

贫血对急性缺血性卒中预后的影响

■ 张晓丹¹, 尤小凡², 田玉金¹, 田芳¹, 骆成¹

【摘要】

目的 探讨贫血对急性缺血性卒中2年预后的影响。

方法 收集在北京市老年病医院住院的急性缺血性卒中患者131例,记录患者的一般资料和临床特征,神经功能缺损评价采用NIHSS评分。根据患者入院时有无贫血分为贫血组和非贫血组,随访患者2年预后、复合血管事件和死亡率,其中预后采用mRS量表进行评价(mRS评分 \leq 2分为预后良好,mRS评分 $>$ 2分为预后不良)。复合血管事件包括再发卒中、脑出血和急性冠状动脉综合征。采用Logistic回归分析贫血对急性缺血性卒中2年预后和死亡的影响。

结果 与非贫血组相比,贫血组患者年龄较大,神经功能缺损较重,心房颤动、慢性肾功能不全、外周血管病患病率较高,差异有统计学意义。入院时贫血是急性缺血性卒中患者2年预后不良(OR 5.063, 95% CI 1.887~13.590)、死亡(OR 13.266, 95% CI 1.364~128.993)的独立危险因素。

结论 入院时合并贫血的急性缺血性卒中患者年龄较大,共存疾病较多,神经功能缺损较重。贫血是卒中后2年预后不良、病死率高的独立危险因素。

【关键词】 贫血;缺血性卒中;预后

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.005

作者单位

¹100029 北京
北京市老年病医院内科
²北京大学积水潭医院
神经内科

通信作者

骆成
luochengdct@126.com

Effect of Anemia on the Prognosis of Acute Ischemic Stroke

ZHANG Xiao-Dan¹, YOU Xiao-Fan², TIAN Yu-Jin¹, TIAN Fang¹, LUO Cheng¹. ¹Department of Internal Medicine, Beijing Geriatric Hospital, Beijing100029, China; ²Department of Neurology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing100096, China

Corresponding Author: LUO Cheng, E-mail: luochengdct@126.com

【Abstract】

Objective To investigate the effect of anemia on the 2-year prognosis in patients with acute ischemic stroke.

Methods Data of 131 consecutive inpatients with acute ischemic stroke from Beijing Geriatric Hospital were collected. According to whether having anemia on admission or not, all the patients were divided into anemia and non-anemia groups. The functional prognosis, composite vascular events and mortality within 2 years were followed up. The prognosis was assessed by mRS, and the good prognosis was defined as mRS \leq 2. Composite vascular events included recurrent stroke, cerebral hemorrhage and acute coronary syndrome. Logistic regression analysis was used to assess the effect of anemia on the prognosis of acute ischemic stroke.

Results There were significant differences in age, hemoglobin level, severe neurological impairment and the incidence of atrial fibrillation, chronic kidney disease and peripheral vascular disease between anemia group and non-anemia group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that anemia was a risk factor for 2-year poor prognosis (OR 5.063, 95% CI 1.887-13.590) and mortality (OR 13.266, 95% CI 1.364-128.993) after acute ischemic stroke.

Conclusions Patients with acute ischemic stroke and anemia on admission had elder age, more comorbidities and severe neurological impairment. Anemia was an independent risk factor of 2-year poor prognosis and high mortality in patients with acute ischemic stroke.

【Key Words】 Anemia; Acute ischemic stroke; Prognostic

贫血在急性缺血性卒中患者中的发生率为15%~29%^[1-2]。脑供氧是由脑血流量和动脉血氧含量两个方面决定的,动脉血氧含量主要是由血红蛋白浓度决定的。贫血可能会进一步削弱血氧输送,加剧脑缺血^[3]。近年来,有研究发现贫血可能会增加老年卒中患者预后差的风险,但目前关于贫血和卒中长期预后的关系尚不清楚。基于此,本研究分析贫血对急性缺血性卒中患者2年预后的影响。

1 研究对象与方法

1.1 病例选择 连续性纳入2012年12月-2015年6月于北京市老年病医院住院治疗的急性缺血性卒中患者。纳入标准:①缺血性卒中诊断标准符合中国缺血性卒中2014年诊治指南标准^[4];②发病在2周内;③患者入院24 h内完善血常规检查;④病历资料完善。排除标准:①颅脑创伤或其他原因并发脑梗死;②合并其他颅内病变(如颅内感染、颅内占位、硬膜下血肿);③病例资料不完善者。

1.2 分组及资料收集 记录患者入院24 h内的血常规检查结果,按照世界卫生组织制定的贫血诊断标准:在海平面地区,成年男性血红蛋白水平<130 g/L,成年女性(非妊娠)血红蛋白水平<120 g/L即诊断为贫血^[5]。按照患者是否贫血分为贫血组和非贫血组。

记录两组患者基线资料,包括性别、年龄、入院NIHSS评分、血红蛋白值和既往史(高血压^[6]、高脂血症^[7]、2型糖尿病^[8]、冠状动脉粥样硬化性心脏病^[9]、急性心肌梗死^[10]、心房颤动^[11]、慢性肾脏病^[12]、外周血管病^[13])。本研究中采用如下NIHSS评分分级:轻度:0~6分;中度:7~15分;重度:≥16分^[14]。

1.3 治疗及随访 针对不同病因对患者进行分层治疗。心源性栓塞型,伴有心房颤动的缺血性卒中如无抗凝禁忌,口服适当剂量华法林,控制目标INR 2.0~3.0,对于不能口服抗凝药物治疗者,口服阿司匹林100 mg/d或

氯吡格雷75 mg/d;非心源性卒中使用阿司匹林50~325 mg/d或氯吡格雷75 mg/d抗血小板聚集治疗。他汀类药物调脂、稳定动脉粥样硬化斑块。血压控制:参考高龄、基础血压、平时用药、可耐受性等情况,降压目标一般达到≤140/90 mm Hg,理想应达到≤130/80 mm Hg;对低血流动力学原因导致的卒中,个体化控制血压水平。糖尿病患者血糖控制总体建议目标为HbA1c≤7%^[15]。

2年随访,随访以门诊面对面复诊或电话随访。随访包括预后、复合血管事件和死亡,复合血管事件包括再发卒中、脑出血、急性冠状动脉综合征。预后采用mRS评分评价,mRS≤2分定义为预后良好,mRS>2分定义为预后不良;死亡为全因死亡。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0进行分析,计量资料符合正态分布的用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布资料采用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用非参数秩和检验Mann-Whitney U 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。先进行单因素分析,将因变量设为预后分级,分别为预后良好和预后不良,生存和死亡;自变量设为患者的临床资料。筛选出对2年预后和死亡有统计学意义的变量,再进行多因素Logistic回归分析。所有检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共入组131例患者,其中男性70例(53.4%),女性61例(46.6%)。年龄53~98岁。贫血组76例,非贫血组55例。贫血组患者年龄较大,神经功能缺损较重,心房颤动、慢性肾功能不全、外周血管病患病率较高,差异有统计学意义(表1)。

2.2 影响2年预后的单因素分析 2年时随访,131例患者中发生复合血管事件19例(14.5%),其中缺血性卒中11例,急性冠状动脉综合征6例,缺血性卒中合并急性冠状动脉综合征1例,脑

出血1例。死亡18例(13.7%)。贫血组发生复合血管事件13例(17.1%)，非贫血组6例(10.9%)，差异没有统计学意义($P=0.320$)；贫血组死亡17例(22.4%)，非贫血组死亡1例(1.8%)，差异有统计学意义($P=0.001$)。

2年随访时患者预后良好36例(27.5%)，预后不良95例(72.5%)。预后不良组较预后良好组基线NIHSS评分较高，贫血发生率高，高血压发生率较低，差异有统计学意义(表2)。

2.3 影响2年预后的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量(NIHSS、高血压、贫血)纳入多因素Logistic回归分析。校正混杂因素后，显示贫血和NIHSS评分高是急性缺血性卒中患者2年预后不良的独立危险因素；高血压是急性缺血性卒中患者2年预后不良的保护性因素(表3)。

2.4 影响2年全因死亡的单因素分析 2年时随访，131例患者中生存113例(86.3%)，死亡18例(13.7%)。与生存患者相比，死亡患者的NIHSS评分较高，高血压发生率较低，心肌梗死、心房颤动和贫血发生率较高，差异有统计学意义(表4)。

2.5 影响2年全因死亡的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量(NIHSS、高血压、心肌梗死、心房颤动、贫血)纳入Logistic回归分析，校正混杂因素，结果显示贫血是影响急性卒中患者2年死亡的独立危险因素(表5)。

3 讨论

贫血和低血红蛋白水平在老年人中较常见，也是急性缺血性卒中常见的并发症。国内外研究显示低血红蛋白水平是缺血性卒中短期和长期死亡率的独立预测因子。英国Raphael S. Barlas等^[16]对8013例急性缺血性卒中患者的研究显示，约25%的卒中患者在入院时存在贫血，贫血增加卒中严重程度及残疾程度，而且是病死率高的独立预测因子；进一步对既往20项相关研究中29 943例卒中患者进行了荟萃分析，

表1 贫血组和非贫血组的基线资料比较

变量	贫血组	非贫血组	统计值	P值
<i>n</i>	76	55		
男性, <i>n</i> (%)	38 (50.0)	32 (58.2)	0.858	0.354
年龄 (岁)	83.3±6.8	80.6±7.4	2.201	0.029
血红蛋白 (g/L)	99 (91.0, 107.0)	131 (129.0, 135.0)	-18.174	0.000
NIHSS评分 (分)	11 (10.0, 13.0)	9 (8.0, 12.0)	-6.697	0.000
高血压, <i>n</i> (%)	49 (64.5)	43 (78.2)	2.868	0.090
糖尿病, <i>n</i> (%)	32 (42.1)	24 (43.6)	0.031	0.861
高脂血症, <i>n</i> (%)	19 (25.0)	11 (20.0)	0.452	0.501
冠状动脉粥样硬化性心脏病, <i>n</i> (%)	61 (80.3)	47 (85.5)	0.594	0.441
心肌梗死, <i>n</i> (%)	8 (10.5)	1 (1.8)	2.543	0.111
心房颤动, <i>n</i> (%)	11 (14.5)	2 (3.6)	4.192	0.041
慢性肾脏病, <i>n</i> (%)	19 (25.0)	5 (9.1)	5.397	0.020
外周血管病, <i>n</i> (%)	14 (18.4)	2 (3.6)	6.505	0.011

表2 影响卒中2年预后不良的单因素分析结果

变量	预后良好组	预后不良组	统计值	P值
<i>n</i>	36	95		
男性, <i>n</i> (%)	20 (55.6)	70 (73.7)	0.090	0.765
年龄 (岁)	80.0±8.1	83.0±6.6	-2.248	0.815
NIHSS (分)	8.5 (7.3, 9.8)	11 (10.0, 13.0)	-5.296	0.000
高血压, <i>n</i> (%)	31 (86.1)	61 (64.2)	5.989	0.014
糖尿病, <i>n</i> (%)	16 (44.4)	40 (42.1)	0.058	0.809
高脂血症, <i>n</i> (%)	9 (25.0)	21 (22.1)	0.124	0.725
冠状动脉粥样硬化性心脏病, <i>n</i> (%)	29 (80.6)	79 (83.2)	0.122	0.727
心肌梗死, <i>n</i> (%)	1 (2.8)	8 (8.4)	0.567	0.451
心房颤动, <i>n</i> (%)	2 (5.6)	11 (11.6)	0.493	0.483
慢性肾脏病, <i>n</i> (%)	4 (11.1)	20 (21.1)	1.724	0.189
外周血管病, <i>n</i> (%)	2 (5.6)	14 (14.7)	1.286	0.257
贫血, <i>n</i> (%)	9 (25.0)	67 (70.5)	22.215	0.000

表3 预测急性缺血性卒中2年预后不良的多因素分析结果

组别	回归系数	Wald	P值	OR	95%CI
NIHSS	0.522	16.895	0.000	1.685	1.314~2.160
高血压	-1.367	4.658	0.031	0.255	0.074~0.882
贫血	1.622	10.370	0.001	5.063	1.887~13.590

注: Wald: 检验统计量

结果也显示合并贫血的卒中患者死亡风险增加。Nybo M等^[11]的一项前瞻性研究入组了250例急性缺血性卒中患者，46%的患者合并贫血，统计分析显示贫血是卒中患者6个月死亡的独立预测因子(OR 4.70, 95%CI 1.10~8.20)。Li

表4 影响卒中2年内全因死亡的单因素分析结果

变量	生存组	死亡组	统计值	P值
<i>n</i>	113	18		
男性, <i>n</i> (%)	62 (54.9)	8 (44.4)	0.678	0.410
年龄 (岁)	83 (79.5, 86)	83 (75.0, 90.3)	-0.097	0.923
NIHSS (分)	10 (9.0, 12.0)	12 (9.0, 16.0)	-8.225	0.000
高血压, <i>n</i> (%)	84 (74.3)	8 (44.4)	6.636	0.010
糖尿病, <i>n</i> (%)	47 (42.0)	9 (50.0)	0.448	0.503
高脂血症, <i>n</i> (%)	23 (20.4)	7 (38.9)	2.062	0.151
冠状动脉粥样硬化性心脏病, <i>n</i> (%)	92 (81.4)	16 (88.9)	0.194	0.660
心肌梗死, <i>n</i> (%)	4 (3.5)	5 (27.8)	10.72	0.001
心房颤动, <i>n</i> (%)	7 (6.2)	6 (33.3)	9.937	0.002
慢性肾脏病, <i>n</i> (%)	18 (15.9)	6 (33.3)	2.087	0.149
外周血管病, <i>n</i> (%)	12 (10.6)	4 (5.6)	1.018	0.313
贫血, <i>n</i> (%)	59 (52.2)	17 (94.4)	11.369	0.001

表5 预测急性缺血性卒中2年内全因死亡的多因素分析结果

组别	回归系数	Wald	P值	OR	95%CI
NIHSS	0.144	2.646	0.104	1.155	0.971~1.375
高血压	-0.957	2.412	0.120	0.384	0.115~1.285
心肌梗死	1.742	2.946	0.086	5.707	0.781~41.698
心房颤动	0.697	0.550	0.458	2.007	0.318~12.652
贫血	2.585	4.962	0.026	13.266	1.364~128.993

注: Wald: 检验统计量

Zhazhan等^[17]对13项队列研究共19 239例卒中患者进行荟萃分析,发现贫血增加卒中患者的死亡风险。李慎军等^[18]对858例急性缺血性卒中患者进行分析,发现入院时贫血是发病180 d病死率高的独立预测因子。本研究发现,入院时贫血的急性缺血性卒中患者年龄较大,共存疾病多,神经功能缺损较重。贫血是急性缺血性卒中患者2年内预后不良、病死率高的独立危险因素,与上述研究结果一致。因此,临床中对伴有贫血的缺血性卒中患者,应及早意识到患者的不良预后风险,积极对贫血病因给予治疗。

本研究中预后良好组高血压患病率高于预后不良组,生存组高血压患病率高于死亡组,考虑与样本量小,特别是死亡组仅有18例患者有关。有研究发现合并心房颤动的急性缺血性卒中患者短期预后不良^[19]。本研究心房颤动与急性缺血性卒中病死率高相关,校正混杂因素

后,差异无统计学意义,可能的原因为本研究中急性缺血性卒中合并心房颤动的样本量较小($n=13$)及与其他因素存在交互作用。本研究贫血组与非贫血组的复合血管事件发生率差异无统计学意义,可能的原因为两组在高血压、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性心肌梗死患病率无统计学差异,而这些并存疾病均会影响复合血管事件发生。

2002年中国居民营养与健康水平调查数据显示,60~69岁、70~79岁、80~89岁年龄组贫血患病率分别为26.2%、31.8%和40.1%^[20]。本研究贫血的患病率为58%,比例较高,分析存在的原因:首先,研究医院为老年病医院,高龄患者多,本研究入组患者平均年龄>80岁,高于针对卒中的一般研究。随着年龄增长,老年人骨髓造血组织功能逐渐降低,促红细胞生成素分泌减少;老年人胃壁细胞萎缩,内因子分泌不足可造成维生素B₁₂及铁的摄入不足,这些均会造成贫血的发生率上升^[21]。其次,不同研究对贫血诊断标准不同,本研究中贫血诊断标准中血红蛋白水平较高(成年男性<130 g/L,成年女性<120 g/L),也是入组患者贫血患病率高的原因之一。

本研究为单中心研究,样本量偏小,以高龄患者为主,神经功能缺损程度较重,贫血患病率高,可能不代表老年人的整体情况。另外,研究没有对贫血严重程度分级,没有对贫血的病因进行调查,患者有可能存在未被确认的伴发疾病,可能影响血红蛋白水平。人血白蛋白及血红蛋白均为反映机体营养代谢状况的指标,由于数据不全,研究中没有纳入人血白蛋白、前白蛋白等低蛋白血症相关数值。部分患者采用电话随访对预后状态进行评分,数据可能存在偏倚。未来需采取更大样本量的临床研究,将贫血进行更细化的分组,增加观察时点,增加人血白蛋白、前白蛋白等指标,并对卒中病因分型进行更详细的分析,将更有助于评价贫血对急性缺血性卒中预后影响的预测价值。

参考文献

- [1] NYBO M, KRISTENSEN S R, MICKLEY H, et al. The influence of anemia on stroke prognosis and its relation to n-terminal pro-brain natriuretic peptide[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14 (5) : 477-482.
- [2] HUANG W Y, CHEN I C, MENG L, et al. The influence of anemia on clinical presentation and outcome of patients with first-ever atherosclerosis-related ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16 (5) : 645-649.
- [3] DHARR, ZAZULIA A R, VIDEEN T O, et al. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemia Patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40 (9) : 3039-3044.
- [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[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4) : 246-257.
- [5] GOMEZ J M, CARRERA F. What should the optimal target hemoglobin be?[J/OL]. *Kidney Int Suppl*, 2002, 80: 39-43. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.8.x>.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010年修订版[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 2-3.
- [7] KEEVIL J G, CULLEN M W, GANGNON R, et al. Implications of cardiac risk and low-density lipoprotein cholesterol distributions in the United States for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2002[J]. *Circulation*, 2007, 115 (11) : 1363-1370.
- [8] 谢锦桃, 刘军, 伍远征, 等. 2011年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准执行纲要解读[J]. *中国全科医学*, 2011, 14 (6C) : 1993-1997.
- [9] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 188-242.
- [10] 中华医学会心血管病学分会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (8) : 675-677.
- [11] 中华医学会心电生理和起搏分会心房颤动防治专家工作组. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2012[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16 (4) : 246-289.
- [12] LEVEY A S, CORESH J, BALK E, et al. National kidney foundation practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139 (2) : 137-147.
- [13] HIRSCH A T, HASKAL Z J, HERTZER N R, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute, Society for Vascular Nursing, TransAtlantic Inter-Society Consensus, and Vascular Disease Foundation[J/OL]. *Circulation*, 2006, 113 (11) : e463-e654. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>.
- [14] WILLIAMS L S, YILMAZ E Y, LOPER-YUNEZ A M, et al. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale[J]. *Stroke*, 2000, 31 (4) : 858-862.
- [15] 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4) : 258-273.
- [16] BARLAS R S, HONNEY K, LOKE Y K, et al. Impact of Hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke analysis of UK Regional Registry data, systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: 1-16. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003019>.
- [17] LI Z, ZHOU T, LI Y, et al. Anemia increases the mortality risk in patients with stroke: A meta-analysis of cohort studies[J/OL]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 1-8. <https://doi.org/10.1038/srep26636>.
- [18] 李慎军, 王树才, 唐吉刚, 等. 急性脑梗死患者贫血与预后的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (8) : 652-656.
- [19] BORIANI G, BOTTO G L, PADELETTI L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring[J]. *Stroke*, 2011, 42 (6) : 1768-1770.
- [20] 朴建华, 赖建强, 荫士安, 等. 中国居民贫血状况研究[J]. *营养学报*, 2005, 27 (4) : 268-271.
- [21] 薛军, 张磊, 胡明秋, 等. 老年巨幼细胞贫血患者临床特点及防治措施的临床研究[J]. *临床荟萃*, 2009, 24 (5) : 426-427.

(收稿日期: 2018-09-12)



【点睛】通过对临床资料的多因素统计分析发现, 贫血是急性缺血性卒中2年预后不良和全因死亡的独立危险因素, 提示临床应重视对缺血性卒中伴发贫血患者的诊疗。