

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后低血钾对短期预后的影响分析

李雪峰¹, 胡观成^{1,2}, 李飞扬², 梅苑², 张世阳², 王建村^{2*}

1. 吉首大学医学院, 湖南省吉首市 416000

2. 湖南师范大学附属张家界市人民医院神经外科, 湖南省张家界市 427000

摘要:目的 研究患者入院时血钾水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血短期预后的关系。方法 回顾性收集张家界市人民医院神经外科于2014年1月-2018年6月诊治的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的临床资料,对符合纳入标准患者入院时的血钾水平、一般情况、Hunt-hess分级、白细胞计数、PCO₂、住院时间等进行有序线性回归分析,探讨血钾水平对患者短期预后的影响并阐述其可能的机制。结果 有序多因素分析结果显示:低血钾(0~3.5 mmol/L)与短期预后不良有关($P < 0.05$),其中0~2.9 mmol/L、2.9~3.1 mmol/L、3.5~5.5 mmol/L(P 均 < 0.001),趋势 P 值 < 0.05 ;其他危险因素包括Hunt-hess分级为I级、II级、III级,动脉瘤位于前交通动脉与后交通动脉,白细胞计数正常($P < 0.05$);箱线图显示:随mRS14评分增高,血钾水平呈下降趋势,低血钾组mRS14评分的分布区间偏高。结论 血钾水平越低,短期预后不良可能性越大,导致住院时间延长。其他可能影响因素有Hunt-hess分级、动脉瘤部位、白细胞计数。

关键词: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;低血钾;短期预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.014

An analysis of the effect of hypokalemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on short-term prognosis

LI Xue-Feng¹, HU Guan-Cheng^{1,2}, LI Fei-Yang², MEI Yuan², ZHANG Shi-Yang², WANG Jian-Cun^{2*}. 1. Jishou University School of Medicine, Jishou, Hunan 416000; 2. Department of neurosurgery, Zhangjiajie People's Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie, Hunan 427000, China

Abstract: Objective To investigate the association between serum potassium level on admission and short-term prognosis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Methods** The clinical data of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage who were diagnosed and treated in the Department of Neurosurgery of Zhangjiajie People's Hospital between January 2014 and June 2018 were retrospectively collected. An ordered linear regression analysis was performed on the serum potassium level on admission, general status, Hunt-Hess grade, leukocyte count, PCO₂, and length of hospital stay of the patients meeting the inclusion criteria to explore the effect of serum potassium level on the short-term prognosis of patients and its possible mechanism. **Results** The ordered multivariate analysis showed that hypokalemia (0-3.5 mmol/L) was associated with poor short-term prognosis ($P < 0.05$), with $P < 0.05$ for the trend at a serum potassium level of 0-2.9 mmol/L, 2.9-3.1 mmol/L, and 3.5-5.5 mmol/L (all $P < 0.001$). Other risk factors included Hunt-Hess grades I, II, and III, aneurysms located in the anterior communicating artery and the posterior communicating artery, and normal leukocyte count ($P < 0.05$). The boxplot revealed that the serum potassium level showed a downward trend with increasing mRS14 score and the distribution interval of mRS14 score in the hypokalemia group was higher. **Conclusions** The lower the serum potassium level, the greater the likelihood of poor short-term prognosis, which leads to a longer length of hospital stay. Other possible factors are Hunt-Hess grade, aneurysm location, and leukocyte count.

Key words: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Hypokalemia; Short-term prognosis

收稿日期:2019-04-25;修回日期:2019-07-22

作者简介:李雪峰(1994-),女,神经外科硕士在读,主要从事脑血管病、神经重症方面的研究。

通信作者:王建村(1987-),男,副教授,硕士。主要从事脑血管病、脑胶质瘤及神经重症的临床试验研究。E-mail:WC_Jiancun@yeah.net。

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是对人类健康有严重危害的一类脑血管疾病,其发病率占自发性蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 的 85% 左右^[1,2]。随着诊疗技术的进步,该病在发达国家的病死率逐年下降^[3],但残留的神经功能障碍仍不能得到良好解决。近年来有不少研究提出低钠血症与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后有一定关联,但关于低钾血症研究偏少^[4]。该研究通过单中心回顾性分析符合纳入标准的 103 例患者,揭示影响动脉瘤性蛛网膜下腔出血短期预后的危险因素,以及入院时血钾水平与短期预后的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性纳入张家界市人民医院神经外科自 2014 年 1 月至 2018 年 6 月期间收治的 aSAH 患者病历资料进行分析研究。根据纳入排除标准筛得有效病例共 103 例,符合要求患者中男 28 例 (27.2%),女 75 例 (72.8%);年龄 35 ~ 80 岁,平均 (56.20 ± 8.92) 岁。年龄分组:35 ~ 50 岁 30 例 (29.1%);51 ~ 65 岁 55 例 (53.4%);66 ~ 80 岁 18 例 (17.5%);土家族有 82 例 (79.6%),汉族 13 例 (12.6%),其他民族 (苗族、白族) 7 例 (6.8%)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)首次发病,自发病;(2)发病后 72 小时内到达医院治疗;(3)年龄在 35 ~ 80 岁之间;(4)经 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 或数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 证实为动脉瘤性蛛网膜下腔出血;(5)均行开颅手术治疗。排除标准:(1)病例资料缺失观察指标项;(2)排除动静脉畸形、烟雾病、血管炎、颅内静脉系统血栓形成等其他疾病引起自发性蛛网膜下腔出血。(3)排除其他可导致低钾血症的疾病如低钾性周期性麻痹、碱中毒等。

1.3 方法

患者入院后根据动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南 (ASA/AHA 2012 版) 分析影像学检查、临床表现,确诊为动脉瘤性蛛网膜下腔出血。据 CTA 或 DSA 将动脉瘤的部位划分为前交通动脉、后交通动脉、大脑中动脉及其他部位 (颈内动脉、眼动脉、椎动脉、小脑后下动脉等);收集其年龄、性别、民族、Hunt-hess 分级等一般情况,入院时 (术前) 血钾、血常规、血气分析等指标,记录患者住院时间 (length of stay, LOS)。以血钾水平分为两组,低血钾组 (0 ~ 3.5 mmol/L),正常血钾组 (3.5 ~ 5.5 mmol/L);患者均行开颅手术治疗,术后 2 周,以改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS) 进行分组^[5],其中 0 ~ 2 分归为短期预后良好,3 ~ 5 分为短期预后不良,6 分为死亡。评估血钾水平及其他影响因素对短期预后的影响。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件分析相关数据,计数资料以例数和百分率 (%) 表示,14 天的改良 Rankin 评分为因变量,对自变量进行单因素有序 Logistic 回归检验,纳入 $P < 0.05$ 的自变量,或根据临床意义放宽纳入多因素有序回归的标准^[6],将所得变量进行有序多项 Logistic 回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

根据患者术后的 14 天时 mRS 评分,将其分为短期预后良好 60 例 (58.25%),短期预后不良 42 例 (40.78%),死亡 1 例 (0.97%)。将符合条件的自变量纳入多因素方程中。通过患者影像资料,查看有无脑室或脑实质出血,将患者分为二者均无、仅有其一和二者均有组。

2.2 影响短期预后的单因素有序回归

见表 1。

表 1 3 组患者影响短期预后的单因素有序回归 [n(%)]

	短期预后良好(n=60)	短期预后不良(n=42)	死亡(n=1)	P 值
年龄				
35~50 岁	21(70.0)	9(30.0)	-	0.091
51~65 岁	31(56.2)	24(43.6)	-	0.293
66~80 岁	8(44.5)	9(50.0)	1(5.6)	-
性别				
男	15(53.5)	12(42.8)	1(3.6)	0.22
女	45(60.0)	30(49.0)	-	-
民族				
土家族	44(53.0)	38(45.8)	1(1.2)	0.738
汉族	10(76.9)	3(23.1)	-	0.951
其他民族 ^a	5(71.5)	2(28.6)	-	-
呕吐史				
无	21(54.8)	18(46.1)	-	0.906
有	39(60.9)	24(37.5)	1(1.6)	-
血钾水平				
低血钾	21(53.8)	17(43.6)	1(2.6)	0.049
正常血钾	39(61.0)	25(39.1)	-	-
白细胞计数				
白细胞偏低	-	1(100%)	-	0.793
白细胞正常	27(65.8)	13(31.7)	1(2.4)	0.012
白细胞偏高	33(54.1)	28(45.8)	-	-
动脉瘤部位				
前交通动脉	25(67.5)	12(32.4)	-	0.005
后交通动脉	25(61.7)	12(28.2)	1(2.6)	0.003
大脑中动脉	8(47.1)	9(52.9)	-	0.273
其他部位 ^b	2(18.2)	9(81.9)	-	-
PCO ₂				
PCO ₂ 偏低	54(58.7)	37(40.2)	1(1.1)	0.140
PCO ₂ 正常	5(55.6)	4(44.4)	-	0.187
PCO ₂ 偏高	1(25.0)	3(75.0)	-	-
脑室或脑实质出血				
二者均无	32(60.4)	21(39.6)	-	0.028
仅有其一	24(66.7)	11(28.2)	1(2.8)	0.091
二者均有	4(28.6)	10(71.4)	-	-
Hunt-hess 分级				
I 级	2(100.0)	-	-	0.007
II 级	18(64.3)	10(35.7)	-	0.144
III 级	33(58.9)	22(39.3)	1(1.8)	0.334
IV 级	5(35.7)	9(64.3)	-	0.564
V 级	-	1(1.0)	-	-
住院时间				
15 天及以下	10(62.5)	5(31.3)	1(6.3)	-
16~30 天	44(69.8)	19(30.2)	-	-
31~60 天	10(52.6)	9(47.4)	-	-
60 天以上	2(40.0)	3(60.0)	-	-

注:其他民族 a:苗族、白族等;其他部位 b:如颈内动脉、眼动脉、椎动脉、小脑后下动脉等

2.3 影响短期预后多因素分析

见表 2。

表2 影响短期预后的多因素有序 logistic 回归

参数	B	标准误	Wald	Df	P 值	OR 值	95% C. I. for Exp(B)	
							下限	上限
血钾水平 (mmol/L)								
3.5 ~ 5.5	-2.925	0.6654	19.321	1	0.000	0.054	0.015	0.198
0 ~ 2.9	-5.982	1.5622	14.662	1	0.000	0.003	0	0.054
2.9 ~ 3.1	-3.543	0.978	13.125	1	0.000	0.029	0.004	0.197
3.1 ~ 3.3	-1.947	0.8118	5.753	1	0.016	0.143	0.029	0.7
3.3 ~ 3.5	0 ^a	1	.	.
趋势检验					0.013			
Hunt - hess 分级								
I 级	-6.407	2.2668	7.99	1	0.005	0.002	1.94E - 05	0.14
II 级	-4.068	1.7537	5.381	1	0.020	0.017	0.001	0.532
III 级	-3.589	1.7407	4.252	1	0.039	0.028	0.001	0.837
动脉瘤部位								
前交通动脉	-1.776	0.7432	5.714	1	0.017	0.169	0.039	0.726
后交通动脉	-2.666	0.7687	12.034	1	0.001	0.069	0.015	0.314
白细胞计数								
白细胞偏低	-1.564	1.7828	0.77	1	0.380	0.209	0.006	6.89
白细胞正常	-1.488	0.4588	10.517	1	0.001	0.226	0.092	0.555

2.4 血钾水平分布箱线图

见图 1 - 3。

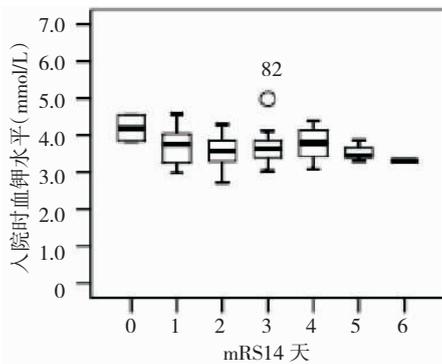


图1 mRS14天各组间血钾的分布情况

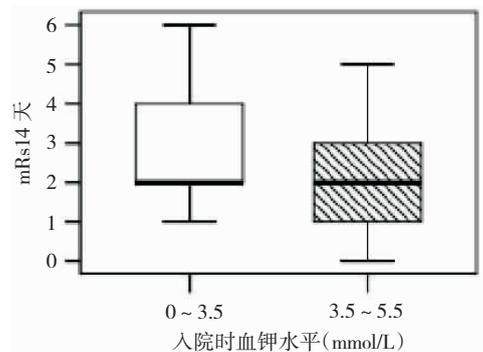


图2 血钾水平各组间 mRS14 天的分布情况

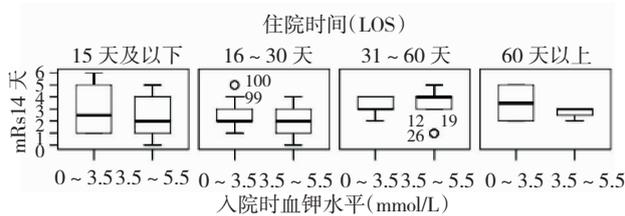


图3 4组 LOS 中血钾水平的分布情况

3 讨论

电解质失衡被认为是动脉瘤性蛛网膜下腔出血后不良预后的主要非神经源因素^[7,8],很多学者认为血钠平衡失调是该病最常见的电解质紊乱,并且可以导致 LOS 的延迟以及影响预后^[7,9-12]。2016年,Chen等^[4]根据对113名患者的回顾性研

究提出低钾血症可能才是蛛网膜下腔出血患者中最常见的电解质失衡,这一观点得到许多研究支持^[13,14]。

由表1可得低血钾出现的概率约为38%,且在短期预后不良组中低血钾发生率为68%,较预后良好组中的54%明显增加;动脉瘤位于前、后交通动脉上的预后不良发病率明显低于位于大脑中动脉及其他动脉,Sharma等人^[15]发现后交通部位动脉瘤是影响 aSAH 预后不良的因素之一;脑室或脑实质内出血的严重程度是短期预后不良的危险因素,作为 Fisher 分级的划分指标之一,已被证实为该病预后不良的独立危险因素^[16]。经过多因素有序回归的分析(表2):血钾水平、Hunt-hess 分级、

动脉瘤部位、白细胞计数是影响动脉瘤性蛛网膜下腔出血短期预后不良的危险因素。Vellimana 等人^[13] 证明在 SAH 后血钾水平的变化会影响预后,与本次结果一致;血钾水平为 3.1 ~ 3.3 mmol/L, 0 ~ 2.9 mmol/L, 2.9 ~ 3.1 mmol/L, 3.5 ~ 5.5 mmol/L, P 值均 < 0.001 , 且相关系数为负数, 表示血钾水平与预后成负相关, 趋势 P 值 < 0.05 , 说明血钾水平越低, 短期预后不良的风险越高; Zhao 等^[14] 对血管内治疗术前低级别 aSAH 患者的预后分析中提到术前 Hunt-Hess 分级对预后具有统计学意义 ($P < 0.001$); 后交通部位动脉瘤被广泛认为是影响 aSAH 预后不良的危险因素之一^[15, 16]。通过箱线图 (图 1 ~ 3) 分析: 各个短期预后组的血钾随着评分的增高呈下降趋势, 低血钾组总体预后较正常血钾组更差; 在 LOS 的分组中, 每组低血钾及正常血钾患者在短期预后评分的范围, 低血钾组在短期预后较正常血钾组更差, 具体表现在 LOS 为 15 天及以下、16 ~ 30 天、60 天以上组内低钾组的中位预后评分均大于或等于正常血钾组, 30 ~ 60 天考虑样本量较少, 体现不明显。有研究证明脑出血的并发症的确可能造成 LOS 的延长^[17]。

血钾影响短期预后可能的机制为: (1) $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶: 人体中 98% 左右的 K^+ 存在于细胞内, 尽管细胞外 K^+ 的分布仅有 2%, 但仍对内环境有着重要的作用, SAH 后产生的某类激素, 比如儿茶酚胺 (包括肾上腺素和去甲肾上腺素) 刺激 β 受体及细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶, 导致细胞外液中血钾离子向内迁移, 引起低钾血症^[18-20], Deryagin 等人^[21] 在对大鼠进行缺血前预处理时, 线粒体三磷酸腺苷敏感性钾通道 (mito KATP) 早期可引发脑保护机制, 随疾病演变, 最终会造成线粒体障碍和 ATP 的耗竭, 从而导致细胞毒性水肿, 造成短期预后不良; (2) 皮质扩散去极化 (cortical spreading depolarization, CSD): 是离子稳态的传播损失和电活动在皮质的抑制^[22]。Bosche^[23] 提出 SAH 造成的脑损伤与 CSD 引起的氧供应紊乱有关, 并支持血钾水平是影响该过程的主要原因。Kramer 等人^[22] 通过实验发现血钾变化是皮质扩散去极化的发病原因, 且 aSAH 的微环境变化造成大脑的早期损害^[24]。 (3) 其他并发症: 持续的去极化可以引起离子稳态的破坏和细胞毒性水肿^[25, 26]; 同时血钾变化、皮质扩散去极化还可导致延迟性脑缺血 (delay cerebral ischemia, DCI) 的发生^[27]; SAH 后的 QT 间期延长常为严重室性心律失常发生的前兆, 而低钾血症被证明是 SAH 患者发生心电图异常的独立危险因

素^[28, 29]。

综上所述, 低血钾是影响 aSAH 患者短期预后的危险因素, 且血钾可能通过某种机制导致 mRS 评分升高, 预后不良的风险增加, LOS 延长。其他影响预后的危险因素还有 Hunt-hess 分级为 I 级、II 级、III 级, 动脉瘤位于前交通动脉与后交通动脉, 白细胞计数正常。因本研究纳入病例较少、单中心分析易出现偏倚、其他原因造成一过性低血钾、仅收集入院时血钾水平而非规律监测等均可影响结果。目前研究血钾水平与动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后之间关系文章较少, 尚需多中心、大样本的研究支撑。

参 考 文 献

- [1] 黄海清, 杨鹏飞. 中国动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊疗指导规范 [J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(7): 384-392.
- [2] van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage [J]. The Lancet, 2007, 369(9558): 306-318.
- [3] Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(1): 44-58.
- [4] Chen I, Mitchell P. Serum potassium and sodium levels after subarachnoid haemorrhage [J]. Br J Neurosurg, 2016, 30(5): 554-559.
- [5] 张世文. 急性缺血性脑卒中患者血白细胞计数对短期预后的预测价值 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(24): 117-120.
- [6] 许汝福. Logistic 回归变量筛选及回归方法选择实例分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(11): 1360-1364.
- [7] Alimohamadi M, Saghafinia M, Alikhani F, et al. Impact of electrolyte imbalances on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective study [J]. Asian J Neurosurg, 2016, 11(1): 29-33.
- [8] Na MK, Won YD, Kim CH, et al. Early variations of laboratory parameters predicting shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189499.
- [9] Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 64(3): 250-254.
- [10] Fisher LA, Ko N, Miss J, et al. Hyponatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH [J]. Neurocrit Care, 2006, 5(3): 180-185.
- [11] Besoglu K, Etminan N, Steiger HJ, et al. The relation of early hyponatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 123: 164-168.
- [12] 高志强. 低钠血症与继发于动脉瘤性蛛网膜下腔出血的脑缺血有关 [J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 1991, 18(2): 104-105.
- [13] Vellimana AK. Potential implications of HCN channel dysfunction

- after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(27): 9117-9118.
- [14] Zhao B, Yang H, Zheng K, et al. Preoperative and postoperative predictors of long-term outcome after endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(6): 1764-1771.
- [15] Sharma P, Mehrotra A, Das KK, et al. Factors Predicting Poor Outcome in a Surgically Managed Series of Multiple Intracranial Aneurysms [J]. *World Neurosurg*, 2016, 90:29-37.
- [16] Zhang F, Li P, Zhang C, et al. The Prognosis Factors for Endovascular Coiling of Aneurysm in Patients With Ruptured Intracranial Aneurysm [J]. *J Craniofac Surg*, 2017, 28(6): e535-e539.
- [17] Naidech AM, Bendok BR, Tamul P, et al. Medical complications drive length of stay after brain hemorrhage: a cohort study [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 10(1): 11-19.
- [18] Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine [J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(23):1414-1419.
- [19] Kuroda Y. Neurocritical care update [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4:36.
- [20] Nyberg C, Karlsson T, Hillered L, et al. The Early Endocrine Stress Response in Experimental Subarachnoid Hemorrhage [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151457.
- [21] Deryagin OG, Gavrilova SA, Gainutdinov KL, et al. Molecular Bases of Brain Preconditioning [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 427.
- [22] Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, et al. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 24:22-27.
- [23] Bosche B, Graf R, Ernestus RI, et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(5): 607-617.
- [24] Hertelendy P, Varga DP, Menyhárt Á, et al. Susceptibility of the cerebral cortex to spreading depolarization in neurological disease states: The impact of aging [J]. *Neurochem Int*, 2019, 127:125-136.
- [25] Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA, et al. The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leao's legacy [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(5): 1571-1594.
- [26] 邹长林, 李明昌. 炎症在蛛网膜下腔出血中的作用及机制研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(1): 83-86.
- [27] Petzold GC, Haack S, von Bohlen Und Halbach O, et al. Nitric oxide modulates spreading depolarization threshold in the human and rodent cortex [J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1292-1299.
- [28] Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, et al. Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage [J]. *Crit Care*, 2003, 7(3): R7-R12.
- [29] Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsivgoulis G, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 328-334.