

· 论著 ·

脑出血并发应激性溃疡危险因素 logistic 回归分析

薛翔 刘红梅 邵旦兵 张炜 任艺 孙兆瑞 林金锋 聂时南

【摘要】 目的 探讨脑出血并发应激性溃疡(SU)的相关危险因素。方法 回顾性分析 2006 年 3 月至 2014 年 3 月南京军区南京总医院急救医学科抢救室收治 1 185 例脑出血患者的临床资料,以是否合并 SU 将患者分为两组。采集两组患者入院 8 h 内的数据,包括性别、年龄、出血量、出血部位(基底节区、丘脑、脑干、脑叶、脑室、蛛网膜下腔、小脑)、意识障碍、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、收缩压(SBP)、高血压病史、脑出血病史 9 项指标进行单因素分析,将有统计学意义的危险因素进行多因素 logistic 回归分析,筛选独立危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评价其检验效能。结果 1 185 例脑出血患者入选本研究,293 例发生 SU,占 24.7%;892 例未发生 SU,占 75.3%。单因素分析显示,脑出血并发 SU 的危险因素包括年龄、出血量、出血部位、意识障碍、APACHE II 评分、SBP。在出血部位中,脑室、丘脑、脑干出血并发 SU 的比例较高,分别为 45.3%(43/95)、39.1%(63/161)、36.9%(48/130),显著高于脑叶[26.2%(33/126)]、小脑[18.8%(15/80)]、基底节区[16.1%(78/485)]、蛛网膜下腔[12.0%(13/108)]。多因素 logistic 回归分析显示,出血量[优势比(OR)=3.305, P=0.001, 95%可信区间(95%CI)为 2.213~48.634]、出血部位(OR=1.762, P=0.008, 95%CI 为 0.123~2.743)、SBP(OR=1.223, P=0.034, 95%CI 为 0.245~2.812)是脑出血并发 SU 的独立危险因素。出血量、SBP 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.846、0.597,提示出血量有中等的诊断价值,SBP 的诊断价值较低。结论 出血量大,出血部位在脑室、丘脑或脑干,SBP 高的脑出血患者并发 SU 的风险较大,应尽早降低血压并及时给予 SU 的预防性治疗。

【关键词】 脑出血; 应激性溃疡; 危险因素; Logistic 回归分析

Logistic regression analysis on risk factors of cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer Xue Xiang, Liu Hongmei, Shao Danbing, Zhang Wei, Ren Yi, Sun Zhaorui, Lin Jinfeng, Nie Shinan. Department of Emergency Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: Nie Shinan, Email: shn_nie@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the related risk factors of cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer (SU). **Methods** The clinical data of 1 185 patients with cerebral hemorrhage admitted to Department of Emergency Medicine of Nanjing General Hospital from March 2006 to March 2014 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups according to whether patients complicated with SU or not. Data was collected within 8 hours after admission in two groups including gender, age, amount of bleeding, the bleeding site (basal ganglia, thalamus, brainstem, brain lobe, ventricle, subarachnoid, and cerebellum), disturbance of consciousness, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, systolic blood pressure (SBP), history of hypertension, and history of cerebral hemorrhage. The statistically significant risk factors found using univariate analysis was selected and was analyzed to find independent risk factors with multivariate logistic regression analysis. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was plotted to analyze the independent risk factors and evaluate their power of test. **Results** 1 185 patients with cerebral hemorrhage were enrolled in the study, 293 cases occurred SU, accounting for 24.7%, and 892 cases without SU, which accounted for 75.3%. As shown by univariate analysis, risk factors for cerebral hemorrhage complicated with SU included age, amount of bleeding, the bleeding site, disturbance of consciousness, APACHE II score, SBP. As to the site of bleeding, brain, thalamus, brainstem hemorrhage complicated with SU were higher proportion, 45.3% (43/95), 39.1% (63/161), 36.9% (48/130), which were significantly higher than those of the lobes of the brain [26.2% (33/126)], cerebellum [18.8% (15/80)], basal ganglia [16.1% (78/485)], arachnoid the inferior vena cava [12.0% (13/108)]. Multivariate logistic regression analysis showed that amount of bleeding [odds ratio (OR)=3.305, P=0.001, 95% confidence interval (95%CI) 2.213-48.634], the bleeding site (OR=1.762, P=0.008, 95%CI 0.123-2.743), SBP (OR=1.223, P=0.034, 95%CI 0.245-2.812) were independent risk factors of cerebral hemorrhage complicated with SU. The area under the ROC curve (AUC) of amount of bleeding and SBP were 0.846 and 0.597, suggesting that amount of bleeding has moderate diagnostic value

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.011

基金项目:南京军区医学科技创新重点课题(12Z32);全军医学科技青年培育项目(13QNPO38)

作者单位:210002 江苏,南京军区南京总医院急救医学科

通信作者:聂时南,Email:shn_nie@sina.com

and SBP has low diagnostic value. **Conclusions** Cerebral hemorrhage patients with large amount of bleeding, the bleeding site in the ventricle, thalamus or brainstem, high SBP are of great risk. We should lower blood pressure and give preventive treatment for SU as soon as possible.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Stress ulcers; Risk factor; Logistic regression analysis

应激性溃疡(SU)是脑出血患者的常见并发症之一,约占 14%~76%^[1],其病死率可高达 78.6%^[2]。分析脑出血并发 SU 的相关危险因素有助于提高对脑出血预后的判断,并能对高危患者及时给予针对性的治疗。因此,本研究通过 logistic 回归分析探讨脑出血并发 SU 的相关危险因素,以期对临床工作起到一定的指导作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料:回顾性分析 2006 年 3 月至 2014 年 3 月入住本科抢救室 1 185 例脑出血患者的临床资料,男性 606 例,女性 579 例;平均年龄(61.26 ± 19.31)岁。选择符合 SU 诊断标准者纳入本研究。

1.1.1 SU 的诊断标准:① 呕吐物或胃管引流物为血性、咖啡色液体或隐血试验阳性。② 柏油样便、黑便或粪隐血试验阳性。③ 排除急、慢性消化道出血病史。

1.1.2 排除标准:① 既往有反流性食管炎、消化性溃疡、门静脉高压等可致急慢性消化道出血疾病者。② 近期行消化道手术或胃镜、肠镜等消化道有创检查者。③ 颅底外伤、口咽部出血、咯血等致血液吞咽入消化道者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标:采集入选病例入院 8 h 内的数据,包括性别、年龄、出血量、出血部位(基底节区、丘脑、脑干、脑叶、脑室、蛛网膜下腔、小脑)、意识障碍、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评

分、收缩压(SBP)、高血压病史、脑出血病史。

1.3 统计学分析:使用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,将脑出血并发 SU 的 9 个潜在危险因素进行单因素分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验;对单因素分析有统计学意义的指标进行多因素 logistic 回归分析,筛选出独立的危险因素;绘制各危险因素的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评价其检验效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

1 185 例脑出血患者中发生 SU 者 293 例,占 24.7%;未发生 SU 者 892 例,占 75.3%。

2.1 单因素分析结果(表 1):通过对 SU 潜在危险因素的单因素分析得出,影响脑出血患者发生 SU 的主要危险因素包括年龄、出血量、出血部位、意识障碍、APACHE II 评分、SBP($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在出血部位中,脑室、丘脑、脑干出血合并 SU 的比例较高,分别为 45.3%(43/95)、39.1%(63/161)、36.9%(48/130),显著高于脑叶[26.2%(33/126)]、小脑[18.8%(15/80)]、基底节区[16.1%(78/485)]、蛛网膜下腔[12.0%(13/108)]。

2.2 多因素分析结果(表 2):将单因素分析结果中有统计学意义的 6 个危险因素作为自变量进入多因素 logistic 回归模型,得到回归方程: $\ln[p/(1-p)] = 28.447 + 2.418 \text{ 出血量} - 1.227 \text{ 出血部位} + 3.826 \text{ SBP}$ 。因此,出血量、出血部位、SBP 是脑出血并发 SU 的独立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 脑出血患者并发 SU 危险因素的单因素分析

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	出血部位[例(%)]						
		男性	女性		基底节区	丘脑	脑干	脑叶	脑室	蛛网膜下腔	小脑
SU 组	293	151	142	65.47 ± 15.32	78(26.6)	63(21.5)	48(16.4)	33(11.3)	43(14.7)	13(4.4)	15(5.1)
非 SU 组	892	455	433	58.15 ± 13.27	407(45.6)	98(11.0)	82(9.2)	93(10.4)	52(5.8)	95(10.6)	65(7.3)
检验值		$\chi^2=0.403$		$t=2.364$	$\chi^2=13.045$						
P 值		0.559		0.011	0.013						

组别	例数 (例)	出血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	意识障碍(例)		APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	高血压病史(例)		脑出血病史(例)	
			是	否			是	否	是	否
SU 组	293	29.12 ± 9.68	102	191	31.08 ± 6.34	177.28 ± 23.20	180	113	65	228
非 SU 组	892	13.47 ± 6.26	245	647	26.67 ± 8.86	160.08 ± 25.73	505	387	160	732
检验值		$t=10.247$	$\chi^2=5.747$		$t=2.736$	$t=8.381$	$\chi^2=0.487$		$\chi^2=0.673$	
P 值		0.000	0.017		0.005	0.006	0.502		0.132	

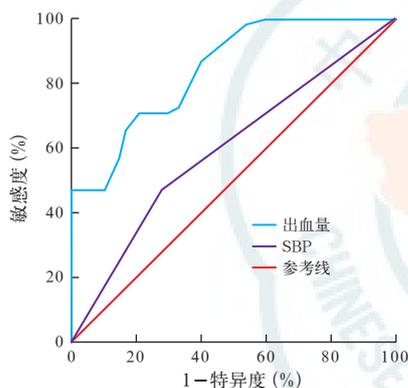
注:SU 为应激性溃疡,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,SBP 为收缩压;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 脑出血并发 SU 危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e 值	χ^2 值	OR 值	P 值	95%CI
年龄	-0.613	1.451	0.124	0.039	0.698	0.019 ~ 13.626
出血量	2.418	0.645	7.812	3.305	0.001	2.213 ~ 48.634
出血部位	-1.227	0.417	7.303	1.762	0.008	0.123 ~ 2.743
意识障碍	-2.680	2.824	1.852	0.045	0.143	0.000 ~ 6.437
APACHE II 评分	-0.357	0.484	0.863	0.794	0.284	0.406 ~ 1.628
SBP	3.826	2.276	3.624	1.223	0.034	0.245 ~ 2.812
常量	28.447	9.742	8.626	0.004	0.000	

注:SU 为应激性溃疡,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,SBP 为收缩压,OR 值为优势比,95%CI 为 95%可信区间

2.3 ROC 曲线分析结果(图 1;表 3):出血量、SBP 均对脑出血并发 SU 有一定的诊断价值,其中出血量对脑出血并发 SU 具有中等的诊断价值,而 SBP 的诊断价值较低。



注:SBP 为收缩压,SU 为应激性溃疡,ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 出血量、SBP 评估脑出血并发 SU 的 ROC 曲线

表 3 出血量、SBP 对脑出血并发 SU 的评估价值

变量	最佳截断值	AUC	s_e	P 值	95%CI	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)
出血量	18.87	0.846	0.028	0.000	0.791 ~ 0.900	0.569	91.5	65.4
SBP	188.60	0.597	0.045	0.030	0.509 ~ 0.685	0.243	69.5	54.8

注:SBP 为收缩压,SU 为应激性溃疡,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95%可信区间

3 讨论

SU 是指机体在各类严重创伤、危重疾病等严重应激状态下发生的急性消化道糜烂、溃疡等病变,最后可导致消化道出血、穿孔,并使原有病变恶化。胃镜检查发现,危重病患者在发病 1 ~ 3 d 时大约有 75% ~ 100% 可出现胃黏膜损伤^[3],而患者发生粪隐血试验阳性或胃内容物隐血试验阳性者占 15% ~ 50%^[4]。一项多中心研究表明,危重病患者伴上消化道出血的病死率为 49%,而未出血患者的病死率为 15%^[5]。脑出血、严重烧伤、创伤、大手术、全身严重感染、长期机械通气、严重凝血功能障碍都是造成 SU

的常见原因^[6-7]。其中,脑出血并发 SU 在临床上最为常见,是造成患者预后不良的重要原因。

3.1 脑出血并发 SU 的机制:目前认为脑出血并发 SU 的主要机制有:脑出血导致颅内压增高,作用于下丘脑、室旁核、边缘系统,使其功能紊乱,其一造成交感神经系统激活、儿茶酚胺释放增加、血管收缩、血容量减少,导致胃黏膜缺血缺氧,氧自由基及炎症因子大量产生^[8];其二造成迷走神经兴奋性增高,从而促使胃酸以及胃蛋白酶分泌增加^[9];其三通过下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴作用于肾上腺皮质,促使肾上腺皮质激素大量产生,从而抑制胃黏液、前列腺素分泌以及上皮细胞增生,并促进胃酸分泌^[10-11]。这些因素共同作用于胃黏膜,造成胃黏膜保护因素减弱,损害因子增强,引起胃黏膜糜烂、溃疡、出血。

3.2 SU 预防性治疗药物:SU 预防性治疗药物主要为质子泵抑制剂(PPI)和 H₂ 受体拮抗剂(H₂RA),其广泛应用使 SU 得到很好的预防和控制。多数研究显示,PPI 较 H₂RA 预防 SU 的效果更佳^[12-14],但也有研究显示 H₂RA 才是更好的选择^[15-16],二者的安全性均较高。更多的研究却显示抑酸药的使用可增加医院获得性肺炎、肠道菌群失调、艰难梭菌相关性腹泻等并发症的发生^[17-19]。一项超过 30 万例的病例对照研究显示,非抑酸药物治疗和抑酸药物治疗患者肺炎的发生率分别为 0.60% 和 2.45%^[20]。另有报道显示,抑酸治疗艰难梭菌感染患者的风险增加,使用 PPI 的风险最大[优势比(OR)=1.960],而 H₂RA 次之(OR=1.402)^[21]。因此,要合理使用抑酸药,避免因滥用导致的副作用。另有研究显示,早期肠内营养治疗对于 SU 可起到积极有效的预防作用^[22-23]。动物实验还显示,内皮素抗体、内皮素受体拮抗剂均可有效抑制大鼠脑出血所致 SU 的发生发展^[8]。

3.3 脑出血并发 SU 的危险因素:本研究单因素分析结果显示,年龄、出血量、出血部位、意识障碍、APACHE II 评分和 SBP 是脑出血并发 SU 的危险因素;而多因素 logistic 回归分析则显示,出血量、出血部位、SBP 为脑出血并发 SU 的独立危险因素。

3.3.1 出血量:单因素分析显示 SU 患者出血量显著高于非 SU 患者,分析其原因:脑出血量越大,颅内压增高越明显,导致下丘脑、脑干等部位受压严重,造成神经 - 内分泌失调,通过神经和体液途径使胃黏膜损伤因素增强、保护因素减弱,造成胃黏膜损伤出血。研究显示脑出血量与 SU 发生及预后有较强的相关性^[24-25]。

3.3.2 出血部位:本研究结果显示,脑室、丘脑、脑干

出血合并 SU 的比例较高,分别为 45.3%、39.1%、36.9%,显著高于脑叶(26.2%)、小脑(18.8%)、基底节区(15.3%)、蛛网膜下腔(12.0%)。有研究显示,脑室、丘脑、脑干等部位出血与 SU 的发生密切相关^[26-27]。分析其原因,如果下丘脑、脑干、室旁核等部位直接受到损伤或水肿压迫,会更容易导致下丘脑交感神经系统激活、迷走神经兴奋性增加,继而造成胃黏膜血管收缩、胃酸分泌增多,导致胃黏膜损伤。

3.3.3 SBP: 本研究显示 SU 患者 SBP 显著高于非 SU 患者。脑出血时血压升高是颅内压升高情况下保持正常脑血流量的脑血管自动调节机制,目前对于何时降压、降压到何种范围仍存在争议。但是,血压越高且持续时间越长,再出血的风险就越大,脑水肿越严重,对下丘脑和脑干的刺激也就越大,使自主神经中枢功能紊乱,肾上腺分泌增加,胃酸分泌增多,从而促进 SU 的发生^[28]。

3.3.4 ROC 曲线分析: 脑出血并发 SU 的 3 个独立危险因素中,出血量、SBP 属于计量资料,对这 2 个独立危险因素进行 ROC 曲线分析发现,出血量、SBP 的 AUC 分别为 0.846、0.597。一般来说,AUC 在 0.5~0.7 表示诊断价值较低,在 0.7~0.9 表示诊断价值中等,0.9 以上表示诊断价值较高^[29]。因此,这 2 个独立危险因素均对脑出血并发 SU 有一定的诊断价值,其中出血量对脑出血并发 SU 具有中等的诊断价值,而 SBP 的诊断价值较低。

综上所述,出血量大,出血部位在脑室、丘脑或脑干,SBP 高的脑出血患者出现 SU 的风险较大,预后较差,应引起重视,尽早降低血压到适当的范围并及时给予 SU 的预防性治疗,从而降低 SU 的发生率和病死率。由于本研究自变量不够全面,可能会对 logistic 回归模型产生影响,需要在今后的临床工作中收集更多的病例并完善自变量,进一步行大样本多中心的 logistic 回归分析。

参考文献

- [1] 中华医学杂志编辑委员会. 应激性溃疡预防在临床中的重要专家研讨会会议纪要[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(14): 939-940.
- [2] 叶科军, 冯国栋. 奥美拉唑预防脑出血并发应激性溃疡 100 例疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(9): 126-127.
- [3] Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit [J]. Ann Intern Med, 1985, 103(2): 173-177.
- [4] Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003, 17(3): 327-344.
- [5] Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of helicobacter pylori. Federal Hyperimmune Immunoglobulin Therapy Study Group [J]. Crit Care Med, 1996, 24(12): 1974-1981.
- [6] Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(7): 835-847.
- [7] Harty RF, Ancha HB. Stress ulcer bleeding [J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2006, 9(2): 157-166.
- [8] 黄幸青, 饶文霖, 刘晓燕, 等. 两种内源性内皮素对脑出血应激性溃疡干预作用的对比研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(11): 678-680, 插 2.
- [9] 张红梅, 刘晓伟, 曲宏达, 等. 左金丸对应激性溃疡大鼠下丘脑室旁核 c-fos 及 HPA 轴的调节作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(5): 276-280.
- [10] 李红琴. 中西医结合治疗应激性溃疡的进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8(4): 256-257.
- [11] 周建民, 莫文梅, 王作豪, 等. 急性脑出血患者下丘脑垂体激素变化的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(3): 172-174.
- [12] 周峻峰, 万献尧, 黄伟, 等. H₂受体拮抗剂与质子泵抑制剂预防重症监护病房患者应激性溃疡出血和肺炎发生率的荟萃分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(4): 221-225.
- [13] Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2013, 41(3): 693-705.
- [14] Barkun AN, Adam V, Martel M, et al. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists [J]. Value Health, 2013, 16(1): 14-22.
- [15] MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 809-815.
- [16] Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences [J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(1): 5-13.
- [17] Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea [J]. J Hosp Infect, 2003, 54(3): 243-245.
- [18] Madisch A. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis?—risk of nosocomial pneumonia is increased during stress ulcer prophylaxis [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138(47): 2398.
- [19] Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(11): 2222-2228.
- [20] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs [J]. JAMA, 2004, 292(16): 1955-1960.
- [21] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(9): 2047-2056, quiz 2057.
- [22] 王东, 彭兰, 胡文智. 早期肠内营养对“5·12”四川汶川特大地震中危重患者并发应激性溃疡出血的预防作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(9): 557.
- [23] Chanpura T, Yende S. Weighing risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. Crit Care, 2012, 16(5): 322.
- [24] 薄艳林. 急性脑出血并发应激性溃疡 58 例临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(18): 70.
- [25] 杨亚敏, 兰周华, 吴红添, 等. 高血压脑出血合并应激性溃疡危险因素分析 [J]. 吉林医学, 2014, 35(4): 749-750.
- [26] 杨金锁, 钱安民, 于翔. 脑出血并发应激性溃疡相关因素分析 [J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(6): 49-50.
- [27] 马祥春, 赵海涛. 高血压脑出血合并上消化道出血临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(3): 15-17.
- [28] 周晓宇, 李立林, 曹坤跃, 等. 脑出血急性期合并应激性溃疡出血的临床研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(2): 201-202.
- [29] Stiver SI. Complications of decompressive craniectomy for traumatic brain injury [J]. Neurosurg Focus, 2009, 26(6): E7.

(收稿日期: 2014-05-12)

(本文编辑: 李银平)