

· 论著 ·

影响原发性脑桥出血患者预后的危险因素分析

黄凯滨 姬仲 吴永明 王胜男 林镇洲 潘速跃

【摘要】 目的 探讨影响原发性脑桥出血患者预后的危险因素。**方法** 回顾性分析广州市南方医院神经内科收治的 60 例原发性脑桥出血患者的病历资料,根据发病 30 d 的存活情况分为存活组(34 例)和死亡组(26 例)。分别对患者的相关临床数据和影像学特点进行单因素和多元 logistic 回归分析,对多元 logistic 回归分析结果有统计学意义的连续性变量进行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,判定其截断值。**结果** 60 例原发性脑桥出血患者 30 d 病死率为 43.3%。单因素分析结果显示,入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)、体温、心率、出血量、是否使用呼吸机辅助呼吸、血肿是否破入脑室、血肿部位与原发性脑桥出血患者 30 d 病死率有关。多元 logistic 回归分析显示,入院时 GCS 评分[优势比(*OR*)=0.745,95%可信区间(95%*CI*)为(0.585,0.949)],出血量[*OR*=1.438,95%*CI*(1.077,1.919)]以及血肿部位[基底-被盖型,*OR*=0.120,95%*CI*(0.016,0.904)]为影响原发性脑桥出血预后的独立危险因素(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,入院时 GCS 评分及出血量的截断值分别为 7.5 分和 5.5 ml。**结论** 原发性脑桥出血患者血肿位于基底-被盖部、入院时 GCS 评分 <7.5 分、出血量 ≥ 5.5 ml 者提示 30 d 预后不良。

【关键词】 脑桥出血,原发性; 危险因素; 格拉斯哥昏迷评分; 出血量; 多元 logistic 回归; 受试者工作特征曲线

Risk factors analysis of outcomes for patients with primary pontine hemorrhage HUANG Kai-bin, JI Zhong, WU Yong-ming, WANG Sheng-nan, LIN Zhen-zhou, PAN Su-yue. Department of Neurology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: PAN Su-yue, Email: pansuyue82@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the risk factors of prognosis in patients with primary pontine hemorrhage. **Methods** A retrospective analysis was conducted using data from 60 patients admitted with a diagnosis of primary pontine hemorrhage to the Department of Neurology of Nanfang Hospital in Guangzhou City. Patients were classified as survivors ($n=34$) and non-survivors ($n=26$) according to their outcomes on 30 days from the onset of symptoms. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were performed on clinical data and imaging features of patients. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis was used on continuous parameters verified by multivariate logistic regression analysis to determine their cut-off value. **Results** The 30-day mortality was 43.3% for 60 patients with primary pontine hemorrhage. Univariate analysis showed Glasgow coma scale (GCS) at admission, temperature, heart rate, hemorrhage volume, mechanical ventilation, involvement of ventricles and location of hematoma were statistically related to 30-day mortality in patients with primary pontine hemorrhage. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that the GCS at admission [odds ratio (*OR*)=0.745, 95% confidence interval (95% *CI*) 0.585 to 0.949], hemorrhage volume (*OR*=1.438, 95% *CI* 1.077 to 1.919) and location of hematoma (basal-tegmental hemorrhage, *OR*=0.120, 95% *CI* 0.016 to 0.904) were independent risk factors of poor prognosis in patients with primary pontine hemorrhage (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed the cut-off value for GCS score at admission and hemorrhage volume was 7.5 and 5.5 ml, respectively. **Conclusion** Patients suffering from primary pontine hemorrhage in the basal-tegmental region, GCS <7.5 at admission and hemorrhage volume ≥ 5.5 ml would lead to a poor outcome in 30 days.

【Key words】 Primary pontine hemorrhage; Risk factor; Glasgow coma scale; Hemorrhage volume; Multivariate logistic regression; Receiver operating characteristic curve

原发性脑桥出血是一种极其凶险的出血性脑卒中,约占全部颅内出血的 5%~10%^[1]。在 CT 被广泛应用于临床之前,原发性脑桥出血一度被认为是致死性的,目前文献报道其病死率仍在 30%~60%

左右^[2-4]。由于不同患者的预后差别很大,对影响其预后危险因素的研究就显得至关重要。本研究中对南方医院神经内科 10 年来收治的 60 例原发性脑桥出血患者的人口学资料、临床表现和影像学特征进行单因素及多元 logistic 回归分析,评估影响原发性脑桥出血患者预后的相关因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象:采用回顾性观察研究。通过检索病

历系统,连续性记录南方医院神经内科2001年5月至2011年5月收治的96例首诊为脑干出血的患者。纳入标准:年龄>18岁;临床和影像学诊断为原发性脑桥出血^[5];发病24h内入院;既往无卒中病史。排除标准:数字减影血管造影(DSA)或磁共振成像(MRI)增强扫描显示为继发性脑桥出血(包括动脉瘤破裂、海绵状血管瘤、外伤后出血及出血性梗死等);本次入院前已存在严重的肝肾疾病、心脏疾病、血液疾病或恶性肿瘤等患者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者家属的知情同意。

1.2 临床资料收集:记录所有患者的性别、年龄、既往史(高血压或糖尿病病史),入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)、体温、心率、呼吸频率、收缩压、是否手术(立体定向血肿穿刺术)、是否行侧脑室穿刺引流以及是否需要使用呼吸机辅助呼吸。

1.3 影像学资料收集:所有入院患者24h内行头颅CT检查,必要时行DSA或MRI检查以排除继发性脑桥出血。影像学资料由本科2位经验丰富的医师分别进行分析。血肿部位在Chung和Park^[4]提出的分型方法基础上分为3型:①基底型,即血肿局限于基底或位于基底与被盖连接部;②被盖型,即血肿局限于单侧或双侧被盖部;③基底-被盖型,即血肿同时累及双侧脑桥基底和被盖部。血肿大小按Broderick等^[6]提出的公式进行计算:出血量(ml)= $4/3\pi \times A \times B \times C$,A、B和C分别代表血肿在长、宽、高3个不同方向上的半径(cm)。同时记录血肿是否破入脑室以及是否伴有脑积水。

1.4 统计学分析:所有患者至少随访30d,主要观察终点为发病30d的病死率。计数资料比较用 χ^2

检验,血肿部位之间的两两比较采用 χ^2 分割法,检验水准 $\alpha=0.0125$, $P<0.0125$ 表示差异有统计学意义。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,采用秩和检验。将单因素分析有统计学意义的参数分成临床参数组和影像学参数组,分别纳入多元logistic回归模型(Enter法),以分析各因素的独立作用。对于多元logistic回归分析有统计学意义的连续性变量,使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析判定其影响预后的截断值。采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):共纳入60例原发性脑桥出血患者,其中存活组34例(56.7%),死亡组26例(43.3%);男性46例(76.7%),女性14例(23.3%);平均年龄(54.70 ± 11.62)岁。既往史:52例(86.7%)患者有高血压病史,2例患者(3.3%)有糖尿病病史。9例患者(15.0%)行立体定向血肿穿刺术,6例患者(10.0%)CT上表现为脑积水行侧脑室穿刺。

2.2 单因素分析结果(表1):单因素分析显示,入院时GCS评分、体温、心率、是否使用呼吸机辅助呼吸、出血量、血肿部位以及血肿是否破入脑室与原发性脑桥出血患者30d病死率有关(均 $P<0.01$)。而存活组的年龄、性别、呼吸频率、收缩压、是否有高血压或糖尿病病史、是否手术及是否行侧脑室穿刺均与死亡组无明显差异。不同血肿部位患者30d病死率比较显示:基底-被盖型与基底型及被盖型相比,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);而基底型与被盖型相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 60例原发性脑桥出血患者基线资料及单因素分析结果

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	既往史〔例(%)〕		入院时 GCS 评分 〔 $M(Q_L, Q_U)$, 分〕	体温 〔 $M(Q_L, Q_U)$, $^{\circ}\text{C}$ 〕	心率 〔 $M(Q_L, Q_U)$, 次 /min〕	呼吸频率 ($\bar{x} \pm s$, 次 /min)
		男	女		高血压	糖尿病				
全体患者	60	46	14	54.70 $\pm$ 11.62	52(86.7)	2(3.3)	7.0(4.0, 14.0)	37.2(36.8, 39.0)	90.0(78.0, 109.8)	20.92 $\pm$ 4.92
存活组	34	27	7	52.38 $\pm$ 11.49	31(59.6)	1(50.0)	13.0(6.8, 15.0)	36.8(36.5, 37.4)	87.5(71.5, 98.0)	20.35 $\pm$ 4.46
死亡组	26	19	7	57.73 $\pm$ 11.29	21(40.4)	1(50.0)	4.0(3.0, 6.0)	39.2(37.2, 39.8)	110.5(87.5, 127.0)	21.65 $\pm$ 5.48
检验值		$\chi^2=0.331$		$t=1.800$	$\chi^2=1.381$	$\chi^2=0.037$	$Z=5.116$	$Z=4.699$	$Z=3.509$	$t=1.014$
P 值		0.759		0.077	0.870	1.000	<0.001	<0.001	<0.001	0.315

组别	例数	收缩压 〔 $M(Q_L, Q_U)$, mm Hg〕	手术 〔例(%)〕	侧脑室穿 刺〔例(%)〕	呼吸机辅助 呼吸〔例(%)〕	出血量 〔 $M(Q_L, Q_U)$, ml〕	血肿是否破入 脑室〔例(%)〕	血肿部位〔例(%)〕		
								基底型	被盖型	基底－被盖型
全体患者	60	170.0(154.8, 196.5)	9(15.0)	6(10.0)	17(28.3)	5.0(3.5, 9.0)	17(28.3)	13(21.7)	26(43.3)	21(35.0)
存活组	34	168.0(156.3, 180.0)	5(55.6)	1(16.7)	2(11.8)	3.8(2.3, 4.9)	4(23.5)	9(69.2)	22(84.6)	3(14.3)
死亡组	26	183.5(147.5, 210.0)	4(44.4)	5(83.3)	15(88.2)	8.8(7.0, 13.3)	13(76.5)	4(30.8)	4(15.4)	18(85.7)
检验值		$Z=0.269$	$\chi^2=0.005$	$\chi^2=4.344$	$\chi^2=19.477$	$Z=5.337$	$\chi^2=10.608$	$\chi^2=24.467$		
P 值		0.204	1.000	0.076	<0.001	<0.001	0.002	<0.001		

注:GCS:格拉斯哥昏迷评分;基底-被盖型与基底型病死率比较, $\chi^2=10.614$, $P=0.002$;基底-被盖型与被盖型病死率比较, $\chi^2=23.078$, $P<0.001$;基底型与被盖型病死率比较, $\chi^2=1.258$, $P=0.402$;1 mm Hg=0.133 kPa

2.3 多元 logistic 回归分析结果(表 2):由于临床表现与影像学上出血特点具有潜在的共线性,将单因素分析中有统计学意义的临床参数和影像学参数分别纳入到两个多元 logistic 回归模型中,结果显示:在临床参数组,入院时 GCS 评分为惟一影响原发性脑桥出血预后的独立危险因素($P<0.05$);在影像学参数组,出血量及血肿部位均显示出统计学意义(均 $P<0.05$)。

表 2 60 例原发性脑桥出血患者不同分组的

多元 logistic 回归分析结果

参数	P 值	OR 值	95%CI
临床参数组			
入院时 GCS 评分	0.017	0.745	0.585, 0.949
呼吸机辅助呼吸	0.052	8.263	0.979, 69.770
心率	0.213	1.032	0.982, 1.085
体温	0.229	1.654	0.729, 3.751
影像学参数组			
出血量	0.014	1.438	1.077, 1.919
血肿是否破入脑室	0.702	0.655	0.075, 5.723
基底型	0.120		
被盖型	0.196	0.242	0.028, 2.084
基底-被盖型	0.040	0.120	0.016, 0.904

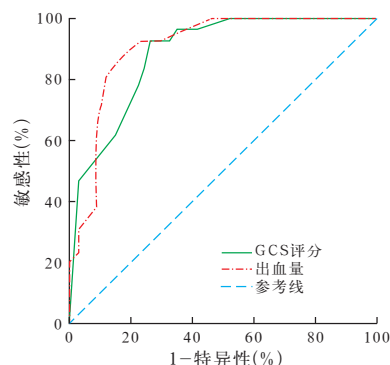
注:GCS:格拉斯哥昏迷评分,OR:优势比,95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

2.4 ROC 曲线分析结果(图 1;表 3):对两个多元 logistic 回归分析有统计学意义的连续性变量,即入院时的 GCS 评分和出血量分别进行 ROC 曲线分析,结果显示,GCS 评分及出血量的截断值分别为 7.5 分和 5.5 ml。GCS 评分 <7.5 分者 30 d 病死率明显高于 GCS 评分 ≥ 7.5 分者($P<0.001$);出血量 ≥ 5.5 ml 者 30 d 病死率明显高于出血量 <5.5 ml 者($P<0.001$)。

3 讨论

原发性脑桥出血是一种发病率相对较低但病死率却非常高的颅内出血性疾病,多由基底动脉供应脑桥的穿支动脉破裂出血所致,是脑干出血的好发部位^[7]。本研究发现原发性脑桥出血患者 30 d 病死率为 43.3%,与文献^[2]报道的结果相近。

国内外关于原发性脑桥出血预后因素的研究一般只进行了单因素分析^[2];或纳入病例数太少而研究的影响因素太多导致多元 logistic 回归分析结



注:GCS:格拉斯哥昏迷评分,ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 1 60 例原发性脑桥出血患者入院时 GCS 评分和出血量的 ROC 曲线

果可靠性较差^[1];又或仅凭经验将出血量等连续性变量二分类化而没有通过 ROC 曲线分析获得其影响预后的最佳截断值^[8]。本研究共纳入 60 例原发性脑桥出血患者,对临床上容易观察到的指标分别进行单因素和多元 logistic 回归分析,发现患者 30 d 病死率与入院时 GCS 评分、出血量以及血肿部位有关。进一步 ROC 曲线分析显示,当入院时 GCS 评分 <7.5 分或出血量 ≥ 5.5 ml 时提示预后不良。

有学者认为,年龄是影响原发性脑桥出血预后的一个独立危险因素^[3]。但本研究中,存活组与死亡组患者年龄差异无统计学意义。这可能与本研究排除了慢性肝肾疾病及恶性肿瘤等影响老年患者预后的因素有关。

Balci 等^[1]报道,入院时是否昏迷是决定原发性脑桥出血患者预后的惟一因素。在他们的研究中,死亡组 18 例患者中有 14 例入院时呈昏迷状态,而存活组 14 例中仅 2 例入院时呈昏迷状态。我国学者叶祖森等^[8]通过生存分析发现,原发性脑桥出血患者入院时 GCS 评分 >8 分者提示 1 年预后较好。本研究中使用 GCS 评分来评价患者入院时的意识状态,多元 logistic 回归分析表明,入院时 GCS 评分是影响原发性脑桥出血患者预后的独立危险因素。进一步 ROC 曲线分析显示,入院时 GCS 评分 <7.5 分者的 30 d 病死率明显增高。

Chung 和 Park^[4]研究发现,原发性脑桥出血的预后与出血量、血肿部位及血肿是否破入脑室有

表 3 60 例原发性脑桥出血患者入院时 GCS 评分与出血量的 ROC 曲线分析结果

参数	AUC (95%CI)	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	30 d 病死率(%)		P 值
					大于截断值	小于截断值	
入院时 GCS 评分	0.883(0.801,0.965)	7.5 分	92.3	73.5	7.4	72.7	<0.001
出血量	0.904(0.826,0.982)	5.5 ml	84.6	85.3	81.5	12.1	<0.001

注:GCS:格拉斯哥昏迷评分,ROC 曲线:受试者工作特征曲线,AUC:曲线下面积,95%CI:95%可信区间

关,其中单侧被盖部少量出血的患者预后较好。Wessels 等^[2]在前者血肿部位分型的基础上,将血肿分为基底型、被盖型和混合型 3 型,发现血肿部位不仅与近期病死率有关,还与远期功能恢复有关,被盖型出血的患者预后较好,而基底型和混合型出血患者预后较差。尽管本研究中基底型与被盖型之间 30 d 病死率未发现统计学差异,但基底型出血患者 30 d 病死率仍高于被盖型。可能是因为被盖型出血部位邻近第四脑室,其上部较宽大,不易引起脑脊液循环障碍,组织水肿和功能损害不明显^[8]。而本研究中基底-被盖型出血患者预后较基底型出血和被盖型出血的患者差,可能与基底-被盖型出血量大,引起脑干结构特别是网状激活系统的急性损伤,或者引起梗阻性脑积水,从而导致这类患者早期出现意识障碍,甚至需要呼吸机辅助呼吸等有关。如前所述,意识障碍本身就预示着预后不良。

Wessels 等^[2]还发现,出血量 <4 ml 者预后较好。类似的结果也见于 Broderick 等^[6]和 Raison 等^[9]的研究中。本研究中通过多元 logistic 回归分析发现,出血量是影响原发性脑桥出血预后的独立危险因素;进一步 ROC 曲线分析显示,出血量 ≥ 5.5 ml 者的 30 d 病死率明显增高。

近年虽有报道认为手术(立体定向血肿穿刺术)治疗能改善原发性脑桥出血患者的预后^[10-12],但本研究中手术治疗在存活组和死亡组之间差异无统计学意义,可能与本组研究未匹配是否手术患者的基线资料有关。

综上所述,原发性脑桥出血的预后与多种因素有关,当患者血肿位于基底-被盖部、入院时 GCS 评分 <7.5 分、出血量 ≥ 5.5 ml 时提示预后较差。有关预后因素的研究对判断患者的病情及预后有重要的意义,不仅有利于对医疗方案的制定,也有利

于医疗资源的合理分配。本研究由于纳入的病例数有限,无法对所有可能影响原发性脑桥出血患者预后的因素进行全面分析,这是其局限性所在。

参考文献

- [1] Balci K, Asil T, Kerimoglu M, et al. Clinical and neuroradiological predictors of mortality in patients with primary pontine hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 108: 36-39.
- [2] Wessels T, Möller-Hartmann W, Noth J, et al. CT findings and clinical features as markers for patient outcome in primary pontine hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 257-260.
- [3] Murata Y, Yamaguchi S, Kajikawa H, et al. Relationship between the clinical manifestations, computed tomographic findings and the outcome in 80 patients with primary pontine hemorrhage. *J Neurol Sci*, 1999, 167: 107-111.
- [4] Chung CS, Park CH. Primary pontine hemorrhage: a new CT classification. *Neurology*, 1992, 42: 830-834.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 60-61.
- [6] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage, a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 1993, 24: 987-993.
- [7] Ruhland JL, van Kan PL. Medial pontine hemorrhagic stroke. *Phys Ther*, 2003, 83: 552-566.
- [8] 叶祖森, 韩钊, 黄小亚, 等. 原发性脑桥出血患者 41 例预后分析. *中华神经科杂志*, 2011, 44: 608-612.
- [9] Raison JS, Bourbotte G, Baum TP, et al. Primary brain stem hemorrhage: retrospective study of 25 cases. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164: 225-232.
- [10] Hara T, Nagata K, Kawamoto S, et al. Functional outcome of primary pontine hemorrhage: conservative treatment or stereotaxic surgery. *No Shinkei Geka*, 2001, 29: 823-829.
- [11] 王晓锋, 周亮, 刘晓加, 等. 幕上入路立体定向抽吸术治疗重症高血压脑干出血. *国际脑血管病杂志*, 2007, 15: 380-382.
- [12] 耿黎明, 马飞, 许建军, 等. 大量脑干出血微创术的临床应用(附 8 例报告). *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 638-639.

(收稿日期: 2012-01-11)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

高血糖对危重症神经病理改变的影响

虽然防止危重症患者的血糖过度升高能有效保护神经功能,但正常的血糖水平是否对大脑功能有益仍存在争议。为此,法国学者比较了危重症患者未控制高血糖、适度控制高血糖和正常血糖对小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元病理改变的影响,并在兔模型中进一步研究这种改变的发展过程。研究人员将 15 例危重症患者随机分为正常血糖组[(1040 $\pm$ 90) mg/L]、中度高血糖组[(1730 $\pm$ 320) mg/L]、未控制高血糖组[(2540 $\pm$ 830) mg/L], 16 例院外突然死亡者作为对照组。在动物研究中,将危重症兔随机分为高血糖组[(3150 $\pm$ 320) mg/L]和正常血糖组[(850 $\pm$ 130) mg/L], 于伤后 3 d 和 7 d 取材研究。研究过程中利用胰岛素将血糖水平控制在预计范围。结果发现,与对照组相比,未控制高血糖患者小胶质细胞活化增加 3.7~6.0 倍,星形胶质细胞的数量减少 54%~95%,神经元、神经胶质细胞凋亡增加超过 9 倍;海马和额叶皮质区受损神经元数量增加 1.5~2.0 倍(均 $P\leq 0.05$);中度高血糖患者异常病理改变程度均较轻;而在正常血糖患者中几乎观察不到上述病理改变。在动物模型中,高血糖组伤后 3 d 额叶皮质区只显示小胶质细胞活化增加,至伤后 7 d 才出现与人一样的星形胶质细胞和神经元的异常病理改变;而在正常血糖组并没有这些病理改变。因此,研究人员认为,胰岛素控制危重症患者高血糖可以防止早期的神经病理改变,但这些神经病理改变与患者神经系统预后是否相关还有待进一步研究。

喻文,编译自《J Clin Endocrinol Metab》,2012-03-22(电子版);胡森,审核