

174 例蛛网膜下腔出血患者生存率及死亡的相关危险因素历史性队列研究

刘光健 何国厚 朱飞奇 王云甫 胡锦涛

【摘要】 目的 描述蛛网膜下腔出血(SAH)患者生存状况,探讨死亡的相关危险因素。方法 对 174 例患者的年龄、既往史、出血累及脑区、实验室检查指标、治疗方式、并发症与预后等进行随访调查,通过 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 比例风险模型分析,明确患者生存状况及死亡的相关危险因素。结果 共 164 例患者完成随访调查[失访 10 例(5.75%)],其中死亡 66 例,最长随访时间为 5.64 年;患者 28 天生存率 70.60%,1 年生存率 63.40%,3~5 年生存率 57.20%;应用尼膜同、行动脉瘤夹闭和栓塞治疗可以显著降低患者的死亡风险;而高龄、长期吸烟、低钠血症、急性期白细胞增高、再出血和脑血管痉挛等将显著增加患者的死亡风险。结论 高龄、急性期白细胞增高、并发低钠血症、消化道出血、再出血和脑血管痉挛的 SAH 患者预后不良;给予尼膜同、行动脉瘤夹闭或栓塞治疗可以降低动脉瘤性 SAH 患者的死亡风险。

【关键词】 蛛网膜下腔出血; 随访调查; 生存分析; 历史性队列研究

A historic cohort study on the survival rate and the correlated risk factors regarding 174 patients with subarachnoid hemorrhage LIU Guang-jian, HE Guo-hou, ZHU Fei-qi, WANG Yun-fu, HU Jin-quan. Neurology Department of Taihe Hospital, the Affiliated Hospital of Yunyang Medical College, Shiyuan 442000, China

Corresponding author: ZHU Fei-qi, Email: zfqzsu2004@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To describe the survival state and to investigate the risk factors of death on patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** Age, past history, number of encephalic region suffering SAH, laboratory examination indexes, therapeutic measures, complications and prognosis of 174 patients with SAH were followed-up and investigated. The survival states and risk factors of death of the patients with SAH were identified by both Kaplan-Meier survival analysis and Cox proportional risk model. **Results** There were 10 patients (5.75%) losing follow-up investigation and 164 patients with SAH completed the follow-up investigation. 66 patients died and the longest follow-up investigation time was 5.64 years. The survival rates of 28 days, 1 year and 3-5 years were 70.60%, 63.40% and 57.20% respectively. The treatment of nimotop, aneurysm occlusion treatment and aneurysm embolotherapy could decrease the death of SAH. At the same time, advanced age, the long time smoking, hyponatremia, the rising of leucocyte in acute stage, repeated hemorrhage and cerebral angio spasm were the independent risk factors to the death of patients. **Conclusion** Prognosis of patients with advanced age, the rising of leucocyte in acute stage, gastrointestinal bleeding, hyponatremia, repeated hemorrhage and cerebral angio spasm were unfavorable. When giving patients with aneurysm, the aneurysm occlusion and embolotherapy and nimotop treatment, the death risk could be reduced.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; Follow-up investigation; Survival analysis; Historic cohort study

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是急性脑血管病中死亡率最高的临床类型,包括既往病史、急性期并发症和治疗措施在内的许多因素都不同程度对患者预后构成影响,然而目前临床上尚缺乏对相关因素的系统评价,同时对动脉瘤性 SAH 治疗措施的选择也存在疑问甚至争论,对不同治疗措施的远期疗效评价不一^[1-3]。本研究通过

对郟阳医学院附属太和医院 2001 年 1 月至 2008 年 7 月 174 例 SAH 患者的随访研究,在描述患者生存状况的同时,旨在探讨影响 SAH 患者生存率、死亡的危险因素和潜在保护性因素,希望能为 SAH 临床预后判断和治疗措施的选择提供科学依据。

对象与方法

1. 研究设计:本研究设计为历史性队列研究,以死亡为结局变量,以患者发生 SAH 为个案研究的起点时间,以患者死亡、失访或随访截尾时间为个案研

究的终点时间,以统一随访的第一天为随访截尾时间,观察时间单位为天。

2. 研究对象:为 2001 年 1 月至 2008 年 7 月在郟阳医学院附属太和医院神经内科和神经外科住院诊治且符合以下标准的 SAH 患者。入选标准:①所有患者均经过颅脑 CT 及/或 MRI 扫描,部分行腰椎穿刺和脑脊液检验,符合 SAH 神经影像学 and 脑脊液征象;②符合 1995 年中华医学会脑血管病学术会议制订“各类脑血管病诊断要点”中有关 SAH 的诊断标准^[4];③年龄 > 12 岁;④发病至住院时间 < 14 d。排除标准:①排除外伤性 SAH 者、脑实质出血破入蛛网膜下腔者(经全脑血管造影检查明确病因为动脉瘤者不在排除之列);②颅内感染、肿瘤卒中和血液病继发 SAH 者;③生存时间小于或等于本组死亡患者中最小生存时间的失访患者。共有 174 例满足上述条件,组成本研究随访队列。

3. 资料收集:根据本研究小组自行设计“SAH 患者生存率及死亡相关危险因素调查表”收集患者人口学、既往史、临床及实验室资料。根据国内外相关资料报告 SAH 患者死亡的常见危险因素,结合病历中记录的项目,共纳入观察指标 19 个,包括年龄、吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、急性期白细胞计数、血糖、发热、血压波动、低钠血症、消化道出血、肺部感染、再出血、脑血管痉挛、尼膜同和 6-氨基己酸指数 16 个连续变量,以及性别、出血累及脑区和治疗措施 3 个分类变量。

4. 临床评估标准及因素定义:本研究界定 SAH 急性期为发病后 2 周内;血压波动为急性期 SBP > 160 mm Hg 及/或 DBP ≥ 110 mm Hg;发热为体温 ≥ 38℃;吸烟为连续每日吸烟 ≥ 3 支或每周 ≥ 18 支超过 1 年;饮酒为连续每日饮酒 > 100 g 超过 1 年;低钠血症为在病程中出现血清钠 < 135 mmol/L,至少持续 1 天;肺部感染、消化道出血、高血压病和糖尿病依据病历记载诊断为准;再出血和脑血管痉挛诊断标准分别依据文献[5,6]。如果发生一次以上 SAH 者,仅记录首次发病情况和再出血次数;首次发病不在太和医院住院者,记录其第一次在该医院住院时的相关资料,同时记录为再出血 1 次。发病至住院时间包括在当地医院诊治时间。住院时间不含在当地医院诊治时间。出血累及脑区分为 I ~ IX 共 9 个脑区, I 为单侧外侧裂及其相邻脑沟, II 为双侧外侧裂及其相邻脑沟, III 为鞍上池及/或环池及/或桥小脑角池, IV 为前纵裂及/或后纵裂及相邻脑沟(包括外侧裂), V 为 I + III, VI 为 II + III, VII 为 III + IV, VIII 为 I ~ VII 任何一种伴脑表局限性血肿, IX 为

I ~ VIII 任何一种伴脑室积血。为了考察尼膜同与 6-氨基己酸的使用对患者生存率是否构成影响,本研究把两种药物因素纳入分析。鉴于不同患者住院时间不同,住院期间所用两种药物剂量不同,本研究采用药物指数参与回归,即尼膜同和 6-氨基己酸指数 = (住院期间该药所用总量 × 住院天数) ÷ 21 (如住院天数 ≥ 21 d 者,则计 21,如 < 21 d 者,则计实际天数,21 为 SAH 患者病后入住太和医院使用扩张血管药和止血药通常的天数)。如果同一患者在住院期间先后或同时静脉及/或口服应用尼膜同和尼莫地平,则以两种药物指数之和参与回归。口服指数 × 15% = 静脉指数^[7]。尼莫地平指数 × 1/3 = 尼莫同指数^[8]。

5. 随访调查:采取统一集中电话和信函随访。随访内容:①进一步核实患者既往史、个人史、发病时间、发病至住院时间;②询问患者生存情况,如患者已经死亡,了解死亡原因和准确死亡时间(d)。随访截尾时间定于 2008 年 8 月 12 日。

6. 统计学分析:将调查和随访内容输入 SPSS 15.0 软件,建立数据库。对连续变量分别行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布变量以平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,否则以百分位数 P_{50} (P_{25} 、 P_{75}) 表示。计数资料则以频数和百分比表示。首先对所有患者进行 Kaplan-Meier 生存分析,其次,对各变量进行单因素 Cox 分析,继而对差异有统计学意义的因素进行多因素 Cox 分析。多分类变量均以哑变量形式进入回归模型。变量入选标准 $\alpha \leq 0.10$,剔除标准 $\alpha > 0.11$ 。根据研究目的,失访案例以个案发病至失访前生存时间参与回归。

结 果

1. 死亡组和非死亡组基线资料:截止随访截尾时间,共死亡 66 例,存活 108 例。两组患者基线资料经检验,一般情况、既往病史、急性期并发症、动脉瘤检出例数、尼膜同及 6-氨基己酸指数等指标的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中死亡组患者年龄、吸烟史、糖尿病史和高血压病史显著大于非死亡组,急性期并发症的例数(次数、持续时间)显著多于非死亡组,动脉瘤检出例数显著多于非死亡组,而尼膜同和 6-氨基己酸指数则低于非死亡组。另外,死亡组意识清楚和 Hunt-Hess 0 ~ I 级患者例数显著少于非死亡组,而昏迷和 Hunt-Hess V 级患者例数则多于非死亡组,进行内科保守和去骨瓣减压治疗患者显著多于非死亡组,而动脉瘤夹闭和栓塞治疗患者则少于非死亡组。见表 1。

表 1 SAH 死亡组和非死亡组患者基线资料

| 项目 | 死亡组(n=66) | 非死亡组(n=108) | P 值 | 项目 | 死亡组(n=66) | 非死亡组(n=108) | P 值 |
|----------------------------|------------------|-------------------|--------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------|
| 一般情况 | | | | Hunt-Hess ^{19,20} | | | |
| 年龄(岁) ^a | 58.94±11.11 | 51.19±12.75 | <0.001 | 0 | 2(3.03) | 16(14.81) | 0.013 |
| 性别(男) ^a | 25(37.88) | 50(46.30) | <0.001 | I | 7(10.61) | 31(28.70) | 0.005 |
| 既往病史 | | | | II | 17(25.76) | 43(39.81) | 0.058 |
| 吸烟(年) ^a | 0(0,10.50) | 0(0,0) | 0.029 | III | 11(16.67) | 14(12.96) | 0.499 |
| 糖尿病(年) ^a | 0(0,0) | 0(0,0) | 0.015 | IV | 5(7.58) | 3(2.78) | 0.143 |
| 高血压病(年) ^a | 0.5(0,5) | 0(0,4) | 0.043 | V | 24(36.36) | 1(0.93) | <0.001 |
| 急性期并发症 | | | | 出血累及脑区 ^b I | 3(4.55) | 34(31.48) | <0.001 |
| 高热(d) ^a | 2(0,6) | 1(0,3.75) | 0.039 | II | 5(7.58) | 12(11.11) | 0.446 |
| 血压波动(d) ^a | 1(1,4) | 0(0,2) | <0.001 | III | 1(1.52) | 8(7.41) | 0.089 |
| 再出血(次) ^a | 0.5(0,1) | 0(0,0) | 0.004 | IV | 1(1.52) | 4(3.70) | 0.402 |
| 脑血管痉挛(次) ^a | 0(0,1) | 0(0,0) | <0.001 | V | 4(6.06) | 14(12.96) | 0.147 |
| 肺部感染(d) ^a | 37(56.06) | 16(14.81) | <0.001 | VI | 13(19.70) | 18(16.67) | 0.612 |
| 低钠血症(d) ^a | 48(72.73) | 26(24.07) | <0.001 | VII | 3(4.55) | 6(5.56) | 0.770 |
| 消化道出血(d) ^a | 35(53.03) | 5(4.63) | <0.001 | VIII | 18(27.27) | 7(6.48) | <0.001 |
| 急性期应激因素 | | | | IX | 18(27.27) | 5(4.63) | <0.001 |
| 白细胞(G/L) ^a | 12.78±4.70 | 10.16±4.32 | <0.001 | 治疗时间 | | | |
| 血糖(mmol/L) ^a | 8.97±3.48 | 6.93±1.64 | <0.001 | 发病至住院时间(h) ^c | 5(2.88,51) | 11(2.50,48) | 0.712 |
| DSA 检出动脉瘤(例) ^a | 25(37.88) | 63(58.33) | 0.009 | 发病至栓塞时间(d) ^a | 10.67±4.73 | 17.91±15.00 | 0.422 |
| 尼膜同指数(mg/d) ^a | 4.05(0.50,18.71) | 29.29(6.91,72.21) | <0.001 | 发病至夹闭时间(d) ^a | 15.00±19.32 | 15.26±10.90 | 0.972 |
| 6-氨基己酸指数(g/d) ^a | 0.71(0,30.86) | 24.00(0.44,58.67) | <0.001 | 住院时间(d) ^a | 14.15±10.99 ^a | 13.50(7,22.75) ^a | 0.276 |
| 意识水平 ^{b,c} | | | | 治疗措施 | | | |
| 清楚 | 24(36.36) | 89(82.41) | <0.001 | 内科保守 ^a | 54(81.82) | 55(50.93) | <0.001 |
| 模糊 | 4(6.06) | 4(3.70) | 0.471 | 动脉瘤栓塞 ^a | 3(4.55) | 22(20.37) | 0.004 |
| 嗜睡 | 11(16.67) | 12(11.11) | 0.294 | 动脉瘤夹闭 ^a | 3(4.55) | 29(26.85) | <0.001 |
| 昏睡 | 1(1.52) | 2(1.85) | 0.869 | 动脉瘤包裹加固 ^a | 2(3.03) | 2(1.85) | 0.615 |
| 昏迷 | 26(39.39) | 1(0.93) | <0.001 | 去骨瓣减压 ^a | 4(6.06) | 0(0) | 0.039 |

注：^a为 $\bar{x}\pm s$ ，采用 t 检验；^b为例数(%)，采用 χ^2 检验；^c为百分位数 P_{25} 、 P_{50} 和 P_{75} ，采用非参数符号检验(Mann-Whitney U法)；^d为非参数符号检验(Mann-Whitney U法)；^e为入院时意识水平和 Hunt-Hess 分级

2. 不同治疗措施组间 Hunt-Hess 分级比较：患者 Hunt-Hess 分级，经检验，其他治疗措施组分别与内科保守组以及动脉瘤夹闭与栓塞治疗组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 SAH 不同治疗措施组间 Hunt-Hess 分级比较

| 治疗措施分组 | 例数 | Hunt-Hess 分级 | | | | | |
|--------------------|-----|--------------|----|----|-----|----|----|
| | | 0 | I | II | III | IV | V |
| 内科保守 | 109 | 16 | 19 | 36 | 15 | 4 | 19 |
| 动脉瘤栓塞 | 25 | 1 | 6 | 9 | 5 | 3 | 1 |
| 动脉瘤夹闭 ^a | 32 | 1 | 12 | 11 | 5 | 1 | 2 |
| 动脉瘤包裹加固 | 4 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 去骨瓣减压 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 |

注：经定比-定类列联分析和校正四格表 χ^2 检验(0~III和IV~V级分别相加)，其他治疗措施组分别与内科保守组比较，均 $P>0.05$ ；^a与动脉瘤栓塞组比较， $P>0.05$

3. 随访调查：总随访时间为 248.68 人/年。随访最长时间 5.64 年，平均随访时间(1.43±1.58)年，百分位数 P_{25} 、 P_{50} 和 P_{75} 分别为 18.50 天、0.79 年和 2.54 年。失访 10 例，其中 2 例死于非 SAH。失访人数占随访总人数的 5.75%。失访组与未失访组患者各项

基线资料经 χ^2 检验和 t 检验，差异无统计学意义($P>0.05$)。

4. 生存状况：截止随访截尾时间，共死亡 66 例，中位生存时间为 0.79 年。经 Kaplan-Meier 生存分析，28 天生存率 70.60%，2 个月生存率 66.90%，1 年生存率 63.40%，3~5 年生存率 57.20%。

5. 单因素 Cox 分析：将 19 个因素分别引入 Cox 模型，进行单因素分析，结果年龄、吸烟和高血压病史等 15 个因素满足本研究统计学意义标准(P 值小于剔除标准 0.11)。见表 3。

6. 多因素 Cox 分析：将 15 个经单因素分析具有统计学意义的因素，以 Forward Condition 法逐步引入 Cox 比例风险模型中，进行多因素分析。结果年龄、治疗措施、急性期并发症、尼膜同指数和急性期白细胞等因素满足本研究统计学意义标准(P 值小于剔除标准 0.11)。依据 RR 值的大小，对结局变量影响较大的前 5 位因素依次为低钠血症、消化道出血、再出血、脑血管痉挛和急性期白细胞计数。其中，应用尼膜同治疗可以明显降低患者死亡风险。

表 3 单因素 Cox 分析

| 因素 | P 值 | RR 值(95%CI) | 因素 | P 值 | RR 值(95%CI) |
|--------|--------|-----------------------|-----------|--------|------------------------|
| 一般情况 | | | 出血累及脑区 I | | 1(参照项) |
| 年龄 | <0.001 | 1.040(1.020 ~ 1.061) | II | 0.053 | 4.111(0.982 ~ 17.210) |
| 既往病史 | | | III | 0.745 | 1.457(0.151 ~ 14.022) |
| 吸烟 | 0.067 | 1.018(0.999 ~ 1.037) | IV | 0.442 | 2.428(0.252 ~ 23.359) |
| 高血压病 | 0.100 | 1.029(0.994 ~ 1.065) | V | 0.171 | 2.848(0.637 ~ 12.728) |
| 急性期并发症 | | | VI | 0.002 | 6.990(1.990 ~ 24.554) |
| 发热 | 0.024 | 1.089(1.011 ~ 1.173) | VII | 0.050 | 4.969(1.001 ~ 24.662) |
| 肺部感染 | <0.001 | 3.748(2.296 ~ 6.119) | VIII | <0.001 | 15.122(4.441 ~ 51.494) |
| 低钠血症 | <0.001 | 5.455(3.144 ~ 9.464) | IX | <0.001 | 15.837(4.644 ~ 54.002) |
| 消化道出血 | <0.001 | 7.902(4.771 ~ 13.089) | 治疗措施 保守治疗 | | 1(参照项) |
| 急性期血糖 | <0.001 | 1.188(1.116 ~ 1.265) | 去骨瓣减压 | 0.080 | 2.493(0.896 ~ 6.941) |
| 脑血管痉挛 | 0.001 | 1.865(1.306 ~ 2.664) | 动脉瘤夹闭 | 0.001 | 0.140(0.044 ~ 0.447) |
| 再出血 | <0.001 | 2.016(1.477 ~ 2.752) | 动脉瘤栓塞 | 0.004 | 0.182(0.057 ~ 0.581) |
| 急性期白细胞 | <0.001 | 1.104(1.055 ~ 1.154) | 动脉瘤包裹加固 | 0.996 | 0.997(0.242 ~ 4.101) |
| 尼膜同指数 | <0.001 | 0.977(0.967 ~ 0.988) | 6-氨基己酸指数 | 0.014 | 0.993(0.988 ~ 0.999) |

以保守治疗为参照,进行动脉瘤夹闭和栓塞治疗可以明显降低患者死亡风险。见表 4。

表 4 多因素 Cox 分析

| 因素 | P 值 | RR 值(95%CI) |
|----------|-------|-----------------------|
| 一般情况 | | |
| 年龄 | 0.040 | 1.024(1.001 ~ 1.047) |
| 治疗措施 | | |
| 保守治疗 | | 1(参照项) |
| 动脉瘤栓塞 | 0.094 | 0.356(0.106 ~ 1.192) |
| 动脉瘤夹闭 | 0.001 | 0.104(0.028 ~ 0.381) |
| 动脉瘤包裹加固 | 0.210 | 3.280(0.518 ~ 19.868) |
| 去骨瓣减压 | 0.958 | 1.030(0.348 ~ 3.051) |
| 急性期并发症 | | |
| 消化道出血 | 0.005 | 2.523(1.332 ~ 4.779) |
| 低钠血症 | 0.003 | 2.960(1.441 ~ 6.079) |
| 脑血管痉挛 | 0.025 | 1.605(1.061 ~ 2.429) |
| 再出血 | 0.010 | 1.717(1.140 ~ 2.587) |
| 尼膜同指数 | 0.012 | 0.986(0.975 ~ 0.997) |
| 急性期白细胞计数 | 0.019 | 1.073(1.011 ~ 1.137) |

讨 论

通过本研究发现,应用尼膜同治疗、动脉瘤夹闭和栓塞治疗可以显著降低 SAH 患者的死亡风险;而高龄、吸烟史、消化道出血、低钠血症、急性期白细胞增高、SAH 再出血和脑血管痉挛导致 SAH 患者的死亡风险显著增加。

1. 生存情况:本组 SAH 患者 28 天、2 个月、1 年和 3 ~ 5 年的生存率分别为 70.60%、66.90%、63.40% 和 57.20%,且 SAH 患者发病后 28 天内累计生存率下降最快,尤其是 15 天内下降幅度最大,为 19.08%。

2. SAH 患者的潜在保护性因素分析:

(1)应用尼膜同:本研究表明,应用尼膜同治疗

可以明显降低患者死亡风险。尼膜同通过抑制钙离子内流预防和缓解脑血管痉挛^[10],从而降低 SAH 患者的死亡风险。据报道,尼莫地平能够安全有效解除临床研究和动物实验中脑血管痉挛^[11,12]。有报道显示^[13],大、中剂量的尼莫地平对 SAH 后脑血管痉挛有较好的防治作用,而小剂量不具有防治作用。本研究发现,在一定范围内,如个案尼膜同指数每增加 1 mg/d,其在任何时间点死亡风险减少 1.40%。

(2)栓塞和手术治疗:本研究表明,行动脉瘤夹闭和栓塞治疗的 SAH 患者死亡风险分别为内科保守治疗的 10.40% 和 35.60%,而行动脉瘤包裹加固和去骨瓣减压治疗的患者死亡风险与内科保守治疗相同。与内科保守治疗相比,动脉瘤夹闭和栓塞治疗从根本上消除了再出血的危险,而动脉瘤包裹加固治疗仅以颞肌碎屑和周围组织做姑息性动脉瘤壁加固和包裹,由此带来的创伤、失血、应激、感染等,并不能使患者从术中受益,而严重颅内高压患者进行去骨瓣减压也不能降低患者死亡风险。本研究同时发现,以内科保守为参照,夹闭组患者的死亡风险明显低于栓塞组。而当以栓塞组与夹闭组患者生存时间为因变量(两组随访时间分别为 52.46 人/年和 61.80 人/年,平均分别为 2.10 年和 1.93 年),以治疗措施(栓塞=1,夹闭=0)为自变量行 Cox 回归(结局变量为死亡)时,两种治疗措施死亡风险的差异无统计学意义($P=0.727$, $RR=0.752$, $95\% CI: 0.152 \sim 3.726$),与 Molyneux 等^[2]报道(结局变量为死亡或生活依赖)栓塞组转归明显优于夹闭组($P=0.0001$, $RR=0.074$, $95\% CI: 0.036 \sim 0.112$)不一致,原因包括 ①本研究样本量小;②本研究栓塞组和夹闭组病例分别来源于太和医院神经内外科,尽管两组患者人

院时 Hunt-Hess 分级差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但是神经外科独立开展显微手术已 10 余年, 而神经内科开展动脉瘤栓塞技术不足 5 年, 可能是两个专业医生技术水平的差异模糊了两种治疗措施之间优势的差异; ③本研究对生活依赖患者的忽略部分降低了夹闭组的不良转归风险。

3. SAH 患者的死亡危险因素分析:

(1) 年龄: 本研究表明, 高龄是 SAH 患者死亡的独立危险因素, 患者年龄每增加 1 岁, 死亡风险增加 2.40%。研究还发现, 年龄与 Hunt-Hess 分级呈正相关 ($r=0.16, P=0.035$), 说明年龄越大, 病情越重, 死亡危险越大。与其他作者报道年龄增高是 SAH 预后不良的独立预测指标相一致^[14]。

(2) 并发症: 本研究表明, 消化道出血、低钠血症、再出血和脑血管痉挛均是 SAH 患者死亡的独立危险因素。研究发现 SAH 患者利钠肽, 尤其是 B 型利钠肽分泌增多^[13, 15], 导致尿钠增加, 血钠降低, 并且最近研究发现, SAH 低钠血症与其晚期脑脊液中肾上腺皮质素的浓度有关^[16]。血浆渗透压降低, 脑细胞水肿加重, 发生脑疝风险增加。血清钠越低, 脑水肿越重, 死亡风险越大。本研究发现, 如个案再出血每增加 1 次, 死亡风险增加 71.70%; 脑血管痉挛每增加 1 次, 死亡风险增加 60.50%。同其他作者报道观点一致^[17, 18], 本研究表明再出血和脑血管痉挛是 SAH 患者死亡的主要原因之一, 提示减少再出血和脑血管痉挛的发生, 是提高 SAH 患者生存率的关键。

(3) 急性期白细胞升高: 本研究表明, 急性期白细胞增高是 SAH 患者死亡的独立危险因素。McGirt 等^[19]认为白细胞增高可以作为脑血管痉挛独立预测因素。另有报道显示^[20], 白细胞增高峰值与脑血管痉挛呈正相关。SAH 急性期白细胞升高的机制可能与患者下丘脑-垂体轴神经体液分泌增强, 交感神经兴奋性增高, 血浆皮质醇增加, 白细胞反应性增高, 白细胞的特殊亚型释放多种细胞因子, 促进缩血管物质的产生, 诱导血管痉挛发生有关^[21]。

综上所述, 我们认为对于 SAH 患者, 意识障碍、高龄、吸烟、并发消化道出血、低钠血症、再出血和脑血管痉挛, 死亡风险显著增加; 运用尼膜同、动脉瘤夹闭或栓塞治疗, 可以显著降低动脉瘤性 SAH 患者死亡风险。但是本研究样本量小, 资料收集与复核、病例随访和数据录入均未采取盲法, 而且该样本资料来源于一所医院, 故本研究的结论尚需要在大规模多中心随机对照的临床实验中进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Molyneux AJ, Kerr R, Stratton I, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 360 (9342):1267-1274.
- [2] Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*, 2005, 366(9488):809-817.
- [3] Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, et al. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 2006, 34(2):511-524.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点. *中华神经外科杂志*, 1997, 13(1):3-5.
- [5] 张海欣, 顾俊琴, 颜世军, 等. 硫酸镁防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛、迟发性脑缺血和再出血. *国外医学脑血管病分册*, 2005, 13(4):282-285.
- [6] 罗勇, 吴立权, 陈学谦, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血迟发性脑血管痉挛的多元因素分析. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(9):525-527.
- [7] 李延昌, 袁凌华, 王冬, 等. 国产尼莫地平制剂的研究进展. *河北医药*, 2001, 23:784-785.
- [8] 施孝金, 王宏图, 韦阳, 等. 国产尼莫地平片与尼膜同片的生物利用度比较. *药学报*, 1997, 32(9):708-710.
- [9] Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1968, 28(1):14-20.
- [10] 殷玉华, 江基尧, 潘耀华, 等. 不同浓度尼膜同灌注对实验性脑血管痉挛的治疗作用. *中华神经医学杂志*, 2005, 4:355-357.
- [11] Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(6):1067-1076.
- [12] Firat MM, Gelebek V, Ozer HS, et al. Selective intra-arterial nimodipine treatment in an experimental subarachnoid hemorrhage model. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(6):1357-1362.
- [13] 何雯, 汪惠. 不同剂量尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(2):149-150.
- [14] 刘燕妮, 吕博川, 张宇平, 等. 年龄对蛛网膜下腔出血的影响. *临床荟萃*, 2001, 16(8):344-345.
- [15] Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(2):78-84.
- [16] Kubo Y, Ogasawara K, Kakino S, et al. Cerebrospinal fluid adrenomedullin concentration correlates with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1-2):164-169.
- [17] Maira G, Anile C, Mangiola A, et al. Pure surgical treatment of 109 aneurysms. *J Neurosurg Sci*, 2005, 49(2):31-38.
- [18] Weir B. *Subarachnoid Hemorrhage: Causes and Cures*. New York, Oxford University Press, 1988:123-125.
- [19] McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 2003, 98(6):1222-1226.
- [20] 陈高, 张建民, 李琨, 等. 动脉瘤性 SAH 继发重度脑血管痉挛相关因素研究. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(11):665-667.
- [21] Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage putative: role of inflammation. *Neurosurgery*, 2003, 53(1A):123-135.

(收稿日期:2008-12-11)

(本文编辑:张林东)