本院收治的行静脉溶栓治疗的175例缺血性脑卒中患者为研究对象(缺血性脑卒中组)。其中,男性98例,女性77例;年龄51~87岁,平均(68.31±10.67)岁。

纳入标准:①符合急性缺血性脑卒中诊断标准<sup>[5]</sup>;②近3个月无脑梗死史;③发病时间在3h内;④静脉溶栓治疗入选标准符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南<sup>[5]</sup>。

排除标准:①资料不全或难以配合诊断治疗患者;②合并有严重心、肝、肾器官功能障碍的患者;③患者有精神异常;④因颅脑外伤、感染、脑血管畸形等其他原因所致的脑卒中。

根据175例患者随访1周的结果,溶栓后出现脑出血转化的为脑出血转化组(12例),溶栓后未出现脑出血转化的为非脑出血转化组(163例)。并完善所有患者梗死面积、房颤、NIHSS评分等资料。

另选取同期于200例本院体检并检查结果健康的作为对照组。其中,男性120例,女性80例;年龄60~78岁,平均(68.94±5.19)岁。缺血性脑卒中患者与对照组在年龄、性别上比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号:K-20180048-Y)。所有患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 记录患者一般临床资料,包括高血压、糖尿病、高脂血症等数据资料。

1.2.2 样本采集 所有患者在溶栓前,抽取静脉血5 mL,然后4℃,3000 r/min条件下,离心20 min。收集上层血清,保存于-80℃超低温冰箱,待测。

1.2.3 观察指标 所有患者中总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平均采用酶法测定,测量仪器为美国贝克曼 ILS-20全自动生化分析仪,配套检测试剂盒由相应公司提供。监测溶栓开始前所有患者血压及NIHSS评分。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对所有患者在溶栓前进行评分。

### 1.3 静脉溶栓治疗

给予患者阿替普酶溶栓治疗,剂量为0.9 mg/kg,溶栓时间均按照指南规定10%的药物作为首剂在1 min内推完,其余90%在1 h内用完,首剂1 min推完,其余1 h内静脉滴入治疗。溶栓过程中出血的,立即停止用药;溶栓过程中牙龈和皮下出血不影响溶栓治疗,继续用药,所有患者全部完成溶栓治疗。

### 1.4 随访

所有患者在溶栓后住院随访1周,随访结果发现,其中有12人颅内出血。

### 1.5 统计学方法

采用软件SPSS 22.0对数据进行分析。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。应用多因素Logistic回归分析影响缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化发生的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 缺血性脑卒中组与对照组胆红素比较

与对照组相比,缺血性脑卒中组患者血清总胆红素、间接胆红素水平较高( $P<0.05$ )。见表1。

表1 缺血性脑卒中组与对照组胆红素比较 (μmol/L)

组别	例数	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
缺血性脑卒中组	175	17.79±3.58	4.37±1.16	13.48±1.79
对照组	200	16.07±2.17	4.15±1.12	11.27±1.36
t值	-	5.703	1.866	13.554
P值	-	0.000	0.063	0.000

## 2.2 脑出血转化组和非脑出血转化组基础资料比较

与非脑出血转化组相比,脑出血转化组中心房纤颤患者发生率、大面积脑梗死患者发生率、溶栓前舒张压、NIHSS评分较高( $P<0.05$ )。见表2。

表2 脑出血转化组和非脑出血转化组基础资料比较

指标	脑出血转化组 (n=12)	非脑出血转化组 (n=163)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
男/女/例	7/5	91/72	0.028	0.866
年龄/岁	68.83±10.86	67.86±9.62	0.334	0.739
糖尿病例(%)	5(41.67)	56(34.36)	0.263	0.608
高血压史例(%)	4(33.33)	38(23.31)	0.615	0.433
高血脂史例(%)	5(41.67)	33(20.25)	3.017	0.082
心房纤颤例(%)	6(50.00)	23(14.11)	10.413	0.001
大面积脑梗死例(%)	8(66.67)	36(22.09)	11.803	0.001
溶栓前收缩压/mmHg	157.05±15.83	148.76±18.94	1.727	0.086
溶栓前舒张压/mmHg	89.31±9.87	80.57±8.15	2.991	0.0003
NIHSS评分/分	14.07±2.13	11.27±1.14	7.629	0.000

## 2.3 脑出血转化组和非脑出血转化组患者胆红素比较

脑出血转化组患者血清总胆红素、间接胆红素水平显著低于非脑出血转化组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组患者胆红素比较 (μmol/L)

组别	例数	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
非脑出血转化组	163	18.96±3.64	4.51±1.21	14.98±1.85
脑出血转化组	12	15.41±2.11	4.12±1.15	12.06±1.18
t值	-	3.332	1.081	5.379
P值	-	0.001	0.281	0.000

## 2.4 影响缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化发生的因素分析

以缺血性脑卒中溶栓后是否脑出血转化为因变量,以NIHSS评分、间接胆红素、总胆红素、大面积脑梗死、溶栓前舒张压为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示,高NIHSS评分、低间接胆红素是缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的危险因素。见表4。

## 3 讨论

缺血性脑卒中是各种原因导致的脑组织血液供应障碍,由此产生脑组织缺血缺氧性坏死,占脑卒中的70%左右<sup>[6]</sup>,是中国患者死亡和致残的主要原因之一<sup>[7]</sup>。静脉溶栓是目前治疗急性缺血性脑卒中最常用、有效的方法。

表4 多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	b	S <sub>b</sub>	Wald χ <sup>2</sup>	P	OR	95%CI
溶栓前舒张压	0.097	0.128	0.569	0.136	1.101	0.736-1.648
大面积脑梗死	-0.018	0.132	0.019	0.157	0.982	0.467-2.064
NIHSS评分	0.919	0.476	3.730	0.064	2.508	1.480-4.249
低总胆红素	0.634	0.446	2.109	0.072	1.885	0.735-4.832
低间接胆红素	1.178	0.524	5.506	0.000	3.249	1.562-6.757

但脑出血转化是溶栓治疗后最令人担心的并发症,严重的脑出血转化可导致患者病情迅速恶化,甚至死亡<sup>[8]</sup>。其中有症状的脑出血是溶栓治疗最严重的出血并发症,与早期神经功能恶化和临床预后恶化相关<sup>[9-10]</sup>。在缺血性脑卒中患者早期,CT观察无法预测溶栓后是否出血,因此临床上需要更加快捷、灵敏的生物标志物。

胆红素是机体内衰老的红细胞的代谢产物,血浆中主要含有2种胆红素,其中一种胆红素是直接胆红素,另一种是与血清蛋白结合的间接胆红素。间接胆红素具有脂溶性特点,在保护细胞膜不受脂质过氧化损伤过程中尽显优势。最近研究发现,间接胆红素具有抗氧化作用,可能抵消了在脑卒中急性期对脑组织的氧化应激损伤过程<sup>[11]</sup>。在急性缺血性脑卒中,过度的氧化应激会导致大脑的结构和功能受损,较高的血清胆红素水平对氧化应激诱发的中风具有治疗作用<sup>[12]</sup>。研究发现<sup>[13]</sup>,冠心病患者血清总胆红素、间接胆红素水平低于健康体检者,且血清胆红素水平与冠心病严重程度呈负相关。赵贤武等<sup>[4]</sup>已报道急性缺血性脑卒中患者血清总胆红素、间接胆红素水平明显低于健康体检者,且血清低间接胆红素水平与急性缺血性脑卒中患者预后不良密切相关。张元晓等<sup>[14]</sup>发现急性缺血性脑卒中患者血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平均高于健康体检者,可能与研究对象不同有关。脑组织在缺血状态下,血管遭到破坏,通透性增加,易发生脑出血转化<sup>[15]</sup>。研究显示,血胆红素与急性缺血性脑卒中患者预后呈正相关,观察患者入院时血清胆红素水平可一定程度上判断患者预后,采取措施促进康复<sup>[4]</sup>。本研究发现,在溶栓前,脑出血转化组患者血清总胆红素、间接胆红素水平低于非脑出血转化组,提示总胆红素、间接胆红素水平与急性缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化具有密切关系。

心房纤颤可使患者发生急性缺血性脑卒中的可能性增加。李佳艳等<sup>[15]</sup>发现,脑出血转化组房颤发生率、梗死面积显著高于非脑出血转化组,且房颤、梗死面积是急性脑梗死患者静脉溶栓后早期脑出血转化发生率的危险因素。李雅萍等<sup>[16]</sup>发现,急性脑梗死后出血转化组与非出血转化组,溶栓前舒张压比较,差异有统计学意义,且溶栓前舒张压是脑出血转化危险因素,患者较高的血压可导致脑卒中患者血脑屏障通透性损坏。NIHSS评分高意味着临床症状重,脑组织存在严重的缺血。脑组织在缺

血状态下,血管遭到破坏,通透性增加,易发生出血转化<sup>[17]</sup>。本研究发现,脑出血转化组患者心房纤颤发生率、大面积脑梗死发生率、溶栓前舒张压、NIHSS评分高于非脑出血转化组患者,提示有心房纤颤患者,或脑梗死面积大、溶栓前舒张压高的患者,临床上应慎重选择溶栓治疗方案,避免脑出血转化的发生。本研究结果与相关文献结果基本一致。徐红等<sup>[18]</sup>文献报道,血清胆红素含量越低,脑梗死患者发生颅内动脉狭窄的风险越大。本研究回归分析发现,高NIHSS评分、低间接胆红素是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生脑出血转化的危险因素,提示临床上溶栓前监测患者血清间接胆红素水平,可能为减少急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后脑出血转化的发生提供一定的参考依据。

综上所述,低血清间接胆红素水平是缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化危险因素,但本研究样本量较少,术后随访时间较短,且研究区域有限,本研究结果可能具有一定的局限性,将计划下一步扩大样本量与溶栓后随访时间,验证本研究结果。

#### 参 考 文 献

- [1] 费容, 盘毓敏, 胡敏. 脑血流动力学与缺血性脑卒中患者脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 494-497.
- [2] Zheng Y, Lieschke F, Schaefer JH, et al. Dual antiplatelet therapy increases hemorrhagic transformation following thrombolytic treatment in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3650-3653.
- [3] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 716-724.
- [4] 赵贤武, 郭舜奇, 卢森荣. 血清胆红素水平与急性缺血性脑卒中临床预后的关系研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(4): 362-363.
- [5] 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.
- [6] 高峰, 刘亦华, 王旭磊, 等. 瑞替普酶治疗不同时间窗急性缺血性脑卒中的疗效评价[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(11): 1029-1031.
- [7] Luo Y, Jin H, Guo ZN, et al. Effect of hyperhomocysteinemia on clinical outcome and hemorrhagic transformation after thrombolysis in ischemic stroke patients[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 592.
- [8] Lin JY, Liang YW, Lin JX. Endovascular therapy versus intravenous thrombolysis in cervical artery dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(6): 1585-1593.
- [9] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12): E343-E361.
- [10] Cooray C, Mazya M, Mikulik R, et al. Safety and outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients on prophylactic doses of low molecular weight heparins at stroke onset[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1149-1155.
- [11] Muscari A, Collini A, Fabbri E, et al. Changes of liver enzymes and bilirubin during ischemic stroke: mechanisms and possible significance[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 122.
- [12] Mirjanic-Azaric B, Rizzo M, Jürgens G, et al. Atorvastatin treatment increases plasma bilirubin but not HMOX1 expression in stable angina patients[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(5): 382-389.
- [13] 桂岩. 冠心病患者临床检验中血清胆红素与尿酸水平检测的应用[J]. 中国医药指南, 2019, 17(24): 144-145.
- [14] 张元晓, 张琳. 血清胆红素水平与急性缺血性脑卒中关系的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(4): 453-454.
- [15] 李佳艳, 张春鹏, 王慎安, 等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期脑出血转化的相关因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(7): 456-459.
- [16] 李雅萍. 静脉溶栓治疗急性脑梗死后脑出血转化相关因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(13): 24-26.
- [17] Suh CH, Jung SC, Cho SJ, et al. MRI for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Radiol*, 2020, 61(7): 964-972.
- [18] 徐红, 于建刚, 徐小军, 等. 脑梗死患者胆红素水平与颅内动脉粥样硬化性狭窄的相关性研究[J]. 河北医药, 2017, 39(19): 2906-2909.

责任编辑: 龚学民