

· 论 著 ·

脑出血急性期常规生化指标对脑出血预后的临床价值

李凤增¹, 王永红², 陈 辉^{3△}

(重庆医科大学附属第一医院:1. 皮肤科;2. 神经内科;3. 检验科 400016)

摘要:目的 探讨脑出血急性期常规生化指标的变化在患者预后判断中的价值。方法 将 497 例急性脑出血患者根据临床转归不同分为有效组和无效组,并以 110 例健康人作为对照组。用 SPSS13.0 软件统计分析常规生化指标,包括血脂(TC、TG、LDL-c、HDL-c)、尿酸(UA)、血糖(Glu)在组间的差异,探索基于常规生化指标的脑出血转归预测模型,并初步评估其预测效率。结果 治疗无效组 HDL-c 浓度、UA 浓度明显高于有效组和对照组,有效组 LDL-c 浓度显著高于对照组($P < 0.01$)。无效组和有效组 Glu 浓度均明显高于对照组,且无效组 Glu 升高幅度更大($P < 0.01$)。Logistic 回归分析显示 HDL-c、UA、Glu 及患者年龄是急性脑出血预后判断的重要指标。回归模型的受试者操作特征曲线下面积为 0.780(95%CI 0.722~0.839),预测灵敏度和特异性分别为 62.3%和 85.5%。结论 高浓度的 HDL-c、Glu 和 UA 是急性脑出血不良转归的危险因素,监测和改善急性脑出血患者的 HDL-c、UA 和 Glu,可能是预测急性脑出血转归和改善急性脑出血预后的有效措施。

关键词:脑出血;血脂;血糖;尿酸;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)23-2297-03

Clinical value of the routine biochemical tests in patients with acute intracerebral hemorrhage in acute phase

Li Fengzeng¹, Wang Yonghong², Chen Hui^{3△}

(1. Dermatology Department; 2. Neurology Department; 3. Clinical Laboratories, the First Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

Abstract: **Objective** To explore the roles of the routine biochemical tests in prognosis evaluation of acute intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** According to the turnover, 497 ICH patients were divided into two groups (effective group, ineffective group), and 110 controls were obtained. The routine biochemical results were compared among groups with SPSS software 13.0, including TC, TG, HDL-c, LDL-c, UA, Glu. Then, it was used to establish a regression model for predicting the prognosis of ICH. In addition, the prediction efficiency of the regression model was preliminary assessed with ROC. **Results** Of the 6 biochemical tests, HDL-c, LDL-c, UA and Glu had significant differences among groups ($P < 0.05$). The concentrations of HDL-c and UA in ineffective group were greater than those in effective group and controls with statistical significance ($P < 0.01$). The concentrations of LDL-c in effective group were greater than those in controls ($P < 0.01$), and slightly greater than that in ineffective group ($P > 0.05$). The concentrations of Glu in ineffective group and effective group were significantly greater than that in controls ($P < 0.01$), and the levels of Glu in ineffective group were also much greater than those in effective group ($P < 0.01$). The binary-logistic-regression analysis indicated the concentrations of HDL-c, UA and Glu were related to the turnover of ICH obviously ($P < 0.01$), and developed a predicting model. The AUC of the regression model was 0.780(0.722~0.839 with 95%CI) with sensitivity 62.3% and specificity 85.5%. **Conclusion** High HDL-c, UA and Glu are risk factors for the prognosis of ICH, monitoring and controlling the Glu and UA maybe a good suggestion for improving the prognosis of ICH.

Key words: cerebral hemorrhage; lipid; blood glucose; uric acid; prognosis

急性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是中老年人群的常见病,由于其致死率、致残率较高而受到广泛的重视。随着全球老龄化的来临,发病率逐年上升,脑出血发作后如何快速而正确地判断病情的轻重缓急、准确判断患者预后已成为患者家属和广大医生,尤其是社区基层医生关心的问题。为此,本组回顾了本院 2005~2009 年神经内科收住的 497 例 ICH 患者的常规生化指标与 ICH 出血转归的关系,并尝试建立预后的数学模型,希望为正确判断脑出血预后提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 5 月至 2009 年 9 月入本院的急性脑出血患者 497 例,符合 1995 年《中华医学会全国脑血管病学术会议》制定的脑血管病诊断标准,均经头颅 CT 或核磁共振成像证实。排除动脉炎、血液病、外伤所致的脑出血,以及患有严重肝、肾疾病和长期服用抗凝药的病例。住院期间均通

过保守治疗(如控制血压、脱水降颅内压、改善脑血流、抗凝血酶治疗等),根据不同临床转归将患者分为:有效组(包括好转和治愈)420 例、无效组(包括无效和死亡)77 例。以 110 例健康体检个体的生化指标作为对照组,均无近期药物史,年龄、性别与病例组差异无统计学意义。脑出血患者静脉血标本均为 ICH 发作后、采取治疗措施前空腹采集,对照组静脉血标本为清晨空腹采集。

1.2 仪器试剂 使用奥林巴斯 Au640 全自动生化分析仪,试剂为 Olympus 配套试剂,纳入本研究的常规生化指标包括:总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-c)、尿酸(uric acid, UA)、血糖(glucose, Glu)。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 软件进行数据分析,性别分布以百分率表示,组间比较采用卡方检验;计量资料(包括年

△ 通讯作者, Tel:13228675001; E-mail:70chenhui@163.com.

龄、TC、TG、HDL-c、LDL-c、UA、Glu)行 K-S 检验显示符合正态性分布($P>0.05$),均值以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,二分类 Logistic 回归分析建立 ICH 预后判断的预测模型。

2 结果

2.1 急性脑出血患者及对照组基本情况 497 例急性脑出血患者分为 2 组,有效组 420 例,其中男性 149 例,女性 271 例;无效组 77 例,其中男性 30 例,女性 47 例。对照组 110 例,其中男性 41 例,女性 69 例。统计分析结果见表 1。

表 1 急性脑出血患者和对照组基本情况

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)
		男	女	
有效组	420	149(35.5%)	271(64.5%)	61.2 \pm 13.0
无效组	77	30(39.0%)	47(61.0%)	67.6 \pm 13.2*
对照组	110	41(37.3%)	69(62.7%)	64.0 \pm 8.1

*: $P<0.01$,与有效组比较。

卡方检验分析显示组间性别差异不明显($P=0.82$),而单因素方差分析显示组间年龄差异有统计学意义($F=9.989$, $P<0.01$),年龄越大的急性脑出血患者,预后不良的居多($P<$

表 3 急性脑出血患者治疗后尿酸、血糖的组间比较

指标	有效组(n=420)	无效组(n=77)	对照组(n=110)	F	P
UA($\mu\text{mol/L}$)	305.24 \pm 110.80	348.35 \pm 139.23*	300.62 \pm 63.31	5.670	0.004
Glu(mmol/L)	6.41 \pm 2.02**	8.70 \pm 3.76*	5.24 \pm 0.69	58.724	0.001

*: $P<0.01$,与有效组比较;**: $P<0.01$,与对照组比较。

结果显示,组间尿酸、血糖水平差异均有统计学意义($P<0.01$),两两比较显示无效组尿酸值明显高于有效组和对照组($P<0.01$);无效组和有效组血糖值均明显高于对照组($P<0.01$),且无效组较有效组血糖升高幅度更大($P<0.01$)。

2.4 构建 ICH 转归预测模型 对上述 6 个常规生化指标及年龄进行二分类 Logistic 回归分析,采用逐步选入法,以 $P<0.05$ 为选入标准,以 $P>0.10$ 为剔除标准($0.05<P<0.10$ 时则参考模型优势比结果),建立预后判断的回归模型,统计结果见表 4。结果显示年龄、HDL-c、Glu 和 UA 与 ICH 预后明显相关,卡方检验显示,对于 ICH 不良预后的优势比从大到小依次为升高的 HDL-c、高血糖、高龄和高尿酸。

表 4 转归预测模型及入选指标的优势比

指标	B	S.E.	P	OR(95%CI)
年龄(岁)	0.041	0.011	<0.001	1.042(1.020~1.065)
HDL-c(mmol/L)	0.725	0.298	0.015	2.066(1.151~3.706)
UA($\mu\text{mol/L}$)	0.003	0.001	0.008	1.003(1.001~1.005)
Glu(mmol/L)	0.271	0.049	<0.001	1.311(1.191~1.443)
常量	-8.340	1.064	<0.001	

B:变量及常数项的系数值;S.E. 系数标准误;OR:优势比。

ICH 转归预测模型为 $\lg P=0.041\times\text{年龄}+0.725\times\text{HDL-c}+0.003\times\text{UA}+0.271\times\text{Glu}-8.34$ 。制作受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)(图 1)评估其预测效率,曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.780($P<0.01$,95%CI=0.722~0.839)。根据约登指数最大化原则,以 $P=0.0485$ 为切割值时,模型预测不良转归的灵敏度为

0.01)。

2.2 血脂指标的组间差异 单因素方差分析脑出血后治疗有效组、无效组及对照组中 4 个常规血脂指标。统计分析结果见表 2。

表 2 急性脑出血患者治疗后血脂指标的组间比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	TC	TG	HDL-c	LDL-c
有效组	420	4.74 \pm 1.02	1.45 \pm 0.93	1.34 \pm 0.41	2.71 \pm 0.83**
无效组	77	4.82 \pm 1.22	1.55 \pm 1.21	1.48 \pm 0.50*	2.68 \pm 1.04
对照组	110	4.70 \pm 0.67	1.31 \pm 0.54	1.26 \pm 0.28	2.47 \pm 0.53
F	—	0.378	1.563	6.892	3.692
P	—	0.685	0.210	0.001	0.025

*: $P<0.01$,与有效组比较;**: $P<0.01$,与对照组比较。—:无此项值。

结果显示 HDL-c、LDL-c 组间差异有统计学意义($P<0.05$),两两比较显示无效组 HDL-c 值明显高于有效组和对照组($P<0.01$);有效组 LDL-c 值显著高于对照组($P<0.01$)。TC、TG 在 3 组间差异无统计学意义。

2.3 血糖和尿酸的组间差异 单因素方差分析 UA、Glu 在有效组、无效组和对照组之间的差异性,统计结果见表 3。

62.3%,特异性为 85.5%。

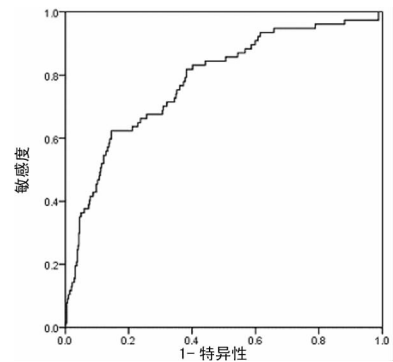


图 1 转归预测模型的 ROC 曲线

3 讨论

脑出血是指自发性脑实质出血,40~70 岁为最主要的发病年龄,脑出血的原因主要与脑血管病变、硬化及高血压有关。ICH 发生后脑损伤的机制较复杂,预后亦受到出血量、出血部位及基础疾病等多种因素的影响,然而目前尚没有能够快速、准确并在基层医院广泛应用的转归预测方法。为此,本组希望通过分析目前已广泛开展的常规生化指标(包括 TC、TG、HDL-c、LDL-c、UA、GLU)与脑出血转归的关系,尝试建立数学模型,为中、小医院在判断病情、预测 ICH 预后和处理 ICH 患者时提供依据,一方面降低 ICH 致死率和致残率,另一方面也为医患沟通提供客观证据。

3.1 脂代谢异常对急性脑出血预后的影响 脂代谢异常包括 TC、TG、LDL-C 浓度升高和(或)HDL-c 浓度降低,在动脉粥样

硬化的发生、发展过程中发挥重要作用;而 ICH 往往是在动脉粥样硬化所致血管硬化、脆性增加等原因和高血压的共同作用下发生^[1]。本研究通过对 497 例 ICH 患者血脂分析发现,患者 TC、TG 在治疗有效组、无效组及对照组间没有显著性差异,而 HDL-c、LDL-c 在 3 组间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。无效组 HDL-c 值明显高于有效组和对照组($P < 0.01$),提示 ICH 后高水平的 HDL-c 可能是不良转归的危险因素;有效组 LDL-c 值显著高于对照组($P < 0.01$),亦高于无效组($P < 0.05$),提示高水平 LDL-c 可能有益于 ICH 后的康复。进一步 Logistic 回归分析显示 HDL-c 是 ICH 转归的有效预测指标($P < 0.05$),而 LDL-c 未能入选预测模型($P > 0.05$)。有学者在这方面进行了研究,Ramírez-Moreno 等^[2]认为低浓度的 LDL-c 是 ICH 不良转归的危险因素,与本组的结论符合。也有学者认为低浓度的血 TC、TG、HDL-c 是 ICH 不良转归的危险因素^[3]。本研究与他们的结果不同,根据 ICH 的主要发病机制,考虑是否与单独研究脂质代谢异常而没有考虑与高血压因素以及与脑出血发作前血脂控制水平和采血时间不同有关。

3.2 高尿酸血症对 ICH 预后的影响 高尿酸血症是代谢疾病的一部分,常伴随 2 型糖尿病存在,并且与高血压相互促进。因此它可能是脑出血后的有效预测指标,这在本研究中也得以证实,治疗无效组 UA 均值明显高于治疗有效组($P = 0.008$, $OR = 1.003$, $95\%CI = 1.001 \sim 0.005$)和对照组。这是因为,ICH 后血管痉挛和水肿引起的局部缺血促进腺苷的释放,以扩张血管,而腺苷在内皮细胞内被代谢为尿酸,从而导致血尿酸增多。因此,血尿酸水平可能在一定程度上反映脑出血的严重程度,并预测其预后。Karagiannis 等^[4]和 Newman 等^[5]在不同的研究中均得出了与本组基本一致的结论,他们认为尿酸超过 $420 \mu\text{mol/L}$ 能增加严重事件的发生率,包括心肌梗死、再次脑卒中和血管性死亡。

3.3 高血糖对 ICH 预后的影响 血糖升高是脑出血后的一种应激反应^[6],本组的研究显示,脑出血后血糖明显升高,ICH 后的高血糖能显著增加其不良转归的发生率($P < 0.001$, $OR = 1.311$, $95\%CI = 1.191 \sim 1.443$),可能与脑出血后高血糖会加重细胞酸中毒,损伤神经细胞,扩张血管,加重脑水肿,增加颅内压,最终加重脑损伤。已有的相关的研究均支持本组的结论,认为高血糖与脑出血的高死亡率相关。Schlenk 等^[7]研究认为,血糖大于 7.8 mmol/L ,而非大于 6.1 mmol/L ,是不良转归的预测因素,因为脑部血糖仅在血糖超过 7.8 mmol/L 时才明显升高。血糖每升高 1.0 mmol/L 就能显著增加死亡风险^[8]。因此,ICH 后持续胰岛素治疗维持血糖在 $4 \sim 8 \text{ mmol/L}$ 能够改善脑血流动力学^[9]。

3.4 预测模型分析 本研究排除了意识状态评定、神经体征检查等需要主观判断的因素,单纯依靠客观的常规生化结果建立了预测模型,但与目前临床上常用的 ICH 评分、NIHSS 评分、Grading 评分、FUNC 评分等相比较^[10-12],预测效率略低^[13-15]。这是因为本组没有纳入脑出血部位、水肿大小、持续出血等需借助影像学判断的因素,因此该模型存在一定的局限性,但对于神经内科及社区医生,在脑出血急性期无法了解出血部位、出血量等情况下,该模型仍不失为快速预测转归的有效途径,有待于在其他脑出血患者中进一步验证。

综上所述,通过对 497 例不同转归的 ICH 患者常规生化指标进行回顾性分析,并与 110 例健康体检者比较,本组发现,高水平 HDL-c、高血糖和高尿酸是 ICH 不良转归的危险因素,监测和改善 ICH 患者的 HDL-c、UA 和 Glu,可能是预测 ICH 转归和改善 ICH 预后的有效措施。

参考文献:

- [1] Inagawa T. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage in patients in Izumo City, Japan[J]. *Neurosurg Rev*, 2007, 30(3): 225-234.
- [2] Ramirez-Moreno JM, Casado-Naranjo I, Portilla JC, et al. Serum cholesterol LDL and 90-day mortality in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1917-1920.
- [3] Li W, Liu M, Wu B, et al. Serum lipid levels and 3-month prognosis in Chinese patients with acute stroke[J]. *Adv Ther*, 2008, 25(4): 329-341.
- [4] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke[J]. *Circ J*, 2007, 71(7): 1120-1127.
- [5] Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(1): 79-82.
- [6] 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.
- [7] Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1): 56-63.
- [8] Godoy D A, Pinero GR, Svampa S, et al. Hyperglycemia and short-term outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2008, 9(2): 217-229.
- [9] Ho CL, Ang CB, Lee KK et al. Effects of glycaemic control on cerebral neurochemistry in primary intracerebral haemorrhage[J]. *Clin Neurosci*, 2008, 15(4): 428-433.
- [10] Weimar C, Benemann J, Diener HC. Development and validation of the essen intracerebral haemorrhage score[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(5): 601-605.
- [11] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, et al. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1641-1644.
- [12] Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2304-2309.
- [13] Weimar C, Ziegler A, Sacco RL, et al. Predicting recovery after intracerebral hemorrhage an external validation in patients from controlled clinical trials[J]. *J Neurol*, 2009, 256(3): 464-469.
- [14] Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2000, 54(2): 354-361.
- [15] Weimar C, Roth M, Willig V, et al. Development and validation of a prognostic model to predict recovery following intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2006, 253(6): 788-793.