

真性红细胞增多症并发脑血管事件的危险因素分析

高红霞

【摘要】 目的 探讨真性红细胞增多症 (PV) 患者发生脑血管事件的危险因素, 为预防 PV 患者发生脑血管事件提供依据。**方法** 收集 40 例 PV 患者的临床资料, 选取年龄、性别、病程、合并症 (高血压病、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病)、吸烟史、饮酒史、血常规、JAK2V617F 基因突变、脾肿大、骨髓增生活跃度、是否服用抗血小板聚集药物、脑血管事件作为观察指标, 采用 Logistic 回归探讨 PV 患者发生脑血管事件的危险因素。**结果** PV 患者发生脑血管事件的单因素分析提示, 年龄、性别、合并高血压病、吸烟是脑血管事件发生的影响因素 (P 均 < 0.05); 多因素 Logistic 回归结果显示, 在控制其他因素的影响下, 男性和合并高血压病是 PV 患者发生脑血管事件的危险因素 (P 均 < 0.05)。**结论** 男性以及合并高血压病的 PV 患者发生脑血管事件的风险较高。

【关键词】 真性红细胞增多症; 脑血管事件; 危险因素

Risk Factors of Polycythemia Vera Complicated with Cerebrovascular events Gao Hongxia. *Sixth Internal Medicine, Guangdong Province Traditional Chinese Medical Hospital, Guangzhou 510405, China*

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of cerebrovascular events in polycythemia vera (PV) patients, aiming to provide evidence for preventing the occurrence of cerebrovascular disease in PV patients. **Methods** Clinical data of 40 PV patients were retrospectively analyzed. Age, gender, disease duration, complications (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and coronary heart disease), smoking history, drinking history, routine blood test, JAK2V617F gene mutation, splenomegaly, bone marrow hyperplasia, use of antiplatelet drugs or not and cerebrovascular events were selected as observational parameters. Logistic regression analysis was utilized to identify the risk factors of the incidence of cerebrovascular events in PV patients. **Results** Univariate analysis revealed that age, gender, hypertension and smoking history were the risk factors of cerebrovascular events in PV patients (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression showed that male gender and history of hypertension were the risk factors of cerebrovascular events in PV patients when other factors were controlled (both $P < 0.05$). **Conclusion** Male or hypertension patients with PV have a relatively high risk of cerebrovascular events.

【Key words】 Polycythemia vera; Cerebrovascular disease; Risk factors

真性红细胞增多症 (PV) 是一种以红细胞增多为主, 三系均不同程度增高的造血干细胞克隆性疾病, 属于骨髓增殖性疾病之一^[1]。PV 易并发脑血管病, 常见脑梗死, 亦有少数发生脑出血^[2]。因此, PV 是脑血管事件不可忽略的致病因素。提高对 PV 并发脑血管事件的认识, 对及早诊断、合理治疗具有重要的临床意义。为此, 笔者对近 5 年的 PV 并发脑梗死、脑出血患者作回顾性分析, 现

报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2011 至 2015 年在广东省中医院住院治疗的 PV 患者 40 例, 诊断均符合 2008 年 WHO 的 PV 相关诊断标准: ①主要标准, 血红蛋白男性 ≥ 185 g/L、女性 ≥ 165 g/L 或者红细胞容量增加, 出现两面神

激酶 (JAK) 2V617F 突变或类似突变; ②次要标准, 骨髓三系增生, 血清促红细胞生成素 (EPO) 低水平, 体外内源性红细胞集落形成; ③1 项主要标准加 2 项次要标准, 或者 2 项主要标准加 1 项次要标准可诊断为 PV^[3]。40 例 PV 患者中, 并发脑血管事件患者 14 例, 年龄 45 ~ 72 岁, 男 11 例、女 3 例, 脑梗死 11 例 (79%)、脑出血 3 例 (21%), 首发症状为脑卒中 6 例、红细胞增多症 8 例, 脑卒中的诊断均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[4]。排除外伤性脑病患者、恶性肿瘤患者。本研究经广东省中医院伦理委员会审批 (B2013-153-01)。

二、方 法

所有患者均进行血常规、骨髓穿刺术 (患者均签署知情同意书), 发生脑血管事件患者均进行头颅 MRI 检查, 部分患者根据病情进行相关科室会诊检查。

三、主要观察指标

包括: 年龄、性别、病程、合并症 [高血压病、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)]、吸烟史、饮酒史、血常规、JAK2V617F 基因突变、脾肿大、骨髓增生活跃度、是否服用抗血小板聚集药物、脑血管事件。

四、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件处理数据。正态分布

表 1 PV 患者的基本特征及脑血管事件发生影响因素的单因素分析

观察指标	未发生脑血管事件组 (n=26)	发生脑血管事件组 (n=14)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	56.6 ± 14.3	67.8 ± 11.2	2.533	0.016
性别 [例 (%)]				
男	10 (38)	11 (79)	5.871	0.015
女	16 (62)	3 (21)		
病程 (月)	58 (5, 125)	60 (1, 111)	0.067	0.947
高血压病 [例 (%)]			5.871	0.015
有	10 (38)	11 (79)		
无	16 (62)	3 (21)		
糖尿病 [例 (%)]			/	0.234
有	4 (15)	5 (36)		
无	22 (85)	9 (64)		
高脂血症 [例 (%)]			/	0.159
有	2 (8)	4 (29)		
无	24 (92)	10 (71)		

的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (上、下四分位数) 表示, 采用秩和检验; 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。将上述结果中 $P > 0.10$ 的因素剔除, 余下的因素进行多因素 Logistic 回归分析, 计算各危险因素相对危险系数 (OR)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PV 患者的基本特征及发生脑血管事件影响因素的单因素分析

40 例 PV 患者男 21 例、女 19 例, 年龄 (60.5 ± 14.25) 岁, 病程 1 ~ 10 年、中位病程 5 年。合并高血压病 21 例、糖尿病 9 例、高脂血症 6 例、冠心病 1 例。吸烟 14 例, 饮酒 4 例。红细胞 (6.4 ± 1.4) × 10¹²/L, 白细胞 (14.0 ± 7.0) × 10⁹/L, 血小板 (425 ± 223) × 10⁹/L, 血红蛋白 (177 ± 32) g/L。骨髓增生活跃度明显或极度 25 例, JAK2V617F 基因突变 36 例。血常规单纯红系增多 17 例, 红系伴白系增多 9 例, 红系伴血小板增多 10 例, 三系增多 4 例。临床症状脾肿大 22 例。发生脑血管事件为 14 例 (35%)。PV 患者发生脑血管事件的单因素分析提示, 年龄、性别、高血压病、吸烟是脑血管事件发生的影响因素 (P 均 < 0.05), 见表 1。

续表

观察指标	未发生脑血管事件组 (n=26)	发生脑血管事件组 (n=14)	χ^2/t 值	P 值
冠心病 [例 (%)]			/	0.350
有	0 (0)	1 (7)		
无	26 (100)	13 (93)		
吸烟 [例 (%)]			4.642	0.031
有	6 (23)	8 (57)		
无	20 (77)	6 (42)		
饮酒 [例 (%)]			0.195	0.659
有	3 (12)	1 (7)		
无	23 (88)	13 (93)		
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	6.4 \pm 1.4	7.0 \pm 1.1	1.410	0.167
白细胞 ($\times 10^9/L$)	10.0 \pm 6.4	13.6 \pm 6.4	1.683	0.101
血小板 ($\times 10^{12}/L$)	390 \pm 242	371 \pm 164	0.250	0.804
血红蛋白 (g/L)	188 \pm 21	193 \pm 13	0.776	0.642
血常规 [例 (%)]				
单纯红系增多	13 (50)	4 (24)	1.710	0.191
红系伴白系增多	4 (15)	5 (56)	/	0.234
红系伴血小板增多	5 (19)	5 (50)	/	0.238
三系增多	4 (15)	0 (0)	/	0.278
JAK2V617F 基因突变			/	0.601
有	24 (92)	12 (86)		
无	2 (8)	2 (14)		
脾肿大 [例 (%)]			0.218	0.641
有	15 (58)	7 (50)		
无	11 (42)	7 (50)		
服用抗血小板聚集药物 [例 (%)]			/	0.222
有	19 (73)	13 (93)		
无	7 (27)	1 (7)		

二、PV 患者发生脑血管事件影响因素的 Logistic 回归分析

经 Logistic 多因素回归分析, 在控制其他因素的影响下, 男性和合并高血压病史是 PV 患者发生脑血管事件的危险因素, 其中男性 PV 患者发生脑血管事件的风险为女性的 18.061 倍, 有高血压病的 PV 患者发生脑血管事件的风险为无高血压病的 8.892 倍 (P 均 < 0.05)。在 PV 患者中, 年龄和吸烟与发生脑血管事件无关 ($P > 0.05$), 见表 2。

讨 论

PV 患者的血液学特点致其易并发血栓及出血

表 2 PV 患者发生脑血管事件影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	OR (95% CI)	Wald	P 值
性别			
女			
男	18.061 (2.000 ~ 33.332)	3.822	0.048
高血压病			
无			
有	8.892 (1.809 ~ 97.453)	3.874	0.049
年龄	1.061 (0.984 ~ 1.165)	1.985	0.160
吸烟史			
无			
有	0.342 (0.023 ~ 5.182)	0.603	0.442

性疾病。有文献报道, PV 患者发生的脑血管事件中, 以脑梗死多见, 并发脑出血的较少。本研究中, PV 合并脑血管事件组脑梗死的发生率为 79%, 与既往报道相似^[5]。本研究中, 笔者对可能影响患者发生脑血管事件的年龄、性别、病程、高血压病史、糖尿病史、高脂血症、冠心病史、吸烟史、饮酒史、血常规、骨髓增生活跃度、JAK2V617F 基因突变、脾肿大、是否服用抗血小板聚集药物这 14 项资料进行收集及分析。结果显示, 男性及高血压病是 PV 患者脑血管事件发生的危险因素。PV 并发脑血管事件男性居多, 符合 PV 及脑血管事件的流行病学特点。

一般认为, PV 合并脑梗死的机制是红细胞过度增生引起全血容量增多和血液黏度增高, 导致全身的血管扩张和血流缓慢, 加上血小板的增多、血小板黏附聚集作用的增强, 最终导致血栓的形成^[6]。而且, 高血压进一步促进动脉粥样硬化的发生和发展, 导致血管壁增厚管腔狭窄, 两因素叠加, 更易造成脑动脉栓塞发生缺血性脑卒中。有研究表明, PV 患者血容量增多造成血管内压力增高, 血管内膜受损及血管过度充盈, 扩张迂曲, 易致渗血、出血, 同时, 可形成小动脉瘤, 在活动或用力的情况下易引起血管瘤破裂出血。另外, 骨髓异常增生可起血小板质量和功能降低、凝血时间延长及血块退缩不良从而导致出血^[7]。高血压可导致脑

动脉痉挛使脑血管内皮细胞受损, 最终导致脑血管壁变薄变脆, 两因素对脑血管影响, 更容易发生出血性脑血管事件。研究结果提示, 在临床工作中严格控制 PV 患者血压水平, 这对于预防脑血管事件的发生具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Wang K, Swierczek S, Hickman K, Hakonarson H, Prchal JT. Convergent mechanisms of somatic mutations in polycythemia vera. *Discov Med*, 2011, 12 (62): 25-32.
- [2] 曹群. 真性红细胞增多症并发脑卒中 21 例临床分析. *中国实用医药*, 2010, 5 (11): 117-118.
- [3] Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer*, 2009, 115 (17): 3842-3847.
- [4] 中华神经科学会. 全国第四届脑血管病学术会议各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 379-382.
- [5] 李辉华, 杜更胜, 秦国强, 吴裕臣, 张荣艳. 真性红细胞增多症致脑血管病 25 例临床诊治. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36 (6): 368-369.
- [6] 黄喜彩, 张宇阳, 庄风鏞. 以脑血管障碍为首发表现的真性红细胞增多症 1 例. *新医学*, 2005, 36 (2): 72.
- [7] 侯澍, 吴江. 真性红细胞增多症并发脑血管病 43 例临床分析. *吉林大学学报 (医学版)*, 2004, 30 (3): 282.

(收稿日期: 2016-03-02)

(本文编辑: 林燕薇)

