

急性脑梗死患者血清 miR-130a 水平表达与溶栓后再出血转化风险的预测模型及验证

杨 华^a, 李致文^b, 曹明善^a, 殷海清^b, 黄红革^a (邢台市第三医院 a. 检验科; b. 神经内科, 河北邢台 054000)

摘要: 目的 研究微小核糖核酸 (micro RNA, miR) -130a 与急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者溶栓后再出血转化的关系, 并分析再出血转化的危险因素, 建立列线图预测模型。方法 纳入 2018 年 8 月 ~ 2020 年 8 月于邢台市第三医院诊治的 175 例急性脑梗死患者作为建模组, 根据出血转化情况分为发生组、未发生组, 另纳入同期于该院诊治的 100 例急性脑梗死患者作为验证组。比较发生组、未发生组的 miR-130a 表达情况, 采用 ROC 曲线分析 miR-130a 对于出血转化的预测价值。应用单因素、多因素 Logistic 回归模型分析出血转化的影响因素。应用 R 软件建立预测急性脑梗死患者溶栓后出血转化的列线图模型并进行验证, 采用 ROC 曲线分析该模型预测建模组、验证组患者发生出血转化的效能。结果 建模组中再出血转化组 (发生组) 45 例, 未发生组 130 例, 出血转化率为 25.71%。单因素、多因素 Logistic 回归分析显示心房颤动 (OR=1.684, 95%CI: 1.124 ~ 2.521)、基线 NIHSS 评分 (OR=2.627, 95%CI: 1.169 ~ 5.903)、溶栓药物剂量 (OR=0.535, 95%CI: 0.306 ~ 0.938)、溶栓前血糖 (OR=12.305, 95%CI: 1.250 ~ 4.248)、CT 早期梗死面积 (OR=1.747, 95%CI: 1.144 ~ 2.668) 和 miR-130a (OR=2.106, 95%CI: 1.123 ~ 3.952) 均是急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的影响因素 (均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-130a 预测再出血转化的最佳截断值为 1.08, 曲线下面积为 0.803 (95%CI: 0.730 ~ 0.876)。列线图模型预测建模组与验证组的 C-index 分别为 0.844 和 0.816。建模组的 AUC 为 0.823 (95%CI: 0.753 ~ 0.894), 敏感度和特异度分别为 88.89%, 76.92%, 验证组的 AUC 为 0.797 (95%CI: 0.722 ~ 0.872), 敏感度和特异度分别为 81.82%, 74.36%。结论 心房颤动、基线 NIHSS 评分、溶栓药物剂量、溶栓前血糖、CT 早期梗死面积和 miR-130a 均是急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的影响因素, 以这 6 项指标建立的列线图模型具有良好的再出血转化预测效能。

关键词: 急性脑梗死; 出血转化; 微小核糖核酸 -130a; 溶栓; 列线图模型

中图分类号: R743.33; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-028-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.006

Prediction Model and Validation of Serum miR-130a Expression in Patients with Acute Cerebral Infarction and the Risk of Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis

YANG Hua^a, LI Zhi-wen^b, CAO Ming-shan^a, YIN Hai-qing^b, HUANG Hong-ge^a

(a. Department of Laboratory Medicine; b. Department of Neurology, the Third Hospital of Xingtai City, Hebei Xingtai 054000, China)

Abstract: Objective To study the relationship between miR-130a and rebleeding transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI), analyze the risk factors of rebleeding transformation, and establish a nomogram prediction model. **Methods** 175 patients with ACI who were diagnosed and treated in the Third Hospital of Xingtai City from August 2018 to August 2020 were included as the modeling group. According to the bleeding transformation, they were divided into an occurrence group and a non-occurrence group. In addition, 100 patients with ACI diagnosed and treated in the Third Hospital of Xingtai City during the same period were included as the verification group. The expression of miR-130a in the occurrence group and the non-occurrence group was compared, and the ROC curve was used to analyze the predictive value of miR-130a for hemorrhage transformation. Single-factor and multi-factor Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of hemorrhage transformation. The R software was used to establish and verify the nomogram model for predicting hemorrhage transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. The ROC curve was used to analyze the effectiveness of the model to predict hemorrhage transformation in the modeling group and the verification group. **Results** In the modeling

基金项目: 邢台市重点研发计划项目 (2020ZC210)。

作者简介: 杨华 (1980-), 女, 本科, 副主任检验师, 主要研究方向: 临床检验, E-mail: yangh173@126.com。

通讯作者: 黄红革, 女, 主任检验师, E-mail: xthhg@126.com。

group, there were 45 cases in the rebleeding conversion group (occurrence group) and 130 cases in the non-occurring group. The bleeding conversion rate was 25.71%. Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed atrial fibrillation (OR=1.684, 95%CI: 1.124 ~ 2.521), baseline NIHSS score (OR=2.627, 95%CI: 1.169 ~ 5.903), thrombolytic drug dose (OR=0.535, 95%CI: 0.306 ~ 0.938), prethrombolysis blood glucose (OR=12.305, 95%CI: 1.250 ~ 4.248), CT early infarct area (OR=1.747, 95%CI: 1.144 ~ 2.668) and miR-130a (OR=2.106, 95%CI: 1.123 ~ 3.952) were the influencing factors of rebleeding transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the best cut-off value of serum miR-130a for predicting rebleeding transformation was 1.08, and the area under the curve was 0.803 (95%CI: 0.730 ~ 0.876). The C-index of the nomogram model predictive modeling group and verification group were 0.844 and 0.816, respectively. The AUC of the modeling group was 0.823 (95%CI: 0.753 ~ 0.894), the sensitivity and specificity were 88.89% and 76.92%, respectively. The AUC of the verification group was 0.797 (95%CI: 0.722 ~ 0.872), the sensitivity and specificity were 81.82% and 74.36% respectively. **Conclusion** Atrial fibrillation, baseline NIHSS score, thrombolytic drug dosage, blood glucose before thrombolysis, CT early infarct size, and miR-130a were all influencing factors for the transformation of rebleeding after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. The nomogram model established by the above 6 indicators has a good performance in predicting the conversion of rebleeding.

Keywords: acute cerebral infarction; hemorrhagic transformation; miR-130a; thrombolysis; nomogram model

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 主要发病机制为脑部动脉血管粥样硬化导致血栓形成, 造成脑部血流灌注不足, 引起局部脑组织缺血、缺氧性坏死^[1]。目前, 临床上治疗急性脑梗死的首选静脉溶栓药物为阿替普酶 (alteplase, rt-PA), 通过将前体纤溶酶原转化为纤溶酶, 从而溶解血凝块中的纤维蛋白, 达到血管再通的效果, 已被各国指南推荐^[2-3]。但静脉溶栓治疗后容易发生出血转化, 且大量研究报道显示出血转化是静脉溶栓治疗严重并发症, 可延缓神经功能恢复, 延长患者住院时间, 具有较高的致残率以及病死率^[4], 因此研究急性脑梗死患者溶栓后再出血转化风险的影响因素对于筛选高危人群及临床治疗具有重要意义。微小核糖核酸 (micro RNA, miR) 属于非编码单链 RNA, 具有高保守、内源性等特点, 且可稳定存在于血清中, 对于多种疾病具有良好的诊断以及预后评估价值^[5]。近年来研究发现 miR-130a 可通过调控陷窝蛋白 1 (Caveolin-1)/ 基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 9 信号通路而破坏血脑屏障, 加重脑出血后脑水肿, 而血脑屏障严重受损是导致出血转化的关键原因^[6], 因此推测认为 miR-130a 通过破坏急性脑梗死患者的血脑屏障而增加栓后再出血转化风险。目前, 对于 miR-130a 预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的价值尚未完全明确, 基于此本文将通过实例探讨 miR-130a 的预测价值, 同时通过建立列线图模型, 以期指导医师针对高风险患者制定合理的溶栓治疗后防治方案, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入 2018 年 8 月 ~ 2020 年 8 月于邢台市第三医院诊治的 175 例急性脑梗死患者作为建模组, 另纳入同期于邢台市第三医院诊治的 100

例急性脑梗死患者作为验证组, 其中男性 155 例, 女性 120 例, 年龄 50~76 岁。患者均在知情同意书上签字, 该研究方案已得到邢台市第三医院伦理委员会批准。

纳入标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中脑梗死的诊断标准^[7]; ②头部 MRI 或 CT 检查结果均显示存在脑梗死, 且出现明显的神经功能障碍 (NIHSS>4 分); ③患者发病症状持续时间 ≥ 30 min, 且发病至静脉溶栓 ≤ 4.5 h; ④年龄 ≥ 18 周岁; ⑤接受 rt-PA 静脉溶栓治疗。

排除标准: ①心、肝、肾等重要脏器严重功能不全; ②既往颅内出血或者脑卒中, 活动性出血倾向; ③近期颅内或椎管内手术, 近三个月有重大头颅外伤; ④蛛网膜下腔出血、急性脑出血、动静脉畸形、颅内肿瘤、动脉瘤; ⑤其他药物 (尿激酶等) 溶栓, 经动脉溶栓或血管内介入取栓治疗; ⑥头部 CT 提示多脑叶梗死、颅内出血。

1.2 仪器与试剂 RNAiso™ Plus 试剂盒 (Abcam 中国), miRNA 逆转录试剂盒 (Takara 公司), 台式高速离心机 (Microfuge 20/20R, 贝克曼库尔特公司), 荧光定量 PCR 仪 (Applied Biosystems AB; ABI Prisma Step-one 型)。

1.3 方法

1.3.1 研究指标及随访: 收集患者临床病历资料, 主要包括性别、年龄、伴随疾病、血脂水平、分型、梗死面积、发病到溶栓时间、溶栓药物剂量等。所有患者参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》接受常规药物治疗^[7], 治疗 2 周后接受头部 CT/MRI 复查。

1.3.2 静脉溶栓治疗: 所有入组的患者均在发病后 4.5 h 内予以 rt-PA (厂家: 德国勃林格英格翰公司; 规格: 50 mg/支或 20 mg/支) 静脉溶栓治疗, 使用

剂量 0.9 mg/kg, 1 min 内静脉推注总量的 10%, 剩余 90% 于 1 h 内静脉滴注, 最大溶栓剂量 ≤ 90 mg。

1.3.3 出血转化诊断标准及分组: 脑梗死出血转化是指急性脑梗死后缺血区的血管恢复血流灌注后而引起的出血^[8]。目前, 国内定义为脑梗死后首次头部 CT/MRI 未发现出血, 而再次复查时发现颅内出血转化。根据患者二周内复查是否出现出血转化分为发生组、未发生组。

1.3.4 血清 miR-130a 水平: 患者入院后采集空腹外周肘静脉血 4 ml, 离心 4 000r/min \times 10min, 采用荧光实时定量聚合酶链式反应法检测。按照 RNAiso™ Plus 试剂盒步骤提取总 RNA。采用 miRNA 逆转录试剂盒 (Takara 公司) 逆转录 miRNA, 以 U6 为内参。miR-130a 上游引物序列为 5'-TTCACATTGTGCTACTGTCTGC-3'; U6 上游引物序列为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA-3', 下游引物均为通用序列即 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。总反应体系为 5 μ l: 1 μ l total RNA, 0.5 μ l Specific Stem-Loop RT Primer, 1 μ l 5 \times AMV Buffer, 0.25 μ l Reverse Transcriptase XL, 0.5 μ l dNTP Mixture, 1.75 μ l Nuclease-free H₂O。PCR 扩增条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30s, 共 40 个循环。采用荧光定量 PCR 仪 (Applied Biosystems AB; ABI Prisma Step-one 型) 检测 miR-130a 的相对表达量, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.4 统计学分析 所有数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 计数资料以例数 (百分数) 的形式表示, 统计分析采用 χ^2 检验。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布资料以中位数 (四分位数间距) [M(P₂₅, P₇₅)] 表示, 两组间比较采用独立样本 Mann-Whitney U 检验。采用 ROC 曲线分析 miR-130a 预测出血转化的效能。单因素分析具有统计学意义的指标需纳入多因素 Logistic 回归分析, 明确经溶栓后再出血转化的独立危险因素。根据筛选的影响因素建立预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的列线图模型, 并进行模型验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

列线图模型的建立: 将 Logistic 回归分析获取的危险因素引入 R 软件 (Microsoft open R 3.5.1), RMS 程序包用于绘制列线图, 将所有危险因素评分相加, 所得总分对应概率即为列线图模型预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的概率, 得分越高表明风险越高。

列线图模型的验证: 采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证 (重复抽样 1 000 次)。用建立的列线图模型预测验证组的再入院风险, 并对模

型进行外部验证。采用 Harrell's C statistic 计算一致性指数 (C-index), 并评估模型区分度。采用 ROC 曲线分析列线图模型对建模组、验证组患者的预测效能。

2 结果

2.1 急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的单因素分析 见表 1。共纳入接受溶栓治疗的急性脑梗死患者 175 例, 其中再出血转化组 (发生组) 45 例, 未发生组 130 例, 出血转化率为 25.71%。两组患者心房颤动、美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute Health Stroke Scale, NIHSS) 基线评分、溶栓药物剂量、溶栓前血糖、CT 早期梗死面积、miR-130a 比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 即发生组心房颤动发生率、基线 NIHSS 评分、溶栓前血糖、CT 早期梗死面积处于较高水平、溶栓药物剂量, miR-130a 处于较高水平。

2.2 急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的 logistic 回归分析 见表 2。以是否再出血转化作为因变量 (是=1, 否=2), 将单因素分析结果中有意义的变量当作自变量 (是=1, 否=2) 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 心房颤动、基线 NIHSS 评分、溶栓药物剂量、溶栓前血糖、CT 早期梗死面积、miR-130a 均是急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的影响因素 (均 $P < 0.05$), 其中溶栓药物剂量为保护因素, 而心房颤动、基线 NIHSS 评分、溶栓前血糖, CT 早期梗死面积, miR-130a 为危险因素。

2.3 血清 miR-130a 预测再出血转化的价值 见图 1。ROC 曲线分析显示, 血清 miR-130a 预测再出血转化的最佳截断值为 1.08, 曲线下面积为 0.803 (95%CI: 0.730 ~ 0.876)。

2.4 列线图预测模型的建立 见表 3, 图 2。应用 R 软件并基于心房颤动、基线 NIHSS 评分、溶栓药物剂量、溶栓前血糖、CT 早期梗死面积, miR-130a 建立预测再出血转化的列线图模型。结果显示心房颤动为 21.15 分; 随着基线 NIHSS 评分、溶栓前血糖, CT 早期梗死面积, miR-130a 表达量的增加, 溶栓药物剂量的降低, 列线图模型相应评分增高, 再出血转化风险升高。

2.5 急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的列线图模型的验证 见图 3。对列线图预测模型进行内部、外部验证, 列线图模型预测建模组与验证组的 C-index 分别为 0.844 和 0.816。校准曲线显示该模型预测建模组与验证组再出血转化风险均具有良好的区分度、精准度。建模组的 Cut-off 值为 115 时, AUC 为 0.823(95%CI: 0.753 ~ 0.894), 敏感度和特异度分别为 88.89%, 76.92%, 验证组的 Cut-off 值为 125 时, AUC 为 0.797 (95%CI: 0.722~0.872),

敏感度和特异度分别为 81.82%，74.36%。

表 1 未发生组、发生组临床病例资料比较 [$n, x \pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

项 目	发生组 ($n=45$)	未发生组 ($n=130$)	$\chi^2/t/z$	P
性别				
男	25	85		
女	20	45	1.383	0.240
年龄 (岁)	62.68 \pm 4.08	61.26 \pm 4.52	1.599	0.112
吸烟史	14	25	2.724	0.099
高血压	28	66	1.764	0.184
高血脂	25	61	0.997	0.318
糖尿病	14	28	1.679	0.195
心房颤动	24	32	12.670	< 0.001
基线 NIHSS 评分 (分)	6 (4, 10)	4 (2, 6)	9.231	< 0.001
溶栓药物剂量 (mg)	53.52(46.32, 61.38)	58.67(49.55, 85.24)	8.263	< 0.001
发病至溶栓时间 (min)	201.32(134.00, 261.23)	194.00(132.50, 251.34)	1.658	0.102
溶栓前血糖 (mmol/L)	7.31(6.20, 9.18)	6.13(5.84, 7.38)	10.248	< 0.001
CT 早期梗死面积				
无	4	46		
< 1/3MCA	26	54	11.510	0.003
$\geq 1/3MCA$	15	30		
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.26 \pm 0.34	1.16 \pm 0.35	1.664	0.098
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.15 \pm 0.63	2.3 \pm 0.62	1.393	0.165
总胆固醇 (mmol/L)	5.27 \pm 0.92	5.46 \pm 1.04	1.087	0.279
三酰甘油 (mmol/L)	1.91 \pm 0.59	1.83 \pm 0.56	0.815	0.416
miR-130a	1.04 \pm 0.25	0.72 \pm 0.17	15.517	< 0.001

表 2 出血转化的多因素 Logistic 回归分析

类 别	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI
心房颤动	0.521	0.206	6.396	0.011	1.684	1.124 ~ 2.521
基线 NIHSS 评分	0.966	0.413	5.471	0.019	2.627	1.169 ~ 5.903
溶栓药物剂量	-0.625	0.286	4.776	0.029	0.535	0.306 ~ 0.938
溶栓前血糖	0.835	0.312	7.162	0.007	2.305	1.250 ~ 4.248
CT 早期梗死面积	0.558	0.216	6.674	0.010	1.747	1.144 ~ 2.668
miR-130a	0.745	0.321	5.386	0.020	2.106	1.123 ~ 3.952

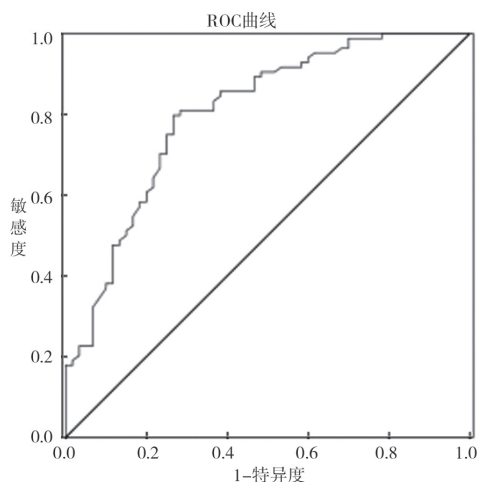


图 1 血清 miR-130a 预测再出血转化的 ROC 曲线

3 讨论

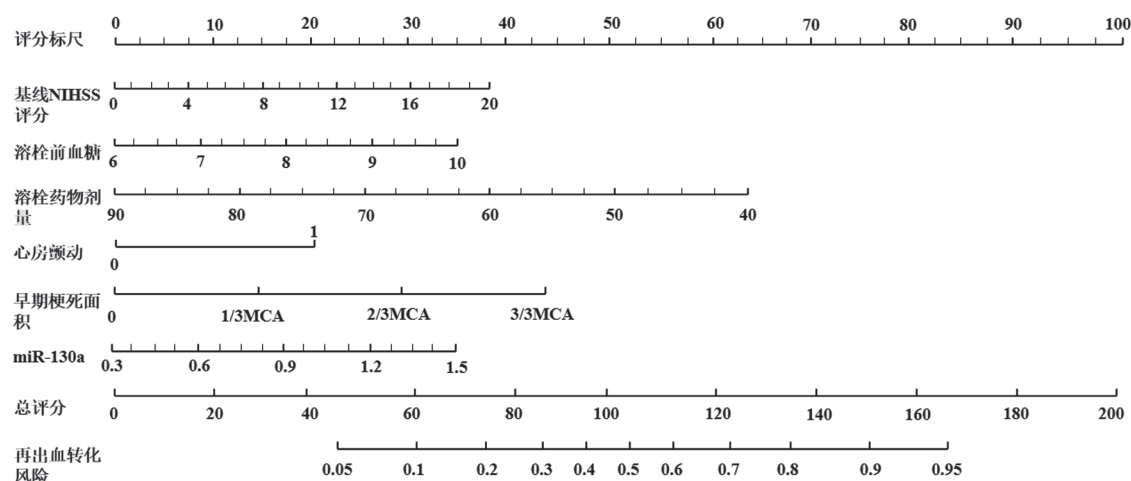
脑梗死出血转化是改善血流疗法（溶栓、抗血小板聚集、抗凝等）的常见并发症，发生于 10% ~ 40% 急性脑梗死患者中^[9]。本次研究共纳入接受溶栓治疗的急性脑梗死患者 175 例，其中发生再出血 45 例，出血转化率为 25.71%，与既往研究结果相近。急性脑梗死患者出现出血转化，会增加脑梗死治疗方案选择的难度，因此早期预测出血转化发生风险对于筛选高危人群并指导急性脑梗死的精准治疗具有重要意义。近年来，预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化风险一直是临床研究的重点方向，尽管大量研究发现 NIHSS 评分、梗死面积等均可作为预后的独立危险因素，但各个指标

对于出血转化的个体化预测价值并未进行明确论述,如何通过量化指标进行有效评估依然是医学难题^[10-11]。近年来,越来越多研究报道列线图模型在预测临床事件风险中具有良好的应用价值,通过量化、可视化、图形化 Logistic 回归结果,实现个体化预测疾病风险。如杨赓等^[12]通过建立列线图模型,可良好预测急性心力衰竭患者并发急性肾损伤风险,且区分度与精准度均较好,有助于指导医师筛选高风险患者,并调整防治策略,从而降低并发急性肾损伤风险。因此本文通过 R 软件建立列线图模型,并验证模型对于急性脑梗死患者溶栓后再出

血转化风险。

表3 再出血转化的列线图模型评分

评分项目	建模得分
心房颤动	21.15
基线 NIHSS 评分	7.5 分/4 分 (NIHSS 评分为 0 时则得 0 分)
溶栓药物剂量	-12.5 分/10mg (90mg 为 0 分)
溶栓前血糖	8 分/1mmol/L (6mmol/L 为 0 分)
CT 早期梗死面积	15.00 分/1/3MCA (无梗死为 0 分)
miR-130a	8 分/0.3 (miR-130a 表达量为 0.3 时得分为 0 分)



注: 每个变量对应列线图相应变量轴上相应点,以该点做变量轴的垂直线对应至上方评分标尺,得到该变量得分,计算各变量的分加和总分,总分对应再出血转化风险轴上的点,即为患者出血转化风险。

图2 出血转化风险的列线图模型

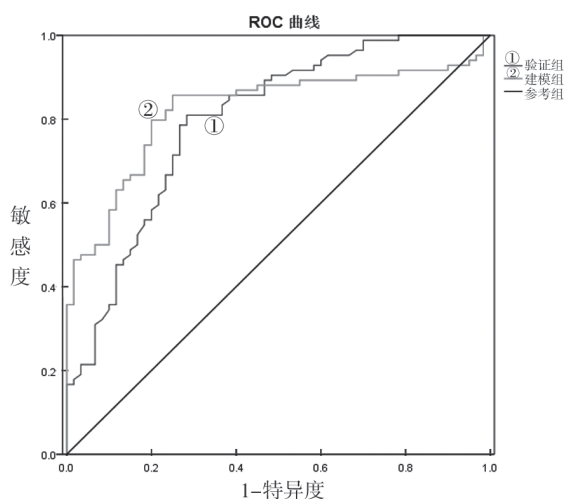


图3 模型组、验证组的 ROC 曲线

本次研究通过单因素、多因素 Logistic 回归分析显示溶栓药物剂量为急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的保护因素,而心房颤动、NIHSS 基线评分、溶栓前血糖,CT 早期梗死面积和 miR-130a 为危险因素。分析认为,NIHSS 基线评分用于评估脑

梗死严重程度,评分越高则表明脑梗死引起的神经功能缺损越严重,预后越差。一项对 rt-PA 静脉治疗后出血转化危险因素的 Meta 分析结果发现,基线 NIHSS 评分 ≤ 4 分组发生出血转化风险比例为 0.9%,而基线 NIHSS 评分 ≥ 22 分组的出血转化风险上升至 6.8%^[13],结合本次研究结果表明随着基线 NIHSS 评分增加,则出血转化风险增高。血糖与溶栓后出血转化存在相关性,国外研究发现高血糖是溶栓后出血转化的预测指标之一,且高血糖可能抵消 rt-PA 溶栓治疗所带来的益处^[14],不利于疾病预后,故溶栓前需积极控制血糖^[15]。大面积脑梗死是指大脑主干动脉闭塞导致较大面积的梗死,且研究表明头部 CT 或 MRI 显示梗死面积与出血转化的发生率呈正相关,其可能作用机制为大面积梗死灶内水肿脑组织压迫毛细血管,且随着 rt-PA 静脉溶栓治疗过程中侧支循环开放、脑水肿逐渐消退,使得被损害的毛细血管容易发生破裂,从而增加梗死灶周围出血转化发生风险^[16]。脑出血时,miR-130a 主要来源于凝血酶刺激下的脑微血管内皮细胞,可通过调控陷窝蛋白 1 介导的基质金属蛋白酶

2和9的表达,从而增加血脑屏障通透性,加剧脑水肿。WANG等^[17]研究发现给大鼠侧脑室注射miR-130a抑制物后,可显著减轻脑出血后脑水肿,以及缓解血脑屏障的通透性,且升高的miR-130a和脑水肿程度密切相关,通过降低miR-130a水平,可减轻脑出血后脑水肿,表明miR-130a参与调控急性脑梗死患者溶栓后再出血转化。同时本次研究采用ROC曲线分析证实,血清miR-130a预测再出血转化具有较高的特异度和敏感度,表明血清miR-130a可作为预测出血转化的标志物。

本次研究应用R软件建立了预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的列线图模型,比如某急性脑梗死患者心房颤动(得分=21.15分)、NIHSS基线评分为8分(得分=17.26分)、溶栓药物剂量60mg(得分=38.50分)、溶栓前血糖9mmol/L(得分=27.72分)、CT早期梗死面积1/3MAC(得分=15分)、miR-130a表达量为0.9(得分=18.3分),列线图模型评分总得分为137.93分,对应的出血转化风险为83%,表示该患者有83%的可能性发生出血转化,在临床诊治、护理干预过程中应该重点关注。同时,对建立的列线图模型进行内部、外部验证,结果表明模型的辨别能力较好。通过ROC曲线进一步分析显示该模型可有效预测急性脑梗死患者溶栓后再出血转化风险,具有临床应用价值。但由于本研究纳入病例数有限且属于单中心研究,统计分析可能存在一定程度的偏倚,可能具有一定的局限性,仍需进一步扩大样本量进一步证明。

综上所述,心房颤动、基线NIHSS评分、溶栓药物剂量、溶栓前血糖、CT早期梗死面积和miR-130a均是急性脑梗死患者溶栓后再出血转化的影响因素,且以这6项指标建立的列线图模型具有良好的再出血转化预测效能,以上指标可作为临床医师在评价急性脑梗死患者溶栓后再出血风险依据,提早进行预防处理,降低再出血转化率。

参考文献:

- [1] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2019, 22(10): 1324-1327.
- [2] 高想杰,任丽华.rt-PA与尿激酶静脉溶栓治疗不同时间窗急性脑梗死的疗效分析[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(6): 520-522.
GAO Xiangjie, REN Lihua. The effect of rt-PA and urokinase intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction within different time windows [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2019, 36(6): 520-522.
- [3] WU Tao, LI Peiling, SUN Deke. Assessing the clinical efficacy of recombinant tissue plasminogen activator on acute cerebral infarction[J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2020, 20(12): 7781-7786.
- [4] 王伟.急性脑梗死静脉溶栓治疗后所致脑出血的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(5): 638-640.
WANG Wei. Research progress of cerebral hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2019, 26(5): 638-640.
- [5] 陈南耀,余丹.联合检测血清miR-124与miR-182的表达水平对急性脑梗死诊断与预后评估的价值[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(6): 502-506.
CHEN Nanyao, YU Dan. The value of combined detection of the expression levels of serum microRNA-124 and microRNA-182 in diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2019, 27(6): 502-506.
- [6] WANG Mengdie, WANG Yong, XIA Yuanpeng, et al. High serum miR-130a levels are associated with severe perihematomal edema and predict adverse outcome in acute ICH[J]. Molecular Neurobiology, 2016, 53(2): 1310-1321.
- [7] 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.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 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.中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J].中华神经科杂志,2019,52(4): 252-265.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2019, 52(4): 252-265.
- [9] 庞永博,胡倩,伊恋,等.脑梗死后出血转化的病因研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2018,45(6): 641-644.
PANG Yongbo, HU Qian, YI Lian, et al. Research progress in the etiology of hemorrhagic transformation after cerebral infarction[J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2018, 45(6): 641-644.
- [10] 盛良驹,赵天,高传美,等.头颅CT灌注成像对急性脑梗死后出血转化预测的价值[J].临床放射学杂志,2020,39(2): 256-260.
SHENG Liangju, ZHAO Tian, GAO Chuanmei, et al. Value of CT perfusion imaging in predicting hemorrhage transformation after acute cerebral infarction [J]. Journal of Clinical Radiology, 2020, 35(2): 256-260.
- [11] 刘鸣.急性脑梗死后出血转化诊断与处理[J].中华神经科杂志,2020,53(3): 213-216.
LIU Ming. Diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Neurology, 2020, 53(3): 213-216.
- [12] 杨赓.个体化预测急性心力衰竭患者并发急性肾损伤风险列线图模型的建立及验证[J].中国实用内科杂志,2018,38(7): 633-637.

- 肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(11): 846-865.
- [16] WALLACE Z S, NADEN R P, CHARI S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG₄-Related disease[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1):77-87.
- [17] 刘航, 杨娉婷, 肖卫国, 等. 解读“2019年ACR及EULAR IgG₄相关性疾病分类标准” [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(6): 447-453.
- LIU Hang, YANG Pingting, XIAO Weiguo, et al. Interpreting of “The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG₄-related disease” [J]. Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, 13(6): 447-453.
- [18] 王天琪, 刘燕鹰. IgG₄相关肝胆胰疾病诊疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 762-766.
- WANG Tianqi, LIU Yanying. Advances in diagnosis and treatment of IgG₄-related hepatobiliary and pancreatic diseases[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(4): 762-766.
- [19] LIAN Min, LI Bo, XIAO Xiao, et al. Comparative clinical characteristics and natural history of three variants of sclerosing cholangitis: IgG₄-related SC, PSC/AIH and PSC alone[J]. Autoimmunity Reviews, 2017, 16(8): 875-882.
- [20] 夏长胜, 樊春红, 王辉. 血清IgG₄和IgG₄/IgG比值诊断I型自身免疫性胰腺炎的最佳临界值及性能评价 [J]. 检验医学, 2019, 34(4): 322-326.
- XIA Changsheng, FAN Chunhong, WANG Hui. Evaluation of optimal cut-off value and performance of serum IgG₄ and IgG₄/IgG ratio in the diagnosis of type I autoimmune pancreatitis[J]. Laboratory Medicine, 2019, 34(4): 322-326.
- [21] 李畅, 闫雷, 王丽, 等. 血清IgG₄水平对IgG₄相关胰-肝胆疾病与非IgG₄相关胰-肝胆疾病的鉴别诊断价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1307-1310.
- LI Chang, YAN Lei, WANG Li, et al. Value of serum IgG₄ level in differential diagnosis of IgG₄-related pancreatic and hepatobiliary diseases and non-IgG₄-related pancreatic and hepatobiliary diseases [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2022, 38(6): 1307-1310.
- [22] NAKAZAWA T, NAITOH I, HAYASHI K, et al. Diagnostic criteria for IgG₄-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification[J]. Journal of Gastroenterology, 2012, 47(1): 79-87.
- [23] OSEINI A M, CHAITEERAKIJ R, SHIRE A M, et al. Utility of serum immunoglobulin G₄ in distinguishing immunoglobulin G₄-associated cholangitis from cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 940-948.
- [24] 李洁琼, 张文. 糖皮质激素在IgG₄相关性疾病中的应用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(6): 464-467.
- LI Jieqiong, ZHANG Wen. Glucocorticoids therapy in IgG₄-related disease [J]. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2019, 13(6): 464-467.
- [25] ZHANG Yajing, ZHENG Jianxing, WANG Libing, et al. The value of serum IgG₄ level in the differential diagnosis of IgG₄-related hepatobiliary diseases and other hepatobiliary diseases[J]. Acta Medica Mediterranea, 2019, 35(2): 883-885.
- [26] 蒋筠斐, 须静, 钟政荣. 支气管哮喘患者外周血TIM₄, IgG₄及EOS水平表达与其肺功能、哮喘发病严重程度及预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 148-152.
- JIANG Yunfei, XU Jing, ZHONG Zhengrong. Correlation of peripheral blood TIM₄, IgG₄ and EOS expression levels with the prognosis in bronchial asthma patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 148-152.
- [27] CULVER E L, SADLER R, BATEMAN A C, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG₄-Related disease[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2017, 15(9): 1444-1452, e6.

收稿日期: 2022-06-15

修回日期: 2022-08-03

(上接第33页)

- YANG Geng. Development and validation of a predictive nomogram of assessing the acute kidney injury in patients with acute heart failure [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2018, 38(7): 633-637.
- [13] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2014, 384(9958): 1929-1935.
- [14] ZHANG Zhaoting, QIAN Mingyue, GE Zhonglin, et al. Effects of blood glucose and glycosylated hemoglobin levels on intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2019, 35(3): 862-867.
- [15] 陈菲, 王碧. 血清PDGF及SDF-1水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 82-85.
- CHEN Fei, WANG Bi. Study on the correlation between levels of MMP-9 and SDF-1 in serum and the establishment of cerebral collateral circulation in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 82-85.
- [16] NIESEN W D, SCHLAEGER A, REINHARD M, et al. Transcranial sonography to differentiate primary intracerebral hemorrhage from cerebral infarction with hemorrhagic transformation[J]. Journal of Neuroimaging, 2018, 28(4): 370-373.
- [17] WANG Yong, WANG Mengdie, XIA Yuanpeng, et al. MicroRNA-130a regulates cerebral ischemia-induced blood-brain barrier permeability by targeting Homeobox A5[J]. FASEB Journal, 2018, 32(2): 935-944.

收稿日期: 2021-10-27

修回日期: 2022-07-12