

新疆地区急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后获益不佳的风险预测模型建立及验证

陈世保¹, 艾克拜尔·加马力¹, 鲁庆波², 赵晶¹, 雷蕾¹, 关玉华¹

1. 新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院, 新疆 库尔勒 841000; 2. 新疆维吾尔自治区喀什地区第一人民医院, 新疆 喀什 844000

【摘要】 目的 构建新疆地区急性缺血性脑卒中阿替普酶(rt-PA)静脉溶栓预后不良的风险预测模型。方法 本研究前瞻性纳入新疆两家医院 387 例接受 rt-PA 溶栓的急性缺血性脑卒中患者,以 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分变化评估疗效,采用 LASSO 回归筛选变量,构建风险预测模型并进行内部验证。结果 90 天疗效不佳者 95 例(24.5%)。多因素分析显示,TOAST 分型中的 LAA 型(OR=3.00)和 CE 型(OR=5.24)(以 SAO 型为参照)、入院 mRS 评分(OR=1.49)、D-dimer(OR=1.14)及 Hcy 水平(OR=1.03)是疗效不佳的独立危险因素。内部验证中模型 AUC 为 0.80,准确度 0.76,校准与决策曲线显示模型具有良好的预测能力。结论 LAA/CE 亚型、高入院 mRS 评分、高 D-dimer 及高 Hcy 是 rt-PA 溶栓疗效不佳的关键因素,临床应结合病因与基线指标优化治疗策略,未来需进一步开展影像及生物标志物指导的个体化治疗研究。

【关键词】 静脉溶栓;新疆地区;急性缺血性卒中

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)03-0103-08

Establishment and validation of a risk prediction model for poor benefits after intravenous thrombolysis with alteplase in Xinjiang region CHEN Shi-bao¹, Aikebaier-Jiamali¹, LU Qing-bo², ZHAO Jing¹, LEI Lei¹, GUAN Yu-hua¹ 1. People's Hospital of Bayingol Mongolian Autonomous Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Ku'erle 841000, China; 2. The First People's Hospital of Kashgar Prefecture, Xinjiang Uygur Autonomous Region, Kashi 844000, China

【Corresponding author】 GUAN Yu-hua

【Abstract】 **Objective** To construct a risk prediction model for poor prognosis of rt-PA intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke (AIS) in Xinjiang area. **Methods** This study prospectively enrolled 387 AIS patients from two hospitals in Xinjiang. The efficacy was evaluated using modified Rankin Scale (mRS) score over 90-day period. Lasso regression analysis was used to select variables. The regression was also used to construct a predictive model. The model was internally validated. **Results** There were 95 cases (24.5%) had poor outcomes over 90-day period. Multivariate analysis showed that LAA type (OR=3.00) and CE type (OR=5.24) in TOAST classification (with SAO type as reference), admission mRS score (OR=1.49), D-dimer (OR=1.14), and Hcy level (OR=1.03) were independent risk factors for poor efficacy. Internal validation showed that AUC was 0.80 and accuracy was 0.76. The calibration and decision curve display model had good predictive ability. **Conclusions** LAA/CE subtypes, high baseline neurological impairment, elevated D-dimer and homocysteine are key risk factors for poor rt-PA outcomes. Treatment should be optimized based on etiology and baseline indicators. Further research on individualized treatment guided by imaging and biomarkers is needed in the future.

【Key words】 Intravenous thrombolysis; Xinjiang region; Acute ischemics

急性缺血性脑卒中是我国最主要的脑血管疾病之一,具有高发病率、高致残率和高致死率的特点,其防治依然是全球性挑战^[1]。我国卒中负担呈现显著的地域差异,表现为“北高南低”的分布格局,NESS-China 研究显示,东北和西北地区的发病率最高,分别为 365/10 万和 316/10 万^[1]。其中,新疆地区脑梗死 MRI 检出率达 8.34%,居全国首位^[2],且 2015~2020 年心脑血管疾病死亡率持续上升^[3],提示该地区急性缺血性卒中的预后管理亟须加强。静脉溶栓治疗仍是急性缺血性卒中的关键干预手段。阿替普酶(rt-PA)在发病 4.5 小时内给

药可显著改善神经功能结局并降低致残率^[4]。然而,部分患者在溶栓后仍出现神经功能恶化或疗效不佳,严重影响预后。针对 rt-PA 溶栓后获益不佳的高风险人群进行早期识别与干预,具有重要的临床意义。但目前临床上缺乏有效的预测工具,其相关危险因素尚未得到系统阐明。

TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)病因分型是国际通用的缺血性卒中病因学分类体系,可分为大动脉粥样硬化性卒中(LAA)、心源性脑栓塞(CE)、腔隙性卒中或小动脉闭塞性卒中(SA)、其他原因导致的缺血性卒中(SOE)、不明原因的缺血性卒中(SUE)五型。然而,不同亚型患者的预后差异及影响因素研究仍相对有限。此外,已有研究提示,血糖(Glu)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(编号:2023D01A51)

【通讯作者】关玉华

C 反应蛋白(hs-CRP)及 D-二聚体(D-dimer)等生物标志物与急性缺血性卒中的发生及进展密切相关^[5-8]。但这些指标及 TOAST 分型在新疆地区人群中是否具有独立预测价值尚缺乏证据。本研究旨在整合 TOAST 分型、血清生物标志物、人口学特征及治疗相关信息,系统分析急性缺血性卒中患者在 rt-PA 溶栓后的预后影响因素,并构建基于 Logistic 回归的风险预测模型,为新疆地区急性缺血性卒中的个体化管理与精准治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性多中心队列研究(队列号:ChiCTR2600120870),于 2023 年 9 月至 2025 年 5 月在新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院及喀什地区第一人民医院开展。纳入标准:①年龄 ≥ 18 周岁;②明确诊断为急性缺血性脑卒中,发病至用药时间 < 4.5 小时(发病时间定义为“最后一次正常出现时间”);③发病前改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS) ≤ 1 分;④美国国立卫生院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)5~25 分。排除标准:①溶栓后出现影响 mRS 评分的并发症,如脑出血、新发梗死等;②存在颅内出血史、疑似蛛网膜下腔出血、近 3 个月有颅脑外伤,或近 3 周存在胃肠道或泌尿系统出血,近 2 周曾行大手术,近 1 周内有不具压迫部位的动脉穿刺;③近 3 个月内发生脑梗死或心肌梗死(不包括陈旧性小腔隙梗死);④严重心、肝、肾功能不全;⑤已口服抗凝药,且国际标准化比值 > 1.7 或凝血酶原时间 > 15 s,24 h 内接受过低分子肝素治疗;⑥血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$,血糖 < 2.8 mmol/L 或 > 22.22 mmol/L;⑦溶栓前血压 $\geq 180/100$ mmHg;⑧存在颅内肿瘤或巨大颅内动脉瘤;⑨主动脉夹层;⑩妊娠或依从性差者。研究通过两家单位伦理委员会审批(批准号 BZRMY[2023]21 号),所有入组患者均签署知情同意书。为减少潜在偏移,两中心在研究启动前制定统一的标准化操作流程(SOP),并对研究相关人员进行线上培训。

1.2 治疗方法 所有患者在发病 4.5 小时内完成头颅 CT+CTA 以排除出血性病变,同时行心电图、溶栓前生物标志物检测,并评估 mRS 与 NIHSS 评分。静脉溶栓使用 rt-PA(德国勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 SJ20160055),常规剂量为 0.9 mg/kg,高风险患者采用 0.6 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg。10%的剂量在 1 min 内静脉推注,其余 90%在 1 h 内持续泵入。溶栓后 24~30 h 复

查头颅 MRI+MRA 及 CT 平扫以评估是否发生颅内出血转化。若排除出血,根据病因及梗死范围给予抗血小板治疗(阿司匹林肠溶片 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d),并联合使用他汀类药物、自由基清除剂及改善脑循环、营养神经、控制脑水肿等治疗。

1.3 观察指标 患者 rt-PA 溶栓获益不良的定义^[9]:溶栓后(90 \pm 7)天时,若入院时 mRS ≤ 2 分且随访时未降至 ≤ 1 分,或入院时 mRS > 2 分且随访时未 ≤ 2 分者定义为“获益不佳”;反之,达上述标准者定义为“溶栓获益”,提示功能恢复至独立状态。记录患者的 TOAST 分型、血生物标志物、人口学数据、治疗信息、接诊到溶栓时间(Door to Needle Time, DNT)、发病到溶栓时间(On-set to Needle Time, ONT)等数据;NIHSS 评分和 mRS 评分分别于入院、出院及 90 天随访时由两名神经内科医生独立评定,如结果不一致,由高年资主任医师进行裁决。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;反之以中位数(Q1, Q3)表示,采用秩和检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验。将单因素分析中显著变量纳入 LASSO 回归进行特征筛选,筛选结果再进入 Logistic 回归分析,计算比值比(OR)及 95%置信区间(CI),以量化各变量与不良预后的关联强度。使用接受操作特征曲线(ROC)、曲线下面积(AUC)、校准曲线、Hosmer-Lemeshow(H-L)评价模型的判别与校准性能,同时记录灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值和阴性预测值,最后采用决策曲线分析评估模型的临床实用性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象纳入及分组方案 本研究前瞻性纳入接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者共 387 例。采用 7:3 的比例将研究对象随机分为训练集(270 例)与验证集(117 例),两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有良好的均衡可比性。见表 1。

2.2 溶栓获益不良相关因素分析 在全部人群中,静脉溶栓获益不良 95 例(占 24.55%)。在基线特征比较中,获益不良组年龄显著高于获益组($P < 0.001$)。不同民族间的疗效差异有统计学意义($P = 0.030$),其中汉族患者在获益不良组的比例较低,而维吾尔族患者比例较高。时间指标方面,获益不良组的 ONT 明显长于获益组($P =$

0.039); 而 DNT 虽未达到统计学差异, 但获益不良组存在延长趋势 ($P=0.056$); TOAST 分型在两组间差异显著 ($P<0.001$), 获益不良组中, LAA、CE 型占比较高 (分别为 58.9% 和 25.3%), 而 SAO 型在获益组占比高于获益不良组 (44.5% vs.

12.6%)。生物化学指标方面, 获益不良组的 hsCRP、Hcy、Glu、D-dimer 水平均显著高于获益组; 病情评估方面, 入院 mRS 评分和 NIHSS 评分也均是获益不良组显著更高 ($P<0.001$), 提示其初始神经功能受损程度更为严重。见表 2。

表 1 训练集和验证集基线资料比较

项目	全部人群($n=387$)	验证集($n=117$)	训练集($n=270$)	P
年龄(岁)	63.00(55.00,73.00)	63.00(56.00,73.00)	62.00(54.00,73.00)	0.743
男性[$n(\%)$]	137(35.40)	49(41.88)	88(32.59)	0.079
民族[$n(\%)$]				0.610
汉族	212(54.78)	67(57.26)	145(53.70)	
维吾尔族	160(41.34)	47(40.17)	113(41.85)	
其他民族	15(3.88)	3(2.56)	12(4.44)	
疾病史[$n(\%)$]				
高血压	238(61.50)	74(63.25)	164(60.74)	0.642
脑缺血	58(14.99)	19(16.24)	39(14.44)	0.650
脑出血	13(3.36)	3(2.56)	10(3.70)	0.792
糖尿病	99(25.58)	30(25.64)	69(25.56)	0.986
冠心病	95(24.55)	36(30.77)	59(21.85)	0.096
高脂血症	13(3.36)	3(2.56)	10(3.70)	0.792
外周静脉血栓	5(1.29)	1(0.85)	4(1.48)	0.991
吸烟史[$n(\%)$]				0.477
无	299(77.26)	95(81.20)	204(75.56)	
吸烟已戒	12(3.10)	3(2.56)	9(3.33)	
吸烟未戒	76(19.64)	19(16.24)	57(21.11)	
饮酒史[$n(\%)$]				0.133
无	351(90.70)	110(94.02)	241(89.26)	
饮酒已戒	8(2.07)	0(0.00)	8(2.96)	
饮酒未戒	28(7.24)	7(5.98)	21(7.78)	
用药史[$n(\%)$]				
长期抗血小板用药	47(12.14)	16(13.68)	31(11.48)	0.544
长期抗凝用药	9(2.33)	4(3.42)	5(1.85)	0.478
长期他汀用药	46(11.89)	18(15.38)	28(10.37)	0.128
ONT(min)	157.00(120.00,210.00)	155.00(105.00,210.00)	160.50(120.00,210.00)	0.321
DNT(min)	30.00(25.00,51.00)	30.00(25.00,52.00)	31.00(25.00,48.75)	0.728
TOAST 分型[$n(\%)$]				0.579
LAA	183(47.29)	59(50.43)	124(45.93)	
SAO	142(36.69)	37(31.62)	105(38.89)	
CE	49(12.66)	18(15.38)	31(11.48)	
SOE	7(1.81)	2(1.71)	5(1.85)	
SUE	6(1.55)	1(0.85)	5(1.85)	
hsCRP(mmol/L)	2.11(0.58,6.21)	2.12(0.57,5.63)	2.11(0.60,6.42)	0.906
Hcy(mmol/L)	12.79(10.40,17.26)	11.70(10.10,15.84)	13.27(10.50,17.48)	0.143
Glu(mmol/L)	6.33(5.41,7.86)	6.30(5.28,7.69)	6.33(5.46,8.00)	0.820
D-dimer(mmol/L)	0.45(0.24,1.40)	0.50(0.24,1.93)	0.45(0.25,1.24)	0.717
入院 mRS 评分(分)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	0.414
入院 NIHSS 评分(分)	5.00(3.00,10.00)	5.00(3.00,10.00)	5.00(3.00,10.00)	0.743
静脉溶栓获益不良[$n(\%)$]	95(24.55)	32(27.35)	63(23.33)	0.399

表 2 获益组与获益不良组一般资料比较

项目	全部人群 (n=387)	获益组 (n=292)	获益不良组 (n=95)	统计量	P
年龄(岁)	63.00(55.00,73.00)	60.00(53.00,72.00)	70.00(62.00,79.00)	Z=5.228	<0.001
男性[n(%)]	250(64.60)	188(64.38)	62(65.26)	$\chi^2=0.024$	0.876
民族[n(%)]				$\chi^2=7.042$	0.030
汉族	212(54.78)	167(57.19)	45(47.37)		
维吾尔族	160(41.34)	111(38.01)	49(51.58)		
其他民族	15(3.88)	14(4.79)	1(1.05)		
疾病史[n(%)]					
高血压	238(61.50)	177(60.62)	61(64.21)	$\chi^2=0.391$	0.532
脑缺血	58(14.99)	42(14.38)	16(16.84)	$\chi^2=0.340$	0.560
脑出血	13(3.36)	8(2.74)	5(5.26)	$\chi^2=0.736$	0.391
糖尿病	99(25.58)	72(24.66)	27(28.42)	$\chi^2=0.533$	0.465
冠心病	95(24.55)	71(24.31)	24(25.26)	-	0.917
高脂血症	13(3.36)	11(3.77)	2(2.11)	$\chi^2=0.205$	0.650
外周静脉血栓	5(1.29)	3(1.03)	2(2.11)	$\chi^2=0.081$	0.776
吸烟史[n(%)]				$\chi^2=4.593$	0.101
无	299(77.26)	218(74.66)	81(85.26)		
吸烟已戒	12(3.10)	10(3.42)	2(2.11)		
吸烟未戒	76(19.64%)	64(21.92)	12(12.63)		
饮酒史[n(%)]				$\chi^2=1.717$	0.424
无	351(90.70)	262(89.73)	89(93.68)		
饮酒已戒	8(2.07)	6(2.05)	2(2.11)		
饮酒未戒	28(7.24)	24(8.22)	4(4.21)		
用药史[n(%)]					
长期抗血小板用药	47(12.14)	37(12.67)	10(10.53)		0.578
长期抗凝用药	9(2.33)	4(1.71)	4(4.21)	-	0.181
长期他汀用药	46(11.89)	36(12.32)	10(10.53)	-	0.890
ONT(min)	157.00(120.00,210.00)	155.00(111.00,210.00)	180.00(120.00,228.00)	Z=2.063	0.039
DNT(min)	30.00(25.00,51.00)	30.00(25.00,45.00)	35.00(25.00,70.00)	Z=1.911	0.056
TOAST 分型[n(%)]				-	<0.001
LAA	183(47.29)	127(43.49)	56(58.95)		
SAO	142(36.69)	130(44.52)	12(12.63)		
CE	49(12.66)	25(8.56)	24(25.26)		
SOE	7(1.81)	6(2.05)	1(1.05)		
SUE	6(1.55)	4(1.37)	2(2.11)		
hsCRP(mmol/L)	2.11(0.57,6.22)	1.99(0.52,5.54)	3.25(1.03,9.60)	Z=2.411	0.016
Hcy(mmol/L)	12.79(10.40,17.30)	12.38(10.40,16.15)	14.15(10.65,19.60)	Z=2.503	0.012
Glu(mmol/L)	6.33(5.40,7.89)	6.30(5.32,7.65)	6.46(5.69,8.77)	Z=2.280	0.023
D-dimer(mmol/L)	0.45(0.24,1.43)	0.40(0.21,0.99)	0.93(0.35,2.96)	Z=4.761	<0.001
入院 mRS 评分(分)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	4.00(3.00,5.00)	Z=6.104	<0.001
入院 NIHSS 评分(分)	5.00(3.00,10.00)	4.00(3.00,7.00)	10.00(6.00,16.00)	Z=8.262	<0.001

2.3 变量的 LASSO 回归筛选结果 将上述阳性变量放入 LASSO 回归进行变量筛选,选择最终在 λ_{min} 下确定了 9 个变量具有非零系数(图 1),包括

民族(维吾尔族、其他民族)、入院 mRS 评分、hsCRP、Hcy、D-dimer、TOAST 分型(SAO、CE、SOE 型)。

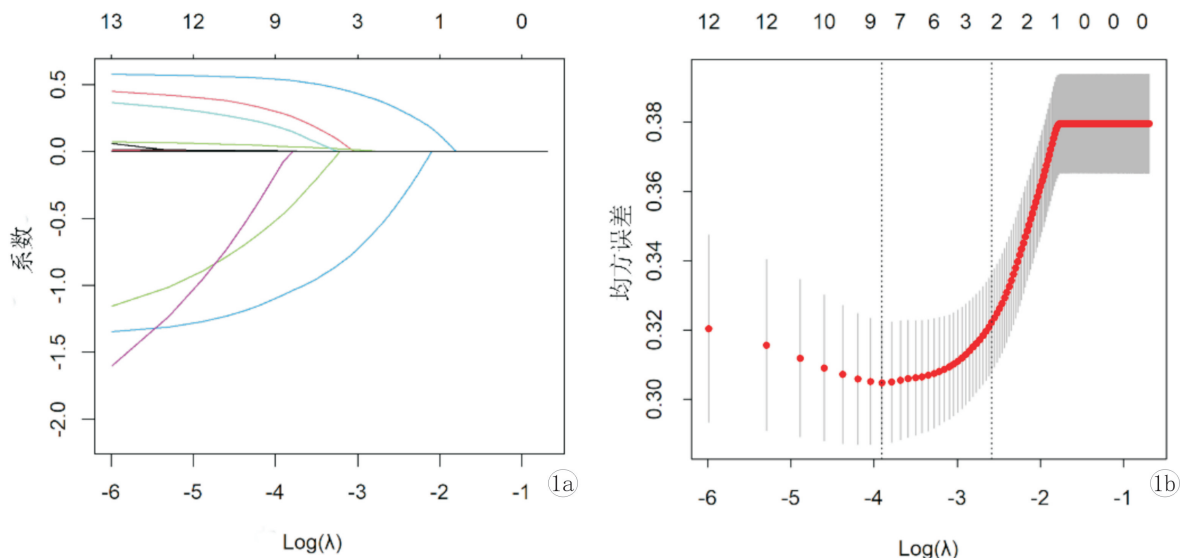


图 1 LASSO 回归图 a:LASSO 路径图;b:10 折交叉验证误差图

2.4 多因素 Logistic 回归分析 将上述变量纳入 Logistic 回归分析,其中 TOAST 分型以 SAO 型、民族以汉族作为参照设置哑变量。回归分析结果显示,在校正其他潜在混杂因素后,与 SAO 型相比,TOAST 分型中 LAA 及 CE 型的患者静脉溶栓获益

不佳的风险显著升高,SOE 型与 SUE 型未见显著差异。此外,入院 mRS 是溶栓获益不佳的独立风险因素($OR=1.49, 95\% CI:1.15\sim1.94, P=0.003$)。而化验指标中,D-dimer、Hcy 水平亦与获益不佳显著相关。见表 3。

表 3 训练集 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
民族						
维吾尔族	-0.43	0.33	-1.28	1.00	Reference	
汉族	-1.35	1.12	-1.20	0.201	0.65	0.34~1.26
其他民族	-0.43	0.33	-1.28	0.230	0.26	0.03~2.34
入院 mRS 评分	0.40	0.13	3.02	0.003	1.49	1.15~1.94
TOAST 分型						
SAO				1.00	Reference	
LAA	1.10	0.40	2.71	0.007	3.00	1.36~6.62
CE	1.66	0.53	3.14	0.002	5.24	1.86~14.76
SOE	-2.30	2.94	-0.78	0.434	0.10	0.00~31.81
SUE	1.29	1.01	1.27	0.203	3.63	0.50~26.48
CRP	-0.00	0.01	-0.20	0.842	1.00	0.98~1.01
D-dimer	0.13	0.06	2.09	0.036	1.14	1.01~1.29
Hcy	0.03	0.02	2.02	0.043	1.03	1.01~1.07

2.5 模型的效能评价 图 2a 和图 2b 所示,训练集的模型的 AUC 为 0.78(95%CI: 0.71~0.84);验证集模型的 AUC 为 0.80(95%CI: 0.72~0.89)。此外,在训练集中,模型准确率为 0.76,灵敏度为 0.80,特异度为 0.63,阳性预测值(PPV)为 0.88,阴性预测值(NPV)为 0.49,模型最佳截断值为 0.283。在验证集中,模型的 AUC 为 0.80,准确率为 0.76,灵敏度为 0.78,特异度为 0.72,PPV 为 0.88,NPV 为 0.55,模型最佳截断值为 0.283。

2.6 模型验证与列线图构建 建校准曲线(图 2c,图 2d)可见,预测曲线与理想对角线高度吻合,训练集及验证集 H-L 检验结果均无显著性差异($P>0.05$),提示模型具备良好的校准度。决策曲线分析显示,该模型具有较好的性能和临床意义,该模型在训练集(阈值概率 8%~85%)和验证集(阈值概率 5%~75%)中均表现出较好的判别能力和临床应用价值(图 2e,图 2f)。依据模型结果构建的列线图如图 2g 所示,可用于临床个体化风险预测。

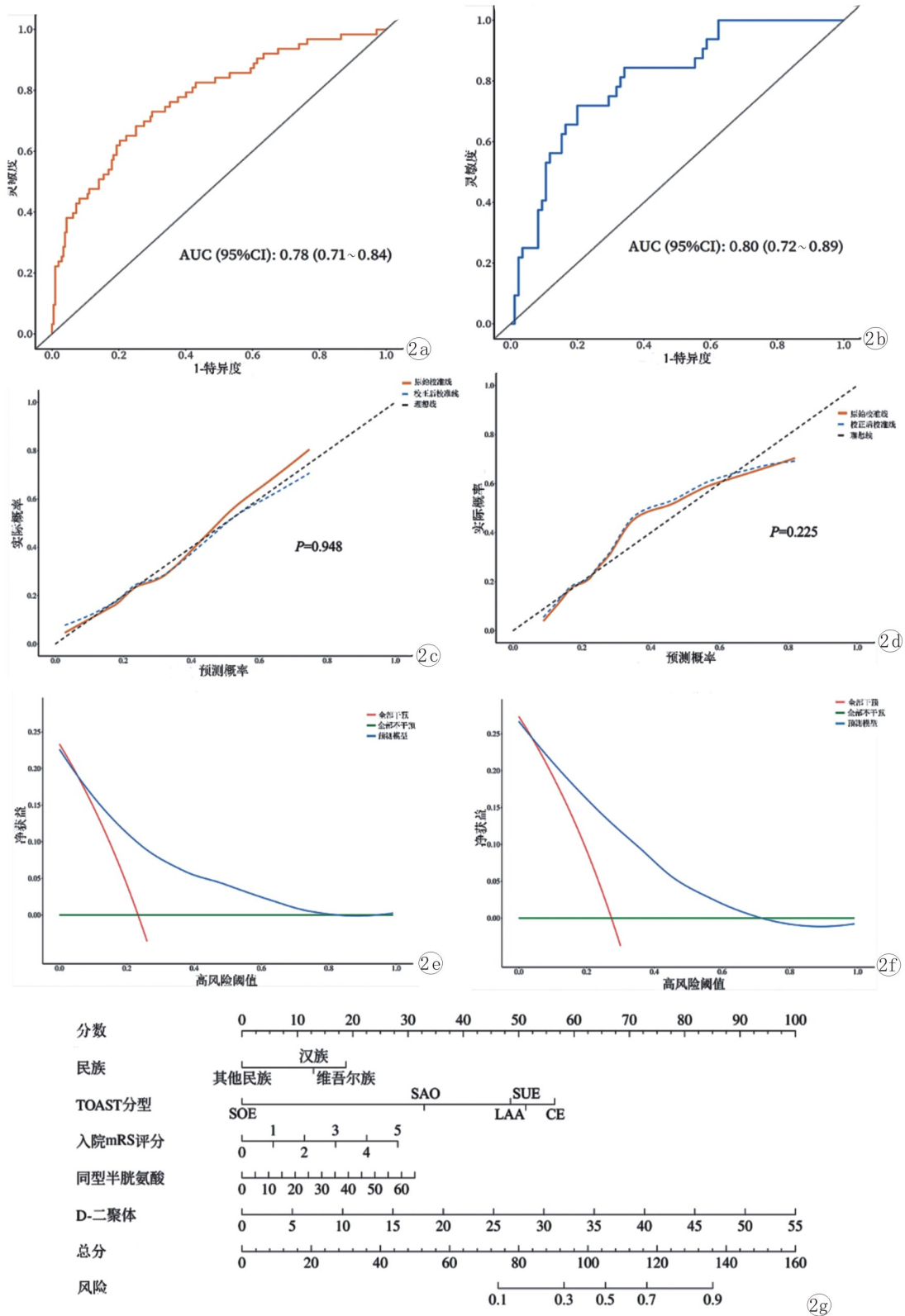


图 2 训练集、验证集模型效能评价 a、b: 训练集、验证集 ROC 曲线;c、d: 训练集、验证集校准曲线;e、f: 训练集、验证集决策曲线;g: 列线图

3 讨论

急性缺血性卒中是新疆地区常见的致死致残性疾病,其发病率和致死率较高,体现了出现临床实践中对其预后管理的不足,亟须引起关注。本研

究通过前瞻性地对 387 例急性缺血性卒中患者 rt-PA 溶栓预后进行分析,发现入院 mRS 评分、TOAST 分型、入院 Hcy 及 D-dimer 水平是 rt-PA 溶栓后获益不良的独立危险因素,并构建了风险预测模型,为

急性缺血性卒中的早期预后管理提供证据支持。

既往研究显示,新疆地区脑梗死患者在接受静脉溶栓治疗后,预后可能与其他地区存在差异,这是由多因素共同作用的结果。新疆多民族人群存在特定的遗传背景差异,例如少数民族 MCP-1 基因-2518G/A 多态性中 G 等位基因携带者脑梗死风险显著增高,可能通过上调炎症因子表达加重溶栓后脑损伤^[10]。这些遗传因素可能影响溶栓后血管再通效率及炎症反应程度,进而影响预后。此外,新疆居民饮食结构存在特点,食盐超标比例高达 41.6%,食用油过量摄入率 53.2%,可能导致血压及血脂升高^[11]。同时,部分地区气候及海拔因素可增加血液黏稠度和血管调节异常,加重缺血再灌注损伤^[12]。此外,部分偏远地区患者可能存在医疗可及性差,导致溶栓时间窗内就诊率低,错过最佳治疗时机^[13]。本研究单因素分析显示,维吾尔族患者相较于汉族患者预后较差,但在多因素分析中,民族因素未显示为独立风险因素,这可能受以上多种混杂因素影响导致。本研究提示新疆地区需进一步优化院内绿色通道流程,改善患者急性缺血性卒中预后。

TOAST 分型识别卒中类型及潜在病因的重要工具。在本研究中,LAA 型较 SAO 型静脉溶栓获益不佳风险显著升高。黄攀攀等^[14]对静脉溶栓预后不良的风险因素进行分析,同样发现 LAA 型患者溶栓后预后不良率显著高于 SAO 型,且其他分型未发现显著差异,与本研究一致。Fu 等^[15]也得到了类似的结论,指出 LAA 型患者中性粒细胞比例升高可能通过炎症因子激活、淋巴细胞凋亡及血脑屏障通透性增加等机制影响溶栓效果。此外,Wang 等^[16]进一步证实,LAA 型患者早期神经功能恶化风险高,尤其在 Lp-PLA2 水平升高时更明显。血栓成分方面,LAA 型血栓中纤维蛋白和血小板含量高,血栓外壳结构密集,由纤维蛋白、von Willebrand 因子及聚集血小板组成,限制溶栓效果^[17,18]。CE 型卒中患者溶栓疗效同样不佳。该类型卒中多源于心源性栓塞(如房颤),其栓子因形成时间较长、体积较大、质地较韧,从而对静脉溶栓的反应性较差^[19],同时心脏疾病也可能导致溶栓治疗期间并发症风险升高,进而影响预后^[20,21]。相比之下,SOE 和 SUE 型患者溶栓后预后差异不显著,这两类患者由于病因的多样性和复杂性,可能导致在静脉溶栓治疗后的预后评估中存在不确定性^[22]。综上所述,本研究及多项相关研究均表明,在 TOAST 分型体系中,LAA 型及 CE 型静脉溶栓后风险更高、预后更差,相较于 SAO 型更易出现早期神经功能改善不佳、恶化风险升高等问题,提示需结合分型特点优化治疗策略。

本研究中,入院 mRS 评分、D-dimer 及 Hcy 水平是静脉溶栓获益不佳的独立风险因素。入院 mRS 升高与不良预后一致性已在多项研究中证实^[23-25]。D-dimer 水平的升高与溶栓治疗后症状性颅内出血和功能不良结局显著相关^[26]。Hsu 等^[27]的研究发现,D-dimer 水平在急性缺血性卒中 24 小时内的升高可以作为静脉溶栓早期不良结局的指示。此外,基线 D-dimer 水平也被 Choi 等^[28]认为是伴有房颤和动脉粥样硬化的患者复发性卒中风险的评估生物标志物。从病理生理角度看,D-dimer 升高不仅反映纤溶活性增强,更提示体内存在高凝状态及较大的血栓负荷;这类血栓往往结构致密、富含纤维蛋白,对 rt-PA 的溶解作用相对抵抗,从而降低再通效率并可能诱发微循环障碍或血栓再形成^[29]。Liu 等^[30]也发现 Hcy 是溶栓治疗后症状性颅内出血的独立预测因子,这表明 Hcy 可能在溶栓治疗后的不良结局中发挥重要作用。Hcy 可能通过多种途径影响内皮细胞功能,包括抑制一氧化氮(NO)合成、促进炎症因子释放、增强氧化应激以及削弱血管内皮修复能力。这些机制在溶栓背景下加剧再灌注损伤和出血风险,从而导致静脉溶栓获益不良^[31]。

本研究基于新疆地区两家中心的前瞻性队列,验证了该地区 rt-PA 治疗急性缺血性卒中的独立风险因素,体现了人群及地区特殊性。但仍存在局限:首先,仅评估 90 天短期预后,缺乏长期功能结局(如一年致残率、复发率);其次,实验室指标仅涉及少数炎症指标(如 D-dimer、Hcy),部分指标在多因素分析中未显示差异,可能遗漏潜在机制,并且本研究假设实验指标与结局呈线性关系,未来可采用限制性立方样条等灵活建模方法进一步优化模型;最后,样本量有限,可能导致统计偏移。

本研究聚焦新疆地区急性缺血性卒中患者静脉溶栓后的获益情况,通过多中心前瞻性分析,证实 TOAST 分型、入院 mRS 评分、D-dimer、Hcy 为新疆地区患者 rt-PA 静脉溶栓获益不佳的独立危险因素,建立了风险预测模型在内部验证中取得了良好的性能,可用于临床个体化风险预测。其中,TOAST 分型中的 LAA 型及 CE 型获益不佳风险显著高于 SAO 型,需密切管理并优化个体化治疗。尽管民族和 hsCRP 在单因素分析与预后相关,但多因素模型显示其非独立风险因素,提示临床决策应优先关注病因分型及基线功能状态。未来需开展更大样本、多中心研究,探索针对不同分型的个体化抗栓策略,以进一步改善新疆及类似地区缺血性卒中的预后管理。

【参考文献】

[1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality

- of stroke in china; results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J/OL]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] Wu J, Gao Y, Malik V, et al. Prevalence and risk factors of MRI-defined brain infarcts among Chinese adults[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 967077.
- [3] 景盼姣,赵娥,孙高峰,等. 2015-2020 年乌鲁木齐市心脑血管疾病死亡趋势分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2023, 24 (4): 293-298.
- [4] Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014, 95 (12): 1129-1133.
- [5] Kang DW, Yoo SH, Chun S, et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1653-1658.
- [6] Youn CS, Choi SP, Kim SH, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2012, 30 (1): 124-128.
- [7] Deng M, Zhou N, Song K, et al. Higher homocysteine and fibrinogen are associated with early-onset post-stroke depression in patients with acute ischemic stroke [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2024, 15: 1371578.
- [8] 刘步云,王微,李彩艳,等. 不同阿替普酶剂量静脉溶栓对伴应激性高血糖的急性脑梗死患者预后的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20 (5): 119-122.
- [9] Ahmed N, Lindley R, Ford I, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with premorbid disability: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 1864-1872.
- [10] 陈施艳,杨期东,杨晓苏. MCP-1 基因 - 2518G/A 多态性与脑梗死的相关性研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32 (1): 77-78.
- [11] 关玉梅,刘来新,者炜,等. 2010 年新疆监测点居民高血压现状分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22 (11): 971-975.
- [12] 王荣琦. 新疆伊犁昭苏县区域高原高血压流行病学调查 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17 (20): 171-172.
- [13] 黄伟,滕海英,毛媛媛,等. 急性脑梗死静脉溶栓院内绿色通道环节分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18 (10): 780-782.
- [14] 黄攀攀,刘学文. 急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38 (2): 101-104.
- [15] Fu X, Shi X, Yin R, et al. The association between variation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with stroke of different TOAST classification [J]. *Scientific Reports*, 2025, 15(1): 6517.
- [16] Wang Y, Hu S, Ren L, et al. Lp-PLA2 as a risk factor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke with TOAST type of large arterial atherosclerosis [J]. *Neurological Research*, 2019, 41(1): 1-8.
- [17] Ho-Tin-Noé B, Desilles JP, Mazighi M. Thrombus composition and thrombolysis resistance in stroke [J]. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2023, 7(4): 100178.
- [18] Di Meglio L, Desilles J P, Ollivier V, et al. Acute ischemic stroke thrombi have an outer shell that impairs fibrinolysis [J]. *Neurology*, 2019, 93(18): e1686-e1698.
- [19] Benz AP, Meinel TR, Salerno A, et al. Prevalence and distribution of intracranial vessel occlusion on angiography and its association with functional outcome in patients with atrial fibrillation presenting with ischemic stroke [J]. *Annals of Neurology*, 2024, 96 (6): 1115-1123.
- [20] Gill R, Donahey E, Ruland S. Early administration of therapeutic anticoagulation following intravenous thrombolysis for acute cardiogenic embolic stroke caused by left ventricular thrombus; case report and topic review [J]. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6: 9.
- [21] Wang Y, Haddad Y, Patel R, et al. Factors influencing the outcome of cardiogenic cerebral embolism: a literature review [J]. *Neurological Research*, 2022, 44(3): 187-195.
- [22] Chen PH, Gao S, Wang YJ, et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2012, 18(6): 452-456.
- [23] Turcato G, Cervellin G, Cappellari M, et al. Early function decline after ischemic stroke can be predicted by a nomogram based on age, use of thrombolysis, RDW and NIHSS score at admission [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2017, 43(3): 394-400.
- [24] Vellimana AK, Washington CW, Yarbrough CK, et al. Thrombolysis is an independent risk factor for poor outcome after carotid revascularization [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(5): 922-930.
- [25] Zhang K, Han L. Intravenous thrombolysis is effective in mild stroke patients with an admission NIHSS score of 3 to 5 [J]. *Current Neurovascular Research*, 2023, 20(4): 434-442.
- [26] Jin T, Chen D, Chen Z, et al. Post-Thrombolytic D-Dimer elevation predicts symptomatic intracranial hemorrhage and poor functional outcome after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2022, 18: 2737-2745.
- [27] Hsu PJ, Chen CH, Yeh SJ, et al. High plasma D-Dimer indicates unfavorable outcome of acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis [J]. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2016, 42(1-2): 117-121.
- [28] Choi KH, Seo WK, Park MS, et al. Baseline D-Dimer levels as a risk assessment biomarker for recurrent stroke in patients with combined atrial fibrillation and atherosclerosis [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(9): 1457.
- [29] Li L, Ma X, Zeng L, et al. Impact of homocysteine levels on clinical outcome in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis therapy [J]. *Peer J*, 2020, 8: e9474.
- [30] Liu L, Teng J, Ma M, et al. Serum homocysteine level is an independent predictor for hemorrhagic transformation within 24 h of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2020, 82(Pt A): 13-19.
- [31] Li W, Yuan W, Zhang D, et al. LCZ696 Possesses a protective effect against homocysteine (Hcy)-induced impairment of blood-brain barrier (BBB) integrity by increasing occludin, mediated by the inhibition of egr-1 [J]. *Neurotoxicity Research*, 2021, 39(6): 1981-1990.

(收稿日期:2025-11-21;修回日期:2026-01-05)

(本文编辑:林 赞)