

. 论 著 .

基于急诊入院指标的颅脑损伤病人早期预后
多维度预测模型的建立

赵志杰 江璞玉 邵宇豪 李新宇 冯东福

【摘要】目的 构建一种结合病人急诊入院时基线特征、CT 影像指标和血生化指标的预测模型,以评估颅脑损伤(TBI)病人伤后 30 d 预后。**方法** 选择 2013 年 4 月至 2020 年 8 月收治的 666 例 TBI,其中 2013 年 4 月至 2018 年 4 月收治的 557 例为训练组,2018 年 5 月至 2020 年 8 月收治的 109 例为测试组。伤后 30 d,使用 GOS 评分进行预后评估,5~8 分为预后良好,1~4 分为预后不良。使用单因素 logistic 回归和 LASSO 回归分析筛选最终纳入模型的因素,并采用多因素 logistic 回归分析构建预测模型。C 指数、校准曲线和决策曲线分析评估模型的临床适用性,并用测试组进行验证。**结果** 发病 30 d,训练组预后良好 470 例,预后不良 87 例;测试组预后良好 87 例,预后不良 22 例。单因素 logistic 回归和 LASSO 回归筛选出三类预测因素:基线特征(GCS 评分、年龄、瞳孔反射),CT 特征(中线移位、蛛网膜下腔出血、基底池状态),血生化指标(单核细胞计数、血红蛋白、血糖)。C 指数、校准曲线和决策曲线分析显示多因素 logistic 回归构建的预测模型具有良好的临床应用价值。**结论** 我们构建了一个基于 TBI 病人急诊入院时基线特征、CT 特征和血生化指标的预测模型,对 TBI 病人 30 d 预后具有较好的区分度。

【关键词】 颅脑损伤;早期预后;预测模型;急诊入院指标
【文章编号】 1009-153X(2022)02-0090-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Establishment and validation of a prognosis prediction model using emergency admission data for patients with traumatic brain injury

ZHAO Zhi-jie¹, JIANG Pu-yu¹, SHAO Yu-hao¹, LI Xin-yu¹, FENG Dong-fu^{1,2}. 1. Department of Neurosurgery, The Ninth People's Hospital, Medical School, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201999, China; 2. Institute of Traumatic Medicine, Medical School, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201999, China

【Abstract】Objective To develop a predictive model using emergency admission data and to assess its value for the prediction of 30-day outcomes of the patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** The emergency admission data of 666 patients with TBI who were admitted to our hospital from April 2013 to August 2020, including baseline data, CT features and blood biochemical test data, were collected retrospectively. Of 666 patients, 557 patients who were admitted to our hospital from April 2013 to April 2018 were divided into the training group and 109 patients who were admitted from May 2018 to August 2020 were divided into the test group. The 30-day outcomes were assessed using GOS score, with score of 5~8 as good prognosis and score of 1~4 as poor prognosis. Univariate logistic regression analysis and LASSO regression analysis were used to screen the factors of the training group that were finally included in the model, and multivariate logistic regression analysis was used to construct a predictive model. C-index, calibration curve, and decision curve analysis were used to assess the clinical applicability of the model and the data of test group were used to validate the model. **Results** On the 30th day of onset, 470 patients had a good prognosis and 87 patients had a poor prognosis in the training group; 87 patients had a good prognosis and 22 patients had a poor prognosis in the test group. Univariate logistic and LASSO regression screened out three types of data: baseline characteristics (admission GCS score, age, pupillary reflex), CT characteristics (midline shift, subarachnoid hemorrhage, basal cistern status), blood biochemical markers (monocytic cell count, hemoglobin, blood glucose). The C index, calibration curve and decision curve analyses showed that the model had a good value in the assessment of TBI patients outcomes. **Conclusions** We constructed a prediction model based on the baseline characteristics, CT characteristics and blood biochemical test data of TBI patients on emergency admission, which has a good value in the assessment of the 30-day outcomes of TBI patients.

【Key words】 Traumatic brain injury; Predictive model; Thirty-day outcome; Emergency admission data

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.02.008
基金项目:上海市科委基金(19411968200);上海市浦东新区卫计委联合攻关项目(PD2018D-09);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究项目(JYLJ201802)
作者单位:201999 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科(赵志杰、江璞玉、邵宇豪、李新宇、冯东福);201999 上海,上海交通大学医学院创伤医学研究所(冯东福)
通讯作者:冯东福,E-mail:feng_df@yahoo.com

目前,全世界每年有超过 5 000 万人遭受颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI),造成了巨大的社会负担和经济损失^[1,2]。由于 TBI 具有较强的异质性,对伤情和预后进行快速、客观、准确的评估是 TBI 治疗的基石。GCS 评分是目前评估 TBI 病情及预后的常用指标,但对于需要镇静、气管插管或合并有语言、运动障碍的病人,GCS 评分很难准确地评估^[3]。此外,GCS 评分亦不能用于区分颅内损伤类型。CT 影像可以提供脑组织损伤的客观证据,并能够早期评估 TBI 病人预后;而且,病人的人口学特征和实验室指标等亦可以用于评估病人的病情及预后^[4-6]。本文探讨病人基线特征、CT 影像联合临床生化指标评估 TBI 病人伤后 30 d 预后的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 4 月至 2020 年 8 月收治的 666 例 TBI,分为训练组和测试组^[7]。2013 年 4 月至 2018 年 4 月收治的 557 例为训练组,2018 年 5 月至 2020 年 8 月收治的 109 例为测试组。入选标准:急性 TBI(受伤<24 h);年龄≥18 岁;伤后 24 h 内进行头颅 CT 扫描及生化指标检测。排除标准:入院前死亡;CT 影像缺失、存在影响阅片的伪影、穿透性 TBI。

1.2 预后评估 伤后 30 d,使用 GOSE 评分进行预后评估,5~8 分为预后良好,1~4 分为预后不良。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 25.0 软件、MedCalc 19.0.5 软件和 R 软件进行分析。正态分布定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布定量资料以中位数及其四分位数间距描述。①建模阶段:采用训练组数据,采用单因素 logistic 回归分析检验 TBI 病人基线特征与预后关系,根据 ROC 曲线最佳截断点值将单因素 logistic 回归筛选出的连续变量($P<0.05$)转换为二分类变量并纳入到 LASSO 回归进一步筛选,最后,构建 logistic 回归模型。②验证阶段:采用测试组数据,绘制校准曲线评估模型的校准情况,C 指数和 AUC 评估模型的预测效能;使用决策曲线分析,量化不同阈值概率下净收益,以确定预测模型的临床应用价值^[8]。

2 结果

2.1 病人基线资料 训练组轻型 TBI 占 74.0%,中型占 11.1%,重型占 14.9%;测试组分别为 68.8%、12.9%、18.3%。病人的基本信息和预后见表 1。

2.2 预后情况 训练组预后良好 470 例,预后不良 87 例。测试组预后良好 87 例,预后不良 22 例。

2.3 预测模型的构建 单因素 logistic 回归分析发现,训练组受伤原因、硬膜外血肿和血乳酸水平与预后无明显关系($P>0.05$,表 2),而年龄、瞳孔光反射、GCS 评分、脑内血肿、基底池状态、血细胞计数、血糖等均与预后有关($P<0.05$,表 2)。LASSO 回归筛选出三类预测因素:基线特征(GCS 评分、年龄、瞳孔反射),CT 特征(中线移位、颅内血肿、蛛网膜下腔出血、基底池状态),临床生化指标(单核细胞计数、血红蛋白、葡萄糖)。多因素 logistic 回归构建预测模型见表 2。

表 1 本文 666 例颅脑损伤急诊入院时基本信息

基线资料	训练组(n=557)	测试组(n=109)
年龄(岁)	57.6±16.5	58.1±14.8
性别(例,男/女)	368/189	78/31
受伤原因(例)		
交通事故伤	230(41.3%)	48(44.0%)
坠落伤	283(50.8%)	51(46.8%)
其它	44(7.9%)	10(9.2%)
入院瞳孔反射(例)		
正常	502(90.1%)	98(89.9%)
一侧异常	16(2.9%)	4(3.7%)
双侧异常	39(7.0%)	7(6.4%)
入院 GCS 评分(例)		
3~8 分	83(14.9%)	20(18.3%)
9~12 分	62(11.1%)	14(12.9%)
13~15 分	412(74.0%)	75(68.8%)
手术(例)	141	27
入院 CT 特征(例)		
中线移位>5 mm	76(13.6%)	16(14.7%)
创伤性蛛网膜下腔出血	324(58.2%)	63(57.8%)
硬膜外血肿	97(17.4%)	16(14.7%)
硬膜下血肿	294(52.8%)	53(48.6%)
脑内血肿	280(50.3%)	54(49.5%)
血肿≥25 ml	68(12.2%)	15(13.8%)
基底池状态(例)		
正常	434(77.9%)	86(78.9%)
受压	75(13.5%)	9(8.3%)
闭塞	48(8.6%)	14(12.8%)
入院化验指标		
血白细胞($\times 10^9/L$)	12.1±5.5	12.7±5.9
血淋巴细胞($\times 10^9/L$)	1.4±0.9	1.3±1.0
血中性粒细胞($\times 10^9/L$)	10.1±5.2	10.6±5.6
血单核细胞($\times 10^9/L$)	0.6±0.5	0.6±0.3
血红蛋白(g/L)	132.6±20.4	133.8±19.6
血葡萄糖(mmol/L)	7.8±3.2	7.9±3.1
血乳酸(mmol/L)	2.2±1.5	2.0±1.1

表 2 本文训练组颅脑损伤病人发病 30 d 预后危险因素的 logistic 回归分析结果

危险因素		比值比	95%置信区间	P 值	校正比值比	95%置信区间	P 值
年龄		1.017	1.002~1.032	0.023	2.601	1.063~6.365	0.036
入院 GCS 评分		0.581	0.530~0.636	0.000	5.235	1.999~13.708	0.001
受伤原因	交通事故伤	1					
	坠落伤	0.597	0.368~0.967	0.036			
	其它	0.939	0.408~2.162	0.883			
	正常	1					
瞳孔对光反射	一侧消失	188.513	24.226~1466.906	0.000	13.421	1.423~126.559	0.023
	双侧消失	109.966	37.073~326.185	0.000	19.178	4.192~87.741	0.000
中线移位>5 mm		25.217	14.023~45.345	0.000	3.047	1.032~8.995	0.044
脑内血肿		1.767	1.105~2.825	0.017	1.520	0.604~3.830	0.374
硬膜外血肿		1.291	0.728~2.288	0.382			
硬膜下血肿		7.163	3.793~13.527	0.000			
基底池状态	正常	1					
	受压	29.163	14.025~60.639	0.000	3.061	1.054~8.894	0.040
	闭塞	205.976	76.862~551.978	0.000	8.657	2.004~37.400	0.004
蛛网膜下腔出血		12.611	5.397~29.469	0.000	4.557	1.169~17.768	0.029
血肿量≥25 ml		17.395	9.718~31.137	0.000			
血生化指标	白细胞计数	1.107	1.064~1.151	0.000			
	淋巴细胞计数	1.765	1.423~2.190	0.000			
	中性粒细胞计数	1.090	1.047~1.135	0.000			
	单核细胞计数	1.858	1.012~3.411	0.046	3.086	1.255~7.587	0.014
	血红蛋白	0.979	0.969~0.990	0.000	2.852	0.928~8.769	0.067
	血糖	1.274	1.189~1.364	0.000	2.360	0.978~5.691	0.056
	血乳酸	0.945	0.799~1.116	0.505			

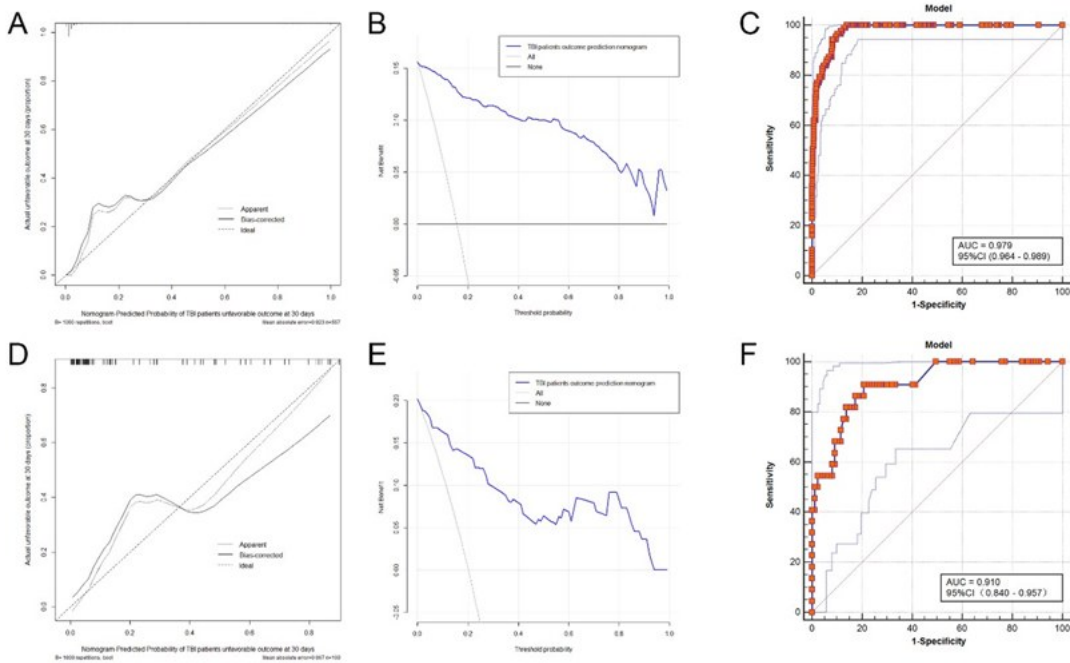


图 1 本文构建的颅脑损伤短期预后预测模型的表现及验证

A~C. 预测模型在训练组病人中的校准曲线、决策曲线和 ROC 曲线;D~F. 该模型在测试组病人中的表现

2.4 预测模型的表现及验证 训练组构建的预测模型的C指数为0.98(95% CI 0.97~0.99),校准曲线显示该模型的一致性表现良好(图1A);决策曲线分析显示当阈值概率大于0.01时,模型有显著的临床净收益(图1B)。ROC曲线分析显示模型的AUC为0.98(95% CI 0.96~0.99;图1C)。测试组模型的C指数为0.91(95% CI 0.85~0.97),校准曲线和决策曲线都表现良好(图1D、1E),AUC为0.91(95%CI 0.84~0.96;图1F)。

3 讨论

TBI病人的预后与多种因素有关,仅仅使用单一的CT指标具有很大的局限性,不能及时、准确、高效地提供病人预后的预测信息^[9]。我们根据既往研究选择GCS评分、年龄、受伤原因、瞳孔反射、CT特征(中线移位、硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑内血肿、蛛网膜下腔出血、基底池状态),以及血生化指标(白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白、血糖和血乳酸)作为预测因素,单因素logistic回归分析好LASSO回归分析筛选出预测因素,再应用多因素logistic回归分析构建预测模型。我们发现年龄>67岁是TBI病人不良预后的危险因素。这与既往报道一致^[10]。CT显示中线移位、脑内血肿、基底池状态、蛛网膜下腔出血是重要的预后预测因素^[11~13]。另外,血生化指标,如单核细胞计数、血红蛋白和血糖也是TBI病人预后不良的重要预测因素^[14]。TBI破坏血脑屏障,脑内浸润的白细胞比例随损伤程度的加重而增加,且浸润细胞以单核细胞为主要来源^[15]。单核细胞是TBI后最早被招募到大脑的细胞之一。既往研究发现,小鼠TBI后,单核细胞耗竭可以减少脑水肿及改善神经认知和运动功能^[16]。

维持足够的携氧能力对神经重症的治疗具有重要意义,血红蛋白的目标水平为100 g/L^[17,18]。我们的结果显示TBI病人入院血红蛋白水平>108 g/L是病人良好预后的保护因素。此外,最近的研究发现重型TBI病人早期高血红蛋白水平与良好的神经预后相关^[19]。TBI诱发的应激性血糖升高与病人较高的病死率有关^[20~22]。我们发现训练组病人血糖为(7.8±3.2)mmol/L,测试组为(7.9±3.1)mmol/L。这与既往研究一致^[16,23]。

将LASSO回归分析筛选出的预测因素,应用多因素logistic回归建模,发现双侧瞳孔反射消失是预后不良的预测因素,一侧瞳孔反射消失、基底池闭塞

等也与预后有关。Majdan等^[24]发现入院时瞳孔反射具有预后预测价值,可预测中、重型TBI病人6个月病死率。此外,有研究发现随着基底池受压程度从正常到部分受压再到完全闭塞,TBI病人病死率明显增加^[12]。我们发现基底池受压和闭塞病人30 d不良预后风险是基底池正常病人的8.657、3.061倍。

基于CT特征预测模型可以量化反映TBI严重程度及损伤类型,但单纯的CT指标无法准确反映病情和预后。Thelin等^[6]通过多中心研究进行CT模型的外部验证时,发现Rotterdam CT模型(AUC=0.68)、Helsinki CT模型(AUC=0.72)、Stockholm CT模型(AUC=0.77)对TBI病人预后的判别并不理想。我们构建的基于病人急诊入院时基线特征、CT特征和血生化指标的预测模型在训练组和测试组中均具有较高的预后判别能力。

总之,我们构建并验证了一个结合TBI病人急诊入院时基线特征、CT特征和血生化指标的预测模型,对TBI病人伤后30 d预后具有较好的区分度。

【参考文献】

[1] Maas A, Menon DK, Adelson PD, *et al.* Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 987–1048.

[2] 戚 睿. 弥漫性轴索损伤后认知功能障碍的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(12): 764–766.

[3] Raj R, Mikkonen ED, Siironen J, *et al.* Alcohol and mortality after moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis of observational studies [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1684–1692.

[4] Nelson DW, Nyström H, Maccallum RM, *et al.* Extended analysis of early computed tomography scans of traumatic brain injured patients and relations to outcome [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(1): 51–64.

[5] 曹成龙,李艳玲,宋 健,等. 急性中、重型颅脑损伤早期病死率的预测:Marshall CT分级和Rotterdam CT评分的比较[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(10): 676–679.

[6] Thelin EP, Nelson DW, Vehviläinen J, *et al.* Evaluation of novel computerized tomography scoring systems in human traumatic brain injury: an observational, multicenter study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(8): e1002368.

[7] Corso G, Maisonneuve P, Massari G, *et al.* Validation of a novel nomogram for prediction of local relapse after surgery

- for invasive breast carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6): 1864-1874.
- [8] Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, *et al.* Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2008, 8: 53.
- [9] Van de Zande N, Manivannan S, Sharouf F, *et al.* Demographics, presentation, and clinical outcomes after traumatic bifrontal contusions: a systematic review [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(3): 977-986.
- [10] Erlebach R, Pagnamenta A, Klinzing S, *et al.* Age-related outcome of patients after traumatic brain injury: a single-center observation [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83(11): 1169-1177.
- [11] Raj R, Siironen J, Skrifvars MB, *et al.* Predicting outcome in traumatic brain injury: development of a novel computerized tomography classification system (Helsinki computerized tomography score) [J]. *Neurosurgery*, 2014, 75(6): 632-646, 646-647.
- [12] Deepika A, Prabhuraj A R, Saikia A, *et al.* Comparison of predictability of Marshall and Rotterdam CT scan scoring system in determining early mortality after traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(11): 2033-2038.
- [13] Servadei F, Murray GD, Teasdale GM, *et al.* Traumatic subarachnoid hemorrhage: demographic and clinical study of 750 patients from the European brain injury consortium survey of head injuries [J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(2): 261-267, 267-269.
- [14] Li Z, Wu X, Wu X, *et al.* Admission circulating monocytes level is an independent predictor of outcome in traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2018, 32(4): 515-522.
- [15] Trahanas DM, Cuda CM, Perlman H, *et al.* Differential activation of infiltrating monocyte-derived cells after mild and severe traumatic brain injury [J]. *Shock*, 2015, 43(3): 255-260.
- [16] Makinde HM, Just TB, Cuda CM, *et al.* Monocyte depletion attenuates the development of posttraumatic hydrocephalus and preserves white matter integrity after traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e202722.
- [17] East JM, Viau-Lapointe J, Mccredie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 219-226.
- [18] Shigemori M, Abe T, Aruga T, *et al.* Guidelines for the management of severe head injury, 2nd edition guidelines from the guidelines committee on the management of severe head injury, the japan society of neurotraumatology [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(1): 1-30.
- [19] Hifumi T, Nakamura K, Kuroda Y, *et al.* High early phase hemoglobin level is associated with favorable neurological outcome in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 44: 373-377.
- [20] Khajavikhan J, Vasigh A, Kokhazade T, *et al.* Association between hyperglycaemia with neurological outcomes following severe head trauma [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(4): C11-C13.
- [21] Alexiou GA, Lianos G, Fotakopoulos G, *et al.* Admission glucose and coagulopathy occurrence in patients with traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2014, 28(4): 438-441.
- [22] Leto R, Desruelles D, Gillet JB, *et al.* Admission hyperglycaemia is associated with higher mortality in patients with hip fracture[J]. *Eur J Emerg Med*, 2015, 22(2): 99-102.
- [23] 杨田军, 费明明, 叶文, 等. 血浆白蛋白及血红蛋白水平对单纯严重脑外伤患者预后影响的回顾性队列研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(5): 301-305.
- [24] Majdan M, Steyerberg EW, Nieboer D, *et al.* Glasgow coma scale motor score and pupillary reaction to predict six-month mortality in patients with traumatic brain injury: comparison of field and admission assessment [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(2): 101-108.

(2020-10-27 收稿, 2021-11-09 修回)