

基于急重症脑卒中伴脑心综合征 近期死亡危险因素的风险评估模型分析

沈友进, 万婷玉, 王丹, 任庆华, 任志军, 李孟修, 王艳竹
(江门市人民医院神经内科, 广东 江门 529020)

【摘要】 目的 构建基于急重症脑卒中伴脑心综合征患者近期死亡危险因素的风险评估模型, 分析该模型对指导开展医疗干预的价值。方法 回顾性分析2012年1月至2017年1月江门市人民医院神经内科收治的127例急重症脑卒中伴脑心综合征患者院内救治资料。统计患者脑心综合征相关资料, 通过Cox回归分析明确患者6个月内死亡的独立危险因素, 构建风险评估模型, 通过受试者工作曲线(ROC)测评该模型对患者6个月内死亡的预测价值, 并获取最佳截断值。根据最佳截断值将患者划分为高风险组和低风险组, 对比两组患者的临床干预效果。**结果** 127例患者死亡31例; 高血清肌酸激酶(CK)、高肌酸激酶同工酶(CK-MB)、高乳酸脱氢酶(LDH)、高 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)是患者近期死亡的独立危险因素($OR=1.030, 1.301, 1.019, 1.035$; P 均 <0.05); 患者6个月内死亡的风险评估模型为风险评分 $=0.030 \times CK + 0.263 \times CK-MB + 0.019 \times LDH + 0.034 \times \alpha-HBDH$, 该模型对患者死亡的预测ROC曲线下面积为0.975, 风险评分的最佳截断值为25.582分, 其诊断敏感度为0.935, 特异度为0.958。评分 ≥ 25.582 分的患者6个月死亡率明显高于评分 <25.582 分患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 患者6个月内死亡的风险评估模型为风险评分 $=0.030 \times CK + 0.263 \times CK-MB + 0.019 \times LDH + 0.034 \times \alpha-HBDH$, 入院早期检测上述指标有助于预测患者预后, 并对患者开展针对性干预。

【关键词】 脑卒中; 脑心综合征; 近期预后; 危险因素; 风险评估模型

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)11-1489-04

Analysis of risk assessment models based on the short-term mortality risk factors of acute severe stroke patients with cerebral cardiac syndrome. SHEN You-jin, WAN Ting-yu, WANG Dan, REN Qing-hua, REN Zhi-jun, LI Meng-xiu, WANG Yan-zhu. Department of Neurology, the People's Hospital of Jiangmen City, Jiangmen 529020, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To construct the risk assessment model based on the short-term mortality risk factors in patients with acute severe stroke and cerebral cardiac syndrome, and analyze the value of this model in guiding medical intervention. **Methods** A total of 127 cases of patients with severe acute stroke and cerebral cardiac syndrome, who were treated in Department of Neurology of the People's Hospital of Jiangmen City from January 2012 to January 2017, were analyzed retrospectively. The data related with cerebral cardiac syndrome were observed, and the risk factors of short-term mortality were screened by Cox regression analysis. Then a risk assessment model for short-term mortality was constructed, and its value to predict short-term mortality and the optimal cut-off value were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). According to the optimal cut-off value, the patients were divided into the high-risk group and low risk group, and their effect of clinical intervention were compared. **Results** Among the 127 patients, 31 patients died. High serum creatine kinase (CK), high creatine kinase isoenzyme (CK-MB), high lactate dehydrogenase (LDH), high α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH) were independent risk factors of short-term mortality ($OR=1.030, 1.301, 1.019, 1.035$; all $P < 0.05$). The risk assessment model for mortality within 6 months was risk scores $=0.030 \times$

通讯作者: 沈友进。E-mail: shen_youjin@qq.com

- [4] 边美琪, 马根山. 急性冠脉综合征生物标志物的研究[J]. 现代医学, 2017, 45(1): 157-162.
- [5] Jain MK, Sangwung P, Hamik A. Regulation of an inflammatory disease: Kruppel-like factors and atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34 (3): 499-508.
- [6] Oliveira RT, Silva RM, Teo FH, et al. Detection of TCD4⁺ subsets in human carotid atheroma [J]. Cytokine, 2013, 62(1): 131-140.
- [7] Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells [J]. Circulation, 2009, 119(10): 1424-1432.
- [8] Smith E, Prasad KM, Butcher M, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Circulation, 2010, 121(15): 1746-1755.
- [9] Bobryshev YV, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Novel anti-inflammatory interleukin-35 as an emerging target for anti-atherosclerotic therapy [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(9): 1147-1151
- [10] Li X, Mai J, Virtue A, et al. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine—a new system of categorizing anti-inflammatory cytokines [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33628.
- [11] 黄瑛, 施莹, 林英忠, 等. 冠心病患者血浆白介素-35水平与左室射血分数相关性分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 3877-3880.
- [12] 胡瑞兰, 任俊, 张冬凤. 血浆IL-35水平评价冠心病及其与冠脉Gensini积分和LVEF的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24 (4): 408-410.

(收稿日期: 2017-10-10)

CK+0.263×CK-MB+0.019×LDH+0.034×α-HBDH. The area under ROC of this model for predicting short term mortality was 0.975, and the optimal cut-off value was 25.582, with a diagnostic sensitivity of 0.935 and a specificity of 0.958. The patients with risk scores ≥25.582 had more mortality compared to patients with risk scores <25.582, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk assessment model for mortality within 6 months is risk scores = 0.030×CK+0.263×CK-MB+0.019×LDH+0.034×α-HBDH. Early detection of these indicators on the early stage of admissions can help predict the prognosis of patients and provide targeted interventions for patients.

【Key words】 Stroke; Cerebral cardiac syndrome; Short-term prognosis; Risk factors; Risk assessment model

脑心综合征是急重症脑卒中治疗期间常见并发症^[1],可明显增加患者不良预后风险^[2]。积极处理原发疾病并控制心肌损伤是目前处理该并发症的主要方向,但临床实践表明即便采取可靠的处理方案,患者死亡率仍较高^[3]。探明影响患者预后的危险因素,开展靶向性干预,是改良现阶段对脑卒中伴脑心综合征患者治疗方案的可行方向,可能有助于改善患者预后。基于此,本研究探讨了急重症脑卒中伴脑心综合征患者近期死亡的危险因素,并拟构建风险评估模型以指导开展对患者的分级干预,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2012年1月至2017年1月于江门市人民医院神经内科接受治疗的127例脑卒中伴脑心综合征患者的临床资料。127例患者中男性84例,女性43例;年龄42~80岁,平均(58.71±8.53)岁;发病至就诊时间1~22 h,平均(8.54±1.71) h;脑出血54例,脑梗死62例,蛛网膜下腔出血11例。脑出血患者中丘脑出血18例,脑干出血5例,小脑出血3例,基底节区出血(不包括丘脑)21例,脑叶出血7例。脑梗死患者中,基底节区梗死4例,大面积脑梗死41例,脑干及小脑梗死17例。

1.2 纳入标准 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]中脑卒中诊断标准;发病后24 h内入院;入院后72 h内美国国立卫生研究院卒中量表得分≥6分,昏迷评定量表评分<10分;重症监护病房治疗时间>48 h;经超声心动图、十二导联心电图、心肌酶谱检测等方案,确诊出现脑心综合征;病历资料完整。

1.3 排除标准 颅内肿瘤及其他系统肿瘤患者;冠心病、心律失常等明确的既往心脏病史;合并其他可能导致心肌酶谱异常的疾病,包括肺栓塞、肾损害等;近期感染患者;严重电解质紊乱者。

1.4 脑心综合征诊断标准^[5] 符合如下任一项者诊断为脑心综合征:(1)脑卒中后血清肌酸激酶(creatin kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)、B型钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)升高且超出正常值,其中CK-MB>25 U/L、CK>195 U/L、BNP≥1 800 ng/L、cTnT≥0.05 μg/L为超出正常值标准;(2)心电图异常;(3)超声心动图检测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50%或室壁运动异常;(4)心室舒张功能障碍。

1.5 治疗方案 所有患者均积极治疗原发病,并开展对症治疗。心力衰竭患者积极利尿、扩血管、强心;心电图改变者积极扩张冠状动脉、控制心律失常、

营养心肌;高血压者积极脱水、保护心肾功能等。

1.6 观察指标与检测方法 (1)统计患者入院8 h内首次测量的动脉血乳酸(lactic acid, Lac),静脉血清CK、CK-MB、cTnT、BNP、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、α-羟基丁酸脱氢酶(α-hydroxybutyrate dehydrogenase, α-HBDH)水平。其中乳酸水平采用丹麦雷度ABL800FLEX血气分析仪检测;心肌酶谱试剂盒由上海复星长征提供,cTnT、BNP检测试剂盒由瑞士罗氏提供,检测仪器为瑞士罗氏CoBAS、EMIRA型全自动血液生化分析仪。(2)统计脑心综合征表现及持续时间。其中主要包括心电图ST段改变、T波改变、心力衰竭、心律失常,同时统计LVEF水平。(3)患者近期死亡情况。设定研究时间6个月,起始事件为脑卒中发病,终点事件为因脑卒中死亡。

1.7 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素分析采用独立样本 t 及 t' 检验。近期死亡的独立影响因素采用Cox回归分析检测,计量资料均按连续变量赋值,脑心综合征症状表现均按出现为1,未出现为0赋值,因变量按死亡为1,存活或删失为0赋值。累积生存时间的对比采用Kaphan-Meier分析,风险评估模型对近期死亡的预测价值采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)测评。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者预后情况 127例患者死亡31例,其累积生存曲线见图1。死因:心功能衰竭12例(38.71%),心律失常10例(32.26%),脑疝7例(5.51%),多器官功能衰竭2例(6.45%)。

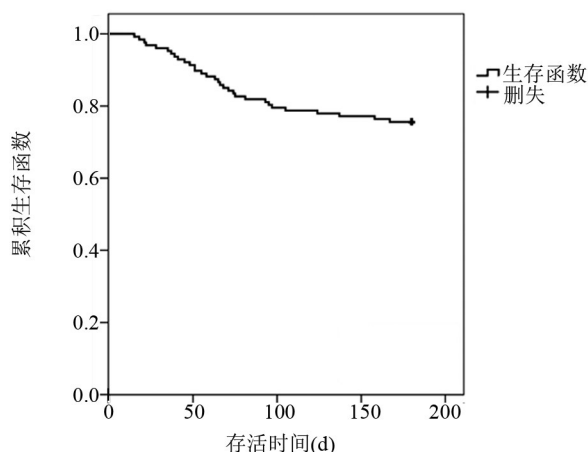


图1 患者累积生存函数

2.2 存活组与死亡组患者临床资料比较 两组患者的性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。存活组患者的Lac、CK、CK-MB、AST、LDH、 α -HBDH、BNP、cTnT均明显低于死亡组,LVEF明显

高于死亡组,ST段改变、T波改变、心力衰竭、心律失常发生率均明显低于死亡组,脑心综合征持续时间明显短于死亡组,上述各项指标比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 存活组与死亡组患者临床资料比较

指标	存活组(n=96)	死亡组(n=31)	t/ χ^2 值	P值
男/女(例)	65/31	19/12	0.431	0.511
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59.17 \pm 9.42	57.29 \pm 10.17	0.947	0.345
Lac (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.58 \pm 0.85	10.90 \pm 0.96	12.816	0.000
CK (U/L, $\bar{x}\pm s$)	226.75 \pm 54.16	345.44 \pm 54.30	10.602	0.000
CK-MB (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	22.87 \pm 8.99	41.28 \pm 16.37	5.977 ^a	0.000
AST (U/L, $\bar{x}\pm s$)	37.40 \pm 16.15	62.41 \pm 17.3	7.361	0.000
LDH (U/L, $\bar{x}\pm s$)	179.59 \pm 51.85	289.22 \pm 65.62	9.568	0.000
α -HBDH (U/L, $\bar{x}\pm s$)	113.57 \pm 33.14	148.47 \pm 45.31	3.959 ^a	0.000
BNP (ng/L, $\bar{x}\pm s$)	1266.55 \pm 396.38	1858.835 \pm 450.50	6.993	0.000
cTnT (μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.73 \pm 0.49	2.91 \pm 0.70	8.728 ^a	0.000
LVEF (%, $\bar{x}\pm s$)	61.27 \pm 8.39	55.96 \pm 7.22	3.168	0.002
ST段改变[例(%)]	51 (53.13)	26 (83.87)	9.280	0.002
T波改变[例(%)]	47 (48.96)	22 (70.97)	4.575	0.032
心力衰竭[例(%)]	50 (52.08)	25 (80.65)	7.906	0.005
心律失常[例(%)]	52 (54.17)	24 (77.42)	5.272	0.022
脑心综合征持续时间(d, $\bar{x}\pm s$)	8.68 \pm 3.17	10.29 \pm 3.08	2.061	0.044

注:^a方差不齐,采用t'检验。

2.3 患者6个月内死亡独立危险因素分析 按连续变量纳入Lac、CK、CK-MB、AST、LDH、 α -HBDH、BNP、cTnT、LVEF,按二分类变量纳入ST段改变、T波改变、心力衰竭、心律失常为自变量,以6个月内死亡情况为因变量,经Cox回归分析,结果显示高CK、高CK-MB、高LDH、高 α -HBDH是患者近期死亡的独立危险因素(OR=1.030, 1.301, 1.019, 1.035; P 均<0.05),见表2。

表2 患者6个月内死亡独立危险因素分析

指标	B	S.E	Wald	P值	OR	95%CI
CK	0.030	0.008	15.679	0.000	1.030	1.015~1.046
CK-MB	0.263	0.056	21.863	0.000	1.301	1.165~1.453
LDH	0.019	0.007	7.678	0.006	1.019	1.005~1.033
α -HBDH	0.034	0.009	14.981	0.000	1.035	1.017~1.053

2.4 患者6个月内死亡的风险回归模型及ROC曲线分析 参考Cox回归分析结果,构建风险评估模型如下:风险评分=0.030 \times CK+0.263 \times CK-MB+0.019 \times LDH+0.034 \times α -HBDH。按此模型结果对127例患者赋分,得分对6个月内死亡的预测ROC曲线见图2,该曲线下面积0.975(标准误=0.016, $P<0.001$, 95%CI=0.943~1.000)。参考该曲线,风险评分的最佳截断值为25.582分,其诊断敏感度、特异度、约登指数分别为0.935、0.958、0.893。

2.5 高风险组与低风险组治疗结果比较 将风险评分 \geq 25.582分患者纳为高风险组,将风险评分<25.582分患者纳为低风险组。两组比较结果显示,高风险组6个月内累积存活率明显低于低风险组,差异

有统计学意义(Log Rank $\chi^2=159.904, P=0.000$),见图3。

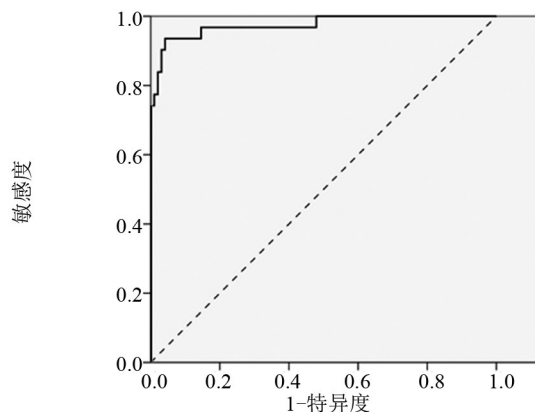


图2 风险评估模型对6个月内死亡的预测ROC曲线

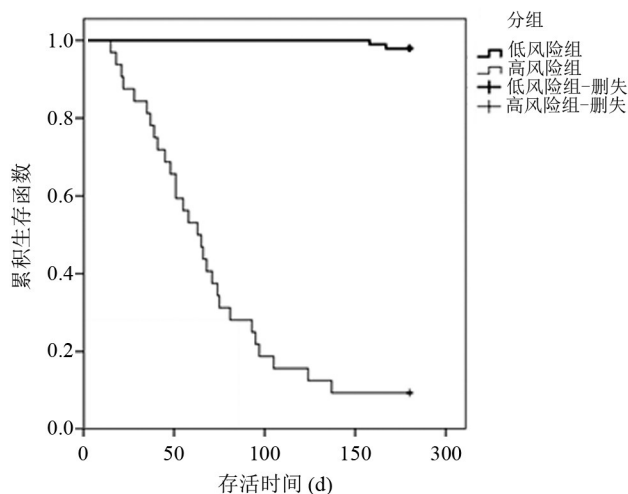


图3 高风险组与低风险组累积生存函数

3 讨论

急重症脑卒中伴脑心综合征患者预后较差。本研究患者均接受规范性的治疗,6个月内死亡率为24.41%。齐洁等^[6]报道的28 d死亡率为18.67%~27.62%; Kilbourn等^[7]报道的院内死亡率为36.4%; Redfors等^[8]认为Takotsubo综合征(一种单纯脑心综合征)的死亡率与心肌梗死接近。这提示目前规范性治疗方案仍难以使所有患者获益,本研究拟探讨影响患者预后的危险因素,有助于早期确定死亡高危患者,并开展根据正对性的靶向治疗。本研究确定的6个月内死亡风险评估模型为:风险评分=0.030×CK+0.263×CK-MB+0.019×LDH+0.034×α-HBDH。该模型所纳入的指标均为心肌酶谱相关指标,能够反映心肌损伤^[9],说明入院早期心肌损伤情况与患者近期死亡风险直接相关。王瑞等^[10]则证实入院早期心肌酶谱指标可直接预测脑卒中患者预后。这提示对所有脑卒中入院患者,均需要在早期积极关注心肌酶谱变化情况。脑卒中导致多种心肌酶水平上升是普遍现象,机制包括:脑卒中导致下丘脑损伤,影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使儿茶酚胺水平上升,促小血管,尤其是冠状动脉收缩,诱发心肌缺氧损伤;脑卒中还可影响全身凝血功能,使小动脉血供下降,诱发心肌缺氧损伤;机体的过度应激亦可加剧心肌细胞损伤^[11-13]。故有必要探讨心肌酶水平对患者预后的预测界值,本研究进一步利用ROC曲线探讨该风险评估模型的最佳截断值,结果指出风险评分≥25.582分患者6个月内死亡风险明显提升,该界值对预测患者死亡的敏感度为0.935,特异度为0.958。这提示在入院早期,需要积极控制心肌酶谱,使风险评分低于25.582分,这为靶向提升急重症脑卒中伴脑心综合征患者近期预后提供了参考。Gu等^[14]指出调控HIF-1α有助于控制心肌损伤,并改善患者预后,与本研究结论有一致之处。

本研究同时发现多项可能对患者预后有影响,但被排除于风险评估模型的指标,如Lac、AST、BNP、cTnT、LVEF水平等,也与心肌损伤情况有直接相关性,但其对患者死亡的影响可能被心肌酶谱指标所掩盖,因此被Cox回归模型所剔除,不过结论仍提示入院早期需关注患者心肌损伤状况,并积极开展对症治疗,这与脑卒中相关治疗指南^[15]结论相符。

综上所述,本研究重点探讨了脑心综合征相关指标对急重症脑卒中伴脑心综合征患者近期死亡风险的预测作用,证实心肌酶谱指标可直接反映患

者死亡风险,风险评估模型为风险评分=0.030×CK+0.263×CK-MB+0.019×LDH+0.034×α-HBDH,最佳截断值为25.582分。脑卒中患者入院早期关注上述指标,并积极控制风险评分,可能有助改善患者预后。但本研究属于回归性研究,且纳入患者较少,因此结论可能存在偏倚,尚待后续研究补充及完善。

参考文献

- [1] 宋元茂,李江鸿,庞劲宏,等.脑外伤患者心肌酶谱改变及其临床意义[J].中华创伤杂志,2013,29(5):454-455.
- [2] Manea MM, Comsa M, Minca A, et al. Brain-heart axis—review article [J]. J Med Life, 2015, 8(3): 266-271.
- [3] 袁鹏,王海云,刘贤秀.急性脑卒中并发脑心综合征80例临床分析[J].山东医药,2013,53(22):76-77.
- [4] 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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[S].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [5] 李洋阳,郎野,孟然.急性脑梗死脑心综合征发生的时间规律及其持续时间与临床预后的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(10):1061-1065.
- [6] 齐洁,高红梅,龙涛,等.急性脑梗死合并脑心综合征患者血糖水平对预后的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(7):646-647.
- [7] Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, et al. Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a prospective cohort study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 128: 4-9.
- [8] Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—A report from the SWEDEHEART registry [J]. Int J Cardiol, 2015, 185: 282-289.
- [9] 宋元茂,李江鸿,庞劲宏,等.脑外伤患者心肌酶谱改变及其临床意义[J].中华创伤杂志,2013,29(5):454-455.
- [10] 王瑞,张琳静,李智勇,等.心肌酶变化对急性脑卒中患者预后的影响[J].西北国防医学杂志,2014,35(6):504-506.
- [11] Cojocaru IM, Cojocaru M, Şapira V, et al. Troponin T changes in acute ischemic stroke [J]. Rom J Intern Med, 2014, 52(2): 97-101.
- [12] Mazzeo AT, Micalizzi A, Mascia L, et al. Brain-heart crosstalk: the many faces of stress-related cardiomyopathy syndromes in anaesthesia and intensive care [J]. Br J Anaesth, 2014, 112(5): 803-815.
- [13] 刘斌,骆健明.神经源性心脏损害的发病机制和防治策略[J].中华神经医学杂志,2013,12(9):970-972.
- [14] Gu J, Fan Y, Liu X, et al. SENP1 protects against myocardial ischaemia/ reperfusion injury via a HIF1α-dependent pathway [J]. Cardiovasc Res, 2014, 104(1): 83-92.
- [15] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46(10): 3020-3035.

(收稿日期:2017-09-20)