

· 临床研究 ·

早期降压治疗对不同 TOAST 分型的急性缺血性脑卒中患者 1 年结局的影响

李东岳¹, 李群伟², 牛敬忠³, 孔艳³, 许钺⁴, 张永红⁴, 李栋⁵, 张金涛^{1*}

(¹ 解放军第九六〇医院泰安院区神经内科, 山东 泰安 271000; ² 公共卫生学院, ³ 第二附属医院神经内科, 山东 泰安 271000; ⁴ 苏州大学公共卫生学院, 江苏 苏州 215000; ⁵ 肥城市人民医院神经内科, 山东 肥城 271600)

【摘要】目的 讨论早期降压治疗对不同类肝素药物治疗急性脑卒中试验(TOAST)分型的急性缺血性脑卒中患者 1 年结局的影响。**方法** 收集 2009 年 8 月至 2013 年 5 月在解放军第九六〇医院泰安院区和肥城市人民医院住院治疗的发病 48 h 内伴有高血压的急性缺血性脑卒中非溶栓患者 597 例。依据 TOAST 分型分为: 大动脉粥样硬化型卒中(LAA) 261 例, 心源性栓塞型卒中(CE) 91 例, 小动脉闭塞型卒中(SAO) 225 例, 其他类型 20 例。将各分型患者分别分为 2 组: LAA 降压组($n=126$) 和 LAA 非降压组($n=135$); CE 降压组($n=46$) 和 CE 非降压组($n=45$); SAO 降压组($n=115$) 和 SAO 非降压组($n=110$); 其他类型降压组($n=7$) 和其他类型非降压组($n=13$)。降压组 24 h 内降压 10%~20%。观察患者出院后 1 年的死亡率、死亡/致残率及卒中复发率。采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。2 组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验。**结果** 随访 1 年结果显示, 在 LAA、SAO 和其他类型卒中分型中, 降压组和非降压组患者 1 年后的死亡率、死亡/致残率及卒中复发率差异均无统计学意义($P>0.05$); 在 CE 分型中, 降压组患者 1 年后的死亡/致残率显著低于非降压组(45.6%和 66.7%, $P<0.05$), 但 1 年死亡率及卒中复发率与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 急性期降压治疗对 LAA、SAO 型缺血性脑卒中患者 1 年结局无明显影响, 但可显著降低 CE 型缺血性脑卒中患者的 1 年死亡/致残率。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 高血压; 降压治疗; 预后

【中图分类号】 R743 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.155

Effect of early antihypertensive therapy on 1-year outcome of acute ischemic stroke after TOAST classification

LI Dong-Yue¹, LI Qun-Wei², NIU Jing-Zhong³, KONG Yan³, XU Tan⁴, ZHANG Yong-Hong⁴, LI Dong⁵, ZHANG Jin-Tao^{1*}

(¹Department of Neurology, Tai'an Branch of Chinese PLA Hospital No. 960, Tai'an 271000, Shandong Province, China; ²School of Public Health, ³Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China; ⁴School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China; ⁵Department of Neurology, Feicheng People's Hospital, Feicheng 271600, Shandong Province, China)

【Abstract】Objective To determine the effect of early antihypertensive therapy on 1-year outcome of the acute ischemic stroke patients categorized by Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). **Methods** A total of 597 hypertension patients with image-diagnosed ischemic stroke (without thrombolysis treatment) within 48 h of disease onset admitted to Tai'an Branch of Chinese PLA Hospital No. 960 and Feicheng People's Hospital from August 2009 to May 2013 were recruited in this study. According to TOAST classification, they were assigned into large artery atherosclerosis subtype (LAA group, $n=261$), cardio-embolism subtype (CE group, $n=91$), small artery occlusion subtypes (SAO group, $n=225$) and other subtypes ($n=20$). Then every subtype group was further divided into the antihypertension (AH) treatment subgroup and the non-antihypertension (non-AH) treatment subgroup, with those of LAA group containing 126 cases in the former and 135 cases in the latter subgroups, those of CE group containing 46 and 45 cases, those of SAO group containing 115 and 110 cases, and those of other subtypes containing 7 and 13 cases, respectively. In all the AH subgroups, blood pressure must be decreased by 10% to 20% within 24 h of enrollment. The mortality, mortality/disability rate and recurrence rate were evaluated at one year after discharge. SPSS statistics 20.0 software was used for statistical analysis, and Student's t test or Chi-square test was employed for comparison between the two groups. **Results** The results of 1-year follow-up showed

收稿日期: 2019-12-31; 接受日期: 2020-04-11

基金项目: 泰安市科技发展计划项目(2018NS0231); 苏州大学重大国际合作项目(2007-16)

通信作者: 张金涛, E-mail: zjtdoctor@126.com

that there were no statistical differences in mortality, mortality/disability rate and recurrence rate between the AH and non-AH subgroups from the LAA, SAO and other subtypes groups ($P>0.05$). In the CE group, the 1-year mortality/disability rate was significantly lower in the AH than the non-AH treatment subgroups (45.6% vs 66.7%, $P<0.05$), while no such differences were seen in 1-year mortality and stroke recurrence rate between the two subgroups ($P>0.05$). **Conclusion** Antihypertensive therapy in the acute phase after ischemic stroke shows no obvious effect on 1-year outcome in the LAA and SAO patients, but it can effectively reduce the 1-year mortality/disability rate for the CE patients.

【Key words】 acute ischemic stroke; hypertension; antihypertensive therapy; prognosis

This work was supported by the Project of Science and Technology Development Plan of Tai'an City (2018NS0231) and the Major International Cooperation Project of Soochow University(2007-16).

Corresponding author: ZHANG Jin-Tao, E-mail: zjtdoctor@126.com

脑卒中具有高患病率、高死亡率、高致残率的特点,给家庭、社会造成沉重的经济负担。高血压与脑卒中发病呈正相关,高血压病程越长、严重程度越高,脑卒中发病率也越高^[1]。已有多个研究证实,抗高血压治疗对于降低脑卒中发病和复发有显著意义^[2,3]。但是,急性缺血性脑卒中的血压管理是一个极为重要却饱受争议的问题,对于何时开始降压、降压幅度如何把握、达到目标血压的时限等问题仍未统一^[4]。笔者将已确诊的急性缺血性脑卒中患者作为研究对象,进行类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验(trial of org 10172 in acute stroke treatment, TOAST)分型,旨在探讨早期降压治疗对于不同 TOAST 分型的急性缺血性脑卒中患者 1 年结局的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2009 年 8 月至 2013 年 5 月在解放军第九六〇医院泰安院区和肥城市人民医院住院治疗的发病 48 h 内伴有高血压的急性缺血性脑卒中非溶栓患者 614 例,失访及退出 17 例,共纳入具有完整资料的病例 597 例,年龄(62.7±10.0)岁,其中男性 386 例,女性 211 例。纳入标准:(1)≥22 岁;(2)急性缺血性脑卒中诊断符合《中国脑血管病防治指南》;(3)脑卒中发病后 48 h 内收缩压≥140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 且<220 mmHg 或舒张压≥90 mmHg 且<120 mmHg。排除标准:(1)既往中度至重度依赖患者[改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale, mRS)评分 3~5 分];(2)重度心力衰竭(纽约心脏协会左室射血分数<35%或心功能分级Ⅲ和Ⅳ级);(3)过去 3 个月发生心肌梗死或不稳定性心绞痛;(4)既往主动脉夹层;(5)难治性高血压(使用≥4 种降压药物治疗≥6 个月,收缩压≥170 mmHg);(6)急性肾功能衰竭、透析或者估算的肾小球滤过率<20 ml/(min·1.73 m²)。依据 TOAST 分型分为:大动脉粥样硬化型卒中(large artery

atherosclerosis, LAA)261 例,占 43.7%;心源性栓塞型卒中(cardio-embolism, CE)91 例,占 15.2%;小动脉闭塞型卒中(small artery occlusion, SAO)225 例,占 37.7%;其他类型[包括其他明确病因型卒中(stroke of other determined, SOD)和不明原因型卒中(stroke of undetermined etiology, SUE)]共 20 例,占 3.4%。采用随机数表法将各分型患者分别分为 2 组:LAA 降压组($n=126$)和 LAA 非降压组($n=135$);CE 降压组($n=46$)和 CE 非降压组($n=45$);SAO 降压组($n=115$)和 SAO 非降压组($n=110$);其他类型降压组($n=7$)和其他类型非降压组($n=13$)。本研究经我院伦理委员会批准(2012-02)。

1.2 方法

血压测量、资料登记、随访系不同人员,对其设盲。根据《中国脑血管病防治指南》所有患者给予抗血小板聚集、调脂、预防并发症和康复等综合治疗。所有降压组患者给予血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子通道阻滞剂、利尿剂等降压药物,使其 24 h 内血压降低 10%~20%,7 d 内收缩压和舒张压分别<140 mmHg 和<90 mmHg,并维持 2 周。评估患者出院后 1 年的死亡率、死亡/残疾率和复发率。死亡指由于缺血性中风引起的神经功能缺损导致的疾病进展或严重并发症导致的死亡人数。死亡/残疾指死亡人数加上残疾人数(mRS 3~6 分)的总和。复发指经影像学证实的新发脑梗死。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

相同分型下各组患者基线特征间差异均无统计学意义,组间具有可比性($P>0.05$;表 1)。

表 1 各组基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data among groups

Item	LAA		CE		SAO		Others	
	AH group	Non-AH	AH group	Non-AH	AH group	Non-AH	AH group	Non-AH
	(<i>n</i> = 126)	group(<i>n</i> = 135)	(<i>n</i> = 46)	group(<i>n</i> = 45)	(<i>n</i> = 115)	group(<i>n</i> = 10)	(<i>n</i> = 7)	group(<i>n</i> = 13)
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	60. 0±11. 1	61. 4±9. 3	68. 3±12. 2	66. 9±12. 0	62. 5±10. 8	61. 3±10. 0	63. 4±5. 7	65. 8±6. 6
Male[<i>n</i> (%)]	75(59. 5)	82(60. 7)	26(56. 5)	24(53. 3)	70(60. 9)	76(69. 1)	5(71. 4)	7(53. 8)
History of hypertension [<i>n</i> (%)]	102(80. 9)	97(71. 9)	34(74. 0)	38(84. 4)	96(83. 5)	95(86. 4)	4(57. 1)	10(76. 9)
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]	25(19. 8)	20(14. 8)	10(21. 7)	7(15. 6)	15(13. 0)	16(14. 5)	5(71. 4)	11(84. 6)
Smoking[<i>n</i> (%)]	32(25. 4)	42(31. 1)	17(36. 9)	12(26. 7)	22(19. 1)	37(33. 6)	6(85. 7)	6(85. 7)
Alcohol drinking[<i>n</i> (%)]	45(35. 7)	48(35. 6)	17(36. 9)	13(28. 9)	33(28. 7)	42(38. 2)	4(57. 1)	8(61. 5)
Time from onset to randomization(h, $\bar{x}\pm s$)	14. 1±13. 5	12. 7±12. 2	9. 1±8. 5	9. 7±12. 2	10. 1±8. 5	10. 7±12. 2	10. 4±9. 7	10. 0±9. 4
NIHSS(points, $\bar{x}\pm s$)	7. 8±5. 5	7. 3±5. 5	10. 7±6. 3	12. 5±7. 3	4. 6±3. 1	4. 4±2. 5	5. 7±3. 9	7. 6±4. 1
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	167. 3±17. 7	164. 7±17. 8	166. 7±17. 3	167. 5±17. 2	164. 5±16. 1	167. 9±16. 9	167. 9±11. 6	164. 9±13. 6
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	97. 9±12. 0	98. 5±10. 7	100. 2±15. 1	99. 2±11. 0	97. 4±10. 2	99. 9±11. 7	96. 9±4. 8	96. 8±9. 1
Blood glucose (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5. 63±2. 94	5. 13±1. 86	6. 98±2. 83	6. 90±2. 76	6. 33±2. 44	6. 17±2. 24	4. 57±0. 53	6. 08±2. 18
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5. 10±1. 15	5. 00±1. 24	5. 00±1. 10	5. 12±1. 22	5. 04±1. 18	5. 02±0. 95	4. 29±0. 95	5. 08±1. 12
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2. 70±0. 84	2. 72±0. 92	2. 87±0. 90	2. 67±1. 05	2. 68±0. 84	2. 67±0. 76	2. 86±1. 07	2. 77±0. 73

LAA: large artery atherosclerosis; CE: cardio-embolism; SAO: small artery occlusion; AH: antihypertension; Non-AH: non-antihypertension; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; SBP: systolic blood pressuer; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipo-protein cholesterol.

2.2 随访

随访 1 年结果显示,在 LAA、SAO 和其他类型卒中分型中,降压组和非降压组患者 1 年后的病死率、死亡/致残率及卒中复发率差异均无统计学意义 ($P>0.05$);在 CE 分型中,降压组患者 1 年后的死亡/致残率显著低于非降压组 ($P<0.05$),但 1 年死亡率及卒中复发率与对照组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$;表 2)。

表 2 各组随访 1 年结果比较

Table 2 Effect of antihypertensive treatment in one year [<i>n</i> (%)]				
Group	<i>n</i>	Death	Death and major disability	Recurrent stroke
LAA				
AH	126	17(13. 5)	45(36. 5)	5(4. 0)
Non-AH	135	17(12. 7)	47(34. 8)	7(5. 2)
CE				
AH	46	14(30. 4)	21(45. 6) *	2(4. 3)
Non-AH	45	21(46. 7)	30(66. 7)	4(8. 9)
SAO				
AH	115	7(6. 1)	17(14. 8)	7(6. 0)
Non-AH	110	10(9. 1)	17(15. 5)	1(0. 9)
Others				
AH	7	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)
Non-AH	13	1(7. 7)	2(15. 4)	0(0. 0)

LAA: large artery atherosclerosis; CE: cardio-embolism; SAO: small artery occlusion; AH: antihypertension; Non-AH: non-antihypertension. Compared with non-AH group, * $P<0.05$.

3 讨论

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS) 是一种多因素综合症。高危因素包含年龄、性别等不可控危险因素和高血压、糖尿病、吸烟、酗酒、血脂异常等可控危险因素,其中高血压是卒中最重要可控和独立危险因素^[5]。在 IS 的一级和二级预防中,循证医学已经证实降压治疗可以显著降低脑卒中相对发病危险和复发风险^[2,3]。迄今为止,急性缺血性脑卒中的血压管理仍是一个饱受争议的问题。研究发现,无论之前是否有高血压病,缺血性脑卒中急性期血压升高非常普遍,高达 80%的急性缺血性脑卒中患者在发病急性期存在高血压反应^[6]。引起 IS 急性期血压升高的原因有很多,包括既往高血压病史、脑组织缺血水肿导致颅内高压、交感神经系统激活、住院应激及各种刺激等引起短暂的反应性血压升高等^[7]。有研究表明,急性缺血性卒中患者卒中后高血压与不良的临床结局显著相关,血压持续增高的患者,住院期间神经功能恶化的风险较高,神经功能恢复良好率较低^[8]。临床观察性研究也发现,无论是早期复发或死亡,还是晚期死亡或生活依赖,高血压与 IS 后不良结局独立相关^[9]。

许多大中型急性缺血性脑卒中降压试验比较了主动降压与不降压对预后或结局的影响,得出了中性的结果^[10-13]。为进一步深入研究,本研究将患者

进行了 TOAST 分型,结果发现,在 CE 分型中,降压组患者 1 年后的死亡/致残率显著低于非降压组 ($P<0.05$),提示 CE 型急性缺血性脑卒中急性期给予降压治疗可获益。这与斯堪的纳维亚坎地沙坦急性卒中试验结果相似,该研究依据牛津郡社区卒中计划(oxfordshire community stroke project, OCSF)分型,结果显示,完全前循环梗死患者随访 6 个月时的降压治疗与功能改善相关^[14]。CE 型急性缺血性脑卒中患者通常为完全前循环梗死,该类患者更容易发生恶性脑水肿、脑疝和出血性转化,提示适度降压治疗可降低此类并发症发生。

本研究发现,LAA、SAO 和其他类型卒中的降压组并没有类似获益,降压治疗对 1 年结局的影响是中性的。分析原因:LAA 型缺血性脑卒中患者责任动脉多闭塞或狭窄 $>50\%$,在症状性大动脉狭窄或闭塞的情况下,血压降低可能导致缺血半暗带灌注减少、梗死面积增加,导致神经功能恶化^[15],降低血压导致灌注减少的害处抵消了其减轻脑水肿及降低出血转化的益处;SAO 型缺血性脑卒中患者梗死面积较小且无大动脉狭窄,血压变化对其血流灌注影响小;其他类型卒中病因复杂且病例较少,这也可能是该类型缺血性脑卒中患者 1 年死亡/致残率差异没有统计学意义的原因。

总之,脑卒中是一种复杂的疾病,在发病年龄、病因、共病、侧支循环等方面存在很大的差异。在多数脑卒中血压管理的临床研究中,急性缺血性脑卒中患者急性期即刻降压对结局的影响尚存争议。我们对急性缺血性脑卒中患者进行 TOAST 分型后发现,在 CE 分型中,早期降压治疗可显著降低 1 年死亡/致残率。本研究的局限性在于样本量偏小,下一步,我们将增加样本量,寻找不同卒中类型的最佳降压幅度及降压启动的最佳时间。

【参考文献】

- [1] Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, *et al.* Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(10): 902-909. DOI: 10.1038/hr.2013.61.
- [2] 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. 中国脑血管病一级预防指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 684-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Guidelines for the primary prevention of cerebrovascular diseases in China 2019[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(9): 684-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.002.
- [3] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack in China 2014[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 258-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003.
- [4] Bath PM, Appleton JP, Krishnan K. Blood pressure in acute stroke; to treat or not to treat; that is still the question[J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1784-1790. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021254.
- [5] 中国老年医学学会高血压分会,国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南 2019[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(2): 81-106. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.019.
- Hypertension Branch of China Geriatric Society, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases-Chinese Alliance of Geriatric Cardiovascular Diseases. Guidelines for the management of hypertension in the elderly of China 2019[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2019, 18(2): 81-106. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.019.
- [6] Alsibai A, Qureshi AI. Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke[J]. *Neurohospitalist*, 2016, 6(3): 122-129. DOI: 10.1177/1941874416630029.
- [7] Bulwa Z, Gomez CR, Morales-Vidal S, *et al.* Management of blood pressure after acute ischemic stroke [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(6): 29. DOI: 10.1007/s11910-019-0941-z.
- [8] Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, *et al.* High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry[J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): 54-60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02189.
- [9] Bager JE, Hjalmarsson C, Manhem K, *et al.* Acute blood pressure levels and long-term outcome in ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(6): e00992-e00999. DOI: 10.1002/brb3.992.
- [10] Sandset EC, Bath PM, Boysen G, *et al.* The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9767): 741-750. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9.
- [11] He J, Zhang Y, Xu T, *et al.* Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 479-489. DOI: 10.1001/jama.2013.282543.
- [12] Investigators ET, Bath P, Woodhouse L, *et al.* Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9968): 617-628. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61121-1.
- [13] Oh MS, Yu KH, Hong KS, *et al.* Modest blood pressure reduction with valsartan in acute ischemic stroke: a prospective, randomized, open-label, blinded-end-point trial [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(5): 745-751. DOI: 10.1111/ijls.12446.
- [14] Sandset EC, Jusufovic M, Sandset PM, *et al.* Effects of blood pressure-lowering treatment in different subtypes of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 877-879. DOI: 10.1161/strokeaha.114.008512.
- [15] Jusufovic M, Sandset EC, Bath PM, *et al.* Effects of blood pressure lowering in patients with acute ischemic stroke and carotid artery stenosis[J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 354-359. DOI: 10.1111/ijls.12418.