

·论著·

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030
基金项目
湖北省技术创新专项(No. 2019ACA132);
国家重点研发计划“重大慢性非
传染病疾病防控研究”重点专项
项目(No. 2017YFC1310000);
华中科技大学自主创新项目
(No. 2019kfyXKJC075)
收稿日期
2021-11-06
通讯作者
朱遂强
zhusuiqiang@163.com

脑出血微创手术患者预后预测模型的建立

卢凯,叶晓东,朱遂强

摘要 **目的:**构建并验证脑出血微创手术患者术后1年预后的预测模型。**方法:**回顾性分析2012年6月至2018年12月武汉同济医院行脑出血微创手术治疗患者的临床资料。采用多因素回归分析筛选影响患者预后的独立危险因素,基于筛选出的独立危险因素构建列线图;采用一致性指数和校准曲线评估列线图的区分能力和精准度。**结果:**本研究共纳入435例患者,171例(39.3%)患者预后不良。多因素回归分析提示,年龄、脑出血病史、入院美国国立卫生院脑卒中量表(NIHSS)评分、血肿体积、残余血肿体积是脑出血微创手术患者预后的危险因素。基于上述5项危险因素构建预测脑出血患者微创术后预后的列线图并进行内部验证。列线图预测模型的一致性指数为0.807(95% CI为0.788-0.826),具有良好的区分度和精准度。**结论:**基于年龄、脑出血病史、入院NIHSS评分、血肿体积、残余血肿体积的脑出血微创术后预测列线图,能相对准确地预测脑出血微创手术患者的预后,为患者个体化管理提供依据。

关键词 脑出血;微创手术;列线图;预后

中图分类号 R741;R741.05;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210080

本文引用格式:卢凯,叶晓东,朱遂强.脑出血微创手术患者预后预测模型的建立[J].神经损伤与功能重建,2022,17(4):204-207.

A Model to Predict Prognosis for Intracerebral Hemorrhage Patients after Minimally Invasive Surgery LU Kai, YE Xiao-dong, ZHU Sui-qiang. Department of Neurology, Tongji Hospital Medical college, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract **Objective:** To develop and internally validate a model for predicting the 1-year prognosis of intracerebral hemorrhage (ICH) patients after minimally invasive surgery (MIS). **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of patients who underwent MIS for ICH evacuation at Tongji Hospital from June 2016 to December 2018. A multivariate regression model was employed to identify the independent risk factors that affect prognosis, and a nomogram was developed based on these factors. The discrimination and accuracy of the model was evaluated by concordance and calibration curve. **Results:** A total of 435 patients were enrolled, and 171 (39.3%) patients had an unfavorable outcome. Age, previous hemorrhagic stroke, NIHSS score at admission, hematoma volume, and residual hematoma volume were identified as independent predictors of unfavorable outcome in patients after MIS. The discrimination and accuracy of the nomogram created using the above 5 factors were excellent, with a C-index of 0.807 (95%CI: 0.788-0.826). **Conclusion:** The nomogram based on age, previous hemorrhagic stroke, NIHSS score, hematoma volume, and residual hematoma volume may predict risk of unfavorable outcome in patients after MIS and may provide the basis for individualized disease management.

Key words intracerebral hemorrhage; minimally invasive surgery; nomogram; prognosis

自发性脑出血具有高死亡率和高致残率,仅12%~39%的患者6个月后能够生活自理^[1]。研究表明,颅内微创血肿清除术具有手术时间短、创伤小、术后并发症少等优势,有可能改善脑出血预后,目前已广泛应用于脑出血的治疗^[2]。微创手术的清除效果(即术后残余血肿体积)与脑出血患者的预后相关^[3,4]。现有的预测脑出血预后模型,如经典的ICH评分(intracerebral hemorrhage score),使用年龄、血肿体积、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分、血肿起源于幕下、血肿破入脑室预测脑出血后30 d的结局,未涉及手术效果对脑出血预后的影响,

适用范围有一定的局限性^[5]。列线图作为一种可视化的预测模型,具有直观、准确可靠等优点,能预测目标事件的数值概率,可以更精确地量化风险,目前已广泛用于肿瘤生存分析等医学领域^[6]。

因此,本研究将列线图用于预测脑出血微创术后患者结局,辅助临床医生更加准确的预测患者结局,为患者个体化管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集和分析2012年6月至2018

年12月华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科重症病房行脑出血微创手术的患者。本研究已通过华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会的批准。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②血肿体积 ≥ 10 mL的自发性幕上脑出血;③有意识障碍或局灶性神经功能缺损;④发病前无严重神经功能缺损,改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS) ≤ 1 分。

排除标准:①外伤、肿瘤、动脉瘤、动静脉畸形、海绵状血管瘤等所致脑出血;②严重肝肾、心脏疾病;③无法纠正的凝血功能障碍;④转神经外科行开颅血肿清除手术患者。

1.2 方法

1.2.1 手术方式 ①穿刺定位:徒手穿刺法:术前CT扫描时在头皮表面放置金属标记物,根据术前CT选取血肿最大层面的血肿中心作为靶点,手工测量穿刺点和穿刺轨道,并在头皮上标记^[7]。立体定位法:在术前CT扫描时将Leksell立体定向框架(Elekta, AB, Stockholm, Sweden)放置在患者头部,选择CT上血肿最大层面的血肿中心作为靶点,根据Leksell坐标计算穿刺点的X、Y、Z轴坐标,在框架的立体定位引导下进行穿刺^[8]。

②血肿引流:利用徒手穿刺法或立体定位法确定穿刺点和穿刺轨道后,局部消毒,局部麻醉或静脉麻醉,借助电钻驱动YL-1型穿刺针穿透颅骨后停止进针,手工插入至预定穿刺点。然后取出针芯,将引流管与穿刺针连接。再次复查头颅CT,如果穿刺针在血肿中间并且无再出血情况,注入0.5 mg~1 mg重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)和2 mL生理盐水冲管,并夹闭引流管1 h后开放引流。每天行头颅CT扫描,注射1次rt-PA液化引流,累积剂量 ≤ 4 mg,直到达到临床终点(残余血肿 < 15 mL或体积缩小 $> 80\%$)或出现再出血事件。

1.2.2 收集资料 收集患者的年龄、性别、既往病史(高血压、糖尿病、脑梗死、脑出血、冠心病)、入院GCS评分、入院美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、血肿体积、血肿部位(分为脑叶或深部)、是否破入脑室、手术方式、手术时间、残余血肿体积。血肿体积根据术前CT采用半定量容积法:所有层面血肿面积的总和乘以层厚^[9]。手术时间为患者从发病到接受微创手术的时间间隔。手术治疗结束后24 h内复查头颅CT,此次CT上颅内血肿体积即为残余血肿体积。1年后电话随

访患者,mRS ≤ 3 分定义为预后良好,mRS > 4 分定义为预后不良。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件处理数据,R 4.0.3构建和绘制列线图。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,否则以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。对预后良好和预后不良2组患者进行比较后,选择 $P < 0.1$ 的变量进行多因素Logistic回归分析,并根据回归分析结果构建和绘制列线图。通过一致性指数来评价列线图的区分能力。一致性指数等同于曲线下面积(area under the curve, AUC),一致性指数 > 0.7 则表示该模型具有良好的准确性。采用Boot-strap自举法,随机抽取200例,对模型进行内部验证,获得校准曲线。理想的预测曲线是一条连接两侧对角的45°斜线,此时模型的实际概率和预测概率相等。预测模型的校准曲线越接近45°度斜线,说明预测模型的精准度越好。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

排除34例失访患者后,本研究共纳入435例患者。1年后预后良好患者为264例(60.7%),预后不良患者171例(39.3%)。预后良好组和预后不良组的年龄($P < 0.001$)、有冠心病病史($P = 0.014$)、有脑出血病史($P < 0.001$)、GCS评分($P < 0.001$)、NIHSS评分($P < 0.001$)、血肿体积($P < 0.001$)、破入脑室($P = 0.006$)、残余血肿体积($P < 0.001$)差异有统计学意义,见表1。

2.2 危险因素与预后相关性分析

多因素Logistic回归分析提示,年龄($OR = 1.077$, 95%CI 1.053-1.101, $P < 0.001$)、有脑出血病史($OR = 0.255$, 95%CI 0.100-0.650, $P = 0.004$)、入院NIHSS评分($OR = 1.067$, 95%CI 1.042-1.092, $P < 0.001$)、血肿体积($OR = 1.013$, 95%CI 1.000-1.027, $P = 0.048$)、残余血肿体积($OR = 0.312$, 95%CI 0.159-0.611, $P = 0.001$)是脑出血微创手术患者预后不良的危险因素,见表2。

2.3 脑出血微创手术患者预后预测列线图的构建及验证

以年龄、脑出血病史、入院NIHSS评分、血肿体积、残余血肿体积5个变量构建列线图。如图1所示,在每个变量对应的值向上做垂直线,以获取每个变量的分数,将各变量的分数相加得到总分,总分所处的位置向下做垂直线可得到相应的概率值,即为脑出血微创术后预后不良的概率。总分越高,患者预后不良的

表1 预后良好组与预后不良组临床数据比较[($\bar{x}\pm s$)或例(%)]

组别	例数	年龄/岁	男/女	高血压	糖尿病	冠心病	脑梗死	脑出血
预后良好组	264	50.61±10.23	187/77	176(66.7)	13(4.9)	10(3.8)	10(3.8)	8(3.0)
预后不良组	171	58.73±11.04	112/59	124(72.5)	15(8.8)	17(9.9)	12(7.0)	20(11.7)
t χ^2 值		−7.841	1.375	1.658	2.551	6.750	2.254	12.940
P值		<0.001	0.246	0.205	0.160	0.014	0.178	<0.001

组别	GCS			NIHSS/分	血肿体积/mL	出血部位	
	13~15分	9~12分	3~8分			深部	脑叶
预后良好组	150(56.8)	75(28.4)	39(14.8)	17.74±8.86	37.89±15.07	206(78.0)	58(22.0)
预后不良组	49(28.7)	50(29.2)	72(42.1)	24.32±10.17	48.36±23.56	136(79.5)	35(20.5)
t χ^2 值		46.300		−7.138	−5.658		0.139
P值		<0.001		<0.001	<0.001		0.722

组别	手术方式		手术时间		残余血肿体积	
	徒手穿刺法	立体定向法	≤72 h	>72 h	≤15 mL	>15 mL
预后良好组	46(17.4)	218(82.6)	176(66.7)	88(33.3)	242(91.7)	127(74.3)
预后不良组	27(15.8)	144(84.2)	118(67.7)	53(32.4)	22(8.3)	44(25.7)
t χ^2 值		0.199		0.259		24.406
P值		0.695		0.675		<0.001

表2 脑出血微创术后患者预后的多因素分析

变量	P值	OR(95%CI)
年龄	<0.001	1.077(1.053, 1.101)
有脑出血病史	0.004	0.255(0.100, 0.650)
入院NIHSS	<0.001	1.067(1.042, 1.092)
血肿体积	0.048	1.013(1.000, 1.027)
残余血肿体积	0.001	0.312(0.159, 0.611)

可能性越大。列线图的区分能力较好,一致性指数为0.807(95%CI为0.788-0.826),见图1。校准曲线接近45°斜线,说明列线图有良好的精准度,见图2。对校准曲线行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,该模型的校正情况良好,实际概率与模型预测概率之间无明显差异($\chi^2=5.128,P=0.744$)。

3 讨论

本研究建立了一个基于年龄、脑出血病史、NIHSS评分、血肿体积、残余血肿体积的列线图来预测脑出血患者微创血肿清除术后1年的预后。此列线图的性能得到了严格的评估和内部验证,具有令人满意的区分度和精准度。

年龄、有脑出血病史、血肿体积是脑出血预后的危险因素,与现有文献一致^[10,11]。我们发现虽然GCS评分和NIHSS评分在单变量分析中都是重要因素,但仅NIHSS评分是脑出血患者微创术后预后不良的独立预测因子。但由于GCS评分简单有效,现有脑出血预后

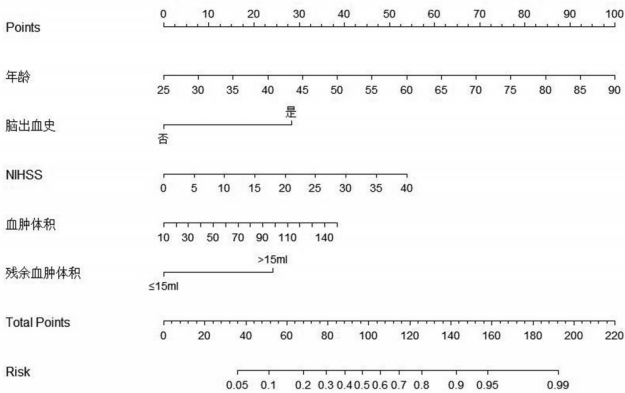
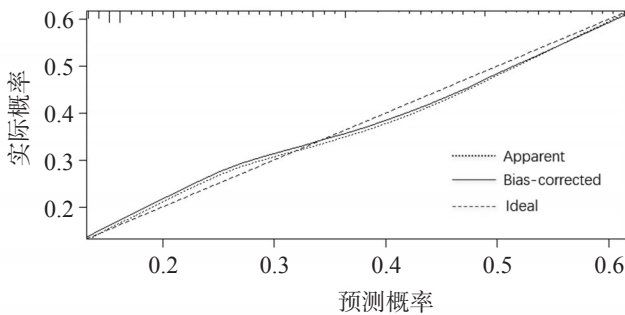


图1 预测脑出血微创术后患者预后的列线图



注: Apparent: 原始曲线,表示脑出血预后不良的实际概率与列线图预测概率的拟合曲线; Bias-corrected: 校准曲线; Ideal: 理想曲线,理想的情况下,脑出血预后不良的实际概率与列线图预测概率一致

图2 内部验证队列的校准曲线

预测量表多使用GCS评分^[5]。有少部分研究进一步改良ICH评分,发现使用NIHSS评分替换GCS评分后预测死亡的能力较原来的ICH评分减弱,但预测神经功能结局的能力增强^[12]。这可能与NIHSS评分评估范围

更广有关,因为NIHSS不仅评估患者的意识水平,还评估患者的神经功能缺损^[13]。

此次研究发现有60.6%的患者1年后获得良好结局,比MISTIE3研究的45%稍高^[3]。可能是因为本研究纳入的血肿体积范围更广,>10 mL的血肿体积亦纳入;也可能因为本研究中病例的微创手术均由丰富经验的临床医生操作,残余血肿体积<15 mL的比例更高^[3]。及时清除颅内血肿,可以降低颅内压,减少血肿对脑组织的机械性压迫,同时减轻血肿和凝块成分造成的水肿、炎症反应和毒性作用^[14]。现有研究亦发现,术后残余血肿体积≤15 mL的患者与良好的功能预后相关。血肿体积减少至15 mL的阈值后,每额外清除1 mL血肿,获得良好结局的机会增加10%^[4]。微创手术清除效果可以影响脑出血患者的预后,术后残余血肿体积是影响脑出血患者结局的重要因素。

目前已经有较多预测脑出血预后的模型。自2003年经典的ICH评分开始,越来越多的改良ICH评分出现,以提高模型的预测能力。如2017年的max-ICH评分,包含年龄、NIHSS评分、血肿体积、破入脑室和口服抗凝药物史这5个指标,经过外部验证,具有良好的预测能力^[15]。术后残余血肿体积是影响脑出血患者结局的重要因子,然而目前暂无预测模型纳入上述影响因子。本研究是第一次结合残余血肿体积,综合手术治疗效果来构建脑出血患者的预测模型。构建的列线图可以预测脑出血患者微创手术后预后不良的具体数值概率,更精确地量化风险,为患者个体化管理提供依据。

本研究有几个局限性。首先,本研究为回顾性临床研究,可能存在选择偏倚。其次,本研究为单中心研究,缺乏外部验证,在列线图应用于临床之前,还需要其他研究中心的数据进一步验证。

综上所述,年龄、脑出血病史、入院NIHSS评分、血肿体积、残余血肿体积是脑出血微创术后患者预后不良的独立危险因素;本研究构建的列线图具有良好的区分度和精准度,能相对准确地预测脑出血微创术

后患者结局,为患者个体化管理提供依据,同时提供更好的咨询服务。

参考文献

- [1] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 167-176.
- [2] Zhou X, Chen J, Li Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2923-2930.
- [3] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393: 1021-1032.
- [4] Awad IA, Polster SP, Carrión-Penagos J, et al. Surgical Performance Determines Functional Outcome Benefit in the Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Intracerebral Hemorrhage Evacuation (MISTIE) Procedure[J]. *Neurosurgery*, 2019, 84: 1157-1168.
- [5] Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2001, 32: 891-897.
- [6] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: e173-180.
- [7] 连立飞, 许峰, 梁奇明, 等. 颅内血肿微创抽吸引流术联合rt-PA治疗自发性脑出血的初步观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 113-116.
- [8] 李娟, 汤翔宇, 连立飞, 等. 幕上自发性脑出血微创血肿抽吸引流术后6个月预后影响因素研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 79-82.
- [9] Loncaric S, Dhawan AP, Broderick J, et al. 3-D image analysis of intra-cerebral brain hemorrhage from digitized CT films[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 1995, 46: 207-216.
- [10] Øie LR, Madsbu MA, Solheim O, et al. Functional outcome and survival following spontaneous intracerebral hemorrhage: A retrospective population-based study[J]. *Brain Behav*, 2018, 8: e01113.
- [11] Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 660-667.
- [12] Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2003, 34: 1717-1722.
- [13] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. *Stroke*, 1989, 20: 864-870.
- [14] Wilkinson DA, Pandey AS, Thompson BG, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134: 240-248.
- [15] Sembill JA, Gerner ST, Volbers B, et al. Severity assessment in maximally treated ICH patients: The max-ICH score [J]. *Neurology*, 2017, 89: 423-431.

(本文编辑:唐颖馨)