

急性出血性脑卒中早期预后的影响因素

张丽娜¹,李国春^{2*},周学平³,吴勉华³,金妙文³,周仲瑛³,过伟峰³,叶放³,陈诗娴¹,周玲^{1*}

(¹南京医科大学公共卫生学院,江苏南京 211166;²南京中医药大学中医统计研究和咨询中心,³第一临床医学院,江苏南京 210023)

[摘要] 目的:探讨急性出血性脑卒中(intracerebral hemorrhage, ICH)早期预后的影响因素,为临床治疗决策提供理论依据。方法:收集急性 ICH 患者 666 例,随访观察 21 d 时的临床转归情况,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析急性 ICH 患者入院时的临床指标及主要治疗方案与早期预后之间的关系。结果:多因素 Logistic 回归分析显示,发病至入院时间 <6 h($P=0.003$)、入院时有高血压($P=0.024$)、高血糖($P=0.030$)、合并肺部感染($P=0.035$)及发热($P=0.003$)、中风病类诊断评分分级($P < 0.001$)、出血部位($P=0.032$)均是 ICH 早期预后不良的独立危险因素;而中西医结合治疗($P=0.001$)则是 ICH 早期预后良好的保护性因素。结论:综合预后有关的多个影响因素作为预测急性 ICH 早期预后的指标,有利于实施个体化临床决策,以降低病死率和提高患者生存质量。

[关键词] 急性;出血性脑卒中;预后;Logistic 回归分析

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)04-552-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150421

A study of risk factors of early prognosis on patients with acute intracerebral hemorrhage

Zhang Lina¹, Li Guochun^{2*}, Zhou Xueping³, Wu Mianhua³, Jin Miaowen³, Zhou Zhongying³, Guo Weifeng³, Ye Fang³, Chen Shixian¹, Zhou Ling^{1*}

(¹School of Public Health, NJMU, Nanjing 211166; ²Chinese Medicine Statistical Research and Consulting Center, ³First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the risk factors of acute intracerebral hemorrhage (ICH) early prognosis and provide a theoretical basis for clinical treatment. **Methods:** A total of 666 patients with ICH were collected and followed up the clinical outcomes for 21 days. Monovariant and multivariant logistic regression were performed to analyze the relationship between indicators, major treatment options of patients on admission and early prognosis. **Results:** Logistic regression analysis found that onset to admission time <6 hours ($P = 0.003$), suffering from high blood pressure on admission ($P = 0.024$), high blood glucose ($P = 0.030$), pulmonary infection ($P = 0.035$) and fever ($P = 0.003$), diagnostic score classification of stroke ($P < 0.001$) and bleeding sites ($P = 0.032$) were the risk factors in poor prognosis of ICH; the therapeutic plan of the combination of tradition Chinese and western medicine was the protective factor for ICH. **Conclusion:** The predictor of early prognosis by integrating multiple risk factors associated with acute ICH was beneficial for the implementation of individual clinical decision to reduce patients' mortality and raise their quality of life.

[Key words] acute; intracerebral hemorrhage; prognosis; logistic regression analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(04): 552-556]

急性出血性脑卒中 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是神经系统的常见病和多发病,具有起病急、

进展快、病死率高等特点,目前已经成为威胁人类健康的主要疾病之一^[1],给患者家庭和社会带来了沉重的负担。有研究表明,ICH 患者发病 30 d 内病死率高达 30%~55%,近半数死亡发生在急性期,尤其是发病的 48 h 以内^[2]。而在中国,急性 ICH 占脑卒中的 17.1%~55.4%^[3],成为预防、医疗、康复领域巨大的挑战。近年来,尽管在 ICH 的治疗方面取得了较大的进展,但目前仍无特别有效的方法^[4]。因

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81373512);国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2006CB504807);江苏高校优势学科资助项目(PAPD)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: liguochuncn@126.com; lzhou@njmu.edu.cn

此,为了提高 ICH 患者的生存率以及为改善患者预后提供可能的临床依据,有必要对急性 ICH 的预后相关因素进行探索研究。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2007~2010 年江苏省 15 家医院(江苏省中医院、南京市中医院、江阴市中医院等)诊治的新发急性 ICH 患者,合格病例 666 例,其中男 425 例,女 241 例;年龄 21~90 岁,平均年龄(62.29 ± 12.43)岁;采用中西医治疗的患者 147 例,采用常规西医治疗的患者 519 例。病例均符合 2005 年中华医学会神经病学分会制定的《中国脑血管病防治指南》脑出血诊断标准。

入选标准:①符合出血性脑卒中急性期诊断标准;②发病 48 h 以内入院患者;③愿意且能够按照方案的要求及时复诊并签署知情同意书。排除标准:①短暂性脑缺血发作、脑梗塞患者;②蛛网膜下腔出血及由血液病、肿瘤或外伤引起的颅内出血;③急性脑出血入院后 24 h 内死亡者;④合并有心、肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病患者;⑤法律规定的残疾不能配合检查的患者。

1.2 方法

患者入院时由专科医师问诊及体检后,按预先设计的《出血性脑卒中急性期现场调查问卷》记录如下内容:一般人口学特征(性别、年龄、既往史等)、体格检查(身高、体重、血压等)、实验室检查(血糖、血脂指标等)、治疗方案(中西医治疗、常规西医治疗)、出血部位以及并发症等。入院时及随访结束时均由经过统一培训的神经科医师评定中风病类诊断评分以及改良 RANKIN 量表(mRS)评分。

以患者入院时为起点,随访至 21 d 为终点,根据随访入院后 21 d 的 mRS 评分为结局指标判定早期预后:0~2 分定为早期预后良好,3 分及以上(包括死亡)定为早期预后不良^[5]。

1.3 统计学方法

全部资料经 EpiData3.1 软件两人双轨录入,核对无误后供分析使用,采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验;采用非条件 Logistic 回归模型分析预后相关因素,计算 OR 值及其 95%CI。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况、入院时血压及病程与预后的关系

666 例 ICH 患者,随访至 21 d,预后良好率为 53.75%。表 1 显示,入院时收缩压或舒张压正常者预后良好率分别高于高收缩压或高舒张压者 ($P < 0.05$);患者发病后超过 6 h 以上入院者,预后良好率高于 6 h 以内入院者,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。不同性别、年龄、有无既往病史、吸烟及饮酒史者预后良好率间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 患者一般情况、入院时血压和病程与预后的关系研究
Table 1 Relationship between prognosis and patients' general condition, blood pressure and duration

组别	例数	预后良好 [n(%)]	χ^2 值	P 值
性别			0.055	0.814
男	425	227 (53.41)		
女	241	131 (54.35)		
年龄(岁)			0.008	0.996
<55	171	92 (53.80)		
55~65	228	123 (53.95)		
>65	267	143 (53.56)		
高血压史			0.120	0.729
无	201	106 (52.74)		
有	465	252 (54.19)		
糖尿病史			0.105	0.746
无	608	328 (53.95)		
有	58	30 (51.72)		
高脂血症病史			0.001	0.995
无	653	351 (53.75)		
有	13	7 (53.85)		
冠心病病史			0.041	0.840
无	639	344 (53.83)		
有	27	14 (51.85)		
脑缺血病史			0.079	0.779
无	661	355 (53.71)		
有	5	3 (60.00)		
吸烟史			0.002	0.964
有	207	111 (53.62)		
无	459	247 (53.81)		
饮酒史			0.693	0.405
有	180	92 (51.11)		
无	486	266 (54.73)		
入院时收缩压(mmHg)			4.455	0.035
<140	65	43 (66.15)		
≥140	601	315 (52.41)		
入院时舒张压(mmHg)			4.966	0.026
<90	156	96 (61.54)		
≥90	510	262 (51.37)		
发病至入院时间(h)			27.797	<0.001
≤6	467	220 (47.11)		
>6, ≤24	152	106 (69.74)		
>24	47	32 (68.09)		

2.2 血液生化指标、并发症等与预后的关系

表2显示,入院时血糖正常的患者预后良好率高于低血糖和高血糖者($P < 0.001$);总出血量 20 ml 及以上者预后良好率低于总出血量小于 20 ml 者($P < 0.001$);有消化道出血、肺部感染以及发热的并发症患者,预后良好率显著低于无此类并发症者($P < 0.001$);接受中西医结合治疗的患者预后良好率高于常规西医治疗者($P < 0.01$),差异均有统计学意义。未见血脂、凝血等相关指标与预后间存在统计学联系($P > 0.05$)。

2.3 出血部位与预后间的关系

表3显示,ICH患者出血部位与早期预后良好率之间存在统计学联系($P < 0.001$),有2个部位出血者的预后良好率(35.48%, 11/31)低于1个部位出血者(54.65%, 347/635),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.366, P = 0.037$)。单一不同部位出血者的预后良好率,以枕叶出血者最高,其次为小脑出血者,顶叶出血者最低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.4 入院时中风病类诊断评分与预后

根据患者的神志、语言、运动功能及神经系统体征,进行中风病类诊断评分,满分为52分。具体诊断分级为:轻型(1~13分)、普通型(14~26分)、重型(27~39分)、极重型(≥ 40 分)。由表4可见,随着入院时中风病类诊断分级的增高,预后良好率呈现逐步下降的趋势,具有统计学意义($P < 0.001$)。

2.5 急性ICH早期预后多因素 Logistic 回归分析

以ICH早期预后(预后良好=0,预后不良=1)为应变量,将上述单因素分析的全部29个变量引入 Logistic 回归分析,采用 Forward 法,最终进入模型的ICH早期预后影响因素分别是发病至入院时间[OR(95%CI)=2.107(1.290~3.442)]、入院时的收缩压[OR(95%CI)=2.250(1.114~4.546)]、空腹血糖[OR(95%CI)=1.606(1.048~2.463)]、合并肺部感染[OR(95%CI)=1.829(1.042~3.209)]、合并发热[OR(95%CI)=1.841(1.228~2.759)];与枕叶出血患者相比,有丘脑、额叶、顶叶、基底节以及2个部位出血者早期预后不良的可能性增加,OR(95%CI)分别为10.623(1.211~93.206)、16.030(1.271~202.095)、29.965(2.827~317.596)、9.812(1.174~82.008)、19.224(1.905~194.023);中风病类诊断评分分级的普通型、重型及极重型患者较轻型者早期预后不良的风险增加,OR(95%CI)分别为4.208(2.668~6.635)、9.143(5.267~15.873)、20.278(8.202~50.134);接受中西医结合治疗者早期预后不良的风险比西医治疗者减少OR(95%CI)为0.450(0.279~0.726),见表5。

表2 血液生化指标、总出血量、并发症以及治疗方案与预后的关系研究

Table 2 Relationship between prognosis and blood biochemical indexes, total blood loss, complications and treatment

组别	例数	预后良好 [n(%)]	χ^2 值	P 值
空腹血糖(FBG,mmol/L)			25.239	<0.001
<2.8	4	1(25.00)		
$\geq 2.8, < 7.0$	448	274(61.16)		
≥ 7.0	214	83(38.79)		
胆固醇(mmol/L)			0.076	0.783
<5.20	477	258(54.09)		
≥ 5.20	189	100(52.91)		
甘油三酯(mmol/L)			0.627	0.428
<1.70	503	266(52.88)		
≥ 1.70	163	92(56.44)		
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)			0.669	0.413
≤ 1.04	119	68(57.14)		
> 1.04	547	290(53.02)		
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)			0.769	0.381
<3.38	562	298(53.02)		
≥ 3.38	104	60(57.69)		
凝血酶原时间			3.181	0.074
缩短	47	26(55.32)		
正常	608	329(54.11)		
延长	11	3(27.27)		
凝血酶时间			0.733	0.693
缩短	358	197(55.03)		
正常	276	143(51.81)		
延长	32	18(56.25)		
活化部分凝血活酶时间			4.991	0.082
缩短	429	229(53.38)		
正常	233	125(53.65)		
延长	4	4(100.00)		
纤维蛋白原			5.755	0.056
降低	67	34(50.75)		
正常	433	247(57.04)		
增高	166	77(46.39)		
总出血量(ml)			48.81	<0.001
<20	438	278(63.47)		
20~50	199	71(35.68)		
> 50	29	9(31.03)		
脑疝			2.339	1.126
有	10	3(30.00)		
无	656	355(54.12)		
消化道出血			12.286	<0.001
有	28	6(21.43)		
无	638	352(55.17)		
肺部感染			54.357	<0.001
有	127	31(24.41)		
无	539	327(60.67)		
发热			38.725	<0.001
有	368	158(42.93)		
无	298	200(67.11)		
治疗方案			10.127	<0.001
中西医结合治疗	147	96(65.31)		
常规西医治疗	519	262(50.48)		

表 3 ICH 患者不同出血部位与预后的关系

Table 3 Relationship between prognosis and different bleeding sites in patients with ICH

出血部位	例数	预后良好 [n(%)]	χ^2 值	P 值
基底节	415	211(50.84)	30.137	<0.001
丘脑	88	46(52.27)		
额叶	12	7(58.33)		
顶叶	19	7(36.84)		
枕叶	21	20(95.24)		
颞叶	22	15(68.18)		
小脑	29	24(82.76)		
脑干	29	17(58.62)		

表 4 中风病类诊断评分分级与预后的关系

Table 4 Relationship between prognosis and diagnostic score classification of stroke

分级	例数	预后良好 [n(%)]	χ^2 值	P 值
轻型	278	229(82.37)	179.495	<0.001
普通型	191	88(46.07)		
重型	128	34(26.56)		
极重型	69	7(10.14)		

3 讨论

本研究通过对较大样本的急性 ICH 新发病例的前瞻性观察研究,发现影响患者早期预后的主要因素包括发病至入院时间、入院时收缩压、空腹血糖、合并肺部感染及发热、不同出血部位、中风病类

诊断评分分级以及治疗方案。

发病至入院时间对急性 ICH 早期预后的影响一直存在争议。赵玉琴^[6]的研究结果表明,随着发病至入院时间的延长,患者预后越差;而韩玉乐^[5]的研究则认为两者之间并不一定存在相关性。本文结果中,发病后超过 6 h 以上入院者的预后良好率高于 6 h 以内入院者,可能原因一是患者入院时间与病情轻重有关,病情轻者(特别是新病例),发病初期自我不适感觉不明显,因而推迟了入院时间;而病情较重的患者常由于发病早期临床表现明显,容易使患者或亲属意识到病情危重,因而存在及早就医的可能。二是进展性高血压性脑出血患者急性期内仍存在活动性出血,发病至入院时间越短的患者,首次 CT 检查距起病时间也就越短,致使部分患者在复查前已出现血肿扩大而贻误最佳抢救时机,导致预后不良^[7]。本研究发现入院时收缩压高者预后差,与国外学者 Huang 等^[8]的研究结果相一致,因此对于入院时血压过高的患者,应积极脱水降低颅内压,并严密观察血压变化,在谭光林等^[9]的研究中也证实,接受规范化血压管理的患者预后良好。

以往报道显示^[10-11],高血糖与急性 ICH 早期预后不良有关,并且是增加 ICH 早期病死率的独立危险因素,此结果在本研究中也得到验证。可能因为高血糖可以加重脑水肿及脑代谢紊乱,损伤神经细胞,从而导致脑细胞死亡。因而,高血糖持续时间越长,血糖水平越高,患者预后越差。发热和肺部感

表 5 急性 ICH 早期预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis on early prognosis in patients with acute ICH

因素变量	β 值	χ^2 值	P 值	OR	OR (95%CI)
发病至入院时间(<6 h)	0.745	8.873	0.003	2.107	1.290 ~ 3.442
入院时收缩压(≥ 140 mmHg)	0.811	5.112	0.024	2.250	1.114 ~ 4.546
空腹血糖(≥ 7.0 mmol/L)	0.474	4.731	0.030	1.606	1.048 ~ 2.463
肺部感染	0.604	4.425	0.035	1.829	1.042 ~ 3.209
发热	0.610	8.738	0.003	1.841	1.228 ~ 2.759
出血部位		16.812	0.032		
丘脑	2.363	4.548	0.033	10.623	1.211 ~ 93.206
额叶	2.774	4.604	0.032	16.030	1.271 ~ 202.095
顶叶	3.400	7.968	0.005	29.965	2.827 ~ 317.596
基底节	2.284	4.443	0.035	9.812	1.174 ~ 82.008
2 个部位出血	2.956	6.281	0.012	19.224	1.905 ~ 194.023
中风病类诊断评分分级		86.963	<0.001		
普通型	1.437	38.226	<0.001	4.208	2.668 ~ 6.635
重型	2.213	61.838	<0.001	9.143	5.267 ~ 15.873
极重型	3.010	42.463	<0.001	20.278	8.202 ~ 50.134
中西医结合治疗	-0.799	10.706	0.001	0.450	0.279 ~ 0.726

变量赋值说明:肺部感染(有=1,无=0);发热(有=1,无=0);出血部位(以枕叶出血为参比,其他部位出血采用哑变量分析);治疗方案(中西医结合=1,西医=0);中风病类诊断评分分级(以轻型为参比,采用哑变量分析)。

染是急性 ICH 常见并发症,本文显示两者都增加不良预后的风险。发热可引起脑细胞能量代谢障碍,并降低神经细胞对各种损伤的耐受性,造成患者预后较差^[12]。合并肺部感染是患者发热的常见原因之一,但引起脑卒中患者发热的原因有多种,除了感染性发热,还有中枢源性发热、脱水热和吸收热等^[13],因此,针对患者个体不同发热的原因,采取相应治疗措施,改善和控制发热状态,将有利于改善预后。

有关出血部位与急性 ICH 预后的关系,以往文献也有不同的报道。Wasay^[14]的研究显示,丘脑部位出血者比小脑、脑叶部位出血者预后差。沈东辉、柳浩然等^[15-16]报道,颞枕叶部位出血者预后优于其他脑叶出血,并且合并两个部位出血者更易发生卒中相关性肺炎,导致预后不良。本文基于大样本进行了较全面的分析,发现顶叶、额叶、基底节、丘脑以及合并两个部位出血者较枕叶出血者早期预后不良的风险增加,验证了上述结果。不同的出血部位对预后影响不同,可能与各部位的功能、所处位置以及不同脑叶对血供及氧的需求不同有关。中风病类诊断评分分级是评价患者入院时病情轻重的一个综合指标,大量研究证实^[17],患者入院时病情越重,预后越差。本文发现,普通型、重型及极重型患者预后不良的风险分别是轻型患者的 4.208、9.143、20.278 倍,提示该指标可以成为急性 ICH 预后的重要预测指标。张洪^[18]在 2009~2012 年对中西医结合治疗急性 ICH 进行了临床观察,结果显示联合治疗者的临床疗效优于单纯西医治疗者,本文结果与之相一致,这进一步为提倡急性 ICH 患者采用中西医结合治疗提供了理论依据。本研究中总出血量、入院时舒张压、合并消化道出血等因素未能保留在多因素模型中,可能是与模型中其他某些因素存在共线性,其作用被掩盖,有待进一步深入分析。

综上,急性 ICH 的预后往往是多种因素共同作用的结果。本文采用多因素 Logistic 回归分析较既往大多数研究的单因素分析,能控制混杂因素,更客观地分析各影响因素在该病早期预后的作用,利用此多因素回归模型可以预测患者的早期预后,为个性化临床治疗决策提供依据,这对于降低病死率,提高患者生命质量有一定意义。

[参考文献]

- [1] Zhou Y, Wang Y, Wang J, et al. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115(4): 25-44
- [2] Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral

- haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(1): 101-118
- [3] Yang QD, Niu Q, Zhou YH, et al. Incidence of cerebral hemorrhage in the Changsha community. A prospective study from 1986 to 2000[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(4): 303-313
- [4] Bhalla A, Hargroves D. Does early medical intervention have a role in the management of intracerebral haemorrhage? [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(4): 633-641
- [5] 韩玉乐. 影响急性缺血性卒中早期预后的相关因素分析[D]. 广州: 广州医学院, 2013
- [6] 赵玉琴, 文安娟, 田素革. 脑出血患者预后的影响因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(24): 47-49
- [7] 俞文华, 车志豪, 许培源, 等. 进展性高血压性脑出血发生时间及危险因素分析[J]. *医学研究杂志*, 2006, 35(5): 49-51
- [8] Huang BR, Liao CC, Huang WH, et al. Prognostic factors of spontaneous intracerebral haemorrhage in haemodialysis patients and predictors of 30-day mortality [J]. *Intern Med J*, 2008, 38(7): 568-574
- [9] 谭光林, 段文涛, 杨思芸, 等. 463 例脑出血患者的预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(37): 2640-2642
- [10] Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 255(1-2): 90-94
- [11] Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, et al. Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(3): 411-417
- [12] Kiyatkin EA. Brain hyperthermia during physiological and pathological conditions; causes, mechanisms, and functional implications [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2004, 1(1): 77-90
- [13] 张清颜. 脑卒中后发热的原因分析和护理对策 [J]. *中国实用医药*, 2012, 33(7): 177-178
- [14] Wasay M, Khealani BA, Shafiqat S, et al. Hypotension at presentation is an indicator of poor prognosis in acute intracerebral haemorrhage [J]. *J Pak Med Assoc*, 2008, 58(7): 359-361
- [15] 沈东辉, 邹松. 34 例无典型症状高血压脑出血的临床与 CT 分析[J]. *福建医药杂志*, 2006, 28(6): 91-92
- [16] 柳浩然, 吴海权, 徐利民, 等. 急性脑内出血部位及体积与卒中相关性肺炎的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(8): 1053-1054
- [17] D'Amore C, Paciaroni M, Silvestrelli G, et al. Severity of acute intracerebral haemorrhage, elderly age and atrial fibrillation: independent predictors of poor outcome at three months [J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(4): 310-313
- [18] 张洪. 中西医结合综合方案病证结合治疗急性脑出血的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013

[收稿日期] 2014-12-10