



·论著·

高原地区急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化的因素分析及列线图预测模型构建

张冬, 解战兵

西宁市第二人民医院卒中中心, 青海 西宁 810003

摘要:目的 通过分析高原地区急性脑梗死(ACI)患者静脉溶栓后出血转化(HT)发生的影响因素,建立并评估个体化预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型。方法 选取2018年5月至2020年3月该院收治的ACI并进行重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗的患者162例为研究对象,并根据静脉溶栓治疗后是否发生HT将其分为HT组(34例)和非HT组(128例)。采用Logistic回归模型,分析ACI患者静脉溶栓后HT发生的影响因素。应用R语言(R 3.6.3)中的rms程序包绘制预测ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型。采用研究对象工作特征曲线(ROC)、校准曲线及Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估列线图模型进行验证。结果 Logistic回归模型显示,ACI患者静脉溶栓后HT的发生与糖尿病、脑梗死面积、发病至溶栓时间、NIHSS评分、血小板及D-二聚体密切相关($P<0.05$)。ROC结果显示,预测ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的AUC(95%CI)为0.831(0.727~0.935)。校准曲线为斜率接近为1的直线,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验 $\chi^2=9.761$, $P=0.282$ 。结论 该研究基于糖尿病、脑梗死面积、发病至溶栓时间、NIHSS评分、血小板、D-二聚体这6项影响因素构建的预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型,具有良好的区分度与准确度。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 461-465.]

关键词:急性脑梗死;高原地区;静脉溶栓;出血转化;列线图预测模型

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.011

Analysis of factors causing hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis in plateau area and establishment of a nomogram prediction model

ZHANG Dong, XIE Zhan-Bing

Stroke Center, The Second People's Hospital of Xining, Xining, Qinghai 810003, China

Corresponding author: XIE Zhan-Bing, Email: 731141107@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the factors causing hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI) in plateau area, and to establish and evaluate nomogram model for predicting the risk of HT in individual patients. **Methods** A total of 162 ACI patients who underwent intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in our hospital from May 2018 to March 2020 were enrolled in this study. The patients were divided into HT group (34 cases) and non-HT group (128 cases). A logistic regression model was used to analyze the factors causing HT after intravenous thrombolysis. The rms package of R 3.6.3 was used to establish a nomogram model to predict the risk of HT in ACI patients after intravenous thrombolysis. The nomogram model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. **Results** The logistic regression model showed that the incidence of HT in ACI patients after intravenous thrombolysis was closely related to diabetes mellitus, cerebral infarction area, time from onset to thrombolysis, NIHSS score, platelet, and

收稿日期:2021-03-08;修回日期:2021-05-20

作者简介:张冬(1984—),男,本科,主治医师,研究方向:神经介入。

通信作者:解战兵(1969—),男,大专,副主任医师,研究方向:脑血管病,神经介入。Email: 731141107@qq.com。

D-dimer ($P<0.05$). The ROC curve showed an area under the curve of 0.831 [95% confidence interval (CI): 0.727–0.935] for predicting HT risk in ACI patients after intravenous thrombolysis. The calibration curve was a straight line with a slope close to 1. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed $\chi^2=9.761$ and $P=0.282$. **Conclusions** Based on the above six independent factors, a nomogram model was established to predict the risk of HT in ACI patients after intravenous thrombolysis in plateau area with high discrimination and accuracy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(5): 461–465.]

Keywords: acute cerebral infarction; plateau area; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation; nomogram prediction model

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)主要是由于脑部血液供应出现障碍,造成脑组织局部缺氧、缺血所造成的,具有较高的发病率和死亡率^[1-2]。目前,治疗ACI的首选方法为静脉溶栓,但患者经静脉溶栓治疗后易发生出血转化(hemorrhagic transformation, HT)^[3-4]。高原地区因其特有的低气压、缺氧等环境,且饮食结构特殊,易造成机体代谢发生紊乱,加速了动脉粥样硬化的形成,增加了急性脑梗死的发生率,其发病特点及预后等与平原地区存在一定差异^[5]。因此,探究高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生的相关危险因素,对高危患者采取有效措施进行早期干预,可有效降低静脉溶栓后HT的发生率。有文献报道,列线图模型能够将影响临床不良事件发生的多个因素进行整合,从而实现个性化预测不良事件发生风险的目的^[6-7]。本研究将通过分析高原地区ACI患者的临床资料,探究此类患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,旨在建立个体化预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型,以辅助临床筛选HT发生的高风险患者,并对其制定有效的预防策略,以降低高原地区ACI患者静脉溶栓后HT的发生率,提高治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年5月至2020年3月本院收治的ACI并进行重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓(药物为阿替普酶)治疗的患者162例为研究对象,其中男91例,女71例,年龄45~72岁。根据静脉溶栓治疗后是否发生HT将其分为HT组(34例)和非HT组(128例),其中HT组男23例,女11例,年龄48~72岁;非HT组男68例,女60例,年龄45~70岁。

纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中有关ACI的相关诊断标准^[8],并经CT等检查确诊者;②发病时间小于4.5 h;③入院前未接受抗血小板等治疗者;④临床资料完整,且配合接受治疗者;⑤在高原地区生活时间超过10年。

排除标准:①同时患有严重心、肾等功能不全者;②有活动性出血倾向者;③同时患有脑动脉瘤、脑动脉畸形者。

患者或家属知情同意,并签署《知情同意书》。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:2018-0610)。

1.2 研究方法

研究开始前选择本院具有5年以上护理经验的2名护士对其进行专业培训,并说明本次研究的具体方案及目的。本研究所有ACI患者的相关资料均有以上2名护士进行双人录入,并仔细核对收集的所有患者的资料,以确保此项研究的准确性。

收集的资料主要包括:①基线资料:性别、年龄、是否高血压、是否高脂血症、是否糖尿病、是否吸烟、既往服用阿司匹林等;②临床资料:脑梗死面积、发病至溶栓时间、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、血小板水平、D-二聚体水平、rt-PA剂量、溶栓24 h后收缩压及舒张压等。

梗死面积 $<5\text{ cm}^3$ 为小面积脑梗死;梗死面积 $5\sim10\text{ cm}^3$ 为中面积脑梗死;梗死面积 $>10\text{ cm}^3$ 为大面积脑梗死。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计数资料(如高血压、高脂血症例数等)采用例和百分比 $[n(\%)]$ 表示,组间比较卡方检验;NIHSS评分、D-二聚体水平等符合正态分布的计数资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验。采用多因素Logistic回归分析,确定高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生的独立影响因素。应用R语言(R 3.6.3)中的rms程序包建立预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型。作研究对象工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC),计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估预测模型的区分度。使用rms包绘制校准曲线,检验评估列线图模型准确度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线及临床资料比较

本研究162例ACI患者中,有34例ACI患者静脉溶栓后发生HT,发生率为21%。HT组患者性别、年龄、高血压、高脂血症、吸烟、既往服用阿司匹林、rt-PA剂量比例与非HT组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。HT组患者糖尿病比例、大面积脑梗死比例、NIHSS评分、血小板水平、D-二聚体水平、溶栓24 h后收缩压及舒张压均高

于非 HT 组,发病至溶栓时间长于非 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组基本资料比较

项目	HT 组($n=34$)	非 HT 组($n=128$)	t/χ^2	P
性别/例;(男/女)	23/11	68/60	1.749	0.186
年龄/年; $(\bar{x}\pm s)$	61.30 \pm 4.11	60.87 \pm 4.53	0.501	0.617
高血压[$n(\%)$]	23(67.65)	77(60.16)	0.360	0.548
高脂血症[$n(\%)$]	19(55.88)	63(49.22)	0.248	0.619
糖尿病[$n(\%)$]	15(44.12)	27(21.09)	6.265	0.012
吸烟[$n(\%)$]	17(50.00)	74(57.81)	0.386	0.534
既往服用阿司匹林[$n(\%)$]	7(20.59)	38(29.69)	0.702	0.402
脑梗死面积			6.804	0.009
大面积[$n(\%)$]	16(47.06)	29(22.66)		
中或小面积[$n(\%)$]	18(52.94)	99(77.34)		
发病至溶栓时间/h; $(\bar{x}\pm s)$	3.49 \pm 0.91	2.63 \pm 0.79	5.461	0.000
NIHSS 评分/分; $(\bar{x}\pm s)$	14.06 \pm 1.73	11.71 \pm 1.66	7.273	0.000
血小板/ $(\times 10^9)$; $(\bar{x}\pm s)$	194.27 \pm 21.42	181.52 \pm 20.19	3.232	0.001
D-二聚体/(mg/L); $(\bar{x}\pm s)$	1.38 \pm 0.40	0.95 \pm 0.31	6.742	0.000
溶栓 24 h 后收缩压/mmHg; $(\bar{x}\pm s)$	151.98 \pm 16.30	137.75 \pm 12.94	5.383	0.000
溶栓 24 h 后舒张压/mmHg; $(\bar{x}\pm s)$	84.02 \pm 10.86	73.34 \pm 11.69	4.804	0.000
rt-PA 剂量			1.626	0.202
低剂量[$n(\%)$]	10(29.41)	53(41.41)		
标准剂量[$n(\%)$]	24(70.59)	75(58.59)		

2.2 多因素 Logistic 回归分析

以静脉溶栓后 HT 是否发生(1=发生,0=未发生)为因变量,以上述单因素分析中有统计学意义的变量作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,糖尿病、脑梗死面积、发病至溶栓时间、NIHSS 评分、血小板、D-二

聚体是高原地区 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生的危险因素($P<0.05$),最终得到公式: $Z=2.975\times$ 糖尿病 $+2.723\times$ 脑梗死面积 $+2.490\times$ 发病至溶栓时间 $+0.929\times$ NIHSS 评分 $+0.074\times$ 血小板 $+2.680\times$ D-二聚体 -44.329 。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

因素	b	Sb	$Wald \chi^2$	P	OR	95%CI
糖尿病	2.975	1.662	4.119	0.017	23.267	2.049~184.770
脑梗死面积	2.723	1.456	4.033	0.041	18.600	1.073~122.502
发病至溶栓时间	2.490	0.969	6.608	0.010	12.067	1.807~80.583
NIHSS 评分	0.929	0.392	5.615	0.018	2.532	1.174~5.459
血小板	0.074	0.034	4.704	0.030	1.077	1.007~1.151
D-二聚体	2.680	1.691	7.659	0.006	17.724	1.917~92.248
溶栓 24 h 后收缩压	0.738	0.405	3.317	0.069	2.091	0.945~4.625
溶栓 24 h 后舒张压	0.866	0.614	1.990	0.158	2.378	0.714~7.922
常量	-44.329	12.710	12.164	0.000	0.000	-

2.3 构建列线图模型

根据上述多因素 Logistic 回归分析结果,应用 R 语言中的 rms 程序包建立预测高原地区 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生风险的列线图模型。列线图模型结果显示:糖尿病为 28.9 分;大面积脑梗死为 22.1 分;发病至溶栓时间每增加 1 h,列线图模型评分增加 18.2 分;NIHSS 评分每增加 1 分,列线图模型评分增加 6.7 分;血小板每增加 10×10^9 ,列线图模型评分增加 5.3 分;D-二聚体每增加 0.2 mg/L,列线图模型评分增加 7.1 分。相对应的高原地区 ACI 患者

静脉溶栓后 HT 发生风险上升。见图 1。

2.4 列线图模型的验证

作列线图模型预测高原地区 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生风险的 ROC 曲线,评估列线图模型区分度。ROC 结果显示,预测高原地区 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生风险的 AUC 为 0.831(95%CI:0.727~0.935),表明该列线图模型区分度良好(图 2)。绘制高原地区 ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生风险列线图模型的校准曲线并进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,评估列线图模型的准确度,校准

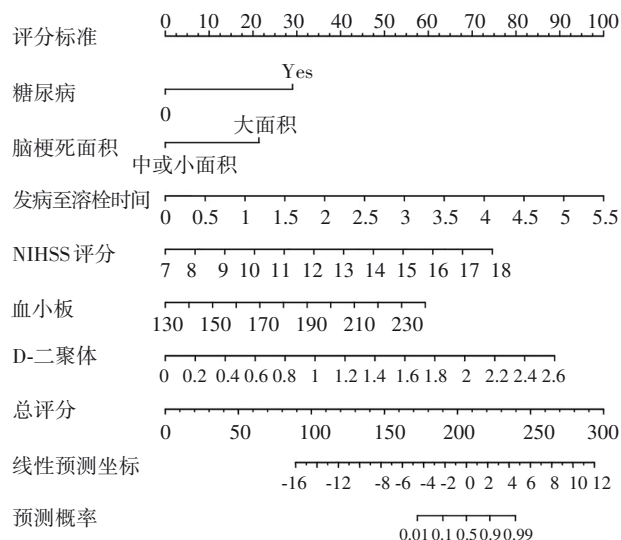


图1 预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型

曲线为斜率接近为1的直线(图3),表明该模型预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险与实际发生风险一致性良好,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验 $\chi^2=9.761$, $P=0.282$,表明该列线图模型具有较好校准度。

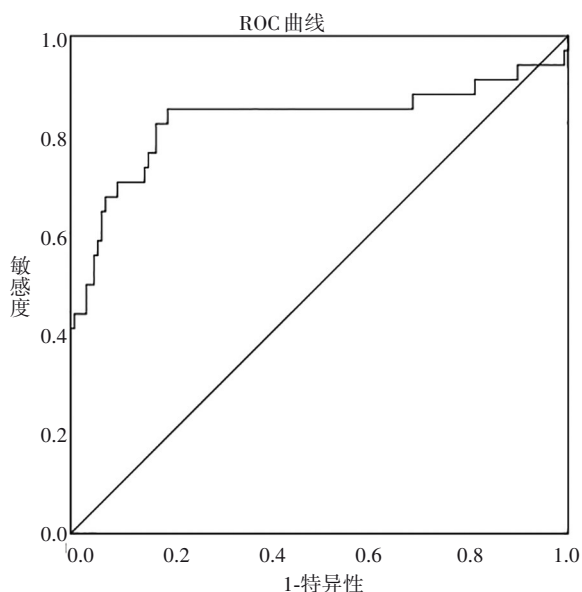


图2 列线图模型预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生的ROC曲线

3 讨论

静脉溶栓是临床上治疗ACI较为有效的方法,但20%左右的患者治疗后会出HT,增加脑损伤发生风险^[9-11]。因此,查找ACI患者静脉溶栓后HT发生的影响因素,针对高危患者进行早期干预,对降低HT的发生具有重要意义。以往研究显示,列线图可整合单因素及多因素分析结果,从而预测不良事件发生的风险^[12-14]。本

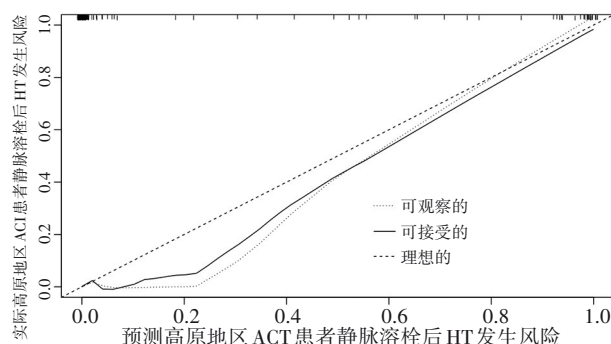


图3 列线图模型预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的验证

研究通过对高原地区ACI患者的临床资料进行Logistic回归分析,结果发现,糖尿病、脑梗死面积、发病至溶栓时间、NIHSS评分、血小板、D-二聚体是高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生的独立危险因素。基于上述6项因素,建立列线图模型,有利于医护人员分析各危险因素对ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的影响程度,以筛选出HT发生的高风险患者。

李佳艳等^[15]研究发现,糖尿病是ACI静脉溶栓后早期HT的独立危险因素。本研究结果显示,糖尿病是ACI患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,且糖尿病增加列线图模型评分28.9分的权重,推测可能由于血糖升高,使机体内分泌紊乱,导致多项功能出现障碍,进而增加HT发生风险^[15]。徐宏炎等^[16]研究发现,发病至溶栓时间是ACI静脉溶栓后HT的独立危险因素。本研究结果显示,发病至溶栓时间是ACI患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,且发病至溶栓时间每增加1h,列线图模型评分增加18.2分的权重。原因可能为:动脉闭塞时间越长,脑细胞坏死越严重,血管通透性增加,其HT发生风险增大^[16]。王伟娜等^[17]研究发现,NIHSS评分、大面积脑梗死是ACI静脉溶栓后HT的独立危险因素,NIHSS评分越高,脑梗死面积就越大,可能由于大面积脑梗死后发生脑水肿,压迫周围血管,进而增加HT发生风险。本研究结果显示,NIHSS评分、大面积脑梗死是ACI患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,且NIHSS评分每增加1分,列线图模型评分增加6.7分的权重,大面积脑梗死增加22.1分的权重,可能与脑梗死后发生脑水肿有关。王彩玲等^[18]研究发现,D-二聚体是ACI静脉溶栓后HT的独立危险因素,推测D-二聚体升高,可能增加了炎症因子的释放,进而增加HT发生风险。本研究结果显示,D-二聚体是ACI患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,且D-二聚体每增加0.2mg/L,列线图模型评分增加7.1分的权重,可能与炎症反应增加有关。马秀清等^[5]研究发现,青海地区ACI的发生与氧化能力下降、血小板聚体有关。本研究结果显示,血小板是ACI患者静脉溶栓后HT发生的危险因素,且血小板每增

加 10×10^9 ,列线图模型评分增加5.3分的权重,可能与高原地区缺氧环境下氧化应激反应减弱有关。虞亚蔚等^[19]研究报道,溶栓24 h后收缩压与急性脑梗死病人溶栓治疗后脑出血性转化独立相关。本研究结果与虞亚蔚等^[20]研究不一致,考虑可能与本研究纳入样本为高原地区人群有关,在今后需增加样本深入探讨。高原地区人群由于长期处于低氧环境中,为适应此地区环境机体血液黏稠度会升高,同时可引发血小板活化,极易出现血栓事件^[20]。因此,高原地区急性脑梗死患者经rt-PA静脉溶栓治疗后,可能更易发生出血转化,尤其是有糖尿病、脑梗死面积大、发病至溶栓时间长、NIHSS评分、血小板及D-二聚体水平高的患者。对于存在上述因素的患者,应采取对应措施及时防治,尽可能降低静脉溶栓治疗后出血转化发生风险。

此外,本研究还对列线图预测模型进行了验证,ROC结果显示,该模型预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的AUC为0.831,表明该列线图模型区分度良好,校准曲线为斜率接近为1的直线,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验 $\chi^2=9.761$, $P=0.282$,表明该列线图模型具有较好校准度。

综上所述,本研究基于糖尿病、脑梗死面积、发病至溶栓时间、NIHSS评分、血小板、D-二聚体这6项独立影响因素构建的预测高原地区ACI患者静脉溶栓后HT发生风险的列线图模型,具有良好的区分度与准确度。

参 考 文 献

- [1] XUE QZ, MENG AG, WANG T, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): e22891.
- [2] 马肃,李涵,王文宗. 结合珠蛋白作为急性脑梗死患者预后标志物的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(3): 268-271.
- [3] 黄苑,余丹. 血压变异性对急性脑梗死患者静脉溶栓预后的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(9): 40-41.
- [4] ZENG JQ, WANG F, FENG HS, et al. Influencing factors of recanalization after intravenous thrombolysis with urokinase in acute cerebral infarction patients[J]. Eur Neurol, 2020, 83(2): 162-166.
- [5] 马秀清,贾海菊,秦惠萍,等. 青海地区急性脑梗死患者IL-6等8项指标的变化[J]. 检验医学, 2019, 34(9): 821-825.
- [6] 张杰,马礼坤,张理想,等. 急性心肌梗死患者院内死亡风险列线图预测模型的构建[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 311-317.
- [7] 李方亮,冯增斌. 预测冠状动脉旁路移植术后心房颤动发生风险的列线图建立[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 335-340.
- [8] 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. 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.
- [9] WU F, SONG HQ, MA QF, et al. Hyperintense plaque on intracranial vessel wall magnetic resonance imaging as a predictor of artery-to-artery embolic infarction[J]. Stroke, 2018, 49(4): 905-911.
- [10] 郑晶,杨斐斐,占茂芳,等. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(3): 272-276.
- [11] KIM TJ, PARK HK, KIM JM, et al. Blood pressure variability and hemorrhagic transformation in patients with successful recanalization after endovascular recanalization therapy: a retrospective observational study[J]. Ann Neurol, 2019, 85(4): 574-581.
- [12] 梅游英,余晓玲,孔曼丽,等. 预测维持性血液透析患者心血管事件发生风险列线图模型的建立[J]. 中国血液净化, 2020, 19(2): 108-112.
- [13] 李沅洋,张宇凡,徐月,等. 急性心肌梗死患者PCI术后心力衰竭风险预测模型建立与评估[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(10): 916-922.
- [14] 陈清,林素涵,黄跃跃,等. 预测首次发作急性胰腺炎病情严重程度列线图的建立[J]. 中华胰腺病杂志, 2019, 19(6): 420-424.
- [15] 李佳艳,张春鹏,王慎安,等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期脑出血转化的相关因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(7): 456-459.
- [16] 徐宏炎,钟盛武,李劲频. 急性脑梗死患者溶栓后出血转化影响因素分析[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(5): 395-397.
- [17] 王玮娜,王志伟,郑俊江,等. 急性脑梗死患者溶栓后出血性转化发生情况及危险因素分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 60-62.
- [18] 王彩玲,冯娟. 急性脑梗死静脉溶栓后继发出血转化的危险因素及预测模型分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(4): 540-543.
- [19] 虞亚蔚,张学梅,陈小燕. 急性脑梗死病人静脉溶栓后发生脑出血性转化的相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(17): 2685-2687.
- [20] 杨晓莉,张庆欣,吴世政,等. 高海拔地区轻型卒中与非轻型卒中的相关危险因素对比研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(8): 476-480.

责任编辑:龚学民