

高龄恶性大脑中动脉梗死患者的临床特点分析

秦琳, 周其达, 华键, 查蕾蕾, 朱晓华, 周燕

(江苏省无锡市锡山人民医院 神经内科, 江苏 无锡, 214105)

摘要: **目的** 探讨高龄恶性大脑中动脉梗死(mMCAI)患者的发病危险因素、临床表现和预后。**方法** 将66例老年mMCAI患者依据年龄分为高龄组(≥ 80 岁)36例和老年组(60~<80岁)30例。比较2组患者的临床表现、发病危险因素、出院时改良Rankin量表评分及预后。**结果** 与老年组比较,高龄组糖尿病、吸烟和饮酒患者比率显著降低($P < 0.05$),心房颤动患者比率显著升高($P < 0.05$)。2组入院后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分下降程度、中线向对侧移位距离、B型钠尿肽前体、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和S100钙结合蛋白(S100B)水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高龄组心血管事件发生率显著高于老年组($P < 0.05$)。高龄组死亡率27.78%,显著高于老年组的13.33%($P < 0.05$)。**结论** 高龄mMCAI患者与老年mMCAI患者在发病高危因素、临床表现、并发症及预后等方面均存在显著差异,加强对高龄mMCAI患者的综合治疗尤为重要。规范高血压病、糖尿病、颈动脉狭窄等疾病的治疗,加强心房颤动患者的抗凝治疗,均有助于预防和减少脑梗死的发生。

关键词: 恶性大脑中动脉梗死; 高龄患者; 基质金属蛋白酶-9; S100钙结合蛋白; 水通道蛋白4; 出血转化; 高危因素

中图分类号: R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)12-010-04 DOI: 10.7619/jcmp.202012003

Analysis on clinical characteristics of elderly patients with malignant middle cerebral artery infarction

QIN Lin, ZHOU Qida, HUA Jian, ZHA Leilei, ZHU Xiaohua, ZHOU Yan

(Department of Neurology, Xishan People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214105)

ABSTRACT: Objective To investigate the risk factors, clinical manifestations and prognosis of elderly patients with malignant middle cerebral artery infarction (mMCAI). **Methods** Sixty-six elderly patients with mMCAI were divided into senile group ($n = 36, \geq 80$ years old) and elderly group ($n = 30, 60 \sim < 80$ years old) according to their age. The clinical manifestations, risk factors of onset, modified Rankin Scale score at discharge and prognosis were compared between the two groups. **Results** Compared with the elderly group, the ratios of patients with diabetes mellitus, smoking and drinking in the senile group were significantly lower ($P < 0.05$), and the ratio of patients with atrial fibrillation was significantly increased ($P < 0.05$). There were significant differences in increase degree of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, shift distance from midline to contralateral line, pro-B-type natriuretic peptide, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and S100 calcium binding protein (S100b) between the two groups after admission ($P < 0.05$). The incidence of cardiovascular events in the senile group was significantly higher than that in the elderly group ($P < 0.05$). The mortality rate of the senile group was 27.78%, which was significantly higher than 13.33% of the elderly group ($P < 0.05$). **Conclusion** There are significant differences in the risk factors, clinical manifestations, complications and prognosis between the senile patients with mMCAI and the elderly patients with mMCAI. Therefore, it is of great importance to strengthen the comprehensive treatment for the senile patients with mMCAI. Standardized treatment of hypertension, diabetes, carotid stenosis and other diseases, and strengthened anticoagulant therapy can prevent and reduce the occurrence of cerebral infarction.

KEY WORDS: malignant middle cerebral artery infarction; senile patients; matrix metalloproteinase-9; S100 calcium binding protein; aquaporin 4; hemorrhagic transformation; high risk factors

恶性大脑中动脉梗死(mMCAI)是由大脑中动脉近端主干或颈内动脉闭塞引起的相应的大脑中动脉供血区大面积急性梗死。由于mMCAI的脑组织损害范围较大,且常伴有颅内压迅速增高、脑组织移位、意识障碍等症状,约80%的患者经保守治疗后存活,但常遗留严重的残疾^[1]。随着人口老龄化的日益加剧,高龄(≥ 80 岁)急性脑梗死患者越来越多,但有关高龄mMCAI患者与一般老年mMCAI患者临床特点、发病危险因素及预后的比较研究却不多。本研究以高龄mMCAI患者为研究对象,探讨该病的危险因素、临床特点和预后,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月—2016年12月在本院神经内科住院的年龄 ≥ 60 岁mMCAI患者75例为研究对象,剔除4例急诊静脉溶栓治疗患者、2例部分颅骨切除术患者、1例24h内死亡患者和2例发病后7d内出院患者,最终共纳入66例患者,其中男33例,女33例,年龄60~94岁,平均 (73.64 ± 8.39) 岁。将66例患者按年龄分为高龄组(≥ 80 岁)36例和老年组(60~<80岁)30例。

所有患者均给予抗血小板药物、降低颅内压药物治疗,同时给予抗感染、预防应激性溃疡、营养支持等对症治疗。mMCAI诊断标准^[2-3]:发病后1周内出现意识障碍、双侧瞳孔不等大,同时伴影像学改变,如头颅CT或MRI显示中线移位、脑室或基底池结构受压等改变。排除标准:①入院24h内死亡者;②发病后7d内出院或转院者;③3个月内有中枢神经系统疾病者;④既往严重神经功能障碍[改良Rankin量表(mRS)评分 ≥ 2 分]者;⑤同时伴有其他部位脑梗死或脑出血、脑瘤性卒中、既往有卒中史的患者;⑥急性心肌梗死、心肌病、风湿性心脏病、肝功能不全、肾功能不全、心力衰竭、恶性肿瘤及结缔组织疾病者,发病前2周内严重感染史、静脉溶栓及去骨瓣手术史、服用免疫抑制药物的患者。本研究获得无锡市锡山人民医院医学伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

收集患者的基本资料,包括年龄、性别、中风危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、心脏病、长期饮酒史或吸烟史)、入组时间、入院血压和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。发病后1周内

每天进行NIHSS评分测试,并与入院时的评分进行比较,取NIHSS评分下降最大差值进行分析。发病后24、48、72h复查脑CT,记录透明隔层面中线向对侧移位距离(mm),取最大值进行分析。

抽取患者入院后第1天早晨空腹肘静脉血5mL,检测血常规、糖化血红蛋白(HbA1c)、肾功能指标、血脂指标等。发病后24、48、72h抽取5mL肘静脉血,置于干燥抗凝试管内,室温静置20~30min后,在1h内将标本以3000转/min离心10min。取血清冷冻保存于 -80°C 冰箱。采用德朗DR-200Be酶标仪检测血清水通道蛋白4(AQP4)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和S100钙结合蛋白(S100B)水平,由上海酶联生物科技公司提供试剂盒,严格按照说明书进行操作。检验员对脑梗死面积和预后均不知晓。

记录急性期并发症的发生情况^[4]:①出血转化(HT),经脑CT或MRI证实脑出血转化;②肺部感染,包括肺部湿啰音以及体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、出现新的黄脓痰、X线胸片(或肺部CT)提示炎症改变中的任意一项表现;③心血管事件,包括心肌梗死、心电图异常或肌钙蛋白异常、心力衰竭;④深静脉血栓形成,表现为临床症状体征和超声检查阳性结果;⑤消化道出血,包括有呕血、便血症状或胃内容物/粪隐血试验阳性;⑥肾脏损害,表现为入院后出现血肌酐高于本研究正常标准(血肌酐大于 $115\mu\text{mol/L}$)。

采用mRS评估出院时患者功能残障情况:0、1分为无功能障碍,2、3分为轻度残障,4、5分为严重残障,6分为死亡,其中无功能障碍和轻度残障为预后良好,严重残障及死亡为预后不良。

1.3 统计方法

采用SPSS 17.0统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用独立样本 t 检验,不符合者采用 $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基本资料比较

2组性别、基线NIHSS评分、基线收缩压及发病至入院时间比较无显著差异($P > 0.05$)。与老年组比较,高龄组糖尿病、吸烟和饮酒患者比率显著降低($P < 0.05$),心房颤动患者比率显著升高($P < 0.05$);2组高血压、卒中或短暂性脑缺血发

作史、高脂血症和冠心病史患者比率比较无显著差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

基本资料	高龄组($n=36$)	老年组($n=30$)
男	12(33.33)	11(36.67)
基线 NIHSS 评分/分	15.38 ± 3.08	14.01 ± 3.11
基线收缩压/mmHg	170.69 ± 20.16	165.23 ± 15.89
发病至入院时间/h	15.06 ± 8.26	18.62 ± 6.51
高血压	29(80.56)	25(83.33)
糖尿病	8(22.22)*	11(36.67)
高脂血症	15(41.67)	12(40.00)
心房颤动	12(33.33)*	5(16.67)
冠心病史	5(13.89)	4(13.33)
卒中或短暂性脑缺血发作史	10(27.78)*	4(13.33)
吸烟	4(11.11)*	7(23.33)
饮酒	4(11.11)*	6(20.00)

与老年组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者临床指标比较

高龄组和老年组空腹血糖、肌酐、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、D-二聚体、同型半胱氨酸、AQP4 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组入院后 NIHSS 评分下降程度、中线向对侧移位距离、B 型钠尿肽前体、MMP-9 和 S100B 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$] [$M(Q_{25}, Q_{75})$]

指标	高龄组($n=36$)	老年组($n=30$)
入院后 NIHSS 下降程度/分	4.00(2.00, 8.00)*	7.00(3.00, 11.00)
空腹血糖/(mmol/L)	7.42 ± 2.02	6.57 ± 1.99
肌酐/(mmol/L)	96.23 ± 34.56	91.97 ± 44.56
尿酸/(μ mol/L)	278.81 ± 96.89	293.34 ± 78.25
总胆固醇/(mmol/L)	4.89 ± 0.91	4.53 ± 0.93
甘油三酯/(mmol/L)	1.79 ± 0.87	1.99 ± 1.01
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.18 ± 0.29	1.14 ± 0.23
低密度脂蛋白/(mmol/L)	2.34 ± 0.66	2.25 ± 0.58
D-二聚体/(mg/L)	0.89 ± 0.54	0.97 ± 0.59
同型半胱氨酸/(μ mol/L)	9.97 ± 3.42	10.33 ± 3.01
B 型钠尿肽前体/(pg/mL)	842.59 ± 98.75*	590.98 ± 141.32
AQP4/(μ g/L)	30.58 ± 7.52	36.17 ± 8.25
MMP-9/(μ g/L)	145.22 ± 28.39*	167.42 ± 32.24
S100B/(μ g/L)	1 274.72 ± 214.34*	1 355.76 ± 245.67
中线向对侧移位距离/mm	2.37 ± 0.75*	3.12 ± 1.42

AQP4: 水通道蛋白 4; MMP-9: 基质金属蛋白酶-9;

S100B: S100 钙结合蛋白。与老年组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 2 组患者并发症及预后比较

2 组患者脑梗死后出血转化、肺部感染、消化道出血、肾功能损害及下肢静脉血栓发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。高龄组心血管事件发生率显著高于老年组($P < 0.05$)。高龄组和老年组出院时预后不良情况比较无显著差异(分别为 88.89%、83.33%, $P > 0.05$); 高龄组死亡 10 例(27.78%), 老年组死亡 4 例(13.33%),

差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

并发症	高龄组($n=36$)	老年组($n=30$)
出血转化	5(13.89)	4(13.33)
肺部感染	36(100.00)	28(93.33)
心血管事件	24(66.67)*	14(46.67)
消化道出血	11(30.56)	13(43.33)
肾功能损害	5(13.89)	5(16.67)
下肢深静脉血栓	0	1(3.33)

与老年组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示, 高血压、高脂血症及糖尿病是 2 组患者最常见的高危因素, 表明动脉粥样硬化在 mMCAI 的发病中起着重要作用。研究^[5-6]显示, 糖尿病可能是影响患者寿命的危险因素之一。高龄组心房颤动患者比率显著增高, 这与心房颤动的发病率随年龄的增长显著升高有关^[7]。本研究显示, 老年人吸烟和饮酒比率随着年龄的增长逐步下降, 说明吸烟和饮酒不是高龄 mMCAI 患者发病的主要影响因素。

恶性脑梗死早期预后不良主要与脑水肿的形成有关^[8]。水通道蛋白是一类水选择性输送蛋白, 其功能是促进水分子通过质膜, 其功能失调可能导致组织水肿。目前, 已经明确有 13 种水通道蛋白亚型, 脑组织中含量最高的是 AQP4, 其广泛存在于脑室周围的星形胶质细胞足突中, 作用是选择性转运水^[9]。研究^[10-11]表明, AQP4 在脑缺血再灌注中高表达, 但 AQP4 表达的分子调控机制尚不清楚。多项研究^[12-13]均显示, MMP-9 与脑梗死后脑组织水肿呈正相关, 即 MMP-9 表达增高可以加重脑水肿程度。S100 蛋白属于酸性钙结合蛋白, 血清 S100 蛋白水平与脑胶质细胞的损伤密切相关, 其主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞、星形细胞、少突胶质细胞等部位^[14]。研究^[15]表明, 测定血清和脑脊液中 S100 蛋白水平能综合判断神经元、胶质细胞结构是否损伤及其严重程度。本研究结果显示, 老年组血清 AQP4、MMP-9、S100B 蛋白水平均显著高于高龄组($P < 0.05$)。老年组透明隔层面中线结构向对侧移位更明显, 分析原因可能是随着患者年龄的增长, 脑萎缩逐渐加重, 颅内潜在代偿空间增加, 减轻了脑水肿和颅内高压症状。

相关临床研究^[16]发现, 梗死面积是急性脑梗死出血转化的独立危险因素。大面积脑梗死后会

出现严重的脑水肿,对组织毛细血管产生压迫,随着血流恢复及侧支循环建立,再灌注损伤会导致梗死灶内出血,提示 HT 的发生可能与梗死面积具有相关性,而与年龄的相关性不显著。本研究结果显示,脑梗死后出血转化、肺部感染、心血管事件、消化道出血及肾功能损害等并发症最为常见,特别是肺部感染和心血管事件发生率最高。导致心力衰竭的最常见原因是肺部感染、便秘、大量使用脱水剂和钠盐、电解质紊乱及输液速度过快等^[17]。应激性溃疡合并消化道出血多因急性缺血性脑卒中患者交感神经兴奋引起,患者胃液分泌增加,内脏血管收缩,使得毛细血管灌注不足,导致局部黏膜糜烂,甚至坏死、出血。肾功能损伤与患者发病前就存在高血压病、糖尿病及使用脱水剂有关^[18]。

综上所述,高龄患者与老年患者在发病高危因素、临床表现、并发症及预后等方面均存在显著差异,需加强对高龄 mMCAI 患者的综合治疗。规范高血压病、糖尿病、颈动脉狭窄等疾病的治疗,加强心房颤动患者的抗凝治疗,均有助于 mMCAI 患者预防和减少脑梗死的发生。

参考文献

- [1] Friedrich B, Lobsien D, Maegerlein C, et al. Distance to Thrombus in acute middle cerebral artery stroke predicts basal Ganglia infarction after mechanical thrombectomy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 85813 - 85818.
- [2] Inoue T, Nakaura T, Yoshida M, et al. Brain computed tomography using iterative reconstruction to diagnose acute middle cerebral artery stroke; usefulness in combination of narrow window setting and thin slice reconstruction[J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(4): 373 - 379.
- [3] Chrzan R, Gleń A, Urbanik A. Hyperdense middle cerebral artery sign as the only radiological manifestation of hyperacute ischemic stroke in computed tomography[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(1): 33 - 37.
- [4] 侯焕峰, 李如娟, 马晓辉, 等. 微创减压治疗恶性大脑中

- 动脉脑梗死的临床回顾研究[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(4): 546 - 551.
- [5] Gaillard T, Miller E. Guidelines for stroke survivors with diabetes mellitus[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): e215 - e217.
- [6] Ferris J K, Peters S, Brown K E, et al. Type-2 diabetes mellitus reduces cortical thickness and decreases oxidative metabolism in sensorimotor regions after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 823 - 834.
- [7] Nattel S. Aging and protein kinase activation: is it the missing link between age and atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2018, 122(6): 799 - 801.
- [8] 张英杰, 元小冬, 赵莹, 等. 无创脑水肿动态监测对神经危重症患者病情及预后的评估[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(5): 355 - 358.
- [9] 贾肖辉, 程浩, 徐丹丹, 等. 水通道蛋白4在1, 2-二氯乙烷中毒性脑水肿中表达研究[J]. *中国职业医学*, 2016, 43(2): 138 - 142.
- [10] Nakayama S, Migliati E, Amiry-Moghaddam M, et al. Osmotherapy with hypertonic saline attenuates global cerebral edema following experimental cardiac arrest via perivascular pool of aquaporin-4[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(8): e702 - e710.
- [11] 于程, 赵亚娟. 水通道蛋白4及其对脑水肿作用的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(3): 190 - 193.
- [12] 董永军, 田德洲, 宋飞霞. 脑出血患者血清基质金属蛋白酶9和金属蛋白酶组织抑制剂1水平变化及其与脑水肿的相关性[J]. *中国医药*, 2016, 11(10): 1473 - 1476.
- [13] 董静, 刘群. 人脑出血灶周围缺氧诱导因子1 α 和基质金属蛋白酶9表达与脑水肿的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(6): 581 - 585.
- [14] 陈跃武, 陈家显, 陈磊, 等. S100B在心血管疾病中的作用[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(7): 557 - 560.
- [15] 常静, 沈仲夏, 蔡敏. 卒中后抑郁患者抗抑郁治疗血清S100B蛋白的变化分析[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(7): 737 - 740.
- [16] 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.
- [17] 张学强. 危重症患者心力衰竭的危险因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(2): 212 - 214.
- [18] Nakaji P. Commentary: ORACLE stroke study: opinion regarding acceptable outcome following decompressive craniectomy for ischaemic stroke[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(2): 238 - 246.

(上接第9面)

- [11] Abou-Chebl A, Lin R, Hussain M S, et al. Conscious sedation versus general anesthesia during endovascular therapy for acute anterior circulation stroke: preliminary results from a retrospective, multicenter study[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1175 - 1179.
- [12] Hartmann M, Jansen O. Angioplasty and stenting of intracranial Stenosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18(1): 39 - 45.
- [13] Huo X C, Gao F, Sun X, et al. Endovascular mechanical thrombectomy with the solitaire device for the treatment of acute basilar artery occlusion[J]. *World Neurosurg*, 2016, 89: 301 - 308.
- [14] Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2005, 293(17): 2109 - 2117.
- [15] Krtschek O, Miloslavski E, Fischer S, et al. A comparison of functional and physical properties of self-expanding intracranial stents [Neuroform3, Wingspan, Solitaire, Leo +, Enterprise][J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2011, 54(1): 21 - 28.
- [16] Duan G L, Feng Z Z, Zhang L, et al. Solitaire stents for the treatment of complex symptomatic intracranial Stenosis after antithrombotic failure: safety and efficacy evaluation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(7): 680 - 684.