

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.016

◇临床医学◇

## 醒后与非醒后出血性脑卒中危险因素的对比较研究

卞京京<sup>1a</sup>,耿德勤<sup>2</sup>,陆召军<sup>1b</sup>,高修银<sup>1b</sup>,赵利珍<sup>1a</sup>,周云题<sup>1a</sup>作者单位:<sup>1</sup>徐州医科大学,<sup>a</sup> 研究生学院,<sup>b</sup> 公共卫生学院,江苏 徐州 221002;<sup>2</sup>徐州医科大学附属医院神经内科,江苏 徐州 221002

通信作者:耿德勤,男,教授,博士生导师,研究方向为神经内科,E-mail:gengdeqin@126.com

基金项目:徐州市科技局重点课题(KC14SX016)

**摘要:目的** 探讨醒后及非醒后出血性脑卒中各种发病影响因素的差异。**方法** 收集2015年1月至2016年2月徐州医学院附属医院神经内科、神经外科及康复科入院治疗的自发性脑出血病人223例,将病人按照发病时的状态分为醒后脑卒中27例及非醒后脑卒中196例。采集病人一般情况、入院情况、既往病史、家族病史等数据,并完成入院体格检查及相关辅助检查。使用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。**结果** 醒后与非醒后出血性脑卒中在发病年龄 $\geq 65$ 岁(17例比73例)、体质指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ (19例比81例)、高血压(6例比135例)、脑血管淀粉样变性(8例比12例)方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组在吸烟、饮酒、房颤、糖尿病、高脂血症、血液病、脑血管病史、冠心病、脑血管畸形、服用药物方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 醒后出血性脑卒中和非醒后出血性脑卒中的危险因素并非完全一致。相对于醒后出血性脑卒中,高血压疾病更容易诱发非醒后出血性脑卒中;而相对于非醒后出血性脑卒中,年龄( $\geq 65$ 岁)及超重(体质指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ )因素与醒后出血性脑卒中关系更为密切。

**关键词:**自发性脑出血; 醒后卒中; 危险因素; 高血压

## A comparative study of risk factors in patients with wake-up hemorrhagic stroke and non-wake-up hemorrhagic stroke

BIAN Jingjing<sup>1a</sup>, GENG Deqin<sup>2</sup>, LU Zhaojun<sup>1b</sup>, GAO Xiuyin<sup>1b</sup>, ZHAO Lizhen<sup>1a</sup>, ZHOU Yunti<sup>1a</sup>

Author Affiliations: <sup>1a</sup>Graduate School; <sup>1b</sup>School of Public Health, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

**Abstract: Objective** To explore the differences in risk factors between wake-up and non-wake-up hemorrhagic stroke. **Methods** A total of 223 cases of spontaneous intracerebral hemorrhage patients were collected from the departments of neurology, neurosurgery, and rehabilitation of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College from January 2015 to February 2016 and according to the situation of patients (non-awake or awake) they were assigned into wake-up hemorrhagic stroke group ( $n = 27$ ) and non-wake-up hemorrhagic stroke group ( $n = 196$ ). Data of patients were collected, including general information, status at admission, medical history, and family history etc. Meanwhile, the patients completed the physical examination and auxiliary examination at admission. The data were statistically analyzed by SPSS18.0. **Results** There were significant differences between wake-up hemorrhagic stroke and non-wake-up hemorrhagic stroke in onset age  $\geq 65$  years (17 cases vs. 73 cases), BMI  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$  (19 cases vs. 81 cases), hypertension (6 cases vs. 135 cases), cerebral amyloid (8 cases vs. 12 cases) ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences in smoking, drinking, atrial fibrillation, diabetes, hyperlipidemia, blood disease, history of stroke, coronary heart disease, vascular malformations, and medication ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The risk factors of wake-up hemorrhagic stroke are different from those of non-wake-up hemorrhagic stroke. In comparison with wake-up hemorrhagic stroke, hypertension is most likely to be the risk factor of non-wake-up hemorrhagic stroke. And the risk factors like age ( $\geq 65$  years) and overweight (BMI  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ) are more closely related to wake-up hemorrhagic stroke.

**Key words:** Intracerebral hemorrhage; Wake-up stroke; Risk factor; Hypertension

自发性脑出血(ICH)是临床上致死致残的重要原因之一<sup>[1]</sup>。醒后脑卒中(WUS)<sup>[2]</sup>是指病人入睡时无新发脑卒中症状,但觉醒后病人本人或者是目击者发现有新发卒中症状的急性脑卒中(本

文提及的研究对象脑卒中均为脑出血)。非醒后脑卒中(NWUS)指除醒后卒中外的ICH病人。有关ICH的研究大多停留在临床诊断、治疗方面,系统性分析ICH危险因素的报道不多。现在关于

ICH 研究多强调某一特殊危险因素,而未对潜在多重重要危险因素做出综合评估<sup>[3-4]</sup>。本文目的在于对 ICH(包括 WUS 与 NWUS)进行危险因素的对比研究,为指导临床医生及普通人群 ICH 的预防提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入和排除标准** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 2 月在徐州医科大学附属医院神经内科、神经外科及康复科入院治疗的所有 ICH 病人 223 例。诊断标准:所有病例均符合美国《成人自发性脑出血治疗指南》2010 年诊断标准<sup>[5]</sup>,治疗前均做头颅 CT 或头颅磁共振(MR)检查证实为脑出血<sup>[6]</sup>(I 级推荐, A 级证据)。纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)病人年龄不限;(3)病情严重程度及性别不限;(4)发病至入院时间 $\leq 1$  周。排除标准:(1)颅脑外伤所致脑出血;(2)单纯蛛网膜下腔出血;(3)脑梗死后发生的出血转化;(4)抗凝药物引起的脑出血;(5)依从性差,病人或病人近亲属不愿合作。本研究分别分析影响 WUS 及 NWUS 的 18 个危险因素。根据多因素分析样本估计的经验公式:样本量  $N = \text{研究因素数目 } n \times (10 \sim 15)$ ,所以本研究至少需要符合纳入标准的病例数为 180 例以上。

## 1.2 病人信息采集

**1.2.1 病人或病人近亲属获取知情同意权** 主动告知病人或病人近亲属调查者的身份及本次研究的目的,并且向其介绍 ICH 的危险性及高复发率,经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准,病人和病人近亲属签署知情同意书后方完成入组。

**1.2.2 对纳入病人的登记** 详细记录病人的基本信息,并完成入院体格检查及辅助检查。(1)一般情况:姓名、性别、年龄、体质量、住院号、出生日期、联系人及联系方式。(2)既往病史:吸烟(既往平均每日吸烟 $\geq 10$  支,吸烟时间 $\geq 6$  个月<sup>[7]</sup>)、饮酒(既往平均每日饮白酒 50 g,饮酒时间 $\geq 1$  年<sup>[8]</sup>)、心房颤动(既往有明确的房颤病史,或入院后心电图检查显示心房颤动<sup>[9]</sup>)、糖尿病(既往有明确糖尿病病史,或曾口服降糖药物或注射胰岛素治疗,或空腹

血糖 $\geq 7.0$  mmol/L 或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L 或糖化血红蛋白 $> 6.5\%$ <sup>[10]</sup>)、高血压(既往有明确的原发性高血压史,或已经服用降压药物,既往有收缩压 $\geq 140$  mmHg 或舒张压 $\geq 90$  mmHg<sup>[11]</sup>)、高脂血症(既往有明确的高脂血症或总胆固醇 $> 6.19$  mmol/L,三酰甘油 $> 2.27$  mmol/L<sup>[12]</sup>)、血液病(有关检查均符合有关血液病诊断标准)、冠心病病史[既往经冠脉非创伤性血管成像(CTA)或冠脉造影予以证实或行冠脉支架安置术或行冠脉搭桥术后的病人]、脑血管病史(既往由神经科医生确诊,包括脑梗死和 ICH)、脑血管畸形[均行头颅 CTA 或磁共振血管成像(MRA)或数字减影血管造影(DSA)予以证实]、脑血管淀粉样变性(经头颅 CT/MR 检查并由高年资影像医生临床确诊,符合临床诊断为脑淀粉样变性的波士顿标准)、服药史(抗凝类药物、抗血小板聚集类药物、他汀类药物、抗抑郁类药物,病人发病前 3 个月至少服用 1 个月以上)。(3)入院后完善辅助检查:血常规、头颅 CT 或 MR、头颅 CTA 或 MRA 或 DSA 以及心电图。

**1.2.3 入院治疗情况** 记录病人入院后辅助检查结果,按照欧洲卒中协会制定的脑出血治疗指南,常规治疗包括降颅压、血压管理、防治并发症及外科手术治疗等。本研究对所有脑出血病人的治疗不施加任何干预措施。

**1.3 统计学方法** 使用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述。计数资料的两组比较,采用 $\chi^2$ 检验。在单因素分析有统计学意义的基础上采用二分类的 logistic 回归分析,方法为 Forward,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般资料的比较** 本研究共收集了 ICH 病人 223 例。WUS 病人 27 例(12.1%),其中男性 18 例,女性病人 9 例,年龄( $67 \pm 16$ )岁。NWUS 病人 196 例(87.9%),其中男性 132 例,女性 64 例,年龄( $60 \pm 15$ )岁。如图 1 所示,WUS 的病人 65 岁以上者 17 例(63%);而 NWUS 的病人 65 岁以下者 124 例(63%)。

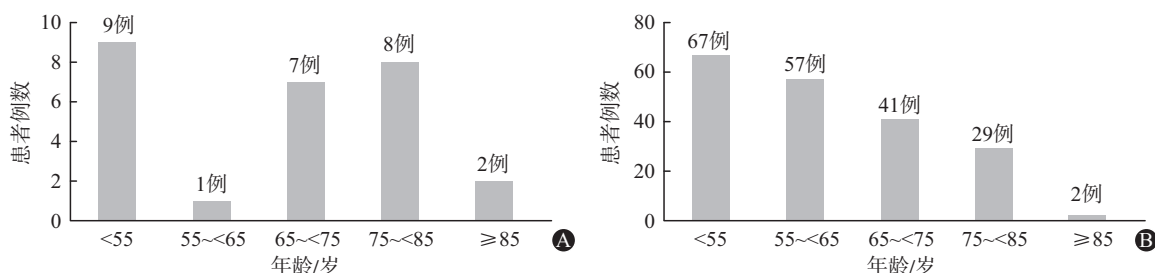


图1 WUS(1A)和NWUS(1B)病人发病年龄比较

## 2.2 两组脑卒中影响因素差异比较的单因素分析

两组脑卒中病人性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而将年龄 $\geq 65$ 岁,体质指数(BMI) $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>作为影响因素,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这说明,年龄 $\geq 65$ 岁,BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>对两组脑卒中相关性程度不同。行为因素方面,吸烟和饮酒在两组间均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。将病人所患疾病作为危险因素进行比较,患原发性高血压及脑淀粉样变性在 WUS 和 NWUS 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他疾病(房颤、糖尿病、高脂血症、血液病、脑血管病史、冠心病、脑血管畸形)在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。服用药物(抗凝药、抗血小板药、他汀类药物、抗抑郁类药物)在两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组脑卒中影响因素差异比较/例(%)

| 危险因素                               | WUS 组<br>(n = 27) | NWUS 组<br>(n = 196) | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|------------|--------|
| 性别(男)                              | 18(66.7)          | 132(67.3)           | 0.005      | 0.945  |
| 年龄( $\geq 65$ 岁)                   | 17(63.0)          | 73(37.2)            | 6.521      | 0.011  |
| BMI( $\geq 24$ kg/m <sup>2</sup> ) | 19(70.4)          | 81(41.3)            | 8.093      | 0.004  |
| 吸烟                                 | 6(22.2)           | 36(18.4)            | 0.231      | 0.631  |
| 饮酒                                 | 10(37.0)          | 41(20.9)            | 3.459      | 0.062  |
| 高血压                                | 6(22.2)           | 135(68.9)           | 22.217     | <0.001 |
| 心房颤动                               | 2(7.4)            | 8(4.1)              | 0.613      | 0.434  |
| 糖尿病                                | 2(7.4)            | 22(11.2)            | 0.360      | 0.548  |
| 高脂血症                               | 3(11.1)           | 25(12.8)            | 0.058      | 0.809  |
| 血液病                                | 1(3.7)            | 6(3.1)              | 0.032      | 0.858  |
| 脑血管病史                              | 4(14.8)           | 35(17.9)            | 0.152      | 0.696  |
| 冠心病史                               | 2(7.4)            | 19(9.7)             | 0.145      | 0.073  |
| 脑血管畸形                              | 5(18.5)           | 19(9.7)             | 1.924      | 0.165  |
| 脑淀粉样变性                             | 8(29.6)           | 12(6.1)             | 16.062     | <0.001 |
| 抗凝药                                | 1(3.7)            | 3(1.5)              | 0.636      | 0.425  |
| 抗血小板药                              | 3(11.1)           | 13(6.6)             | 0.715      | 0.398  |
| 他汀类药物                              | 1(3.7)            | 9(4.6)              | 0.326      | 0.849  |
| 抗抑郁类药物                             | 2(7.4)            | 8(4.1)              | 0.874      | 0.832  |

## 2.3 两组脑卒中影响因素差异比较的多因素分析

经过单因素分析,两组脑卒中中差异有统计学意义的影响因素有:年龄( $\geq 65$ 岁)、BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>、脑淀粉样变性、高血压。将脑卒中中进行二分类,将单因素分析差异有统计学意义的因素作为自变量,进行二分类的 logistic 回归分析。表 2 结果显示:相较于 WUS,与 NWUS 显著相关的危险因素为高血压。而 WUS 的病人相较于 NWUS 多为老年(年龄 $\geq 65$ 岁)及超重(BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>)病人。

## 3 讨论

目前脑卒中已经成为全世界导致死亡的第二大病因,研究表明我国脑卒中发病率高于世界平均水平,并且仍以每年 8.7% 的速率快速增长,明显高于欧美等高收入的发达国家<sup>[12]</sup>。ICH 占脑卒中发病人数的 30%~50%,具有致死致残率高,易反复发作等临床特点,严重威胁着人类的生命与健康。既往认为 ICH 是一个与高血压有关的中老年性疾病,但随着影像学检查的进步,特别是头颅 MR 及头颅 DSA 等检查的问世,证实了 ICH 的病因较多:以高血压、脑血管畸形、脑血管淀粉样变性、血液病等原因为主<sup>[13]</sup>。尽管近年脑出血的治疗无明显突破性进展,但是针对高危人群进行相关科普教育并进行有效地综合干预,可以改善脑出血的发病率<sup>[14]</sup>,因此我们对 ICH(包括 WUS 和 NWUS)进行危险因素的对比研究,为脑出血高危人群的筛查及防治提供理论依据和实践指导。

众所周知,年龄、超重、高血压、吸烟、饮酒、房颤、脑血管淀粉样变性、糖尿病、高脂血症、冠心病等是脑卒中的危险因素。本研究发现在这些危险因素中,WUS 和 NWUS 的危险因素侧重不同。WUS 的病人多集中于 65 岁以上,而 NWUS 的病人集中于 65 岁以下的病人。经分析还得出结论,相对于 WUS,高血压疾病更容易诱发 NWUS;相对于 NWUS,与 WUS 密切相关的危险因素是年龄( $\geq 65$ 岁)及超重(BMI $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>)。

本研究发现 WUS 和 NWUS 是有年龄差异的,考虑可能与不同年龄组睡眠习惯、睡眠质量等有

表 2 多种危险因素对两组脑卒中的不同影响

| 变量                                 | B 值    | S. E. 值 | Wald $\chi^2$ 值 | P 值   | OR 值  | 95% CI       |
|------------------------------------|--------|---------|-----------------|-------|-------|--------------|
| 年龄( $\geq 65$ 岁)                   | -1.494 | 0.569   | 6.898           | 0.009 | 0.224 | 0.116~0.858  |
| BMI( $\geq 24$ kg/m <sup>2</sup> ) | -1.964 | 0.585   | 11.290          | 0.001 | 1.400 | 0.045~0.441  |
| 脑淀粉样变性                             | -0.716 | 0.733   | 0.952           | 0.329 | 0.489 | 0.116~2.058  |
| 高血压                                | 2.105  | 0.597   | 12.424          | 0.001 | 8.211 | 2.547~26.475 |

关,需作进一步研究探讨。高龄是脑卒中最显著的危险因素之一已经得到相关研究证实。而且已有大规模人群研究表明,WUS的平均年龄稍大于NWUS<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,超重是脑卒中的重要危险因素,与WUS相关性更强。超重与肥胖者增加脑卒中的风险已经明确,前瞻性研究显示,BMI每增加1个单位,脑卒中风险度增加1.04(95% CI: 1.03 ~ 1.05)。与正常体重者比较,超重和肥胖者总的脑卒中相对危险度分别为1.32(95% CI: 1.14 ~ 1.54)和1.95(95% CI: 1.45 ~ 2.52)<sup>[16]</sup>。长期以来超重与肥胖导致脑卒中风险增加一直被认为是通过其他危险因素的暴露水平升高而起作用。但在多因素分析中,控制其他危险因素作用后,超重和肥胖与脑卒中的联系依然显著,显示其为独立的危险因素<sup>[17]</sup>。

高血压是本研究脑卒中病人中最重要的危险因素。本研究发现高血压对WUS和NWUS的危险相关性不同,高血压与NWUS有更高的相关性。但Nadeau等<sup>[18]</sup>首先报道WUS与高收缩压相关的结论,认为这可能与清晨血压存在峰值的生物学机制有关,通常老年病人收缩压水平较高。之后有针对日本人群的研究<sup>[2]</sup>显示,WUS与高血压相关的相似性结论。目前对于NWUS研究相对较少,而本研究发现高血压与NWUS相关性要高于WUS,考虑可能与睡眠状态下,高血压引起脑卒中时病人本人及家属不易察觉有关,具体机制需要进一步研究与分析。

综上所述,不同类型脑卒中的危险因素既有共同之处,也各自有所侧重。与WUS相关性更强的危险因素是年龄( $\geq 65$ 岁)及超重( $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ ),而与NWUS相关性更强的危险因素是高血压疾病。因此,应充分考虑不同类型的脑卒中对不同危险因素敏感性的差异,对预防脑卒中的发生具有重要意义。本研究分析了不同状态下发生脑出血的各种危险因素,为临床治疗提供参考。但也具有一定局限性:样本量相对较小,研究对象单纯局限于单一医院的住院病人,没有考虑到地域性,因此结果可能会有偏倚,还需要大样本量、多中心的深入研究。

### 参考文献

- [1] 赵继宗,周定标,周良辅,等. 2464例高血压脑出血外科治疗多中心单盲研究[J]. 中华医学杂志,2005,85(32):2238-2242.
- [2] TURIN TC, KITA Y, RUMANA N, et al. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. Takashima Stroke Registry 1988-2003 [J]. Eur Neurol, 2013, 69(6):354-359.
- [3] 赵喜梅,刘俊,周利民,等. 高血压患者血压晨峰与左室肥厚及颈动脉硬化关系的研究[J]. 安徽医药,2013,17(3):430-432.
- [4] REID JM, DAI DW, CHERIPPELLI B, et al. Differences in wake-up and unknown onset stroke examined in a stroke registry[J]. International Journal of Stroke, 2015, 10(3):331-335.
- [5] MORGENSTERN LB, HEMPHILL JC, ANDERSON C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2010, 41(9):2108-2129.
- [6] WOUTERS A, LEMMENS R, DUPONT P, et al. Wake-up stroke and stroke of unknown onset: a critical review [J]. Front Neurol, 2014, 5:153.
- [7] 李洁,金奕,赵岳. 男性青年脑卒中患者的吸烟现状分析[J]. 中国实用护理杂志,2014,30(10):45-46.
- [8] FREIBERG MS, CABRAL HJ, HEEREN TC, et al. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Diabetes Care, 2004, 27(12):2954-2959.
- [9] 黄从新,马长生,杨延宗,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议-2012[J]. 中华心律失常杂志,2012,16(4):246-289.
- [10] 纪立农,翁建平,陆菊明,等. 中国2型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [11] 李瑞杰. 中国高血压防治指南(2010年修订版)重点内容介绍[J]. 中国临床医生,2012,40(2):69-72.
- [12] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:762-768.
- [13] 李立新,李琳琳. 缺血性和出血性脑卒中危险因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版),2010,45(2):313-315.
- [14] 王红,李震中,方保锋,等. 普通人群脑出血危险因素的汇总分析[J]. 国际脑血管病杂志,2008,16(10):771-778.
- [15] MACKEY J, KLEINDORFER D, SUCHAREW H, et al. Population-based study of wake-up strokes [J]. Neurology, 2011, 76(19):1662-1667.
- [16] 王薇,吴兆苏,赵冬,等. 北京25~64岁人群1984~1999年体重指数和超重率变化趋势的研究[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(4):272-275.
- [17] 黄久仪,王桂清,郭吉平,等. 上海市某社区 $\geq 40$ 岁人群超重与肥胖及其脑卒中危险因素暴露水平的分析[J]. 中华流行病学杂志,2008,29(11):1057-1060.
- [18] NADEAU JO, FANG JM, KAPRAL MK, et al. Outcome after stroke upon awakening [J]. Can J Neurol Sci, 2005, 32(2):232-236.

(收稿日期:2017-03-07,修回日期:2017-04-20)