

# 脑出血后发生迟发性脑水肿的相关危险因素分析

周春亭 王朝晖

**【摘要】 目的** 探讨脑出血后发生迟发性脑水肿的相关危险因素。**方法** 回顾性分析本院神经内科 2012 年 7 月~2014 年 6 月 158 例非手术治疗的脑出血患者的临床资料,根据患者脑水肿情况分为迟发性脑水肿组(观察组 73 例)和非迟发性脑水肿组(对照组 85 例),对可能影响脑出血后发生迟发性脑水肿的因素危险因素进行单因素和多因素 Logistical 回归分析。**结果** 单因素分析表明 2 组患者年龄、高血压和吸烟史、美国国立卫生研究卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分、血糖值、纤维蛋白原、基质金属蛋白酶 9(Matrix Metalloproteinases 9,MMP-9)、出血量有明显的差异( $P<0.05$ );多因素 Logistical 回归分析表明纤维蛋白原,MMP-9,NIHSS 评分、血糖水平及出血量是脑出血后发生迟发性脑水肿的独立危险因素。**结论** 纤维蛋白原,MMP-9,NIHSS 评分、血糖水平及出血量是脑出血后发生迟发性脑水肿的独立危险因素。

**【关键词】** 脑出血 迟发性脑水肿 危险因素 多因素分析

**【中图分类号】** R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)02-0091-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.02.005

**The analysis of the related risk factors for delayed cerebral edema after intracerebral hemorrhage** Zhou Chunting, Wang Zhaohui. Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Department II of Internal Neurology, Wuhan 430050

**【Abstract】 Objective** To analyse the related risk factors for delayed cerebral edema after intracerebral hemorrhage. **Methods** The clinical data of 158 patients with intracerebral hemorrhage treated with conservative treatment in our hospital from July 2012 to June 2014 were analyzed retrospectively. According to the cerebral edema features, patients were divided into delayed cerebral edema group (observation group including 73 cases) and without delayed cerebral edema group (control group including 85 cases). All relative risk factors associated with delayed cerebral edema were analyzed by the univariate analysis and multiple logistical regression analysis step by step. **Results** The result of univariate analysis showed that the differences of age, the history of hypertension and smoking, NIHSS scores, the value of blood glucose, fibrinogen, matrix metalloproteinases 9 and hematoma volume between two groups were statistically significant( $P<0.05$ ). Multivariate Logistical regression analysis showed that fibrinogen, matrix metalloproteinases 9, NIHSS scores, the value of blood glucose and the hematoma volume were the independent risk factors for delayed cerebral edema after intracerebral hemorrhage. **Conclusion** Fibrinogen, matrix metalloproteinases 9, NIHSS scores, the value of blood glucose and the hematoma volume were the independent risk factors for delayed cerebral edema after intracerebral hemorrhage.

**【Key words】** Intracerebral hemorrhage Delayed cerebral edema Risked factor Multivariate analysis

众所周知,脑出血后大部分患者的水肿期会在 1 周左右逐步消退,但是,有一部分患者在脑出血 2 周后脑水肿未见消退,甚至逐渐加重,临床上称之为迟发性脑水肿<sup>[1]</sup>。其出现往往是病情加重、神经功能恶化的重要影响因素,很大程度上决定着患者的

预后。由于迟发性脑水肿发生具体原因尚未明确,且发生较为隐匿,因此只有正确分析与之相关的危险因素、及时地采取临床干预,才能更好地降低患者死亡率,提高患者的生活质量。本研究回顾性分析本院 2012 年 7 月~2014 年 6 月 158 例非手术治疗的脑出血患者的临床资料,对迟发性脑水肿的临床危险因素进行分析,为临床治疗提供一定的理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院神经内科 2012 年 7 月~2014 年 6 月收治的 158 例脑出血患者,具体纳入标准如下:(1)患者在发病 24 h 内入院,并经颅脑 CT 检查确诊;(2)患者入院前未经任何治疗,总住院时间超过 2 周;(3)排除因颅内血管畸形或肿瘤、凝血功能障碍等继发性出血患者,以及合并严重心、肝、肾功能衰竭等其他严重疾病的患者。患者入院后分别于第 3、7 及 14 天复查颅脑 CT,依据检查将病人患者分为观察组和对照组,即迟发性脑水肿组和非迟发性脑水肿组,其中观察组 73 例,男 54 例,女 29 例,年龄(52~70 岁),平均年龄(61.2±8.3)岁;对照组 85 例,男 61 例,女 24 例,年龄(56~72 岁),平均年龄(63.7±7.1)岁。排除因颅内血管畸形或肿瘤、凝血功能障碍等继发性出血患者以及合并严重心、肝、肾功能等其他严重疾病患者。

1.2 观察指标

收集所有患者的年龄、性别、既往病史和血压水平,并于入院当天对所有患者完成美国国立卫生研究卒中量表(the national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分。常规实验室检查包括血糖、纤维蛋白原和基质金属蛋白酶 9(Matrix metalloproteinases 9,MMP-9)等指标。分析患者 CT 变现,根据多田公式计算脑出血量和脑水肿的体积。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,单因素分析采用 *t* 检验或卡方检验,多因素分析用 Logistic 回归分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响脑出血后发生迟发性脑水肿的相关危险因素

单因素分析表明,影响脑出血后迟发性脑水肿发生的相关危险因素分别是患者的年龄、高血压病史、吸烟史、NIHSS 评分、血糖、纤维蛋白原、MMP-9 和出血量等因素(表 1)。

2.2 影响脑出血后发生迟发性脑水肿的独立危险因素

将上述单因素分析具有统计学意义的危险指标再次进行多因素 Logistical 回归分析表明,纤维蛋白原,MMP-9,NIHSS 评分,血糖水平及出血量是脑出

血后发生迟发性脑水肿的独立危险因素(表 2)。

表 1 影响脑出血后发生迟发性脑水肿的相关危险因素比较

| 观察指标        | 观察组        | 对照组        | <i>P</i> |
|-------------|------------|------------|----------|
| 性别(例)       | 73         | 85         | >0.05    |
| 男           | 54         | 61         |          |
| 女           | 29         | 24         |          |
| 年龄(岁)       | 61.2±8.3   | 63.7±7.1   | <0.05    |
| 高血压病史(例)    | 67         | 78         | <0.05    |
| 心脏病史(例)     | 59         | 73         | >0.05    |
| 糖尿病史(例)     | 36         | 40         | >0.05    |
| 高脂血症史(例)    | 14         | 22         | >0.05    |
| 脑卒中病史(例)    | 7          | 9          | >0.05    |
| 饮酒史(例)      | 10         | 13         | >0.05    |
| 吸烟史(例)      | 25         | 29         | <0.05    |
| NIHSS 评分(分) | 12.16±2.31 | 11.82±3.46 | <0.05    |
| 血糖(mmol/L)  | 7.4±1.8    | 6.7±1.5    | <0.05    |
| 纤维蛋白原(g/L)  | 3.3±0.6    | 3.1±0.5    | <0.05    |
| MMP-9(mg/L) | 198±47     | 121±29     | <0.05    |
| 出血量         | 15.1±3.5   | 11.7±2.8   | <0.05    |

表 2 影响脑出血后发生迟发性脑水肿的多因素 Logistical 回归分析

| 自变量      | <i>B</i> | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i> | <i>P</i> |
|----------|----------|-----------|---------------|----------|
| 年龄       | 0.008    | 1.021     | 0.032±0.998   | 0.856    |
| 高血压病史    | 0.007    | 1.001     | 0.867±1.157   | 0.985    |
| 吸烟史      | 0.002    | 1.002     | 0.998±1.006   | 0.225    |
| NIHSS 评分 | 0.084    | 1.068     | 0.962±1.2300  | 0.018    |
| 血糖       | 0.044    | 1.035     | 1.007±1.085   | 0.021    |
| 纤维蛋白原    | 0.558    | 1.748     | 1.108±2.756   | 0.036    |
| MMP-9    | 1.128    | 5.137     | 1.027±1.259   | 0.003    |
| 出血量      | 0.781    | 2.014     | 1.000±1.002   | 0.028    |

3 讨论

脑出血是临床上的常见病,具有较高的致死率和致残率,除了脑出血后血肿直接破坏周边的脑细胞和本身的占位效应外,继发于血肿的脑水肿可加剧脑出血的占位性效应,加剧患者的脑循环和代谢障碍,加重患者的病情,特别是发病隐匿的迟发性脑水肿<sup>[2]</sup>。目前的研究表明脑出血后迟发性脑水肿可能与凝血纤溶系统亢进、周围组织的缺血-再灌注损伤、血脑屏障破坏、血肿释放毒性物质、不恰当的临床治疗等因素相关<sup>[3,4]</sup>。

黄园园等<sup>[3]</sup>研究也认为持续性的纤维蛋白原水平升高可作为临床上提示迟发性脑水肿发生的强效预警因子,能够帮助临床医生及早做出判断。过高的纤维蛋白原水平不仅影响红细胞可塑变形能力,加重红细胞破坏,而且使血液处于高凝状态,继发凝血与纤溶系统,引起迟发性脑水肿的发生。临床上

通过使用纤溶酶原激活剂溶解纤维蛋白性血栓,降解纤维蛋白原,能够有效地减轻迟发性脑水肿的带来的危害<sup>[5]</sup>。

MMP-9 是基质蛋白酶家族中与脑血管关系最为密切的成员之一,被激活后可降解脑血管基膜成分,增大血脑屏障的通透性,加重脑水肿的发生。多项动物实验模型也证实了 MMP-9 的高表达加剧血脑屏障破坏,促使脑水肿的发生;敲除小鼠的 MMP 或使用 MMP 抑制剂能够达到减轻脑水肿的目的<sup>[6,7]</sup>。顾双双等<sup>[8]</sup>研究表明 MMP-9 水平是脑出血后迟发性脑水肿形成的独立危险因素,入院时过高的 MMP-9 水平提示患者发生迟发性脑水肿的风险较高。

NIHSS 评分是临床上信度和效度较高的评价急性脑卒中患者神经功能缺损程度的量表。研究表明 NIHSS 水平能强烈预测脑卒中后 1 周及 3 个月的治疗效果,当评分 $\leq 3$  分时大部分患者发病 3 月后预后良好;而当评分 $\geq 15$  分时仅有极少数患者预后良好<sup>[9]</sup>。本研究表明,NIHSS 评分的高低亦是脑出血后迟发性脑水肿形成的独立危险因素,这一点与顾双双等的研究一致。

脑出血患者常合并应激性血糖升高,高血糖不仅加重患者的病情,而且不利于患者神经功能的恢复。血肿周围的脑组织血流量下降,引起出血周围组织缺血缺氧,乳酸大量堆积,可使脑水肿加重。大量的动物实验已经证明脑出血后高血糖可因能量代谢障碍而加重脑水肿<sup>[10]</sup>。本研究结果也证明了这一点。

脑出血后的血肿形成一定引起颅内占位效应,血肿越大,占位越明显,周围的脑水肿程度与继发性神经损伤也就越重。出血量每增加 10ml,迟发性脑水肿发生的可能性会以 2.254 的比率递增。此外,血红蛋白可诱导氮氧化合酶产生氧自由基,破坏血脑屏障,引起迟发性脑水肿<sup>[11]</sup>。

综上所述,脑出血后迟发性脑水肿的发生隐匿往往出现在患者病情缓解后,不易被临床医生及早发现,严重影响患者的预后。因此,只有高度重视纤维蛋白原,MMP-9,NIHSS 评分,血糖水平及出血量等易引发迟发性脑水肿的独立危险因素,积极、有效、正确的临床干预,才能提高脑出血患者的临床预后。

## 参 考 文 献

- [1] Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, et al. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging [J]. Stroke, 2011, 42(1): 73-80.
- [2] Xi GH, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage [J]. The Lancet Neurology, 2006, 5(1): 53-63.
- [3] 黄园园, 陈吉相, 王芳, 等. 脑出血后迟发性脑水肿与纤维蛋白原等相关因素的分析 [J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(6): 335-338, 375.
- [4] 陈娟, 赵爱英. 脑出血后迟发性脑水肿与甘露醇治疗的临床观察 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2009, 6(1): 39-41.
- [5] Grände PO, Romner B. Osmotherapy in brain edema: a questionable therapy [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2012, 24(4): 407-412.
- [6] Wu H, Zhang ZY, Li Y, et al. Time course of upregulation of inflammatory mediators in the hemorrhagic brain in rats: Correlation with brain edema [J]. Neurochem Int, 2010, 57(3): 248-253.
- [7] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sab n J, et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke [J]. Stroke, 2006, 37(6): 1399-1406.
- [8] 顾双双, 张均, 韩玲, 等. 脑出血后迟发性脑水肿与血浆基质金属蛋白酶 9 等相关因素的分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(6): 297-301.
- [9] Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20(7): 864-870.
- [10] 王小蓉, 张志, 李小刚. 实验性脑出血后高血糖致能量代谢障碍加重脑损伤的可能机制 [J]. 泸州医学院学报, 2012, 35(1): 87-89.
- [11] Ding R, Chen Y, Yang S, et al. Blood-brain barrier disruption induced by hemoglobin in vivo: Involvement of up-regulation of nitric oxide synthase and peroxynitrite formation [J]. Brain Res, 2014, 1571(1): 25-38.

(2015-10-09 收稿 2015-11-20 修回)

## • 投稿要求 •

## 《卒中与神经疾病》联系方式

地 址: 武汉市武昌区张之洞路 9 号教学楼 8 楼 803 室  
电 话: 027-88328261  
邮 箱: czhyshjb@163.com

邮 编: 430060  
传 真: 027-88328261  
网 址: <http://wdstroke.paperopen.com>