

全脑血管造影在二次自发性脑出血早期预警干预中的应用和基于 COX 比例风险模型的生存分析

吴刚 刘军* 刘寿堂 马贵荣 陈龙 李世泽 杨昌金 邱明兴 马一鸣

柳州市人民医院神经外科 广西柳州 545006

【摘要】目的 评价全脑血管造影预警干预技术在减少脑出血患者二次自发性脑出血发生率中的应用价值;分析干预实施后的二次出血风险和影响因素。**方法** 根据患者意愿,将303例患者分为两组,干预组予其行全脑血管造影检查,并根据其检查结果决定是否行外科手术干预;对照组不行全脑血管造影检查。两组均给予常规内科治疗或者外科治疗。干预后每3个月随访1次,共随访2年。运用Kaplan-Meier曲线进行预后情况描述;引入COX比例风险模型检测潜在影响因素,并评价干预效果。**结果** 干预组和对照组二次自发性脑出血发生率分别为3.70%及16.07%,两者差异有统计学意义($P<0.05$);对照组在研究中后期的二次自发性脑出血风险明显增加;未实施干预是发生二次自发性脑出血最主要因素($HR=4.44,95\%CI:1.70\sim11.57$),其次是高血压三级($HR=3.07,95\%CI:1.04\sim9.08$)和睡眠时间过长($HR=2.35,95\%CI:1.14\sim4.82$)。**结论** 在实施全脑血管造影检查配合积极的外、内科综合治疗干预后,脑出血患者健康生存率明显提升。同时,控制血压和合理安排睡眠时间也是避免二次自发性脑出血的关键环节。

【关键词】 脑出血;干预;全脑血管造影术;生存分析;COX比例风险

【中图分类号】 R741

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-0415 (2019) 03-001-04

【基金项目】 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180297)

自发性脑出血是一种病情凶险、发病迅速、致死和致残率较高的非外伤性脑血管病变之一。发病后往往遗留不同程度的肢体功能障碍,严重影响此类患者的生活质量,且发生二次出血的可能性很大^[1]。其发病机理是多种因素的恶性级联过程^[2]。除了生活习惯、慢性非传染性疾病和遗传因素,动脉瘤、动静脉畸形和脑淀粉样血管病等也是自发性脑出血,甚至反复出血的重要生理解剖因素^[3]。如不早期诊断,对自发性脑血管的预后造成一定的影响。本研究通过随机临床试验和生存分析,评价全脑血管造影预警干预集成技术在减少脑出血患者二次自发性脑出血发生率中的应用价值,并分析干预实施后的健康生存情况和影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为基于随机临床试验的生存分析研究。在获得研究立项和伦理委员会关于开展此研究的批件后,自2015年1月至2016年12月,在柳州市人民医院神经外科就诊的门诊及住院部,经过筛选共纳入首次自发性脑出血患者303例,进行分组干预、比较和生存分析。

1.2 研究对象

1.2.1 病例的纳入标准

干预组纳入标准:①通过头颅影像学检查(CT/MRI/MRA),并按照《中国脑血管病防治指南-2005》要求确诊的首次自发性脑出血的患者^[4];②自发性脑出血发病时间距病例纳入在1个月内;③签署知情同意书;④行数字化减影血管造影术(Digital Subtraction Angiography, DSA)检查后,如需介入或外科处置,患者能配合进行相关处置。⑤满足随访时间。干预组排除标准:①年龄 ≤ 40 岁及 ≥ 70 岁,哥斯拉昏迷指数(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≤ 6 分,合并有脑疝晚期、脑干功能接近或者已经衰竭者;②对研究中所使用的造影剂(碘)过敏,及存在严重凝血功能异常等DSA禁忌症的患者;③无法长时间平卧、配合困难的患者;④伴有较重的心、肺、肾功能不全或衰竭者。研究遵循的程序复合本院伦理委员会制定的伦理学标准,并取得该委员会的批准。

对照组纳入标准:①通过头颅影像学检查和诊断程序确诊的首次自发性脑出血的患者;②自发性脑出血发病时间距病例纳入在1个月内;③签署知情同意书,同意定期随访复诊。对照组排除标准同干预组。

1.2.2 研究对象分组方法

首先在入组病例开展干预前,对两组患者的性别、年龄、出血部位、高血压病史、糖尿病史和GCS评分进行比对和成组匹配,保证了两组对象的同质性后($P>0.05$),确定入组开始干预。

对满足条件的患者,根据患者本人意愿分为研究组和对照组。研究组予其行全脑血管造影检查,并根据其检查结果,在签署知情同意书后,决定是否行外科手术干预;对照组不行全脑血管造影检查;根据患者的血肿位置、病情发展情况,两组患者均接受常规内科或外科手术治疗。

1.3 全脑血管造影术方法

给予患者局部麻醉后以Seldinger^[5]行穿刺,5F造影导管经过右股动脉进行插管,此时主动脉上得到造影,对其大血管形态和入口情况进行分析。随后以椎动脉导管使得颈内动脉、椎动脉得到造影。受检部位均需注射碘海醇。

1.4 主要观察指标

对血管造影检查后各种病症的阳性率进行统计;对比两组患者在单位时间内发生二次自发性脑出血概率。二次自发性脑出血发生概率=该时间点发生二次自发性脑出血人数/单位时间病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计分析方法

本研究采用EpiData(V 3.0)进行基本信息的双录入和审核,通过住院登记号与调查对象的临床信息进行关联;运用R语言(V 3.3.2)调用“epicalc”程序包进行数据管理,“survival”、“survminer”和“ggplot2”程序包进行生存分析和结果可视化呈现。分析指标包括结局指标(是否发生二次自发性脑出血),过程指标(在随访过程中的对象左删失、右删失及区间删失情况),可能对结局造成影响的先协变量。统计方法主要分为基于Kaplan-Meier曲线、Log-Rank test等非参数描述性统计、检验和半参数COX比例风险模型拟合。Kaplan-Meier曲线包括了生存概率(未发生二次自发性脑出血概率)曲线和累计风险曲线,用于观察和描述两个组在不同时间点,出现二次自发性脑出血的可能性,Log-Rank test用于两组间发病风险的比较。COX回归用来评价干预措施对于二次出血的预防效果以及可能的影响因素。COX比例风险模型公式如下:

$$h(t|x)=h_0(t)e^{\beta_1x_1+\dots+\beta_px_p}$$

其中, h 为 p 个预测因素(x)共同作用下, t (风险时间点)上,导致结局的风险系数; β 为各预测因子在模型中的回归系数。 $h_0(t)$ 为基础风险函数,它是全部协变量都为0或标准状态下的风险函数,一般是未知的。 $h(t)$ 表示当各协变量值 x 固定时的

* 通讯作者: 刘军

风险函数，它和 $h_0(t)$ 成比例，所以该模型又称为比例风险模型 (Proportional Hazard Model, PHM), COX-PHM 模型不用于估计生存率，主要用于因素分析。模型的输出结果中，风险比例 (Hazard Ratios, HR) 为二次出血相关因素的风险评价指标。模型拟合度指标为赤池信息准则 (Akaike Information Criterion, AIC) 和释然比 (Likelihood Ratio, LR) 检验；模型诊断使用比例风险模型假设检验。

各项检验以 $P < 0.05$ (双尾) 作为差异具有统计学意义标准，影响干预效果的协变量包括干预期间出现的持续高血脂、高血压分级、吸烟、饮酒和睡眠时间等。

2 结果

2.1 一般情况

最终入组干预 135 例，性别比例 1.33 (男 VS 女)，年龄 60.3 ± 11.2 ，脑实质出血为主要原因 57.78%，75.56% 的患者有高血压病史，只有 20.74% 有糖尿病史，GCS 评分 7.56 ± 2.16 ；纳入对照组 168 例，性别比例 1.15，年龄 61.4 ± 10.5 ，脑实质出血比例稍高于干预组 (61.90%)，77.98% 的患者有高血压病史，22.02% 有糖尿病史，GCS 评分 7.92 ± 1.56 。

2.2 干预组脑血管造影干预结果

135 例干预对象接受了脑血管造影术检查，检查发现脑血管结构异常 92 例 (检出率为 68.15%)。其中动脉瘤 61 例，动静脉畸形 29 例，Moya-Moya 病 2 例。并根据其检查结果结合患者及其家属意愿，对 78 例患者进行外科手术干预，干预比例为 84.78%。对接受手术者给予重点的护理和术后恢复。研究终期，对所有二次自发性脑出血发生情况进行统计，干预组发生概率为 3.70%，明显低于对照组 (16.07%)，差异有统计学意义 ($\chi^2=12.12$, $P < 0.001$)。

2.3 Kaplan-Meier 曲线

经过两年的干预和观察，根据患者的二次出血结局及其时间节点绘制 Kaplan-Meier 曲线。图 1 是两组在 24 个月的干预观察期内不发病的概率分布曲线。干预组在整个研究期间一直处于 95% 以上的健康存活概率，而对照组在第 10 个月，不发生二次自发性脑出血的概率出现了较明显下滑。图 2 是两组二次出血的风险比较。在入组后几个月并没有差别，但在 5 月以后，对照组发生二次自发性出血的风险就开始骤然提升。经 Log-Rank 检验，两组的二次出血风险差异有统计学意义 ($\chi^2=12.3$, $p < 0.001$)。

2.4 COX 比例风险建模

本研究将是否干预作为主要影响因素，将年龄、性别、高血压分级、糖尿病状况、吸烟史、饮酒史以及睡眠时间作为协变量，以逐步向前的方式进行建模和比较。AIC 值比较和 Likelihood ratio 检验，包含了是否干预、高血压分级和睡眠时间三个变量的模型拟合度最优 (AIC=329.72)。结果提示，未进行全脑血管造影早期预警干预 (HR=4.44)、高血压三级 (HR=3.07) 和较长时间睡眠 (HR=2.35) 是发生二次自发性脑出血的高危因素 (表 1)。为了估计睡眠时间和高血压分级对二次自发性脑出血风险率的影响，构建累积基础风险函数曲线。由图 3 可知，随着时间的推移，三个自变量对二次自发性脑出血的贡献率平稳的增加，未采取干预这一因素的贡献最显著。高血压三级和睡眠时间过长的累积风险较接近，对发病具有一定的贡献力。

用比例风险假设检验 (cox. zph) 进行模型诊断。检验结果显示：全局检验的 $\chi^2=6.2482$, $P=0.2828$ ；随时间变化的 β 样条图 (图 4) 显示：平滑样条没有明显的偏离水平方向。由此可以证明没有违反比例风险假定，模型的预测可信度较高。

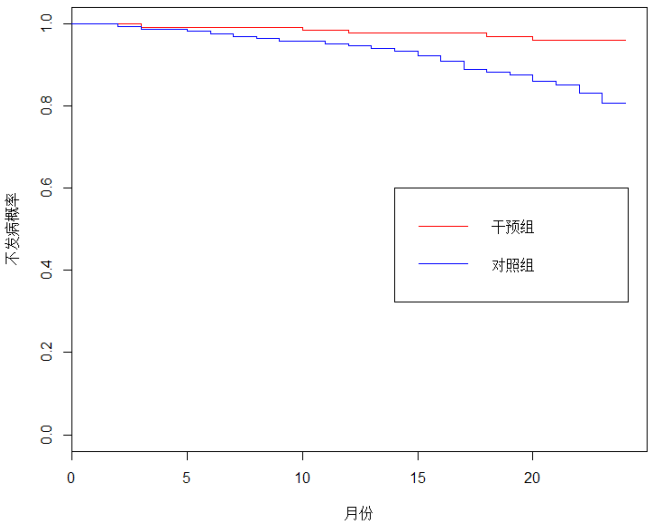


图 1：干预组和对照组二次自发性脑出血的不发病概率

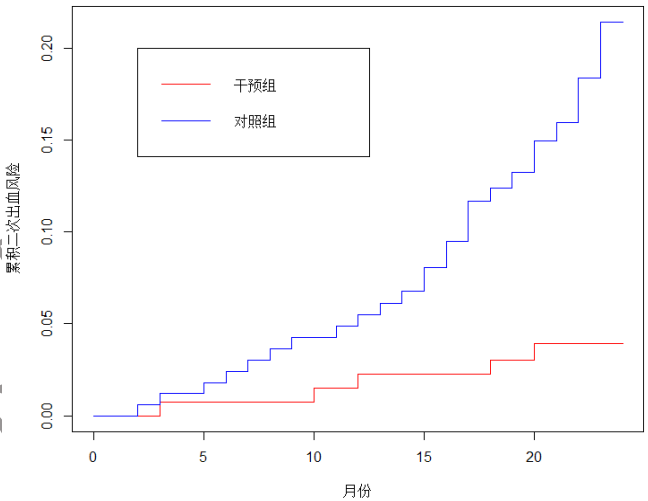


图 2：干预组和对照组的累积二次出血风险曲线

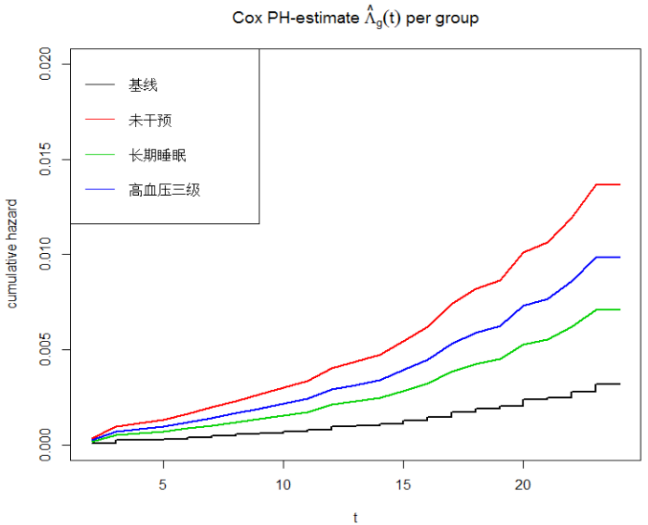
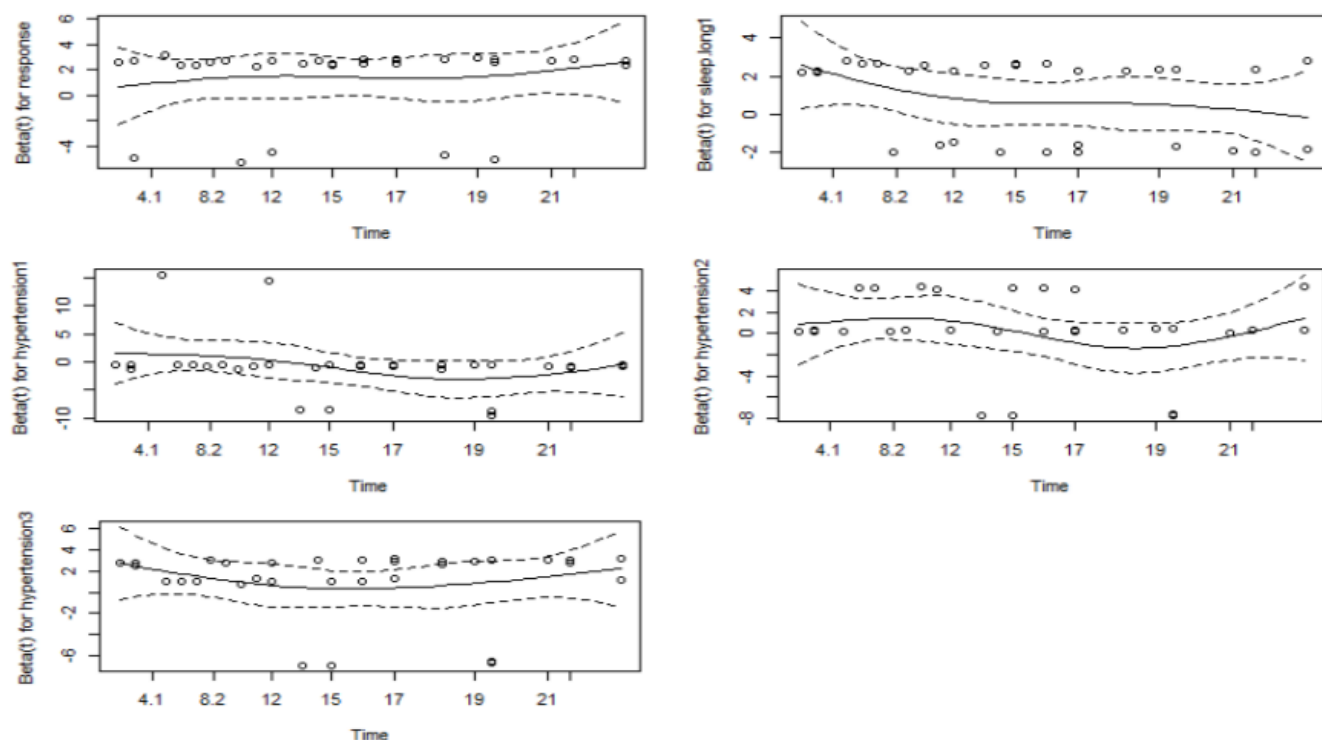


图 3：累积基础风险函数曲线

表 1：COX 比例风险最优模型结果

显著性变量	回归系数	S. E	z 值	P 值	HR	95% CI
未接受干预	1.4907	0.4886	3.051	0.00228	4.44	1.70 ~ 11.57
高血压三级	1.1204	0.5536	2.024	0.04299	3.07	1.04 ~ 9.08
睡眠时间过长	0.8539	0.3668	2.328	0.01991	2.35	1.14 ~ 4.82

图4: 随时间变化的 β 样条图

3 讨论

连续性脑血管造影检查自发性脑血管的病因诊断中的应用已有50余年^[4]。这一手段可有效的降低发生首次自发性脑出血的风险,但鲜有研究用于再次自发性脑出血的预警。本研究在纳入干预组的135例自发性脑出血患者中,实施脑血管造影,发现了92例(68.15%)的脑血管异常病例。随之配合外科手术和内科治疗、护理,对干预对象实施了程序化的治疗方案。在2年的跟踪随访后,达到了明显降低二次脑出血可能的目的。当然,临床中有病因不明的脑出血的原因可能是隐性血管畸形,血管造影检查也不易发现^[5]。提示我们临床上遇到脑叶出血的青年患者或血压正常、无凝血功能障碍的中老年患者应建议其行DSA检查或手术探查查明病因,避免脑出血的再次发生。

为了更深入的评估每个研究个体在每个随访时间点上的发病风险和潜在影响因素,本研究引入了生存概率曲线的统计描述和COX比例风险模型进行分析。由Kaplan-Meier生存分析中累积二次出血风险曲线可以看出,在首次出血后的半年内,二次出血的风险不高,两组之间没有显著差异。可到了随访的中、后期,对照组的二次自发性脑出血的累积风险明显增高,而干预组依然处于较低水平。这一结果证明了本研究所使用的干预手段是具有长期保护力的。而对于未实施干预的患者,在出院后的半年后应格外注意二次出血预防。由累积风险函数曲线可知,未接受脑动脉造影及相应的干预是需要优先考虑的发病危险因素,因此在对首次出现患者进行救治期间,应积极动员其接受本研究相关的检查和预防性治疗。

COX比例风险模型分析证明了发生二次自发性脑出血是多因素影响的结果。早期开展连续性脑血管造影检查并实施干预是最重要的保护因素和二级预防措施^[6]。反正,作为对照组,如果只是接受日常的护理,其在各个时间点上,与二次自发性脑出血的正相关性是显著的($HR=4.44$)。这意味着在两年的观察期内,对照组发生二次出血的概率是干预组的4.44倍。随着时间的推移,这一风险还会升高。因此,干预介入越早越好。

高血压是众所周知,导致脑出血的重要危险因素。高血压性脑出血多发生在脑实质的深部与脑叶,持续高血压可导致小动脉内壁出现纤维素样坏死,进而形成颅内微动脉瘤。微动脉瘤在持

续高血压的持续下极易破裂,最终引起颅内出血^[7]。一项基于病例对照研究的meta分析显示,高血压患者与血压正常者相比,患自发性脑出血的风险性增加了3.5倍^[8]。本研究比例风险分析结果高血压三级是仅次于对照组因素的重要再发因素($HR=3.07$),结果与Meta分析结果极为接近。因此,为了最大程度的减少出现的再发,应尽量将血压控制在正常范围。

睡眠时间过长也是本研究发现的另一个潜在危险因素($HR=2.35$)。这一结果与在山西开展的一项脑出血危险因素调查一致^[9]。睡眠过度会使血流减慢,继而产出动脉粥样硬化。硬化的动脉由于脆性增加,极易导致破裂出血。适量运动有利于血液循环,减少血液粘稠度。因此建议,有午休习惯的人,可以减少其夜间睡眠时间。本研究未发现吸烟和饮酒是二次自发性脑出血的影响因素。类似研究有报道称烟酒使用主要是年轻人发生自发性脑出血的危险因素,在老年人中不显著^[10]。本研究主要纳入中老年病人。过去有烟酒习惯者在首次发病后也都会尽量戒断或减少使用。因此不会成为发病危险因素。

综上所述,对于首次脑出血病人,应积极动员其开展脑血管造影检查,必要时实施开颅或介入手术进行探查和矫正。出院后仍然需要病人配合医护人员进行定期复诊,控制血压并养成良好的作息习惯,做好二次自发性脑出血的一级和二级预防。

参考文献

- [1] Misra UK, Kalita J. Recurrent hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Am J Med Sci, 1995, 310: 156-157.
- [2] 程媛媛. 自发性脑出血的病因学研究进展[J]. 西南军医, 2014, 16(4): 177-179.
- [3] Jiang T, Perry A, Dacey RG Jr, et al. Intracranial atherosclerotic disease associated with moyo-moya collateral formation: histopathological findings[J]. Derdeyn CP J Neurosurg, 2013, 118(5): 1030-1034.
- [4] Romero JM, Heit JJ, Delgado Almandoz JE, et al. Spot sign score predicts rapid bleeding in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Emerg Radiol, 2012, 19(3): 195-202.
- [5] Hino A, Fujimoto M, Yamaki T, et al. Value of repeat

(下转第8页)

[1] Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 978-982.

[2] Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete NC, et al. Perioperative Blood Glucose Level and Postoperative Complications in Pediatric Cardiac Surgery[J]. Arq Bras Cardiol 2011; 97(5): 372-379.

[3] Eshuis WJ, Hermanides J, van Dalen JW, et al. Early Postoperative Hyperglycemia Is Associated With Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy. [J]. Ann Surg, 2011; 253(4): 739-744.

[4] Ouattara A, ecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients[J]. Anesthesiology, 2005, 103(4): 687-694.

[5] Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(7): 862-866.

[6] McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, et al. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia[J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(3): 395-404.

[7] Van Cauwenberge I, Philips J C, Scheen A J, et al. Anaesthetic risk related to cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients [J]. Rev Med Liege, 2008, 63 (7-8): 488 - 493.

[8] Bower WF, Lee PY, Kong AP, et al. Perioperative hyperglycemia: a consideration for general surgery[J]. The American Journal of Surgery, 2010, 199 (2): 240-248.

[9] Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, et al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization[J]. Am J Physiol, 1999, 276(4 Pt 1): E754-761.

[10] Charles E, Chalfant, Theodore P, Ciaraldi. Protein Kinase C Expression is increased upon differentiation of human skeletal muscle cells: dysregulation in type 2 diabetic patients and a possible role for protein kinase C in insulin-stimulated glycogen synthase activity[J]. Endocrinology, 2000, 141(8): 2773-2778.

[11] Sato H, Lattermann R, Carvalho G, et al. Perioperative glucose and insulin administration while maintaining normoglycemia (GIN therapy) in patients undergoing major liver resection[J]. Anesth Analg, 2010, 110(6): 1711-1718.

[12] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation[J]. Diabetes, 2003, 52(11): 2795-2804.

[13] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control[J]. Crit Care Med, 2003, 31(2): 359-366.

[14] Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery[J]. Ann Surg 2008, 248: 585-591.

[15] Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2008, 36(11): 3008-3013.

[16] Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1998, 22 (2): 77-81.

[17] D' Alessandro C, Leprince P, Golmard JL, et al. Strict glycemic control reduces EuroSCORE expected mortality in diabetic patients undergoing myocardial revascularization[J]. J Thorac Cardiovasc Surg 2007, 134(1): 29-37.

(上接第3页)

angiography in patients with spontaneous subcortical hemorrhage[J]. Stroke, 1998, 29: 2517.

[6] 王成谋, 汪健, 郑永强, 等. 脑血管造影术后假性动脉瘤形成的多因素 Logistic 回归分析[J]. 海南医学, 2016, 27(22): 3661-3662, 3663.

[7] Zurasky JA, AiYaYari v, Zazulia AR, et al. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Neurology,

2005, 64(4): 725-727.

[8] Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review[J]. Stroke, 2003, 34(8): 2060-2065.

[9] 赵尖萍, 史青平, 任海蓉, 等. 脑出血的危险因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2014年, 3(1): 41-43.

[10] 呼铁民, 孙璞贤, 王维兴, 等. 青年与中老年急性脑出血的危险因素及预后比较[J]. 中国全科医学, 2010, 13(14): 1537-1540.

(上接第4页)

本次研究结果显示, 治疗后研究组 HR 远低于参照组 ($P < 0.05$), LVEF 远高于参照组 ($P < 0.05$), 6MWT 远长于参照组 ($P < 0.05$), 提示增用伊伐布雷定在改善患者 HR、LVEF、6MWT 上的优势; 研究组治疗有效率远高于参照组 ($P < 0.05$), 提示该种治疗方式可促进治疗效果的提升; 两组不良反应出现率差异不明显 ($P > 0.05$), 提示该种治疗方式并不会明显提升不良反应出现率。伊伐布雷定属于具有特异性的窦房结 I_f 电流选择抑制剂, 可减少 I_f 电流的产生, 从而使窦房结发放冲动次数减少, 降低心肌消耗氧气的量^[4]。相较于常规的 β 受体阻滞剂, 不会导致呼吸道发生痉挛, 并且在停止使用后不会发生反跳问题, 不影响心肌的收缩力与正常血压。钟丽球等研究认为^[5], 使用伊伐布雷定治疗 CHF 可明显减小舒张末期左室内径。表明伊伐布雷定在改善 CHF 临床指标上的优势。本次研究结果与其具有一致性。

综合以上内容, 将伊伐布雷定应用到 CHF 治疗中, 在改善患者临床指标、提升治疗效果上能起到积极作用, 并且不会明显增

加不良反应。

参考文献

[1] 黄凯, 钱海燕, 胡志成, 等. 伊伐布雷定对老年慢性心力衰竭患者的疗效及其对胱抑素 C 的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6): 545-549.

[2] 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价: SHIFT 研究中国亚组数据分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(3): 190-197.

[3] 钱海燕, 胡志成, 周政, 等. 伊伐布雷定对老年慢性心力衰竭患者的疗效及其对可溶性人基质裂解素 2 的影响[J]. 中国医药, 2016, 11(12): 1750-1753.

[4] 苟怀宇, 陈艳秋, 吴晓玲. 伊伐布雷定对急性失代偿收缩性心力衰竭患者 24h 心率、脑钠肽、6 分钟步行距离的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 348-350.

[5] 钟丽球, 黎艺毅. 伊伐布雷定在慢性心力衰竭治疗中的应用[J]. 河北医药, 2016, 24(5): 756-758.