

本文引用格式:关闪闪,汪步玲,郭云云,等.急性脑出血患者短期预后的危险因素分析[J].安徽医学,2023,44(6):670-673.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.010

急性脑出血患者短期预后的危险因素分析

关闪闪 汪步玲 郭云云 刘雪云 张骏 韩永升 王训

[摘要] 目的 探究急性脑出血(ICH)患者短期(90 d)预后情况及其相关危险因素。方法 回顾性分析2021年9月至2022年12月安徽医科大学第二附属医院收治的55例发病24 h内的急性ICH患者全部临床资料,在患者出院90 d后,通过电话随访行改良Rankin量表(mRS)评估其预后,并据此将患者分为预后良好组(mRS<2分)与预后不良组(mRS≥2分),比较两组临床资料差异,采用多因素logistic回归分析影响急性ICH患者预后的危险因素。结果 预后良好组23例,预后不良组32例,两组在24 h内CD3⁺T和CD4⁺T细胞、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、肺部感染、入院时出血量、舒张压及高胆固醇血症方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,24 h内低CD4⁺T细胞值($OR=0.980, 95\%CI: 0.961\sim 1.000$)、高NLR($OR=1.394, 95\%CI: 1.063\sim 1.827$)、入院时出血量大($OR=1.164, 95\%CI: 1.032\sim 1.313$)及舒张压高($OR=1.104, 95\%CI: 1.028\sim 1.186$)均是急性ICH患者预后的独立危险因素(P 均 <0.05)。结论 24 h内CD4⁺T细胞、NLR、入院时出血量及舒张压是急性ICH患者预后的预测指标。

[关键词] 脑出血;脾脏体积;T淋巴细胞;NLR;炎症反应;预后

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.010

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是一种危及生命的卒中类型,具有高发病率、高致残率及高死亡率等特点^[1]。脑出血后不仅会产生占位效应和脑细胞结构的物理破坏,还会伴随着出血成分及脑源性损伤信号的释放,触发凝血和补体系统对脑内炎症的激活,从而导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的破坏、水肿的形成和神经损伤^[2]。越来越多的证据^[3-4]表明,外周器官和组织(如脾脏、骨髓和血液)也对卒中后的全身免疫功能有影响。脾脏介导的炎症反应在缺血性卒中中起关键作用,切除脾脏后,不仅可以减轻卒中造成的神经损伤,还可以抑制对缺血性损伤的免疫反应,避免缺血性脑损伤进一步加重^[5-6]。虽然出血性卒中后的外周免疫失调可能在脑损伤的发病机制和预后中起重要作用,但这种脑-免疫系统交叉信号的细节仍然不够清楚。本研究旨在探究影响急性ICH患者预后的危险因素,为ICH预后的判断和早期临床干预提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年9月至2022年12月发病24 h内入住安徽医科大学第二附属医院神经内科的55例ICH患者临床资料。纳入标准:①符合

《中国脑出血诊治指南2019》^[7]中的急性ICH诊断标准;②经头颅CT/MRI检查确诊;③发病时间24 h内;④发病年龄大于18岁。排除标准:①非血管病变所致的ICH;②ICH的部位仅局限于脑室部位;③因脑血管动静脉畸形或动脉瘤所致的ICH;④肝脏、脾脏和心脏严重脏器损伤;⑤伴有免疫系统和血液系统疾病的患者;⑥长期口服激素及免疫抑制剂。

1.2 方法 收集患者一般资料,包括性别、年龄、收缩压及舒张压等基本信息,脑卒中、冠心病、高血压、糖尿病、吸烟和饮酒等既往史,ICH患者入院完善血常规检查并记录中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、全血T细胞亚群水平、脾脏体积,所有ICH患者入院行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)、改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)及格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分,并记录有无肺部感染、消化道出血等并发症,所有ICH患者入院时行头颅CT检查,根据多田公式^[8]计算出血量。

1.2.1 脾脏体积测量 使用超声台机(Mindray, UMT-500)测量患者发病24 h内、第3天和第5天脾脏体积,具体步骤:采用右侧卧位扫查,探头置于腋前线至腋后线间的9~11肋间逐一扫查,通过脾门处显示脾静脉的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81774425)

作者单位:230601 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院神经内科(关闪闪,汪步玲,郭云云,刘雪云,张骏,王训)

230001 安徽合肥 安徽中医药大学神经病学研究所(王训,韩永升)

肋间斜切面,并侧动探头以获得脾最大长径(a)及厚径(b),然后转动探头垂直于肋间隙测量最大宽径(c)。根据算式 $V=a*b*c*\pi/6^{[9]}$,计算脾脏体积。

1.2.2 T淋巴细胞检测 采用流式细胞仪(深圳迈瑞, BriCyteE6, 荧光激发光波长为 488 nm 和 638 nm)检测患者入院 24 h 内和第 5 天全血 T 细胞亚群(CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T)水平。其检测方法为四色免疫表型分析,四色淋巴细胞亚群免疫表型配上含有已知数量的荧光标准颗粒管可以准确计算血液中淋巴细胞亚群的绝对值。

1.2.3 预后评估 患者出院后 90 d,通过电话随访并行脑卒中 mRS 评估预后情况,根据 mRS 评分^[10]将其分为预后良好组(mRS<2 分)与预后不良组(mRS≥2 分)。mRS 量表由 2 位训练有素的神经内科医师进行评估。如结果不同,则主治医师以上职位的神经内科医师重新评估。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的用 $M(P_{25}, P_{75})$,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析患者预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 出院后 90 d,通过电话随访,预后良好组 23 例,预后不良组 32 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表1 两组一般资料比较

指标	预后良好组 (n=23)	预后不良组 (n=32)	χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	11(47.82)	22(68.75)	2.441	0.118
年龄(岁)	60.52±12.41	59.94±13.47	-0.026	0.980
吸烟[例(%)]	9(39.13)	17(53.13)	1.051	0.305
饮酒[例(%)]	10(43.48)	15(46.88)	0.062	0.803
高血压史[例(%)]	11(47.83)	21(65.63)	1.742	0.187
糖尿病史[例(%)]	4(17.39)	2(6.25)	1.709	0.191
心脏病史[例(%)]	0(0.00)	2(6.25)	1.492	0.222

2.2 急性 ICH 患者预后的单因素分析 两组在 24 h 内 CD3⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞、NLR、肺部感染、入院时出血量、舒张压及高胆固醇血症比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 急性 ICH 患者预后的多因素回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量作为自变量(赋值:有感染=1,无感染=0;24 h 内 CD3⁺T 细胞、24 h 内 CD4⁺T 细胞、NLR、入院时出血量、舒张压、高胆固醇血

症均为连续变量,以原始数据录入),以预后是否良好为因变量(预后不良组=1,预后良好组=0)引入二分类变量多因素 logistic 回归模型,结果显示,24 h 内低 CD4⁺T 细胞、高 NLR、入院时出血量大及舒张压高均是急性 ICH 预后的独立危险因素。见表 3。

3 讨论

脾脏作为外周免疫细胞的最大储存器,脾脏活化与神经炎性反应、免疫系统紊乱、感染风险增加及神经功能缺损程度加重均有相关性^[11]。在缺血性卒中发病期间,脾脏体积收缩,动员外周免疫细胞从储库中释放并渗入中枢神经系统,它可能参与脑损伤的过程或影响卒中后的功能恢复^[12]。缺血性卒中后的脾脏体积收缩也显著改变了外周免疫系统中促炎和抗炎介质的平衡^[13]。卒中后的免疫紊乱包括全身炎症反应上调和卒中后感染相关的免疫抑制^[14]。卒中后免疫抑制通常以淋巴细胞减少为特征,与卒中后感染易感性增加密切相关^[15]。相对于缺血性卒中而言,脾脏介导的炎症反应在 ICH 中研究较少。

本研究结果显示,预后不良组的 NLR、肺部感染、入院时出血量、舒张压及高胆固醇血症均明显高于预后良好组,而 24 h 内 CD3⁺T 细胞和 24 h 内 CD4⁺T 细胞均明显低于预后良好组(P 均 <0.05)。进一步控制混杂因素,回归分析显示,低 24 h 内 CD4⁺T 细胞值、高 NLR、入院时出血量大及高舒张压均是急性 ICH 预后的独立危险因素。

本研究结果显示,24 h 内低 CD4⁺T 细胞值是 ICH 预后的独立危险因素,与陈飞林等^[16]研究结果一致,通过观察急性 ICH 患者早期外周血和脑脊液中 T 细胞亚群分布以及 CD4⁺T 细胞中 Th1/Th2 细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-10)的变化情况,提示 T 细胞亚群的变化可能与 ICH 的发生、发展、神经功能缺损及预后密切相关。Illanes 等^[17]使用不同出血量(10、30、50 mL)的 ICH 小鼠模型来观察自体血小鼠模型中 ICH 后免疫细胞组成、细胞因子谱和感染的变化情况,结果表明出血量最大的 ICH 模型中白细胞和淋巴细胞明显减少。同时,无论 ICH 出血量如何,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞、辅助 T 淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞均显著减少。限制 T 细胞进入大脑的相关实验和研究^[18]表明,在 ICH 损伤的急性期,T 淋巴细胞是有害的,并与神经炎性反应、血脑屏障的破坏和脑水肿进展相关,提示 T 细胞亚群功能缺陷似乎与感染易感性增加、神经功能缺损程度加重和患者不良预后相关。

目前,ICH 疾病进展和临床预后预测生物标志物的缺乏,是 ICH 研究过程中的一大难题。尽管各种临

表2 急性ICH患者预后的单因素分析

指标	预后良好组(n=23)	预后不良组(n=32)	t/Z/ χ^2 值	P值
收缩压(mmHg)	164.00±24.59	172.28±27.77	-1.143	0.258
舒张压(mmHg)	90.00(2.00,15.00)	102.50(90.25,108.25)	-2.828	0.007
血糖(mmol/L)	6.21(5.22,7.33)	6.20(5.72,7.50)	-0.206	0.837
脾脏体积(cm ³)				
入院24h内	118.47(99.23,155.36)	117.42(101.58,142.70)	-0.119	0.905
入院第3天	111.02(92.18,145.37)	108.42(91.36,133.37)	-0.427	0.670
入院第5天	124.78(108.57,178.07)	126.89(110.11,161.52)	0.085	0.932
CD3 ⁺ T细胞($\times 10^6$ /mL)				
入院24h内	0.60±0.26	0.45±0.21	2.321	0.024
入院第5天	0.70±0.31	0.59±0.26	1.487	0.362
CD4 ⁺ T细胞($\times 10^6$ /mL)				
入院24h内	0.40±0.17	0.29±0.15	2.521	0.015
入院第5天	0.43(0.30,0.61)	0.39(0.22,0.55)	-1.331	0.183
CD8 ⁺ T细胞($\times 10^6$ /mL)				
入院24h内	0.16(0.11,0.25)	0.13(0.10,0.20)	-1.203	0.229
入院第5天	0.17(0.13,0.29)	0.19(0.12,0.25)	-1.331	0.739
NLR	3.65(2.34,4.95)	6.69(3.66,9.18)	-2.687	0.007
肺部感染[例(%)]	2(8.70)	16(50.00)	10.369	0.001
入院时出血量(mL)	8.00(2.00,15.00)	13.00(10.00,22.00)	-3.085	0.002
凝血酶原时间(s)	10.70(9.80,11.00)	10.30(9.73,10.80)	-1.197	0.231
活化部分凝血酶原(s)	26.64(24.60,30.00)	26.35(25.05,28.80)	-0.111	0.912
纤维蛋白原(g/L)	2.81(2.36,3.33)	2.60(2.09,3.01)	-1.033	0.302
高胆固醇血症(mmol/L)	5.35(4.99,6.07)	4.85(3.92,5.55)	-2.082	0.037
三酰甘油(mmol/L)	1.41(1.02,2.00)	1.07(0.75,2.06)	-1.118	0.264

注:NLR为中性粒细胞与淋巴细胞的比值。

表3 急性ICH患者预后的多因素回归分析

变量	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
24h内CD3 ⁺ T细胞	0.013	0.007	3.500	1.014	0.999~1.028	0.061
24h内CD4 ⁺ T细胞	-0.020	0.010	3.917	0.980	0.961~1.000	0.048
肺部感染	1.178	1.042	1.278	3.248	0.421~25.043	0.258
NLR	0.332	0.138	5.778	1.394	1.063~1.827	0.016
入院时出血量	0.152	0.062	6.074	1.164	1.032~1.313	0.014
高胆固醇血症	-0.783	0.414	3.589	0.457	0.203~1.027	0.058
舒张压	0.099	0.036	7.418	1.104	1.028~1.186	0.006
常数项	-9.435	4.665	4.091	0.000	-	0.043

注:NLR为中性粒细胞与淋巴细胞的比值。

床生物标志物已被广泛探索^[19],但只有少数应用于临床实践。因此,继续寻找更实用的生物标志物可能有助于反映疾病进展并预测ICH的预后。NLR作为一种容易获得的生物标志物,可以根据全血中中性粒细胞和淋巴细胞的数量计算NLR值。NLR可以预测缺血性卒中、恶性肿瘤和传染病患者的临床预后^[20]。本研究发现高NLR是ICH患者预后的独立危险因素,与相

关研究^[21]结果一致,NLR值越高,血肿体积越大,血肿周围水肿进展越严重,神经功能缺损程度越重,预后越差,提示NLR的使用可以更好地帮助临床医生预测患者的神经功能缺损程度及预后。

本研究中,入院时出血量大是ICH预后的独立危险因素,与Ironsides等^[22]研究结果一致,出血量是ICH患者临床预后的重要预测因素。既往研究^[23]表明,出

血量越大,神经功能缺损程度越重,预后也会越差。提示出血量是 ICH 预后评估的关键组成部分。

此外,本研究结果显示,高舒张压是 ICH 预后的独立危险因素,与宋新杰等^[24]研究结果一致,入院舒张压水平是 ICH 患者院内死亡和 3 个月预后不良的独立危险因素。提示舒张压对 ICH 患者预后的影响具有重要作用。

综上所述,24 h 内 CD4⁺T 细胞、NLR、入院时出血量及舒张压是急性 ICH 患者功能预后的独立预测指标。本研究期望为预测 ICH 预后及早期临床干预提供一定参考价值。

参考文献

[1] AL-KAWAZ MN, HANLEY DF, ZIAI W. Advances in therapeutic approaches for spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020,17(4):1757-1767.

[2] 张静. 脑出血对免疫系统的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2017.

[3] STERNAK M, GLASNOVIC A, JOSIC P, et al. The effects of splenectomy in murine models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):233.

[4] MARCET P, SANTOS N, BORLONGAN C V. When friend turns foe: central and peripheral neuroinflammation in central nervous system injury[J]. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017,4: 82-92.

[5] VAHIDY F S, PARSHA K N, RAHBAR M H, et al. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6): 1012-1021.

[6] YU H, CAI Y, ZHONG A, et al. The "dialogue" between central and peripheral immunity after ischemic stroke: focus on spleen[J]. *Front Immunol*, 2021,12: 792522.

[7] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019,52(12): 994-1005.

[8] GAO Y, FU X, YU L, et al. DNA hypomethylation of DOCK1 leading to high expression correlates with neurologic deterioration and poor function outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021,2021:1186458.

[9] 陈永海, 吕云福, 郑进方. 脾体积测量方法的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021,37(7):1733-1736.

[10] LOCZI L, ORBAN-KALMANDI R, ÁROKSZALLASI T, et al. Thrombin generation as a predictor of outcomes in patients with non-traumatic intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2022,13:912664.

[11] RASOULI J, LEKHRAJ R, OZBALIK M, et al. Brain-spleen inflammatory coupling: a literature review[J]. *Einstein J Biol Med*, 2011,27(2):74-77.

[12] PENNYPACKER K R. Targeting the peripheral inflammatory response to stroke: role of the spleen[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(6):635-637.

[13] BREA D, AGULLA J, RODRIGUEZ-YANEZ M, et al. Regulatory T cells modulate inflammation and reduce infarct volume in experimental brain ischaemia[J]. *Cell Mol Med*, 2014, 18(8):1571-1579.

[14] VOGELGESANG A, BECKER KJ, DRESSEL A. Immunological consequences of ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014,129(1):1-12.

[15] XU K, LEE J Y, KANEKO Y, et al. Human stem cells transplanted into the rat stroke brain migrate to the spleen via lymphatic and inflammation pathways[J]. *Haematologica*, 2019,104(5):1062-1073.

[16] 陈飞林. 急性脑出血患者早期 Th1/Th2 类细胞因子水平与预后的关系[D]. 湖南:南华大学, 2015.

[17] ILLANES S, LIESZ A, SUN L, et al. Hematoma size as major modulator of the cellular immune system after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 490(3): 170-174.

[18] HARRIS N M, ROY-O'REILLY M, RITZEL R M, et al. Depletion of CD4 T cells provides therapeutic benefits in aged mice after ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2020, 326: 113202.

[19] LATTANZI S, DI NAPOLI M, RICCI S, et al. Matrix metalloproteinases in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neurotherapeutics*, 2020,17(2):484-496.

[20] ZAHOREC R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.

[21] LI L, ZHANG H, FENG G L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts in-hospital mortality in intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(8):106611.

[22] IRONSIDE N, CHEN C J, DREYER V, et al. Location-specific differences in hematoma volume predict outcomes in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(1):90-102.

[23] LOPRESTI M A, BRUCE S S, CAMACGO E, et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2014,345(1-2):3-7.

[24] 宋新杰, 姜睿璇, 张怡君, 等. 脑出血急性期不同血压参数与预后的关系[J]. *中国卒中杂志*, 2022,17(7):769-773.

(2022-11-12 收稿)
(本文编校:刘菲,胡欣)