

肾功能不全与伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者不良预后的关系

董恺 张倩 俞志鹏 丁建平 宋海庆 黄小钦

【摘要】 目的 探讨肾功能不全与伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者不良预后的关系。方法 纳入2013年1月~2015年1月于首都医科大学宣武医院神经内科住院的伴非瓣膜性心房颤动的急性脑梗死患者266例,使用肾脏病饮食改良(MDRD)简化公式计算肾小球滤过率估计值(eGFR),按照eGFR将患者分为肾功能不全组(36例)和无肾功能不全组(230例),出院后1年通过电话或门诊随访,观察不良卒中结局,包括全因死亡、卒中复发、联合终点事件(卒中或死亡)、卒中性残疾。结果 (1)肾功能不全组患者中,年龄 ≥ 65 岁者的比例高于无肾功能不全组,差异有统计学意义[94.4%(34/36)比70.0%(161/230), $P=0.002$];(2)肾功能不全组和无肾功能不全组比较,出院后1年不良预后结局事件发生率的差异有统计学意义(50.5%比29.6%, $P=0.021$);(3)多因素Logistic分析显示,肾功能不全为伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者1年内发生不良卒中结局事件的独立危险因素,随着eGFR下降,患者不良结局事件的发生率增高($OR=1.485$, $P < 0.05$)。结论 对于伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者,肾功能随着年龄的增加而下降,肾功能不全是伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者长期不良预后结局的独立预测因子。

【关键词】 肾功能不全; 肾小球滤过率; 心房颤动; 急性脑梗死

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.013

Correlation between renal insufficiency and prognosis of acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation DONG Kai, ZHANG Qian, YU Zhi-peng, et al. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between renal insufficiency and prognosis of acute ischaemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** Totals of 266 acute ischaemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation in Neurology Department, Xuan Wu Hospital between January 2013 and January 2015 were included. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was estimated by revised Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Renal inadequacy is defined as $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. There were 36 cases in renal inadequacy group and 230 cases in renal adequacy group. The followed-up duration lasted for 1 year. The association between eGFR and poor stroke outcomes was evaluated by multivariate analysis. **Results** (1) The proportion of patients older than 65 years in renal inadequacy group was bigger than renal adequacy group [94.4%(34/36) vs 70.0%(161/230), $P=0.002$]. (2) There was statistical difference between renal inadequacy group and renal adequacy group on rate of outcome events (50.5% vs 29.6%, $P=0.021$). (3) Multivariate logistic regression analysis showed that $eGFR < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ was an independent risk factor for the occurrence of endpoint events within 1 year after acute cerebral infarction. The worse renal function was, the higher incidence of poor stroke outcomes would be ($OR=1.485$, $P < 0.05$). **Conclusions** The renal function would become worse with the growth of age in acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. Renal insufficiency is an independent risk factor for the occurrence of endpoint events in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation.

【Key words】 Renal insufficiency; Glomerular filtration rate; Atrial fibrillation; Acute brain infarction

脑卒中具有高发病率、高致残率和高死亡率,严重危害人民健康,其预后直接影响患者的生活质量。心源性卒中是常见的卒中类型,房颤可使心脑血管

事件风险增加,心房颤动是心源性卒中最常见的原因。研究发现,慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)与房颤密切相关,且常合并存在,与心脑血管疾病死亡及不良预后密切相关,CKD患者的卒中、心房颤动发病率及死亡率明显高于一般人群^[1-4]。但有关中国伴房颤卒中患者的肾功能与脑卒中结局和

作者单位:100053 首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者:黄小钦 Email: hxqwjx@163.com

死亡关系的研究有限。本研究旨在分析肾功能不全对伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者发病1年后卒中不良结局发生的影响,从而为临床诊治及不良结局的预防提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续纳入2013年1月~2015年1月于首都医科大学宣武医院神经内科住院的急性脑梗死伴非瓣膜性心房颤动患者266例,其中男149例,女117例;年龄30~97岁,平均(70±12)岁。研究方案经本院伦理委员会批准。纳入标准:(1)急性脑梗死诊断参照中华医学会全国第四届脑血管病学术会议《各类脑血管疾病诊断要点》^[5],并经头部MRI或CT证实;(2)发病2周内;(3)年龄≥18岁;(4)如为复发性脑梗死,发病前改良Rankin量表(mRS)评分≤2分^[5];(5)入院24 h内检测血清肌酐水平;(6)心脏相关电生理检查,包括心电图及动态心电图检查均显示为心房颤动。排除标准:(1)医源性或外伤性脑梗死;(2)合并其他颅内病变,包括颅内肿瘤、缺血缺氧脑病或痴呆等;(3)合并其他免疫性或肝脏疾病;(4)无症状性脑梗死;(5)患有影响肢体功能的疾病;(6)心脏彩色多普勒超声显示为心脏瓣膜病变。

1.2 方法

1.2.1 肾功能评价标准 采用肾脏病饮食改良(MDRD)简化公式^[6]计算肾小球滤过率估计值(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR),即 $eGFR [ml/(min \cdot 1.73 m^2)] = 175 \times \text{血清肌酐}^{-1.234} (\text{mg/dl}) \times \text{年龄}^{-0.179}$ (如为女性则 $\times 0.79$)。根据eGFR进行CKD分期,即 $eGFR \geq 90 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 为1期, $eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 为3~5期,两者之间为2期^[7]。将3~5期定义为肾功能不全,1~2期无肾功能不全。

1.2.2 治疗及预防方法 所有入组患者均按照2014年中国缺血性卒中/TIA二级预防指南^[8],根据患者个体情况给予华法林、新型口服抗凝剂或者阿司匹林抗栓治疗,并进行健康宣传教育,控制卒中危险因素,既往疾病遵照相关指南给予规范药物治疗^[9-11],所有患者在脑梗死急性期未给予静脉溶栓及动脉溶栓治疗或血管内治疗。

1.2.3 随访 随访期为卒中发病后1年,通过电话或者门诊随访。结局为不良卒中结局,包括全因死亡、卒中复发、联合终点事件。卒中复发包括缺血性卒中、脑出血、蛛网膜下腔出血。联合终点事件包括致死性和致死性卒中。卒中性残疾定义为mRS > 2分。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用均数±标

准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用多因素Logistic回归分析肾功能不全(eGFR)与不良卒中结局,包括全因死亡、卒中复发、联合终点事件(卒中或死亡)的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 见表1。共纳入266例伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者,根据CKD分期,分为肾功能不全组(36例)和无肾功能不全组(230例),肾功能不全发生率为13.5%(36/266)。肾功能不全组男22例,女14例;年龄48~95岁,平均(75±10)岁;无肾功能不全组男127例,女103例;年龄30~97岁,平均(69±11)岁。肾功能不全组患者年龄偏大,年龄≥65岁者的比例高于无肾功能不全组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不良预后结局(终点事件)发生情况 对入组患者出院后随访1年,共死亡29例,发生联合终点事件者57例,不良结局事件发生率为32.3%。肾功能不全组死亡9例,发生联合终点事件者9例,不良结局事件发生率为50.0%;无肾功能不全组死亡20例,发生联合终点事件者48例,不良结局事件发生率为29.6%。两组不良结局事件发生率的差异有统计学意义($\chi^2 = 5.941, P = 0.021$)。

2.3 患者长期预后的Logistic回归分析 见表2。将患者的各项基线资料和eGFR与出院后1年内不良结局事件的发生率进行多因素Logistic回归分析,以年龄、性别、 $eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 、基线NIHSS评分、前循环梗死部位、心功能不全、抗凝药使用、INR达标、出院NIHSS评分≥4分、出院mRS评分>2分、高血压病、糖尿病、冠心病、高脂血症、既往卒中史、吸烟、饮酒作为自变量,将患者终点事件发生率作为因变量。结果显示, $eGFR < 60 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ 为伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者出院1年内不良结局事件发生的独立预测因素,随着eGFR下降,患者出院后终点事件发生率增高($OR = 1.485, P < 0.05$)。

3 讨论

急性脑梗死患者常存在多种危险因素,如高血压病、糖尿病、高脂血症等,而这些危险因素均可以导致肾脏结构和功能受损,也就构成了肾功能不全和脑血管病共同的发病基础。有研究表明,CKD患者卒中、房颤、冠心病的发病率及死亡率明显高于一般人群,而且与卒中预后及死亡率关系密切^[1-3]。

本研究结果显示,肾小球滤过率下降(肾功能不全)与伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者的不良结局独立相关。伴肾功能不全的急性脑梗死患者在卒中后1年内不良结局事件的发生率为50.0%。既往关于肾功能不全与急性脑梗死预后关系的说法不一^[12-15]。

表1 两组患者一般临床资料的比较

项目	肾功能不全组 (n=36)	无肾功能不全组 (n=230)	χ^2/t 值	P值
年龄 ≥ 65岁 (例, %)	34(94.4)	161(70.0)	0.002	9.506
男性 (例, %)	22(61.1)	127(55.2)	0.508	0.439
基线 NIHSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	9.28 ± 7.72	7.87 ± 6.73	0.252	-1.147
前循环梗死 (例, %)	33(91.7)	211(91.7)	1.000	0.000
心功能不全 (例, %)	10(27.8)	50(21.7)	0.680	0.082
抗凝药使用 (例, %)	18(50.0)	94(40.9)	0.365	1.065
INR 达标 (例, %)	5(13.9)	14(6.1)	0.152	2.857
出院时 NIHSS ≥ 4分 (例, %)	20(55.5)	123(53.5)	0.859	0.054
出院时 mRS > 2分 (例, %)	18(50.0)	107(46.5)	0.723	0.151
高血压病 (例, %)	23(63.9)	158 (68.7)	0.565	0.331
糖尿病 (例, %)	8(22.2)	65 (28.3)	0.450	0.570
高脂血症 (例, %)	10(27.8)	42(18.3)	0.181	1.793
既往卒中史 (例, %)	8(22.2)	52(22.6)	0.959	0.003
冠心病 (例, %)	17(47.2)	90(39.1)	0.357	0.848
吸烟 (例, %)	12(33.3)	83(36.1)	0.796	0.103
饮酒 (例, %)	13(36.1)	78(33.9)	0.623	0.670

表2 患者发病1年内终点事件发生的多元 Logistic 回归分析

自变量	B值	β 值	Wald值	P值	OR值	95%CI
年龄	0.001	0.015	0.006	0.940	1.001	0.973~1.030
性别	0.086	0.334	0.066	0.797	1.089	0.566~2.096
eGFR < 60 ml/(min·1.73 m ²)	0.396	0.429	0.850	0.035	1.485	0.644~3.445
基线 NIHSS 评分	0.040	0.026	2.311	0.128	1.041	0.989~1.096
前循环梗死	0.219	0.541	0.164	0.686	1.245	0.431~3.598
心功能不全	0.504	0.321	2.456	0.117	1.655	0.881~3.107
抗凝药使用	-0.074	0.296	0.063	0.082	0.928	0.052~1.657
INR 达标	0.250	0.570	0.193	0.661	1.284	0.420~3.922
出院时 NIHSS ≥ 4分	-0.532	0.586	0.825	0.364	0.587	0.186~1.852
出院时 mRS > 2分	0.372	0.584	0.406	0.524	1.451	0.462~4.561
高血压病	0.219	0.309	0.501	0.479	1.245	0.679~2.283
糖尿病	-0.141	0.330	0.183	0.669	0.868	0.455~1.658
冠心病	0.082	0.290	0.079	0.778	1.085	0.615~1.916
高脂血症	0.362	0.352	1.057	0.304	1.436	0.720~2.861
既往卒中史	0.036	0.256	0.020	0.887	1.037	0.627~1.714
吸烟	-0.152	0.401	0.143	0.705	0.859	0.391~1.886
饮酒	-0.506	0.419	1.456	0.228	0.603	0.265~1.371
常数项	-1.150	1.165	0.974	0.324	0.317	-

有研究显示,随着eGFR降低,脑梗死患者预后不良^[12-13]。另有研究显示两者之间并无相关性^[14-15]。最近 Mittleman 等的研究显示 eGFR 降低 [$< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] 与卒中死亡发生率相关。在本研究中,入组的伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者,随着 eGFR 的下降,患者出院后1年内不良结局事件发生率增高,肾功能不全是伴非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者长期不良预后的独立预测因子。

eGFR 下降增加卒中风险及死亡率的病理生理机制还需进一步研究说明。有研究认为可能与导致肾功能不全的相关因素,如贫血、氧化应激、炎性反

应、血浆非对称二甲基精氨酸的增加、高凝状态等有关,这些因素可以促进动脉粥样硬化和血管内皮损伤^[1, 3, 16]。本研究中肾功能不全组年龄偏大的患者比例高,一定程度反映了随着年龄的增加,肾单位减少,肾功能随之下降,故肾功能不全在老年人中发生率高而且随着年龄的增长,房颤的发生率增高^[4],死亡及心脑血管事件发生率增加。老年人中,肾功能不全常常容易与房颤同时存在。本课题组的既往研究显示非瓣膜性房颤的急性脑梗死患者肾功能不全的发生率为 13.5%,肾功能是卒中不良预后的独立预测因素^[1, 3, 13, 17]。心房颤动和肾功能不全提示存在进

一步增加卒中不良结局的风险。

本研究尚存在一定不足:本研究为单中心研究,入组样本量较少而且患者非完全随机。另外,反映肾功能状况的尿蛋白也是卒中不良结局预后的因素,本研究未检测尿蛋白水平,故不能同时分析eGFR和尿蛋白的影响。总体来说,本研究对于伴心房纤颤的卒中患者的治疗、预防方案的选择以及预后预测有一定帮助,尤其应该密切关注合并肾功能变化[eGFR < 60 ml/(min·1.73 m²)]的患者。

参 考 文 献

- [1] Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Cialkowska-Rysz A, et al. The Problem of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14(3):260-265.
- [2] Jönsson KM, Wieloch M, Sterner G, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(4):341-345.
- [3] Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. *Lancet*, 2013, 382(9 889):339-352.
- [4] Laible M, Horstmann S, Rizos T, et al. Prevalence of renal dysfunction in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients with or without atrial fibrillation[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1):64-69; e4-e5.
- [5] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] El Husseini N, Kaskar O, Goldstein LB. Chronic kidney disease and stroke[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(6):500-508.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [8] 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.
- [9] 刘力生, 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-950.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 2-42.
- [12] Luo Y, Wang X, Wang Y, et al. Association of glomerular filtration rate with outcomes of acute stroke in type 2 diabetic patients: results from the China National Stroke Registry[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1):173-179.
- [13] 董恺, 张倩, 俞志鹏, 等. 肾小球滤过率与急性脑梗死患者脑血管病变及预后的相关性研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(8):421-426.
- [14] Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2012, 78(24):1909-1915.
- [15] Lin SW, Weng WC, Huang YH, et al. Association between renal dysfunction and 3-year mortality in patients with acute first-ever ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 137:15-21.
- [16] Del Brutto VJ, Zambrano M, Mera RM, et al. Population-Based Study of Cerebral Microbleeds in Stroke-Free Older Adults Living in Rural Ecuador: The Atahualpa Project[J]. *Stroke*, 2015, 46(7):1 984-1 986.
- [17] 董恺, 张倩, 俞志鹏, 等. 急性脑梗死伴非瓣膜性心房颤动患者肾功能不全的影响因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(8):353-355.

(收稿日期:2016-12-28)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志2017年征稿通知

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊(CN23-1479/R, ISSN1009-6574)。为更好地服务神经科学、精神科学以及精神卫生领域的专家、作者和读者,构建理想的学术交流平台,配合本刊2017年的重点号刊发,特发出征稿通知,希望相关学科方向的医护工作者和学者能多给予支持。

解读本刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

征稿内容

1. 帕金森及运动障碍疾病;2. 精神疾病的流行病学调查;3. 认知行为治疗;4. 癫痫与电生理;5. 神经肌肉病;6. 中西医结合治疗精神疾病;7. 精神疾病的基因学研究;8. 神经介入及内镜治疗;9. 睡眠障碍;10. 颅脑创伤研究;11. 脑血管疾病的基础研究;12. 双相障碍。此外,以上所列方向相关的护理研究同为本刊重点征稿范围。

来稿要求

详见稿约。

相关事宜

(1) 来稿请注明为征稿稿件,并备注相对应的征稿方向及编号(如:1. 帕金森及运动障碍疾病);(2) 所有符合征稿方向的稿件均享受优先审稿、优先发表的权利。

联系方式

地址:北京市宣武门外大街香炉营东巷2号院1-7-302 神经疾病与精神卫生杂志社 邮编:100052
电话:010-83191160 传真:010-83191161 电子信箱:ndmh@ndmh.com