

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 贫血与预后的关系

惠辉 韩刚

【摘要】 目的 探讨贫血对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者神经功能的影响。**方法** 以2015年7月1日-2018年9月30日符合条件的aSAH患者为研究对象,前瞻性地记录一般临床资料,在术后第1、3、7 d抽空腹静脉血行血常规检查判断有无贫血;术后6个月应用扩展格拉斯哥预后评分(GOS-E)评价aSAH患者的神经功能预后情况。**结果** 136例患者中有57例(41.9%)患者出现贫血,79例(58.1%)患者无贫血。贫血患者预后不良发生率为75.4%(43例),显著高于无贫血患者(57.0%,45例)($\chi^2 = 4.949, P = 0.026$)。多因素logistic回归分析显示动脉瘤位置、WFNS分级、Fisher分级、再出血、脑血管痉挛和贫血是影响神经功能预后的独立因素。**结论** aSAH后贫血是导致aSAH患者神经功能不良的危险因素,未来需要进一步探讨aSAH患者输血阈值以及纠正贫血的方案。

【关键词】 蛛网膜下腔出血 贫血 预后

【中图分类号】 R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)06-0724-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.020

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是指颅内血管破裂后血液直接流入蛛网膜下腔所致的一种出血性脑血管病。SAH病因主要是动脉瘤,约占全部病例的85%左右^[1]。因此,动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是SAH最常见的类型。近年来,随着血管介入技术、诊断及围术期处理的改进,aSAH的病死率有所下降,但是存活者的残障率仍然较高^[2]。因此,如何改善aSAH患者的神经功能是医师和患者共同关注的问题。贫血是aSAH之后常见的一个并发症,有研究显示血红蛋白(Hemoglobin, Hb)下降是仅次于发热的并发症^[3]。贫血导致血液的携氧量减少,影响中枢神经系统的氧供,可能会对神经功能的恢复产生不良影响^[4-6]。此外,aSAH后较高的血红蛋白水平与预后改善相关^[7]。然而,有研究表明,输血并没有让aSAH患者获益^[6],甚至导致不良结局^[7]。这让我们不得不重新审视贫血与aSAH之间的关系。既往的研究结果多基于回顾性调查研究^[4-5]或者历史性队列研究^[6-7],本研究拟行一个前瞻性的随访研究,观察贫血对aSAH患者神经功能的影响,为进一步明确贫血与预后之间的关系提供一定的理论支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2015年7月1日-2018年9月30日符合条件的aSAH患者为研究对象。纳入标准:(1)经头颅CT和(或)MRI、脑脊液检查证实,符合SAH诊断标准^[1];(2)经CT血管造影和数字减影血管造影证实为单发动脉瘤破裂出血,并行介入或动脉瘤夹闭治疗;(3)患者发病至入院时间<24 h;(4)年龄18~75岁;(5)患者或家属同意参与本研究。排除标准:(1)入院前有贫血病史者;(2)住院不满7 d者;(3)既往有颅脑肿瘤、脑卒中、颅内感染等病史者;(4)合并严重的其他系统疾病如心肺功能不全、肝肾功能不全者;(5)妊娠期或哺乳期女性。共有136例患者符合条件纳入研究,其中男60例,女76例,年龄25~75岁,平均年龄(53.7±10.2)岁。本院伦理委员会批准本研究,研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料记录

在纳入研究后前瞻性地记录一般临床资料,主要包括性别、年龄、吸烟、高血压病、高脂血症、责任动脉瘤部位、动脉瘤直径、WFNS分级、Fisher分级、治疗方式、再出血和脑血管痉挛等。

1.2.2 贫血的判定和处理

术后第 1、3、7 d 抽空腹静脉血行血常规检查,记录血红蛋白水平,计算 3 次血红蛋白的平均值,如果该平均值 <100 g/L 则定义为贫血^[6,8]。根据美国神经重症协会对 aSAH 患者重症监测治疗的共识,当 aSAH 患者 Hb <70 g/L 或 aSAH 后存在脑血管痉挛或迟发性脑缺血的患者, Hb $70\sim 100$ g/L, 给予输注红细胞治疗^[3,9]。

1.2.3 神经功能预后评估

进行前瞻性随访,以电话随访为主,辅以门诊随访。术后 6 个月应用扩展格拉斯哥预后评分(extended Glasgow outcome scale, GOS-E)评价 aSAH 患者的神经功能预后情况。GOS-E 评分分为 5 个等级,级别越高提示神经功能越好。将 4~5 级定义为预后良好,1~3 级或术后 6 个月内死亡者定义为预后不良^[10]。

1.2.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0; 分类变量用绝对数(%)表示;应用单因素分析和多因素 logistic 回归分析贫血与神经功能预后之间的关系。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 贫血发生情况

136 例患者中有 57 例(41.9%)患者出现贫血,79 例(58.1%)患者无贫血。

2.2 神经功能恢复情况

136 例患者中有 48 例(35.3%)预后良好,88 例(64.7%)预后不良。其中贫血患者预后不良发生率为 75.4%(43 例),显著高于无贫血患者(57.0%, 45 例)($\chi^2 = 4.949, P = 0.026$)。

2.3 贫血对神经功能预后的影响

单因素分析显示年龄、吸烟、高血压病、动脉瘤位置、WFNS 分级、Fisher 分级、治疗方式、再出血、脑血管痉挛是影响神经功能预后的因素(表 1);将以上因素和贫血纳入多因素 logistic 回归分析,动脉瘤位置、WFNS 分级、Fisher 分级、再出血、脑血管痉挛和贫血是影响神经功能预后的独立因素(表 2)。

3 讨 论

既往的研究发现,某些患者于 SAH 后 3~4 d 出现贫血, Hb 平均下降 30 g/L; 血红蛋白低于 100 g/L 者约占 SAH 患者的 39%~57%^[3]。本研究中 aSAH 患者贫血的发生率为 41.9%,与前面的

研究结果^[3]相似。贫血发生的原因可能并非单一因素,主要包括急性期升高血压、扩容等因素导致的血液稀释、SAH 相关的红细胞生成减少及医源性失血等。另外,患者反复呕吐、长期卧床、营养不良等因素也容易造成或加重贫血^[3,11]。

本研究显示,有接近 2/3 的 aSAH 患者在发病后 6 个月显示有较严重的神经功能缺损。任青等^[12]研究显示 aSAH 患者预后不良的发生率为 59.3%,与本研究的结果相似。SAH 在发病 3 个月内病死率为 45%~49%,存活者中 50% 留有残疾^[1],也与本研究的结果基本一致。因此,重视神经功能的恢复对于改善生活质量具有重要意义,也是目前 aSAH 治疗的一个侧重点。

既往的研究表明,贫血是蛛网膜下腔出血后出血和死亡的独立危险因素^[4,6]。本研究经单因素分析和多因素 logistic 回归分析发现,在校正了传统的 SAH 预后的影响因素之后贫血仍是影响神经功能预后的独立因素,与前面的研究结果^[4,6]一致,而且本研究属于前瞻性设计的研究,有着严格的纳入和排除标准。脑组织的高代谢率需要大量持续的氧供。贫血所致的脑供氧量减少可导致大脑缺氧,进而引起神经功能障碍。对于 aSAH 患者,对贫血反应的正常代偿机制可能会减少,尤其是可能会增加脑缺氧的动脉痉挛。一些使用侵入性监测的研究表明,aSAH 后血红蛋白 <9 g/dL 与脑缺氧相关^[13],从而进一步加重脑缺血,是预后不良的因素之一^[14-15]。

贫血是一种可以通过积极治疗而改变的病理状态,本研究结果提示积极地改善贫血可能获益。然而,既往的研究结果显示 aSAH 患者贫血的治疗看起来比较复杂。既往研究显示,浓缩红细胞输血至少可以增加脑局部的氧合^[16],表明输注红细胞可能有益。但是,输血与不良预后^[7,17]和并发症如梗死、感染^[4,6]有关。另外,红细胞给药的有益效果尚未在临床层面得到一致证实^[6]。本研究结果也表明,输血对神经功能预后无显著影响。其中具体的原因并不完全清楚,考虑可能与下列因素有关:(1)是输血者本身病情较重,输血所获得的益处可能被较重的病情掩盖;(2)已经贫血的患者,其贫血程度可能已经超过了输血不能逆转的不良预后和死亡的临界阈值;(3)红细胞悬液具有潜在的不良反应。有研究表明,输血治疗应用于 SAH 患者可能促发并加重脑血管痉挛^[18],导致预后不良。原因与输注红细胞

表 1 影响 aSAH 患者神经功能预后的单因素分析[n(%)]

变量	例数	预后良好(48 例)	预后不良(88 例)	χ^2	<i>P</i>
性别				1.041	0.308
男	60	24(40.0)	36(60.0)		
女	76	24(31.6)	52(68.4)		
年龄				3.915	0.048
<60 岁	81	34(42.0)	47(58.0)		
≥60 岁	55	14(25.5)	41(74.5)		
吸烟				4.976	0.026
是	48	11(22.9)	37(77.1)		
否	88	37(42.0)	51(58.0)		
高血压病				4.394	0.036
是	66	17(25.8)	49(74.2)		
否	70	31(44.3)	39(55.7)		
高脂血症				2.576	0.109
是	49	13(26.5)	36(73.5)		
否	87	35(40.2)	52(59.8)		
动脉瘤位置				5.877	0.015
前循环	120	38(31.7)	82(68.3)		
后循环	16	10(62.5)	6(37.5)		
动脉瘤直径				1.772	0.412
0~5 mm	61	25(41.0)	36(59.0)		
6~15 mm	70	21(30.0)	49(70.0)		
≥16 mm	5	2(40.0)	3(60.0)		
WFNS 分级				5.587	0.018
I-III	103	42(40.8)	61(59.2)		
IV-V	33	6(18.2)	27(81.8)		
Fisher 分级				5.462	0.019
1~2	23	13(56.5)	10(43.5)		
3~4	113	35(31.0)	78(69.0)		
治疗方式				3.939	0.047
介入治疗	78	33(42.3)	45(57.7)		
夹闭术	58	15(25.9)	43(74.1)		
再出血				6.088	0.014
有	53	12(22.6)	41(77.4)		
无	83	36(43.4)	47(56.6)		
脑血管痉挛				5.001	0.025
是	77	21(27.3)	56(72.7)		
否	59	27(45.8)	32(54.2)		
输血				2.576	0.109
是	49	13(26.5)	36(73.5)		
否	87	35(40.2)	52(59.8)		

表 2 影响 aSAH 患者神经功能预后的多因素 logistic 回归分析

变量	<i>b</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
年龄(≥60 岁 vs <60 岁)	0.184	0.988	1.052[0.912~7.084]	0.474
吸烟(是 vs 否)	0.168	1.159	1.174[0.897~6.483]	0.201
高血压病(有 vs 无)	0.142	1.282	1.064[0.918~6.113]	0.175
动脉瘤位置(前循环 vs 后循环)	0.387	2.380	1.482[1.133~4.788]	0.025
WFNS 分级(IV-V 级 vs I-III 级)	0.160	3.411	1.477[1.356~5.122]	0.007
Fisher 分级(3~4 级 vs 1~2 级)	0.203	2.536	1.244[1.057~5.776]	0.019
治疗方式(夹闭术 vs 介入)	0.130	1.459	1.102[0.925~6.333]	0.118
再出血(有 vs 无)	0.276	3.881	1.558[1.322~5.714]	0.002
脑血管痉挛(有 vs 无)	0.244	1.976	1.118[1.059~6.278]	0.042
贫血(有 vs 无)	0.225	2.127	1.388[1.095~5.211]	0.035

悬液增加血液黏滞度、一氧化氮减弱对 SAH 后颅内动脉及微动脉痉挛的舒张作用、库存红细胞悬液的促炎性反应等因素有关^[3]。因此,虽然本研究证实了贫血与不良神经功能预后之间的关联,但仍然不知道如何更好地处理,包括纠正贫血的时机、需要输注红细胞的临界值等,未来的研究目标是确定 aSAH 后的输血阈值,这也是下一步要探讨的问题。另外,本研究的结果提示应用人重组促红细胞生成素(rhEPO)可能在 aSAH 后贫血的治疗中发挥作用。rhEPO 治疗可使网织红细胞、红细胞比容及 Hb 水平均升高,从而减少输注红细胞悬液的用量,而且动物实验已证实 EPO 具有神经保护功能^[19],还可以缓解脑血管痉挛^[20]。因此,促红细胞生成素有望成为治疗 aSAH 后贫血的另一重要方案,具体有待进一步研究。

总之,本研究证实 aSAH 后贫血是影响 aSAH 患者神经功能不良预后的危险因素,未来需要进一步探讨输血阈值以及纠正贫血的方案。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(3): 182-191.
- [2] Macdonald RL, Schweizer T. Spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 655-666.
- [3] 齐猛, 史继新. 蛛网膜下腔出血患者贫血的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9(1): 48-50.
- [4] Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, et al. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Crit Care Med, 2008, 36(7): 2070-2075.
- [5] Kramer AH, Zygun D, Bleck TP, et al. Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2009, 10(2): 157-165.
- [6] Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, et al. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(3): 530-534.
- [7] Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg K, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage[J]. Crit Care Med, 2007, 35(10): 2383-2389.
- [8] Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2010, 13(3): 313-320.
- [9] Tri S, Dhar R, Diringer MN. Factors associated with the development of anemia after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2010, 12(1): 4-9.
- [10] 郑匡, 田作富, 谭显西, 等. 早期治疗高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血的一年预后因素多中心研究[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7): 534-539.
- [11] 孟丽华. 蛛网膜下腔出血继发性贫血 38 例临床分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(9): 1349-1350.
- [12] 任青, 李静君, 银锐, 等. 促血管生成素对动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后关系[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(2): 105-109.
- [13] Oddo M, Milby A, Chen I, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1275-1281.
- [14] Diringer MN, Bleck TP, Claude H3, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference[J]. Neurocrit Care, 2011, 15(2): 211-240.
- [15] Rosenberg NF, Koht A, Naidech AM. Anemia and transfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2013, 25(1): 66-74.
- [16] English SW, Fergusson D, Chassé M, et al. Canadian critical care trials group. aneurysmal subarachnoid Hemorrhage-Red blood cell transfusion and outcome(Sahara): a pilot randomised controlled trial protocol[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): e012623.
- [17] Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, et al. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2013, 18(2): 209-215.
- [18] J SJ, Le Roux PD, Elliott JP, et al. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurg, 2004, 101(1): 1-7.
- [19] Zhang J, Zhu Y, Zhou D, et al. Recombinant human erythropoietin(rhEPO) alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Nrf2-ARE pathway[J]. Cytokine, 2010, 52(3): 252-257.
- [20] Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clinical article. J Neurosurg, 2009, 111(1): 171-180.

(2019-04-24 收稿)