



电子、语音版

·论著·

基于列线图模型的多指标检测对缺血性脑卒中 预后预测价值分析

宋亚君, 王翔, 陈武

湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442000

摘要:目的 构建多指标列线图模型以预测缺血性脑卒中患者的预后。方法 对2019年1月至2021年6月湖北医药学院附属国药东风总医院接诊的126例缺血性脑卒中患者的资料进行回顾性分析。根据格拉斯哥预后评分将患者分为2组:1~3分者为预后不良组,4~5分者为预后良好组。收集可能影响缺血性脑卒中患者预后的因素,比较2组患者各预后因素,并进行多因素分析,根据多因素分析结果构建列线图模型。结果 126例患者中,45例预后不良。多因素分析结果显示,有吸烟史、入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分升高、低密度脂蛋白胆固醇水平升高、神经肽P物质水平升高为缺血性脑卒中预后不良的危险因素($P<0.05$);高密度脂蛋白胆固醇水平升高为保护性因素($P<0.05$)。根据多因素分析结果构建列线图模型,受试者操作特征曲线下面积为0.892,灵敏度为93.1%,特异度为68.2%,95%CI为0.836~0.949。计算机模拟充分采样法内部验证结果显示,平均绝对误差为0.03,模型表现与理想模型基本拟合,提示模型预测准确度较高。结论 缺血性脑卒中患者的预后与吸烟、入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分、低密度脂蛋白胆固醇水平、神经肽P物质水平等因素有关。根据上述因素构建的列线图模型用于缺血性脑卒中患者预后预测具有较高的准确度与区分度。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 13-18]

关键词:缺血性脑卒中;多因素分析;列线图;预后预测

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.003

Value of a nomogram model based on multi-index detection in predicting the prognosis of ischemic stroke

SONG Yajun, WANG Xiang, CHEN Wu

Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Corresponding author: WANG Xiang, Email: 284719530@qq.com

Abstract: **Objective** To establish a nomogram model based on multi-index detection in predicting the prognosis of patients with ischemic stroke. **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of 126 patients with ischemic stroke who were treated in Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, from January 2019 to June 2021. According to the Glasgow Prognostic Score, they were divided into poor prognosis group (1-3 points) and good prognosis group (4-5 points). Factors that might affect the prognosis of patients with ischemic stroke were collected, and each prognostic factor was compared between the two groups. A multivariate analysis was performed, and a nomogram model was constructed based on the results of the multivariate analysis. **Results** Among the 126 patients, 45 had poor prognosis. The multivariate analysis showed that a history of smoking, an increase in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission, elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, and elevated neuropeptide P substance level were risk factors for poor prognosis of ischemic stroke ($P<0.05$), while elevated high-density lipoprotein cholesterol level was a protective factor ($P<0.05$). The nomogram model constructed based on the results of the multivariate

基金项目:2019年湖北省知识创新专项(自然科学基金)项目(2019CFb680)。

收稿日期:2022-04-28;修回日期:2023-08-23

作者简介:宋亚君(1988—),女,主管技师,本科,主要从事缺血缺氧性脑病的研究。Email:songyajun8806@163.com。

通信作者:王翔(1984—),男,副主任医师,硕士,主要从事缺血缺氧性脑病的研究。Email:284719530@qq.com。

analysis had an area under the receiver operator characteristic curve of 0.892 (95% confidence interval: 0.836-0.949), with a sensitivity of 93.1% and a specificity of 68.2%. Internal validation based on the Bootstrap method showed a mean absolute error of 0.03, and the performance of the model was basically fitted to that of the ideal model, suggesting that the model had a high accuracy in prediction. **Conclusions** The prognosis of patients with ischemic stroke is associated with the factors such as smoking, NIHSS score on admission, and the levels of LDL-C and neuropeptide P substance, and the nomogram model based on the above factors has relatively high accuracy and discriminatory ability in predicting the prognosis of patients with ischemic stroke.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 13-18]

Keywords: ischemic stroke; multivariate analysis; nomogram; prognosis prediction

缺血性脑卒中是指因各种原因而致脑部血供不足所引起的脑组织坏死性疾病。近年来随着人口老龄化加剧、生活习惯及饮食结构改变等原因导致脑血管疾病的发病率呈明显增长的趋势^[1-2]。据不完全统计,国内每年有750万脑卒中患者,其中约有160万人因脑卒中而死亡。因此,找到缺血性脑卒中患者的预后预测指标,并尽早进行检测及控制病情对于改善患者预后具有积极的意义^[3]。血脂水平的升高可致大量脂类物质进入动脉血管内壁而在局部血管壁内沉积,进而导致血管内膜增厚,引起动脉粥样硬化,因此可以认为血脂代谢异常是缺血性脑卒中发病的重要基础^[4]。但关于血脂水平与脑卒中患者预后关系的研究结果却存在一定的争议,有研究认为血脂指标与缺血性脑卒中患者预后有关,另有学者却持相反的观点,这可能与缺血性脑卒中患者的预后受多方面因素的共同作用有关^[5-6],上述研究多以单因素分析为主,存在一定的偏倚。本研究旨在通过多因素分析的方法,分析神经肽P物质、血脂等实验室检测指标与缺血性脑卒中患者预后的关系,并以此构建列线图模型,期为此类患者的预后预测提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2019年1月至2021年6月我院接诊的126例缺血性脑卒中患者进行回顾性分析。本研究纳入的患者中男83例,女43例;年龄45~74岁,平均(59.07±6.83)岁;体重指数17.94~25.61 kg/m²,平均(20.07±3.11)kg/m²;高血压病史53例,糖尿病史35例,吸烟史41例。

纳入标准:①患者均经计算机体层扫描、磁共振成像等影像学检查证实为缺血性脑卒中;②首次发病,在病后12 h内就诊;③坚持完成随访,拟分析的相关资料齐全。

排除标准:①恶性肿瘤;②医源性脑卒中;③合并有其他进行性脑内器质性疾病;④肝肾功能不全;⑤严重的血液疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 收集可能影响缺血性脑卒中患者预后的因素。①人口学资料:性别、年龄、体重指数、吸烟

史;②疾病相关指标:卒中原因、入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、高血压病史、糖尿病史;③实验室指标:入院时血脂4项(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、血糖、糖化血红蛋白、肝功能3项(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、胆红素)、肾功能3项(肌酐、尿素氮、尿酸)、神经肽P物质。

1.2.2 随访及预后 患者出院后6个月进行1次随访,采用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)进行评估^[7],标准如下:1分为死亡;2分为仅存在可随着清醒/睡眠周期睁眼的最小反应;3分为重度残疾,日常生活无法自理;4分为轻度残疾,在保护下可工作;5分为恢复良好,虽有轻度缺陷但不影响正常生活与工作。根据GOS评分将患者分为2组,1~3分为预后不良组,4~5分为预后良好组。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用多因素Logistic回归分析。根据多因素分析结果以R4.1.3软件构的“rms”包建列线图模型,以受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析模型预测价值,并以计算机模拟充分采样法进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性脑卒中预后的单因素分析

126例患者中共有45例为预后不良;2组患者年龄、吸烟史、入院时NIHSS评分、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及神经肽P物质水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 缺血性脑卒中预后的多因素分析

将单因素分析中差异具有统计学意义的因素按表2进行赋值后,以似然比法筛选变量。多因素Logistic回归分析结果显示:有吸烟史、入院时NIHSS评分升高、低密度脂蛋白胆固醇水平升高及神经肽P物质水平升高为缺

表1 缺血性脑卒中预后的单因素分析

因素	预后良好组(n=81)	预后不良组(n=45)	χ^2/t 值	P值
性别[n(%)]			3.315	0.068
男	58(71.6)	25(55.6)		
女	23(28.4)	20(44.4)		
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	57.79±7.02	62.11±6.85	-3.338	0.001
体重指数(kg/m ²); $(\bar{x}\pm s)$	19.58±2.86	20.35±3.42	-1.349	0.180
吸烟史[n(%)]			16.690	<0.001
无	59(72.8)	16(35.6)		
有	22(27.2)	29(44.4)		
卒中原因[n(%)]			0.031	0.985
大动脉粥样硬化	56(69.1)	31(68.9)		
心源性	15(18.5)	8(17.8)		
不明原因	10(12.4)	6(13.3)		
入院时NIHSS评分/分; $(\bar{x}\pm s)$	12.74±3.18	15.47±4.28	-4.069	<0.001
高血压病史[n(%)]			3.446	0.063
无	42(51.9)	31(68.9)		
有	39(48.1)	14(31.1)		
糖尿病史[n(%)]			2.111	0.146
无	55(67.9)	36(80.0)		
有	26(32.1)	9(20.0)		
总胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	2.04±0.25	1.95±0.33	1.723	0.087
甘油三酯/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	4.64±1.33	4.71±1.25	-0.289	0.773
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.04±0.31	0.83±0.27	3.810	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.29±0.33	1.12±0.28	2.920	0.004
空腹血糖/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	6.84±0.75	7.05±0.88	-1.414	0.160
糖化血红蛋白/%; $(\bar{x}\pm s)$	6.55±0.49	6.61±0.54	-0.635	0.527
谷草转氨酶(U/L); $(\bar{x}\pm s)$	25.13±4.02	26.04±4.11	-0.969	0.334
谷丙转氨酶(U/L); $(\bar{x}\pm s)$	32.17±5.96	31.83±6.27	0.301	0.764
总胆红素(μ mol/L); $(\bar{x}\pm s)$	15.08±3.51	16.14±4.02	-1.541	0.126
肌酐(μ mol/L); $(\bar{x}\pm s)$	79.88±12.05	80.79±11.27	-0.416	0.678
尿素氮/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	5.14±1.88	5.31±1.96	-0.479	0.633
尿酸/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	316.71±95.27	334.02±103.28	-0.948	0.345
神经肽P物质/(pg/mL); $(\bar{x}\pm s)$	297.11±58.91	398.77±63.45	-9.029	<0.001

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表。

表2 各因素赋值情况

因素	赋值
年龄	原值代入
吸烟史	无=0,有=1
入院时NIHSS评分	原值代入
高密度脂蛋白胆固醇	原值代入
低密度脂蛋白胆固醇	原值代入
神经肽P物质	原值代入

缺血性脑卒中预后不良的危险因素($P<0.05$);高密度脂蛋白胆固醇水平升高为保护性因素($P<0.05$),见表3。

2.3 列线图模型的构建

根据多因素分析结果以R4.1.3软件的rms包构建列线图模型,见图1。

2.4 列线图模型的验证

以ROC分析法评估列线图模型的预测价值,曲线下

表3 缺血性脑卒中预后的多因素分析

变量	b值	S _b 值	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI	
						下限	上限
吸烟史	1.597	0.535	8.910	0.003	4.940	1.731	14.100
入院时NIHSS评分	0.068	0.034	4.084	0.043	1.071	1.002	1.144
高密度脂蛋白胆固醇	-2.803	0.716	15.320	<0.001	0.061	0.015	0.247
低密度脂蛋白胆固醇	0.531	0.160	11.087	0.001	1.701	1.244	2.326
神经肽P物质	0.008	0.003	8.792	0.003	1.009	1.003	1.014
常量	-3.582	1.387	6.670	0.010	0.028		

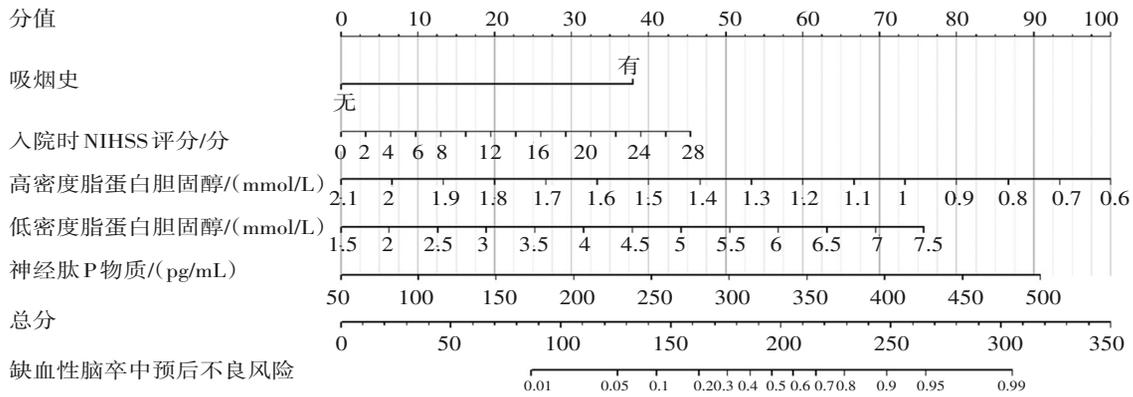


图1 缺血性脑卒中预后预测列线图模型

面积为0.892,95%CI为0.836~0.949,灵敏度为93.1%,特异度为68.2%(图2);再以计算机模拟充分采样法对列线图进行内部验证,以原始数据重复抽样1000次,结果显示,平均绝对误差为0.03,模型表现与理想模型基本拟合,提示模型预测准确度较高(图3)。

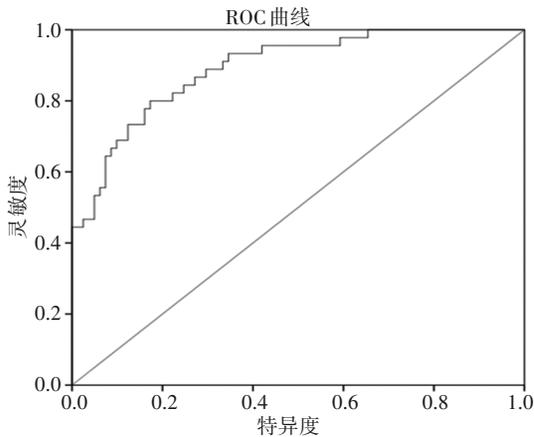


图2 ROC分析结果

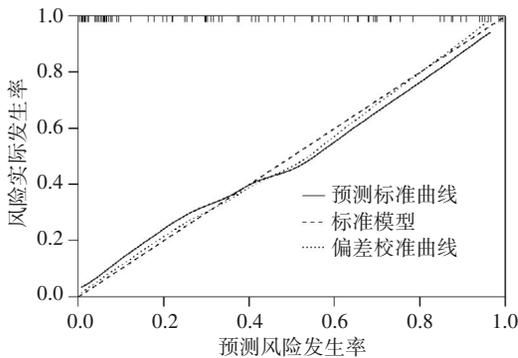


图3 校准曲线

3 讨论

缺血性脑卒中为临床常见病,临床上有60%~80%的脑卒中患者属于缺血性脑卒中,该病具有高发病率、高

复发率、高致残性、高病死率等特点。因此早期辨别出高危患者并进行针对性地干预对于改善患者预后具有积极的意义^[8-9]。动脉粥样硬化被认为是缺血性脑卒中的首要病因,同时吸烟被证实与该病的发生密切相关,本研究多因素分析结果也显示吸烟为缺血性脑卒中患者预后危险因素。多项研究证实长期的血脂代谢异常是动脉粥样硬化的重要诱因,因此有研究者推测采用血脂代谢相关指标可用于预测缺血性脑卒中患者的预后^[10]。血脂为中性脂肪与类脂的总称,临床上多采取检测甘油三酯与胆固醇对中性脂肪及类脂水平进行评估,胆固醇在动物体内大量存在,其中以脑及其他神经组织中有着广泛的分布。胆固醇在细胞膜的形成,维生素、甾体类的合成,胆汁酸的合成等生理过程中均发挥着不可替代的作用^[11]。胆固醇在体内有重要的作用。但有研究证实,胆固醇水平异常与动脉粥样硬化、心脑血管疾病的发生有着密切的关系^[12]。虽然关于NIHSS评分、神经肽P物质、血脂指标用于缺血性脑卒中患者预后预测的研究虽有报道^[13],但将上述指标纳入多因素分析并构建列线图预测模型的研究较少,多种指标联合检测可提高各指标单独检测对缺血性脑卒中的预后预测效能。本研究将上述指标纳入,并以多因素分析筛选出独立性因素后建立列线图预测模型(列线图为近年来常用的可视化预测模型,操作方便,容易解释),本研究经内部验证,结果提示本研究构建的列线图模型对缺血性脑卒中患者预后预测准确度及区分度均较高。医护人员可用该模型向患者介绍病情,以提高患者及其家属对疾病的认识及治疗依从性。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇均为影响缺血性脑卒中患者预后的因素,与相关研究结果相一致^[14]。高密度脂蛋白胆固醇在体内主要起调节胆固醇动态平衡的作用,其作用是将外周血中过高水平的胆固醇由肝外转运至肝内,并代谢为游离胆固醇及胆汁酸。本研究发现高密度脂蛋白胆固醇水平升高为缺血性脑卒中患者预后的

保护性因素,其主要机制可能有以下几点:①高密度脂蛋白胆固醇可引起胆固醇的转运逆行,并将细胞膜上所摄取的胆固醇经卵磷脂胆固醇酰基转移酶转化为胆固醇酯,从而降低胆固醇水平。②高密度脂蛋白胆固醇具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成及改善内皮功能的作用,因而其水平升高有利于缺血性脑卒中患者的病情恢复^[15-16]。低密度脂蛋白胆固醇则是引起动脉粥样硬化的主要脂蛋白之一。本研究结果显示低密度脂蛋白胆固醇升高为缺血性脑卒中预后不良的危险因素。过去的研究显示低密度脂蛋白胆固醇可在大中动脉聚集而形成动脉粥样硬化,诱发血栓形成及血栓栓塞,是缺血性脑卒中的重要病理、生理基础;但近期的研究认为动脉粥样硬化主要是因过高的低密度脂蛋白胆固醇、自由基及其他因素而引起的炎性反应,而出现的动脉内皮功能失调所致^[17]。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,NIHSS 评分及神经肽 P 物质水平均为影响缺血性脑卒中患者预后的因素。NIHSS 评分为目前临床最常用的缺血性脑卒中患者病情判断工具之一,其使用方便、操作易行,但评估者需要经过严格的训练且具有一定的临床经验才可准确评估患者的病情,因而该指标一定程度上受评估者的主观因素的影响,还需结合其他指标。神经肽 P 物质为速激肽家族的一员。一项对 18 例患者的研究显示,缺血性脑卒中患者血清神经肽 P 物质水平高于健康对照组^[18]。本研究结果显示,缺血性脑卒中预后不良患者神经肽 P 物质水平更高。脑细胞死亡是导致缺血性脑卒中患者预后不良的重要原因,在缺血性脑卒中患者中,脑细胞死亡是由于血管阻塞和血液中含有氧和神经元底物的缺乏所致。此外,还有炎症、凋亡、氧化应激而致血管通透性增加和脑水肿等继发性损伤也可能导致脑细胞死亡增加^[19]。目前关于神经肽 P 物质对缺血性脑卒中患者预后影响机制的研究尚未完全明确,可能与以下几方面有关^[20]:①神经肽 P 物质参与神经源性炎症反应,可刺激神经源性炎症导致疼痛,并引起肥大细胞脱颗粒、血管通透性增加、血管扩张和血管源性水肿的形成。②神经肽 P 物质通过白细胞活化、细胞因子产生和肥大细胞活化而激活体内炎症反应,引起脑细胞死亡。③神经肽 P 物质可对血小板功能产生影响,并引起血管血栓形成,导致脑组织缺血缺氧性损伤。

ROC 分析结果显示,入院时 NIHSS 评分、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、神经肽 P 物质联合检测可提高诊断效能,这可能使上述这些指标预测缺血性脑卒中患者预后的价值更高。

综上所述,缺血性脑卒中患者的预后与吸烟、入院时 NIHSS 评分、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、神经肽 P 物质有关,由上述因素构建的列线图模型用于缺血性脑卒中患者预后的预测具有较高的准确度与区

分度。

本研究为单中心回顾性分析,样本量较少,纳入分析的指标有限,且未采用外部数据进行验证,得出的结果可能存在一定的偏倚。在后续的研究中我们将进行多中心、增加样本量的研究,以进一步证实本研究结果。

参 考 文 献

- [1] 陈亚男,刘丹丹,邓跃,等. 老年急性缺血性脑卒中患者颈动脉斑块检出率及其与脑卒中复发的相关性[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 41-45.
- [2] NIELSEN FH. Dietary magnesium and chronic disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(3): 230-235.
- [3] 孙文慧,李建彬,冯石献,等. 2014-2017 年郑州市居民脑卒中流行病学特征分析[J]. 广东医学, 2019, 40(11): 1584-1588.
- [4] SZCZUKO M, KOZIOŁ I, KOTLEGA D, et al. The role of thromboxane in the course and treatment of ischemic stroke: review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11644.
- [5] CALVILLO L, GIRONACCI MM, CROTTI L, et al. Neuroimmune crosstalk in the pathophysiology of hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(8): 476-490.
- [6] KRAMER JH, MAK IT, CHMIELINSKA JJ, et al. Experimental hypomagnesemia induces neurogenic inflammation and cardiac dysfunction[J]. Hearts, 2020, 1(2): 99-116.
- [7] SUI SX, HORDACRE B, PASCO JA. Are sarcopenia and cognitive dysfunction comorbid after stroke in the context of brain-muscle crosstalk?[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 223.
- [8] 郑国将,卓子良,聂志余. 急性缺血性卒中血管再通治疗不良预后的预测研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(6): 586-593.
- [9] SAMARIDOU E, ALONSO MJ. Nose-to-brain peptide delivery - the potential of nanotechnology[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(10): 2888-2905.
- [10] 聂志余. 急性缺血性卒中血管再通治疗的预后预测模型[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(6): 523-526.
- [11] MULDER IA, OGRINC POTOČNIK N, BROOS LAM, et al. Distinguishing core from penumbra by lipid profiles using mass spectrometry imaging in a transgenic mouse model of ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1090.
- [12] FADINI GP, SPINETTI G, SANTOPAOLLO M, et al. Impaired regeneration contributes to poor outcomes in diabetic peripheral artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 34-44.
- [13] ARACIL-MARCO A, SARABIA JM, PASTOR D, et al. Acute increase in blood α CGRP at maximal exercise and its association to cardiorespiratory fitness, carbohydrate oxidation and work performed: an exploratory study in young men[J]. Biology (Basel), 2021, 10(8): 783.
- [14] OSTRÓŻKA-CIEŚLIK A, DOLIŃSKA B. The role of hormones and trophic factors as components of preservation solutions in protection of renal function before transplantation: a review of the literature[J]. Molecules, 2020, 25(9): 2185.

- [15] ACOSTA-GUALANDRI A, KAO KT, WONG T, et al. Perioperative hypotensive crisis in an adolescent with a pancreatic VIPoma and MEN1-gene variant[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(4): 285-289.
- [16] NICCOLI G, MONTONE RA, SABATO V, et al. Role of allergic inflammatory cells in coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(16): 1736-1748.
- [17] AKDAG T, ODABAS FO. Evaluation of serum levels of irisin and nesfatin-1 in patients with migraine without aura[J]. *Int J Med Biochem*, 2020, 3(2): 67-72.
- [18] BACH P, KOOPMANN A, KIEFER F. The impact of appetite-regulating neuropeptide leptin on alcohol use, alcohol craving and addictive behavior: a systematic review of preclinical and clinical data[J]. *Alcohol Alcohol*, 2021, 56(2): 149-165.
- [19] HARDER AVE, VIJFHUIZEN LS, HENNEMAN P, et al. Metabolic profile changes in serum of migraine patients detected using ¹H-NMR spectroscopy[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 142.
- [20] FERREIRA KS, DHILLON H, VELLY AM. The role of a potential biomarker in patients with migraine: review and new insights[J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(7): 817-831.

责任编辑:龚学民