

·论著·

急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的多因素联合预测模型研究

李鑫^a, 王军伟^a, 杨涌涛^a, 陈亮^a, 郑方硕^a, 李琼莉^a, 徐新献^b, 李兴贵^a, 展群岭^a, 金戈^a

作者单位

重庆市第五人民医院

a. 神经内科, b.

全科医学科

重庆 400062

基金项目

重庆市卫生计生委

2017 医学科研项目

计划项目(No. 2017

MSXM157)

收稿日期

2020-12-10

通讯作者

金戈

wysnjg@126.com

摘要 目的:探讨通过建立多因素联合预测模型的方法预测急性缺血性脑卒中(AIS)患者使用阿替普酶静脉溶栓治疗后的远期临床预后。**方法:**通过使用回顾性研究的方法,分析118例接受阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS患者的临床资料;通过溶栓后90d的改良Rankin量表(mRS)分为预后良好组(mRS评分0~2分)和预后不良组(mRS评分3~6分);使用多因素Logistic回归的方法分析影响AIS患者阿替普酶溶栓后90d神经功能预后的因素,并通过多因素Logistic回归方法计算联合预测值Y;采用ROC曲线验证Logistic回归模型的诊断效度。**结果:**纳入预后良好组56例(47.46%),纳入预后不良组62例(52.54%)。与预后良好组相比,预后不良组大脑中动脉高密度征的比例及基线美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分分值增高、Alberta卒中项目早期CT(ASPECTS)评分降低、溶栓后出血率较高(均 $P<0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示ASPECTS评分和基线NIHSS评分为影响静脉溶栓远期预后的因素($P<0.001$);两者通过多因素Logistic回归方法计算的联合预测值Y的ROC曲线下面积为0.740,敏感度为60.70%、特异度为74.19%;优于单独使用ASPECTS评分(AUC=0.672、敏感度=82.10%、特异度=48.39%)和基线NIHSS评分(AUC=0.693、敏感度=75.00%、特异度=59.68%)作为单因素预测AIS溶栓患者预后的效果。**结论:**在AIS患者溶栓前的基线指标中,大脑中动脉高密度征、ASPECTS评分、基线NIHSS评分等可作为预测AIS溶栓治疗患者90d预后的预测因素。通过建立多因素Logistics回归模型计算的联合变量Y对患者预后的预测效能更高。

关键词 急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;预后;模型研究

中图分类号 R741;R741.05;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201066

本文引用格式:李鑫,王军伟,杨涌涛,陈亮,郑方硕,李琼莉,徐新献,李兴贵,展群岭,金戈.急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后的多因素联合预测模型研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(6):330-333.

Study on Multi-Factor Joint Predictive Model of Intravenous Thrombolytic Prognosis in Acute Ischemic Stroke LI Xin^a, WANG Jun-wei^a, YANG Yong-tao^a, CHEN Liang^a, ZHENG Fang-shuo^a, LI Qiong-li^a, XU Xin-xian^b, LI Xing-gu^a, ZHAN Qun-ling^a, JIN Ge^a. a. Department of Neurology, b. Department of General Practice, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China

Abstract Objective: To investigate the long-term prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS) after intravenous thrombolysis with alteplase by establishing a multi-factor combined prediction model. **Methods:** A retrospective study was conducted to analyze 118 AIS patients treated with intravenous thrombolysis with alteplase. According to the modified Rankin scale (mRS) 90 days after thrombolysis, patients were divided into the good prognosis group (mRS score 0-2 points) and poor prognosis group (mRS score 3-6 points). Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the 90-day prognosis of neurological function in AIS patients after thrombolysis with alteplase and to determine the joint predictive value Y. The ROC curve was used to verify the diagnostic validity of the Logistic regression model. **Results:** Among the 118 AIS patients, the prognosis was good in 56 patients (47.46%) and poor in 62 patients (52.54%). Compared to the good prognosis group, the poor prognosis group showed increased density of the middle cerebral artery sign and a higher baseline NIHSS score, a lower ASPECT score, and a greater bleeding rate following thrombolysis (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ASPECTS score and baseline NIHSS score affected the long-term prognosis of intravenous thrombolysis ($P<0.001$), and the area under the ROC curve of the joint predictive value Y calculated by multi-factor Logistic regression was 0.740, with a sensitivity of 60.70% and a specificity of 74.19%. This was superior to using ASPECTS score (AUC=0.672, sensitivity =82.10%, specificity =48.39%) and baseline NIHSS score (AUC=0.693, sensitivity =75.00%, specificity =59.68%) alone to predict prognosis after AIS thrombolysis. **Conclusion:** The hyperdense middle cerebral artery sign, ASPECTS score, and baseline NIHSS score of AIS patients before thrombolysis can all be used as 90-day prognostic factors. The joint variable Y calculated by multi-factor Logistic regression can better predict prognosis.

Key words acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; prognosis; model study

脑卒中是我国成人致死、致残的首位病因;在脑卒中的分类中,急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占80%^[1]。阿替普酶静脉溶栓是AIS早期最有效的药物治疗方法,但同时存在着溶栓无效、出血转化、甚至致命性颅内出血等风险。在溶栓治疗前准确预判预后对制订治疗方案有重要的临床意义。本研究旨在分析影响阿替普酶静脉溶栓治疗AIS患者预后的因素,并通过建立多因素联合模型预测AIS患者使用阿替普酶静脉溶栓治疗的长期预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院神经内科2013年1月至2019年12月收治的接受阿替普酶静脉溶栓的AIS患者118例的临床资料。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中AIS的诊断标准,应用阿替普酶行静脉溶栓治疗。排除标准:阿替普酶静脉溶栓后进行动脉溶栓术、动脉取栓术者;此次发病前改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 ≥ 2 分。本研究所有纳入的患者或家属均已签署溶栓知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入组的AIS患者在溶栓时间窗内予以阿替普酶0.9 mg/kg计算总剂量进行静脉溶栓。首先10%在最初1~2 min内静脉推注;剩余90%的药物溶于100 mL生理盐水,持续静脉滴注1 h,用药期间严密监护患者生命体征。静脉溶栓后24 h常规复查颅脑CT检查;若病情变化即刻复查头颅CT。

1.2.2 资料收集 ①基本资料:性别、年龄、吸烟史、酗酒史、既往史。②临床检查的基线指标:美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、Alberta卒中项目早期CT评分(Alberta stroke program early CT score, ASPECTS)、血压、血糖、血小板计数、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、发病至溶栓时间(ONT)、溶栓后是否出血转化。③溶栓远期预后判断指标:以90 d时患者mRS评分0~2分作为预后良好的评判标准,mRS评分3~6作为预后不良评判标准^[2,3]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;非正态分布的数据以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示, $Mann-Whitney U$ 检验;计数资料以率表示,组间比

较采用 χ^2 检验;对于有统计学意义的变量,使用二分类Logistic进行多因素回归分析,并计算比值比(OR)及其95%可信区间(95% CI)。;利用ROC曲线评估模型性能; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较结果

根据90 d时的mRS评分结果,纳入预后良好组56例,预后不良组62例。

与预后良好组相比,预后不良组大脑中动脉高密度征($\chi^2=6.094, P=0.014$)的比例及基线NIHSS评分($Z=-3.617, P<0.001$)分值增高,基线ASPECT评分降低($Z=-3.825, P<0.001$),溶栓后出血率较高($\chi^2=4.561, P=0.033$),见表1。

2.2 Logistic回归分析影响AIS患者静脉溶栓临床远期预后的因素

以预后是否良好作为因变量,以大脑中动脉高密度征、ASPECT评分、基线NIHSS评分等溶栓前的基线指标为自变量行多因素Logistic回归分析,结果显示溶栓前基线NIHSS评分($OR=0.909, 95\% CI=0.840-0.983, P=0.017$),ASPECT评分($OR=2.406, 95\% CI=1.305-4.436, P=0.005$)是预测溶栓预后的独立影响因素,见表2。通过建立多因素Logistic回归方程(公式1),并计算预测值 Y (公式2)对溶栓预后进行预测^[4]。

2.3 溶栓预后的单一预测因素与多联合因素联合模型预测效能的ROC曲线对比

2种危险因素在作为独立危险因素预测静脉溶栓AIS患者预后的ROC曲线的特征为ASPECT评分($AUC=0.672$ 、敏感度=82.10%、特异度=48.39%),基线NIHSS评分($AUC=0.693$ 、敏感度=75.00%、特异度=59.68%);通过建立多因素Logistics回归方程计算的联合检测新变量 Y ($AUC=0.740$ 、敏感度=60.70%、特异度=74.19%)的曲线下面积大于前两者,见表3,图1。

3 讨论

本研究旨在探讨通过建立多因素联合预测模型的方法预测AIS患者静脉溶栓治疗的长期预后。本研究结果表明,ASPECT评分和基线NIHSS评分通过Logistics回归方法建立的多因素联合预测模型计算的预测值,可以更好地预测静脉溶栓患者90 d的预后。

单因素分析结果显示,在预后不良组出现大脑中动脉高密度征的比例明显高于预后良好组($P=0.014$),提示该征可作为溶栓预后判断的独立危险因素。大脑

表1 2组基线资料比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)或M(Q₂₅,Q₇₅)]

组别	例数	年龄/岁	男/女	酗酒史	吸烟史	高血压病
预后良好组	56	68.6±11.4	34/22	10(17.9)	19(33.9)	31(55.4)
预后不良组	62	72.2±12.8	33/29	13(21.0)	16(25.8)	40(64.5)
<i>t</i> / χ^2 值		1.632	0.672	0.181	0.930	1.030
<i>P</i> 值		0.105	0.412	0.670	0.335	0.310
组别	既往卒中史	冠心病	心房颤动	糖尿病	大脑中动脉高密度征	
预后良好组	8(14.3)	10(17.9)	13(23.2)	9(16.1)	6(10.7)	
预后不良组	14(22.6)	12(19.4)	22(35.5)	17(27.4)	18(29.0)	
χ^2 值	1.335	0.044	2.123	2.206	6.094	
<i>P</i> 值	0.248	0.835	0.145	0.138	0.014	
组别	溶栓后出血	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)	LDL-C/(mmol/L)	Fib/(g/L)	ONT/min
预后良好组	4(7.1)	149.5±25.6	82.6±13.5	2.7±0.9	2.7±0.7	188.0±72.2
预后不良组	13(21.0)	149.1±18.9	83.1±11.2	2.4±0.9	2.6±0.7	181.0±91.2
<i>t</i> / χ^2 值	4.561	-0.096	0.193	-1.702	-0.634	-0.461
<i>P</i> 值	0.033	0.924	0.847	0.092	0.527	0.646
组别	血小板计数/(10 ⁹ /L)	血糖/(mmol/L)	C反应蛋白/(mg/L)	ASPECTS/分	基线NIHSS/分	
预后良好组	188(161, 236)	6.8(5.8, 8.2)	5.0(1.8, 7.0)	10(10, 10)	5.5(3.0, 10.8)	
预后不良组	203(158, 251)	7.1(6.2, 11.0)	3.9(1.5, 10.6)	10(8, 10)	11.0(6.0, 15.0)	
<i>Z</i> 值	-0.299	-1.388	-0.307	-3.825	-3.617	
<i>P</i> 值	0.765	0.165	0.759	<0.001	<0.001	

表2 影响AIS患者静脉溶栓后长期预后的多因素Logistics回归分析

预测变量	回归系数	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
ASPECT评分	0.878	2.406	1.305-4.436	0.005
基线NIHSS评分	-0.096	0.909	0.840-0.983	0.017
常数项	-7.578			

$Logit(Y) = -7.578 + 0.878 \times \text{ASPECTS评分} - 0.096 \times \text{基线NIHSS评分}$

注:公式中ASPECTS评分,NIHSS评分均取实际分值

公式1 预测接受阿替普酶溶栓的AIS患者预后的多因素Logistic回归模型

$$Y = \frac{e^{\text{Logit}(Y)}}{1 + e^{\text{Logit}(Y)}}$$

注:Y为多因素Logistic回归方程计算的预测值,e为自然对数的底数

公式2 模型预测值的计算公式

中动脉高密度征是指在颅脑CT的鞍上池层面的大脑中动脉走行区出现节段状或长条状高密度征象^[5],该征象形成的机制多认为是与栓塞有关^[6],伴有此类征象的AIS患者大部分存在严重神经功能缺损,预后效果不佳^[7]。由Daniel Strbia等制作的SEDAN评分中也将大脑中动脉高密度征做为预测因素之一;这支持本研究的结论。

本研究结果还显示,ASPECTS评分基线和NIHSS

评分可以作为判断AIS患者阿替普酶静脉溶栓预后的独立危险因素。ASPECTS评分是通过颅脑CT作为依据的评分系统,对AIS患者的预后的预测较准确,该评分与静脉溶栓后的出血转化呈负相关^[8-10]。本研究中预后不良组的ASPECTS评分明显低于预后良好组($P < 0.001$),使用ASPECT评分作为独立的预测因素预测溶栓患者预后的ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度分别为0.672、82.10%、48.39%;本研究结果与国内外相关研究结果相符,但其中AUC及特异性等较国内外同行结果稍偏低。造成上述情况的原因可能有如下几点:①样本量不足,导致统计结果偏倚。②该评分为人工评分,可能评分结果出现偏差。③本研究采用mRS评分作为预后分组依据,而ASPECTS评分是以早期影像学改变为主要依据,梗死部位不同所致神经功能受损严重程度的差异,可能导致使用ASPECT评分单独作为预测因素的诊断效能下降。

NIHSS评分是一种广泛应用的卒中患者神经系统功能缺损严重程度评分工具;得分越高,神经功能缺损越严重^[11,12]。本研究预后不良组NIHSS评分明显高于预后良好组,有显著的统计学意义,这也与国内同行的研究结果一致^[11-13]。本研究通过ROC曲线计算NIHSS评分对于溶栓预后预测的截断值为10.5分;而目前的部分学者的研究也将NIHSS评分 ≥ 10 分作为大动脉闭塞的评价标准^[14,15],这也支持本研究的结果。

表3 单一因素和多因素联合新变量Y预测效能的

ROC曲线特征				
预测变量	AUC	标准误	P	95% CI
ASPECT评分	0.672	0.049	0.001	0.575-0.768
基线NIHSS评分	0.693	0.049	<0.001	0.597-0.789
Y值	0.740	0.045	<0.001	0.653-0.828

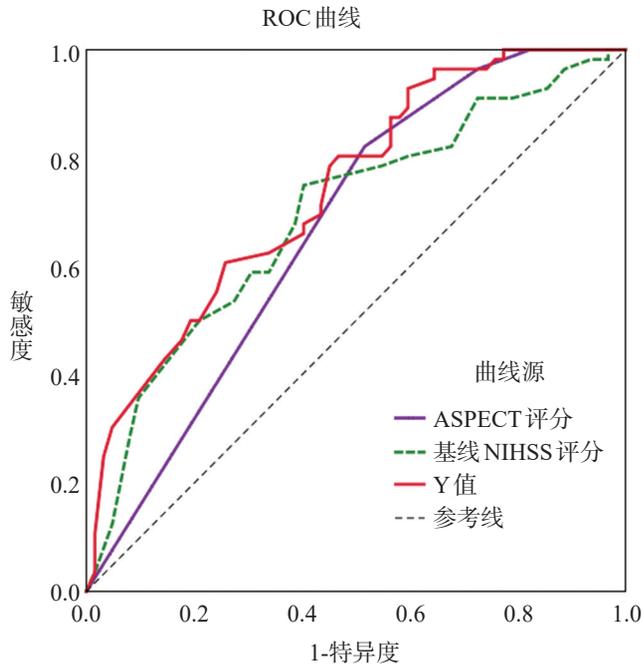


图1 单一预测因素和多因素联合预测效能的ROC曲线

本研究通过 *Logistics* 回归分析的方式筛选出与 AIS 患者阿替普酶静脉溶栓预后密切相关的指标如 ASPECTS 评分、基线 NIHSS 评分等,并联合上述 2 个变量建立多因素联合的 *Logistics* 回归方程计算预测值 Y。通过 ROC 曲线得到预测值 Y 的曲线下面积为 0.74,对比单一使用 ASPECTS 评分、基线 NIHSS 评分等作为预测因素的 ROC 曲线下面积大。由此可见,通过建立多因素联合 *Logistics* 回归方程并计算预测值的方式,可以提高对于溶栓预后预测判断的准确性。此外,在本研究中部分单因素分析显示与临床结局有统计学意义的相关危险因素,如大脑中动脉高密度征等,在多因素 *Logistic* 回归分析中并未被纳入方程,这与样本量较小等因素相关。

本研究也存在一定的局限性。本研究是单中心、回顾性、开放性研究,一些其他研究得出的临床结局相关预测因素,如高血压病史、基线血糖等^[16,17],在本研究

中并无明显的预后预测意义,这可能与试验样本量尚不够大,未进一步进行亚组分析有关。因此在未来的工作中,我们将进一步扩展样本量,并进一步细化亚组分型,以建立更加完善,全面的预后预测模型。

参考文献

[1] 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17: 272-281.

[2] Kay R, Wong KS, Perez G, et al. Dichotomizing stroke outcomes based on self-reported dependency[J]. Neurology, 1997, 49: 1694-1696.

[3] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials[J]. Stroke, 1999, 30: 1538-1541.

[4] 秦正积, 沈毅, 崔晓莉, 等. logistic 回归在疾病多指标联合诊断中的应用[J]. 中国卫生统计, 2014, 31: 116-117.

[5] Gács G, Fox AJ, Barnett HJ, et al. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism[J]. Stroke, 1983, 14: 756-762.

[6] 刘冰, 黄如训. 大脑中动脉高密度征与脑梗死[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2000, 23: 156-159.

[7] 李春生. 不同剂量的重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 108-110.

[8] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score[J]. Lancet, 2000, 355: 1670-1674.

[9] MacCallum C, Churilov L, Mitchell P, et al. Low Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) associated with malignant middle cerebral artery infarction[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38: 39-45.

[10] Liu L, Wu B, Zhao J, et al. Computed Tomography Perfusion Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score Is Associated with Hemorrhagic Transformation after Acute Cardioembolic Stroke[J]. Front Neurol, 2017, 8: 591.

[11] 沈芳, 沈红健, 邢鹏飞, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性心源性缺血性脑卒中的预后影响因素分析[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39: 1028-1033.

[12] Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2001, 57: 474-480.

[13] 阮清源, 尹虹祥, 魏衡, 等. 静脉溶栓治疗急性脑梗死大血管闭塞患者的血管再通情况及其影响因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 409-410, 415.

[14] Maas MB, Furie KL, Lev MH, et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia[J]. Stroke, 2009, 40: 2988-2993.

[15] Goyal N, Tsivgoulis G, Nickele C, et al. Posterior circulation CT angiography collaterals predict outcome of endovascular acute ischemic stroke therapy for basilar artery occlusion[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 8: 783-786.

[16] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) [J]. Stroke, 2009, 40: 2442-2449.

[17] 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: 495-496, 504.

(本文编辑:唐颖馨)