

# 缺血性脑卒中幸存者的相对生存率及其影响因素分析\*

李宓儿<sup>1</sup>, 王菊<sup>1</sup>, 杜旭东<sup>1</sup>, 朱萍<sup>1</sup>, 张露<sup>1</sup>, 周沐科<sup>2</sup>, 朱彩蓉<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西公共卫生学院 流行病与卫生统计学系(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 神经内科(成都 610044)

**【摘要】** 目的 估算缺血性脑卒中幸存者的相对生存率并探索相对生存率的影响因素。方法 采用寿命表法和 Ederer II 法估算首发缺血性脑卒中幸存者的相对生存率;采用泊松误差结构模型,探索缺血性脑卒中幸存者相对生存率的影响因素。**结果** 首发缺血性脑卒中幸存者 1 年、3 年、5 年、7 年相对生存率分别为 99%、98%、98%、99%;相比于 <53 岁组,53~62 岁组超额死亡风险增加[相对超额死亡风险(RER)=26.975,95%CI:1.668~410.90;P=0.020 1];相比于 mRS 评分<3 分的患者,mRS 评分≥3 分超额死亡风险增加(RER=14.700,95%CI:1.05~206.45;P=0.047 3);相比于体质量正常者,体质量过轻者超额死亡风险增加(RER=10.082,95%CI:2.076~48.958,P=0.004 2)。**结论** 对于缺血性脑卒中幸存者,生存率略低于可比的一般人群,长期生存状况较好。其中,首发年龄介于 53~62 岁、出院后 3 月 mRS≥3 分、体质量过轻的患者超额死亡风险相对较高,建议给予这类患者更多关注。

**【关键词】** 相对生存 超额死亡风险 缺血性脑卒中

**Relative Survival of Patients with Ischemic Stroke** LI Mi-er<sup>1</sup>, WANG Ju<sup>1</sup>, DU Xu-dong<sup>1</sup>, ZHU Ping<sup>1</sup>, ZHANG Lu<sup>1</sup>, ZHOU Mu-ke<sup>2</sup>, ZHU Cai-rong<sup>1△</sup>. 1. Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: cairong.zhu@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To estimate the relative survival ratio of patients with ischemic stroke and its risk factors. **Methods** Lifetable and Ederer II methods were used to estimate the relative survival ratio of patients with ischemic stroke. The Poission error structure model was adopted to determine the risk factors associated with survival. **Results** The patients had 99%, 98%, 98% and 99% relative survival ratio 1 year, 3 years, 5 years and 7 years after stroke, respectively. The relative excess risk of death increased with age [53-62 yr. vs. <53 yr., relative excess risk (RER=26.975, 95%CI: 1.668-410.90, P=0.020 1), higher mRS scores (≥3 vs. <3 points, RER=14.700, 95%CI: 1.05-206.45, P=0.047 3), and under body mass (vs. normal body mass, RER=10.082, 95%CI: 2.076-48.958, P=0.004 2). **Conclusion** Ischemic stroke patients have a good prognosis, with slightly lower survival rates than the matched general populations. Those who are older, under body mass, and have a higher mRS score have lower survival rates.

**【Key words】** Relative survival Relative excess risk Ischemic stroke

目前,脑卒中是全球第二大死因,同时也是成人致残的首要原因<sup>[1]</sup>。在中国,每年有 170 万人因脑卒中死亡<sup>[2]</sup>,并有 250 万左右新发病例<sup>[3]</sup>。脑卒中分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中<sup>[4]</sup>,其中缺血性脑卒中占 60%~70%。

生存率反映疾病危害程度,可用于评价疾病的远期疗效,是评价患者预后的常用指标。但脑卒中患者以老年人居多<sup>[5]</sup>,而老年人的死亡风险本身就很高,采用生存率无法区分脑卒中预后较差是由于老年患者占比较高,还是由于脑卒中群体的死亡风

险确实比一般人群高。相对生存分析<sup>[6-8]</sup>是通过将患者与一群没有患所研究疾病的一般人群进行比较,从而把因研究疾病引起的死亡和所有其他原因引起的死亡分开,以研究疾病对患者生存情况的影响的一种分析方法。相对生存分析以全死因作为终点事件,不需要患者的具体死因即可得到净生存率。校正年龄、性别等一般人群的背景因素后,得到相对生存率以及超额死亡风险,可以得到疾病对人群死亡的真实影响,从而更全面地评估患者预后。因此本研究考虑采用相对生存率来评估脑卒中幸存者的预后情况。

本研究尝试估算缺血性脑卒中幸存者的相对生存率,并探索其影响因素。旨在探索中国缺血性脑

\* 国家自然科学基金(No. 81673273 和 No. 30600511)资助

△ 通信作者, E-mail: cairong.zhu@hotmail.com

卒中患者的超额死亡风险及其影响因素,为提高缺血性脑卒中患者长期生存提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究以2010年1月12日至2015年12月22日入住四川大学华西医院神经内科的首发缺血性脑卒中患者为研究对象,采用与本课题组前期研究相同的纳入与排除标准<sup>[9]</sup>。

本次研究的资料收集采用问卷调查方式,分为基线调查和随访调查。基线调查采取医院病历和面对面访问相结合的方式。医院病历包括:影像学报告、生理生化指标、合并疾病及用药史等。面对面访谈包括:基本信息(性别、姓名、年龄、现住址、入院时间、教育程度、职业、婚姻状况、疾病费用负担方式等)。随访调查:由经培训的调查员每3个月进行电话随访一次,收集患者的健康状态、是否死亡以及死亡时间。本研究中,最短随访时间9月,最长随访时间78月。

一般人群资料:根据全国2010年人口普查资料,采用寿命表法获得一般人群的死亡概率,得到分年龄、分性别的期望生存概率<sup>[10-11]</sup>。

### 1.2 统计学方法

相对生存率是研究人群的观察生存率与一般人群的期望生存率之比,研究对象与计算期望生存率的一般人群除脑卒中以外,在年龄、性别、年代、种族上均可比,是假定脑卒中是唯一死因下的脑卒中患者的净生存率<sup>[12]</sup>。

观察生存率采用寿命表法计算,患者的全死因死亡看作是失效事件。本研究采用Ederer II法估算一般人群的期望生存率<sup>[11, 13-18]</sup>。超额风险模型采用相加模型, $\lambda(t)$ 表示死亡风险, $v(t)$ 表示超额死亡风险, $\lambda^*(t)$ 表示一般人群的死亡风险。使用泊松误差结构模型进行拟合,得到相对超额死亡风险(Relative excess risk, RER)<sup>[6, 14]</sup>。

$$\lambda(t) = \lambda^*(t) + v(t)$$

缺血性脑卒中的预后受到众多因素的影响,然而,现有的一般人群资料并不包括合并症、体质指数(BMI)、吸烟等因素,所以采用多因素生存分析方法<sup>[6]</sup>进行分析。经查阅文献<sup>[3, 19-21]</sup>和变量筛选后,将随访时间、年龄、性别、mRS评分、合并症(包括高血压、糖尿病、高血脂、心脏病和周围血管病)、吸烟、BMI纳入泊松误差结构模型,估算超额死亡风险。mRS评分是脑卒中患者预后的常用指标。按照出

院后3个月<sup>[22-24]</sup>的mRS评分分组计算缺血性脑卒中的相对生存率,分为mRS<3分和mRS≥3分组<sup>[25]</sup>。

本研究采用Epidata 3.1软件由双人实时双录入问卷,并对数据进行逻辑查错和抽查,以保证质量;采用SAS 9.4进行数据整理,估算相对生存率及分析其影响因素<sup>[26]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 调查对象的一般特征

在2010年1月12日至2015年12月22日间,共纳入患者765例。重复纳入3例,性别或者年龄不详者33例,排除以上患者后,最终纳入729例,随访期间共死亡98例。其中女性280例(38.41%),死亡43例(15.36%);男性449例(61.59%),死亡55例(12.25%);发病年龄17~89岁,平均发病年龄(61.47±12.56)岁。中位生存时间60.07月,四分位间距(38.07~69.13月)。

### 2.2 缺血性脑卒中幸存者相对生存率

如表1所示,在校正了患者的年龄、性别、年代(此处的年代表示为患者随访期间的年份,后文与此处意思一致)等背景因素后,患者的累积观察生存率逐年下降,累积期望生存率也逐年下降,下降幅度相似,所研究人群的观察生存率略低于与之匹配的人群的期望生存率。患者的累积相对生存率变化很小,略低于100%。

### 2.3 不同特征人群的相对生存率

在校正年龄、性别、年代背景因素后,不同特征的缺血性脑卒中幸存者的相对生存率如附图所示。男性的累积相对生存率大于女性,两者随时间变化不明显。按照四分位间距法,将年龄分为四个段。73岁及以上年龄组的累积相对生存率最高,且逐年上涨。53~62岁年龄组的累积相对生存率最低,且呈逐年下降趋势。其他年龄组的累积相对生存率随时间变化不明显。mRS评分较低者累积相对生存率高于评分较高者。按照中国BMI标准,体质量较轻者的累积相对生存率最低,1~5年逐年下降,5年后略微升高。超重及肥胖者的累积相对生存率略高于体质量正常者,随时间变化不明显。

### 2.4 相对生存率的影响因素分析

如表2所示,相比于<53岁年龄组,随着年龄增加,RER下降,但是只有53~62岁年龄组有统计学意义(RER=26.975, 95% CI: 1.668~410.90, P=0.020 1);相比于mRS<3分的患者,mRS≥3分的患

者 RER 增加(RER=14.700, 95%CI:1.05~206.45, P=0.047 3)。相比于体质量正常者,体质量过轻的患者 RER 增加(RER=10.082, 95%CI: 2.076~

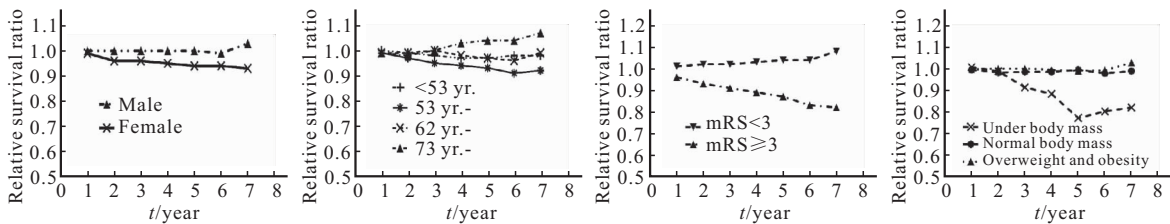
48.958, P=0.004 2),超重及肥胖者的患者 RER 下降(RER=0.328, 95%CI: 0.037~2.867, P=0.313 3),但差异无统计学意义。

表 1 缺血性脑卒中患者的相对生存率

Table 1 Relative survival ratio of patients with ischemic stroke

Years after diagnose	L	D	W	Survival rate			
				Observed	Expected	Relative	95%CI
0.0-1.0	729	20	25	0.97	0.98	0.99	0.98-1.00
1.0-2.0	684	20	39	0.94	0.96	0.99	0.96-1.00
2.0-3.0	625	16	43	0.92	0.93	0.98	0.96-1.00
3.0-4.0	566	16	70	0.89	0.91	0.98	0.95-1.00
4.0-5.0	480	15	89	0.86	0.88	0.98	0.94-1.00
5.0-6.0	376	10	240	0.83	0.85	0.97	0.93-1.01
6.0-7.0	126	1	125	0.81	0.82	0.99	0.93-1.03

L: The number of people alive at the starting point; D: The number of deaths over the period; W: The number of people censored over the studyperiod



附图 不同特征缺血性脑卒中幸存者的相对生存率

Fig Relative survival ratio of patients with ischemic stroke

表 2 相对生存率的影响因素分析

Table 2 Influencing factors associated with relative survival ratio

Predictor	Case (%)	Relative excess risk (95%CI)	P
Gender			
Female	280 (38.41)	ref	—
Male	449 (61.59)	0.286 (0.04-2.066)	0.223 6
Age/yr.			
<53	175 (24.01)	ref	—
53-	164 (22.50)	26.975 (1.668-410.90)	0.020 1
63-	202 (27.71)	16.533 (0.910-297.05)	0.058 0
≥73	188 (25.79)	9.548 (0.539-169.04)	0.125 2
mRS score			
Mild (0-2)	465 (63.79)	ref	—
Severe (3-5)	264 (36.21)	14.700 (1.05-206.45)	0.047 3
Comorbidity			
Non	135 (18.52)	ref	—
1	242 (33.20)	0.841 (0.126-5.622)	0.858 5
2	227 (31.14)	0.444 (0.048-4.089)	0.473 8
≥3	125 (17.15)	1.090 (0.102-11.702)	0.943 1
BMI			
Normal body mass (18.5-23.9 kg/m <sup>2</sup> )	423 (59.75)	ref	—
Under body mass (<18.5 kg/m <sup>2</sup> )	43 (6.07)	10.082 (2.076-48.958)	0.004 2
Overweight and obesity (≥24 kg/m <sup>2</sup> )	242 (34.18)	0.328 (0.037-2.867)	0.313 3
Smoking			
No	431 (59.70)	ref	—
Yes	291 (40.30)	0.139 (0.005-3.658)	0.237 0

### 3 讨论

本组幸存者在校正了年龄、性别、年代等背景因素后,缺血性脑卒中幸存者的累积相对生存率略低于100%,死亡风险略高于与之在年龄、性别、年代

等上可比的一般人群,长期生存状况好。

相对生存率愈接近100%,提示研究人群的观察生存率越接近一般人群的期望生存率,说明所研究疾病对患者生存影响较小,患者预后好或者治疗效果好,达到“统计学上治愈”,这种情况也可能是因

为“健康患者效应”<sup>[27]</sup>。反之低于100%,说明与一般人群相比,患者的生存状况越差。在除去年龄、性别、年代等背景因素的影响后,首发缺血性脑卒中幸存者的累积相对生存率略低于100%,说明缺血性脑卒中幸存者死亡风险略高于一般人群,患者预后好,治疗效果好。TERÉNT等<sup>[28]</sup>在1983~1987年间对瑞典640例首发脑卒中患者的研究显示,脑卒中患者的1年、2年、3年累积相对生存率分别为0.672、0.666和0.662。GATTELLARI等<sup>[29]</sup>对22157例澳大利亚新威尔士州因TIA入院患者的研究显示,TIA患者的1年、3年、5年累积相对生存率分别为96.2%、91.7%与86.8%。本研究与上述研究结果不同,可能的原因如下:①研究对象不同。瑞典的研究纳入了所有的首发脑卒中患者,包括缺血性和出血性脑卒中,然而这两类脑卒中的生存率是不一样的。澳大利亚的研究包括了首发和复发TIA患者,复发患者的预后更差。本研究对象为首发的缺血性脑卒中患者,调查时神智不清或者重症监护的患者无法配合调查,排除在外,而这部分患者往往病情重,预后差,生存率低。没有纳入病情较重的患者,可能会导致本研究的相对生存率偏高。②分子/分母倚倚<sup>[8]</sup>是相对生存分析常见倚倚。相对生存分析要求所研究疾病人群要与一般人群可比,理论上来说一般人群中不应该包括脑卒中患者。现在的人群资料并没有把脑卒中患者排除在外,导致一般人群的期望生存率可能低于真实水平,从而得到更高的相对生存率。

在分年龄的相对生存率中,72岁及以上年龄组的累积相对生存率最高,而53~62岁年龄组累积相对生存率最低。在校正了其他影响因素之后,相对生存率影响因素模型提示,与<53岁年龄组相比,随着年龄增加,脑卒中患者的RER下降。以往研究<sup>[28-32]</sup>提示,随着脑卒中患者年龄增加,生存率减少,死亡风险更高,年龄是脑卒中的危险因素。本研究与上述研究结果不一致,可能的原因如下:①以往的研究结果是年龄的死亡风险,而本研究结果是年龄的RER,这是两个不同的概念。②本研究样本含量不足且是单中心研究,还需要更多的研究来证实本研究结果。

本研究结果显示,与mRS<3分的患者相比,出院后3个月的mRS≥3分的患者相对生存率更低,并且RER增加,是缺血性脑卒中的危险因素。与ERIKSSON等<sup>[22]</sup>的研究结果一致。

“肥胖悖论”<sup>[33-34]</sup>存在于一些慢性非传染疾病

中,超重及肥胖患者的死亡率比正常体重者低,死亡危险更低,这种理论有悖于以往的认知。本研究发现超重及肥胖患者的RER比体质量正常者低,体质量过低者RER更高。OLSEN等<sup>[33]</sup>对13242例脑卒中患者的研究显示,超重和肥胖对卒中预后存在保护作用,严重肥胖不增加死亡风险。与正常体质量组相比,体质量偏低者的死亡相对风险为1.63(95%CI:1.41~1.90),超重和肥胖的死亡相对风险分别为0.73(95%CI:0.66~0.81)和0.84(95%CI:0.73~0.98),严重肥胖的死亡风险为0.84(95%CI:0.64~1.10)。也有部分研究<sup>[35-36]</sup>得出了非“肥胖悖论”的结果。KAWASE等<sup>[36]</sup>对1206例日本缺血性脑卒中患者的研究显示:与正常体质量组相比,体质量过低增加了卒中后死亡风险,而超重或肥胖的卒中后死亡风险的降低但无统计学意义。

本研究把相对生存分析应用于首发缺血性脑卒中幸存者中,估算相对生存率,并且分析其影响因素。结果显示,缺血性脑卒中幸存者的相对生存率略低于100%。53~62岁、BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>、出院后3月的mRS评分≥3分患者的RER相对增加。但研究的样本含量不足,可能导致超额死亡风险的置信区间范围很宽。在未来的研究中,研究者将继续增加样本量,扩大研究中心,还可以探索更合适的方法来分分析相对生存率的影响因素。

## 参 考 文 献

- [1] ORGANIZATION WH. The world health report 2003: shaping the future. World Health Organization, 2003.
- [2] YANG G, WANG Y, ZENG Y, *et al.* Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [3] LIU L, WANG D, WONG KL, *et al.* Stroke and stroke care in China huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke*, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [4] ZHANG LF, YANG J, HONG Z, *et al.* Proportion of different subtypes of stroke in China. *Stroke*, 2003, 34(9): 2091-2096.
- [5] LIU M, WU B, WANG WZ, *et al.* Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 456-464.
- [6] DICKMAN PW, SLOGGETT A, HILLS M, *et al.* Regression models for relative survival. *Stat Med*, 2004, 23(1): 51-64.
- [7] NELSON CP. Relative survival: what can cardiovascular disease learn from cancer. *Eur Heart J*, 2008, 29(7): 941-

- 947.
- [8] SARFATI D, BLAKELY T, PEARCE N. Measuring cancer survival in populations: relative survival vs cancer-specific survival. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(2): 598-610.
- [9] 余芳雪, 李黎, 姚科, 等. 急性期脑卒中患者生命质量及影响因素. *预防医学情报杂志*, 2012, 28(10): 763-767.
- [10] 国务院人口普查办公室. 中国2010年人口普查资料. 中国统计出版社, 2012.
- [11] TALB CK M, DICKMAN PW. Estimating expected survival probabilities for relative survival analysis-exploring the impact of including cancer patient mortality in the calculations. *Eur J Cancer*, 2011, 47(17): 2626-2632.
- [12] EDERER F, AXTELL LM, CUTLER SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1961, 6(6): 101-121.
- [13] 项永兵. 肿瘤流行病学研究资料的统计分析——第五讲 相对生存率的估计方法. *中华流行病学杂志*, 1999, 20(1): 55-57.
- [14] DICKMAN PW, COVIELLO E. Estimating and modeling relative survival. *Stata J*, 2015, 15(1): 186-215.
- [15] CHO H, HOWLADER N, MARIOTTO AB, *et al.* Estimating relative survival for cancer patients from the SEER Program using expected rates based on Ederer I versus Ederer II method. <https://surveillance.cancer.gov/reports/>, 2011.
- [16] PERME MP, STARE J, ESTÉVE J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics*, 2011, 68(1): 113-120.
- [17] SEPP K, HAKULINEN T, POKHREL A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2202-2210.
- [18] 项永兵. 肿瘤登记资料的统计分析. *中国肿瘤*, 2001, 10(5): 255-257.
- [19] JIA Q, LIU LP, WANG Y J. Stroke in china. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(2): 259-264.
- [20] MATHISEN SM, DALEN I, LARSEN JP, *et al.* Long-term mortality and its risk factors in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(3): 635-641.
- [21] RNNING OM. Very long-term mortality after ischemic stroke: predictors of cardiovascular death. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, 127(196): 69-72.
- [22] DICKMAN PW. Estimating and modelling relative survival using SAS. Karolinska Institutet, Stockholm, 2004.
- [23] ERIKSSON M, NORRVING B, TERÉNT A, *et al.* Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5): 423-429.
- [24] SLOT KB, BERGE E, DORMAN P, *et al.* Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ*, 2008, 336(7640): 376-379.
- [25] 孙冲, 徐迪荣, 李碧磊. 改良 Rankin 量表在急性大面积脑梗死长期生存的预后价值. *医学研究杂志*, 2012, 41(12): 179-182.
- [26] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(12): 871-874.
- [27] BAJPAI RC, CHATURVEDI HK, PANDEY A. Relative Survival: A Useful Tool in Population Based Health Studies. People, 2014.
- [28] TERNT A. Survival after stroke and transient ischemic attacks during the 1970s and 1980s. *Stroke*, 1989, 20(10): 1320-1326.
- [29] GATTELLARI M, GOUMAS C, GARDEN F, *et al.* Relative survival after transient ischaemic attack: results from the Program of Research Informing Stroke Management (PRISM) study. *Stroke*, 2012, 43(1): 79-85.
- [30] GOULART AC, FERNANDES TG, SANTOS IS, *et al.* Predictors of long-term survival among first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a Brazilian stroke cohort. *BMC Neurology*, 2013, 13(1): 51 [2017-05-13]. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-51>.
- [31] 李海欣, 汪培山, 田桂玲, 等. 脑卒中患者生存率及其影响因素的7年随访研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(9): 716-719.
- [32] 龚霁. 首次脑卒中患者生存率和死亡影响因素的研究. *中国现代医生*, 2015, 53(18): 71-73.
- [33] OLSEN TS, DEHLENDORFF C, PETERSEN HG, *et al.* Body mass index and poststroke mortality. *Neuroepidemiology*, 2008, 30(2): 93-100.
- [34] VEMMOS K, NTAIOS G, SPENGOS K, *et al.* Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: the obesity-stroke paradox. *Stroke*, 2011, 42(1): 30-36.
- [35] RYU WS, LEE SH, KIM C K, *et al.* Body mass index, initial neurological severity and long-term mortality in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(2): 170-176.
- [36] KAWASE S, KOWA H, SUTO Y, *et al.* Association between body mass index and outcome in Japanese ischemic stroke patients. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(3): 369-374.

(2018-01-04 收稿, 2018-03-07 修回)

编辑 汤洁