

· 临床研究 ·

列线图预测急性缺血性脑卒中静脉溶栓疗效

熊玉宝¹ 武妍¹ 孔帆帆² 王宇² 李凯³ 曹勇军³ 汪春亮²¹苏州大学附属第二医院急重症科, 苏州 215004; ²苏州大学附属第二医院信息中心, 苏州 215004; ³苏州大学附属第二医院神经内科, 苏州 215004

通信作者: 汪春亮, Email: wcl_360@163.com

【摘要】目的 基于临床信息构建急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的预测模型, 绘制列线图, 便于临床决策。**方法** 收集 2018 年 7 月至 2021 年 4 月苏州大学附属第二医院静脉溶栓治疗的首次发作缺血性脑卒中病例, 排除资料缺失病例, 190 例入组进行回顾性病例对照研究。根据治疗后 90 d 改良 Rankin 量表分值, 分为预后良好组 (0~2 分)、预后不良组 (3~5 分)。单因素分析筛选风险因子, 建立多因素逻辑回归模型, 运用 R 语言 RMS 分析包绘制列线图, 可视化预测疗效差的风险。AUC 分析模型预测效能, 校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型拟合度。**结果** 预后不良的风险因子为: 性别、饮酒史、血糖浓度、发病至溶栓时间、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间 (均 $P < 0.05$), 由此建立的多因素逻辑回归分析疗效预测模型的 AUC=0.781 (95%CI: 0.715~0.838), 校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验 ($P=0.221$) 显示模型拟合度好。据此绘制列线图, 预测疗效很便利, 结果可视。**结论** 基于基本临床信息构建多因素逻辑回归分析疗效预测模型, 并绘制列线图, 可便利医患沟通, 辅助个体化临床决策。

【关键词】 列线图, 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 疗效预测; 多元逻辑回归**基金项目:** 苏州市第一批医学重点扶持学科 (SZFCXK202144)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.07.017

急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型, 在我国脑卒中患者中占比高达 70%^[1]。阿替普酶 (rt-PA) 静脉溶栓治疗是目前最主要的恢复血脑循环措施, 也是国际公认的治疗急性缺血性脑卒中的有效方法。我国最新指南明确指出: 虽然 rt-PA 在 4.5 h 或 6 h 的时间窗内可以有效挽救半暗带组织, 且原则上无禁忌证均可接受 rt-PA 静脉溶栓治疗, 但是由于患者情况各异, 并非所有的急性缺血性脑卒中患者都能从静脉溶栓中获益, 还需要结合患者情况进行个体化考虑^[2]。有研究表明患者的临床特征和生化指标可以影响急性缺血性脑卒中静脉溶栓效果, 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、头颅 CT 影像扫描征象、血管事件健康风险汇总评分等指标可以预测静脉溶栓不良预后^[3]。然而 NIHSS 依赖于有经验的专业神经科医师评估, 早期脑卒中患者的头颅 CT 影像扫描征象并不明显, 血管事件健康风险汇总评分又相对复杂, 这些因素限制了临床上对静脉溶栓不良预后的预测。因此, 开发依赖于患者基本临床信息和常规生化指标的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效预测模型, 并据此绘制列线图对疗效进行可视化预测判别, 有助于普通接诊医生方便、准确、快速的预测溶栓疗效, 便利医患沟通, 辅助个体化临床决策。

1 资料与方法

1.1 一般资料

搜集 2018 年 7 月至 2021 年 4 月期间苏州大学附属第二医院高级卒中中心收治脑卒中患者的临床资料和实验室检查结果进行回顾性分析。纳入标准: ①诊断为急性缺血性脑卒中, 发病时间 ≤ 4.5 h; ②为患者的首次发作; ③经静脉溶栓治疗。排除标准: ①患者临床信息或实验室检查结果不全; ②无改良 Rankin 评分数据。共计搜集了 438 例患者, 排除 248 例后最终入组 190 例。收集的资料包括患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、血糖浓度、发病至静脉溶栓时间、是否有不良反应、血小板计数、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、国际标准化比值 (INR)、红细胞计数、血红蛋白浓度、是否房颤。本研究经苏州大学附属第二医院伦理委员会审批, 伦理审查决定号: JD-HG-2022-39。

1.2 患者分组

治疗后 90 d 用改良 Rankin 评分量表进行评分, 根据得分分为预后良好组和预后不良组。0~2 分者 109 例, 分入预后良好组, 3~5 分者 81 例, 分入预后不良组。

1.3 预测模型的构建及列线图绘制

采用单因素分析比较两组患者之间临床信息和生化指标的差异,筛选预后不良的风险因子。以所筛选风险因子为自变量,预后不良为应变量,建立多因素逻辑回归(Logistic Regression)预测模型。以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)评估模型的风险预测效能,采用校准曲线及 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合度,采用决策分析曲线评估模型临床价值。采用 R 统计软件中的“rms”分析包绘制列线图,进行可视化疗效预测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,双尾检验。采用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线图,采用 R 统计软件中的“rms”分析包绘制列线图 and 校准曲线,采用“rmda”分析包绘制决策分析曲线。

2 结果

2.1 一般资料及预后不良的风险因子

入组的急性缺血性脑卒中患者接收溶栓治疗后预后不良的发生率为 42.6% (81/190)。如表 1 所示,两组病例之间在年龄、吸烟史、糖尿病史、高血压史、房颤、不良反应、血小板计数、国际标准化比值、红细胞计数和血红蛋白浓度上差异均无统计学意义($P > 0.05$);与预后良好组相比,预后不良组中男性占比更多($P = 0.035$)、饮酒史比例更高($P = 0.001$)、血糖浓度相对较高($P = 0.014$)、从发病到接收溶栓治疗的时间间隔更长($P = 0.041$)、同时 PT 较短($P = 0.002$)、APTT 也更短($P < 0.001$)。分析结果表明,性别、饮酒史、血糖浓度、发病至溶栓时间、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间可能是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗预后不良的风险因子。

2.2 静脉溶栓疗效预测模型的构建及效能评估

以筛选的 6 个风险因子为自变量,以静脉溶栓治疗预后不良为应变量,进行多因素逻辑回归分析,建立静脉溶栓治疗预后不良的风险预测模型,如表 2 所示,性别的 OR 值为 1.7493, $P = 0.123$; 血糖的 OR 值为 1.1328, $P = 0.035$; 发病至静脉溶栓时间的 OR 值为 1.0055, $P = 0.087$; PT 的 OR 值为 0.9762, $P = 0.817$; APTT 的 OR 值为 0.8510, $P < 0.001$; 饮酒史 OR 值为 3.1348, $P = 0.023$ 。ROC 曲线分析结果表明,模型预测是否有治疗效果的 AUC 为 0.781 (95%CI:0.715~0.838),具有良好的预测效力(图 1)。校准曲线分析(图 2)及 Hosmer-Lemeshow 检验($P = 0.221$)表

表 1 急性缺血性脑卒中患者临床信息和生化指标分组分析结果

指标	预后不良组 (n=81)	预后良好组 (n=109)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁) ^a	67.5 \pm 14.3	68.5 \pm 12.0	0.496	0.620
性别(男/女)	54/27	56/53	4.457	0.035
吸烟史(有/无)	25/56	29/80	0.4143	0.520
饮酒史(有/无)	21/60	9/100	10.91	0.001
糖尿病史(有/无)	6/75	2/107	3.578	0.059
高血压史(有/无)	27/54	50/59	3.031	0.082
房颤(有/无)	10/71	18/91	0.6425	0.423
血糖浓度(mmol) ^a	8.99 \pm 3.94	7.78 \pm 2.74	-2.477	0.014
发病至溶栓时间(min) ^a	155.8 \pm 55.0	139.4 \pm 53.1	-2.057	0.041
不良反应(有/无)	4/77	7/102	0.1876	0.665
血小板计数($\times 10^9/L$) ^a	202.8 \pm 52.6	195.3 \pm 55.5	-0.936	0.350
PT(s) ^a	12.1 \pm 1.4	13.0 \pm 2.3	3.112	0.002
APTT(s) ^a	27.6 \pm 4.8	32.7 \pm 7.0	5.644	<0.001
INR ^a	1.04 \pm 0.12	1.07 \pm 0.20	1.101	0.272
红细胞计数($\times 10^{12}/L$) ^a	4.63 \pm 0.58	4.54 \pm 0.56	-0.997	0.320
血红蛋白浓度(g/L) ^a	139.4 \pm 18.3	137.5 \pm 15.7	-0.776	0.439

注:PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,INR 为国际标准化比值;^a为 $\bar{x} \pm s$

表 2 静脉溶栓预后不良与风险因子逻辑回归分析结果

风险因子	回归系数	OR 值	95%CI	P 值
性别(男=1,女=0)	0.5592	1.7493	0.8598~3.5591	0.123
血糖(mmol)	0.1247	1.1328	1.0088~1.2721	0.035
发病至静脉溶栓时间(min)	0.0055	1.0055	0.9992~1.0119	0.087
PT(s)	-0.0241	0.9762	0.7958~1.1974	0.817
APTT(s)	-0.1613	0.8510	0.7830~0.9250	<0.001
饮酒史(有=1,无=0)	1.1426	3.1348	1.1736~8.3733	0.023

注:PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间

明预测模型有良好的拟合度。决策分析曲线显示红色曲线与灰色曲线存在明显差别,提示利用预测模型辅助临床决策,或具有很好的临床收益(图 3)。

2.3 列线图的构建

采用 R 统计软件中的“rms”分析包绘制列线图,将多因素逻辑回归分析建立的疗效预测模型进行可视化判别(图 4)。在临床应用中,医生可将风险因子指标状况对应的分数相加得到总分,并根据总分得到静脉溶栓疗效不佳的概率。例如患者为男性,有饮酒史,血糖浓度为 13.1 mmol,发病至静脉溶栓时间为 165 min,凝血酶原时间为 13.8 s,活化部分凝血活酶时间为 28s,则对应的总分为 4.9+10.5+12.0+7.4+5.0+59.7=99.5,对应的治疗效果不佳风险值为 86.8%(图 5)。医生在决策实施静脉溶栓医患沟通时,可以据此清晰说明患者获益情况。

3 讨论

急性缺血性脑卒中作为我国最常见的脑卒中疾病,针对时间窗内、无静脉溶栓禁忌的患者,推荐采用静脉溶栓治疗。静脉溶栓疗效确切,但是对于部分患者可能不会有

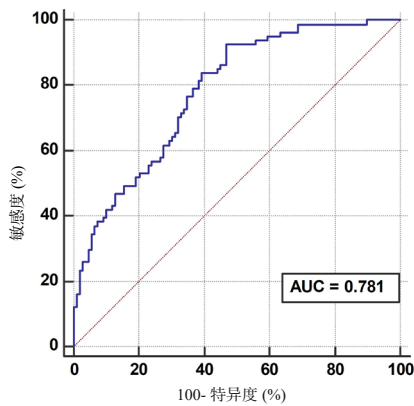


图 1 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果预测模型的 ROC 曲线

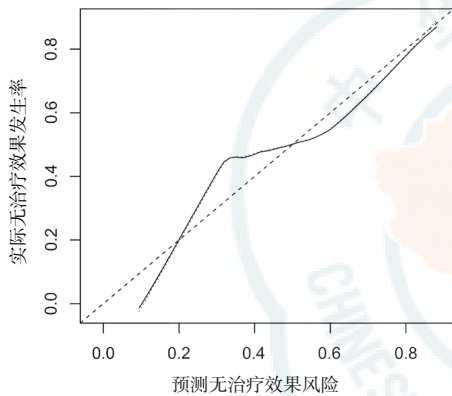


图 2 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果预测模型的校准曲线分析

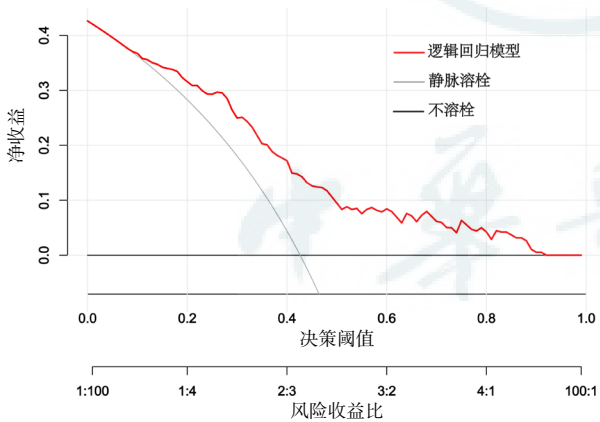


图 3 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果预测模型的决策分析曲线结果

明显治疗效果，导致预后不佳，1 年内的致死或致残比例约为 1/3^[4]。本研究通过分析此部分患者预后不良的关联因素，构建预测模型并绘制列线图，临床医生可以简便地对疗效进行评估预测，且结果可视，便利医患沟通，有助于临床决策。

本研究共筛选了 6 个指标用于急性缺血性脑卒中患

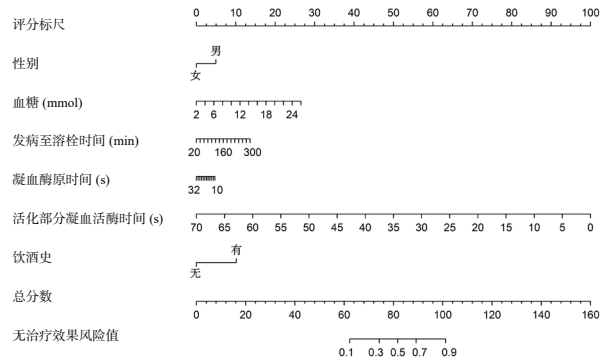


图 4 预测急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果列线图

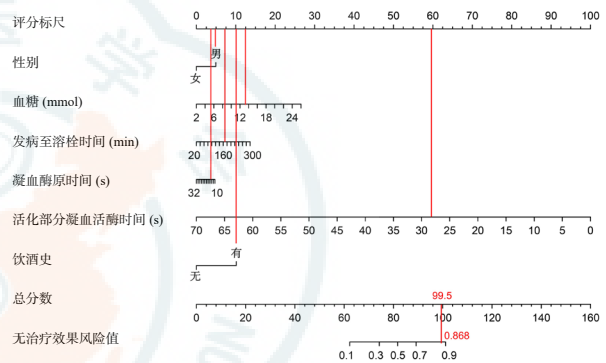


图 5 预测急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗效果列线图的使用方法举例

者静脉溶栓疗效预测模型构建，其中血糖增高可以导致血液粘稠度提升，加剧脑组织缺氧，同时促进乳酸代谢进而损伤神经系统；高血糖也被报道与脑卒中患者预后不良相关^[5-6]，是 rt-PA 溶栓 90 d 预后不良的危险因素^[7]。发病至静脉溶栓时间被认为是 rt-PA 溶栓成功的关键指标^[5,8]，溶栓越及时，患者脑缺血持续时间也越短，半暗带区域的范围和受损程度也越轻；4.5 h 内的溶栓治疗被公认为黄金窗口。近期也有研究表明对于发病至溶栓时间在 9 h 之内的患者仍有希望获益^[5,9]。PT 和 APTT 都是凝血功能相关指标，直接关联血液凝固和血栓形成；有报道 APTT 也与静脉溶栓出血转化有关^[10]。在本研究中还发现了性别和饮酒史也可能与急性缺血性脑卒中患者的溶栓治疗效果有关，可用作疗效预测的风险因子。

虽然有研究表明 INR 在静脉溶栓预后良好和预后不良组患者之间存在统计学差异^[11]，之前也有报道年龄^[6]、糖尿病史^[12-13]和房颤^[14-15]也是静脉溶栓治疗预后的独立预测因子，但是本研究中未发现预后不良组和预后不良组患者在这些指标上存在显著性差异（均 $P > 0.05$ ），这可能是由于本研究收集的患者资料仅来自于本院高级卒中中心，与地域不同以及患者来源有关。

列线图已广泛应用于多种疾病的预后预测和个性化诊

疗等方面^[16]。相比于其他在急性缺血性脑卒中静脉溶栓疗效预测方面的研究,本研究基于患者基本的临床信息和常规生化指标,在运用多因素逻辑回归分析构建预测模型的基础上进一步绘制了列线图,有助于临床医生方便快速地对患者状况进行评估,疗效预测结果可视,方便医患沟通,从而更好的辅助临床决策。

本研究也具有一定的局限性。首先,本研究为一项单中心的回顾性研究,搜集的病例仅来自于一家医院且病例数量也有限制,缺少外部验证,结论仍需在更大样本、多中心研究中进行验证;其次,本研究只纳入了患者的临床信息和实验室检查结果进行分析,未来还需要纳入影像学评分和NIHSS评分等,以更好的进行风险因子评估和预测模型构建。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 熊玉宝、汪春亮:研究设计、统计学分析、论文撰写及修改;武妍、孔帆帆、王宇:数据收集、统计学分析;李凯、曹勇军:研究设计、论文修改

参 考 文 献

- [1] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [2] 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,彭斌,等.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].*中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [3] 蔡乾昆,林若庭,林化松,等.五种风险量表对急性脑梗死患者静脉溶栓后症状性脑出血及不良转归预测的比较[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(9):906-909. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.003.
- [4] Wang Z, Li JJ, Wang CX, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [5] 孙洋洋,周李娅,葛晓利,等.急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后预警指标研究[J].*中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.017.
- [6] 刘胜武,吴瑞.静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 40-42. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2016.07.023.
- [7] 黄攀攀,刘学文.急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J].*临床内科杂志*, 2021, 38(2): 101-104. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.009.
- [8] 郭章宝,刘文华,许项前,等.入院血糖和发病到治疗时间对急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响[J].*神经损伤与功能重建*, 2018, 13(10): 495-496, 504. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.003.
- [9] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046.
- [10] 黄华云.急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及不良预后分析[J].*浙江临床医学*, 2019, 21(11):1502-1504. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.010.
- [11] 何萍,石国锋,毛旭强,等.影响老年脑梗死患者重组人组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓预后的因素[J].*中国老年学杂志*, 2016, 36(22): 5570-5572. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.22.034.
- [12] 李华,梁维,余振威.急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的影响因素分析[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(1): 34-36. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.01.008.
- [13] Xiufu Z, Ruipeng L, Jun Z, et al. Analysis of influencing factors of early neurological improvement after intravenous rt-PA thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke. *Front Neurol*. 2022, 17(13):1037663. DOI: 10.3389/fneur.2022.1037663.
- [14] 郭江,陈宁,郭建,等.房颤对脑卒中溶栓预后影响的系统评价[J].*中国循证医学杂志*, 2015, 15(3):320-326. DOI: 10.7507/1672-2531.20150054.
- [15] Cheng Y, Wang Q, Niu G, et al. Correlation of atherosclerotic dyslipidemia with long-term stroke recurrence in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Int J Gen Med*. 2023, 2(16):1621-1629. DOI: 10.2147/IJGM.S407971.
- [16] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): e173-e180. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)71116-7.

(收稿日期: 2022-09-19)

(本文编辑: 张斯龙)