

· 论 著 ·

颅内肿瘤术后早期癫痫风险预测模型的构建和评价

疏义平 谢玉环 杨新宇 程旭 叶雷 赵梅

【摘要】目的 构建颅内肿瘤术后早期癫痫(EPS)风险预测模型并评价其预测效率、区分度、校准度及临床适用性。**方法** 回顾性分析 2019 年 9 月至 2021 年 4 月手术治疗的 402 例颅内肿瘤的临床资料。术后 1 周根据临床表现和脑电图诊断 EPS。采用多因素 logistic 回归模型分析 EPS 的独立预测因素,采用 R 软件构建列线图预测模型并进行内部验证及评价。**结果** 402 例中,42 例术后 1 周发生 EPS,发生率为 10.45%。多因素 logistic 回归分析显示,术前癫痫病史、肿瘤未全切除、肿瘤位于额叶、术区水肿、术区出血是颅内肿瘤术后发生 EPS 的独立危险因素($P<0.05$),构建的列线图预测模型 Harrell's C-index 为 0.821(95% CI 0.754~0.888),预测灵敏度为 0.857、特异度为 0.625,内部验证后列线图的 ROC 曲线下面积为 0.831(95% CI 0.765~0.886)。**结论** 颅内肿瘤发生 EPS 的影响因素很多,根据术前癫痫病史、肿瘤切除程度和肿瘤位置、术区水肿、术区出血构建的列线图预测模型具有良好的校准度和区分度,具有一定的临床适用性,能为临床提供参考依据。

【关键词】 颅脑肿瘤;术后早期癫痫;影响因素;风险预测;列线图

【文章编号】 1009-153X(2022)11-0898-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 742.1

Establishment and evaluation of a nomogram model for predicting early postoperative seizures in patients undergoing intracranial tumor surgery

SHU Yi-ping^{1,2}, XIE Yu-huan², YANG Xin-yu¹, CHENG Xu¹, YE Lei², ZHAO Mei¹. 1. School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230062, China; 2. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】 Objective To establish a nomogram model for predicting early postoperative seizures (EPS) in the patients with intracranial tumor after surgery, and to evaluate its efficiency, differentiation, and calibration for prediction of EPS and its clinical applicability. **Methods** The clinical data of 402 patients with intracranial tumor who underwent surgery from September 2019 to April 2021 were retrospectively analyzed. One week after surgery, EPS was diagnosed according to clinical manifestations and EEG. Multivariate logistic regression model was used to analyze the independent predictive factors of EPS, and R software was used to establish the nomogram model. **Results** Of these 402 patients, 42 patients suffered from EPS, and the incidence of EPS was 10.45%. Multivariate logistic regression analysis showed that preoperative epilepsy history, non-total resection of tumor, tumor locating the frontal lobe, postoperative edema and postoperative bleeding were independent risk factors of EPS. The Harrell's C-index of the nomogram model was 0.821 (95% CI 0.754~0.888). The predictive sensitivity and specificity were 0.857 and 0.625, respectively, and the area under ROC curve was 0.831 (95% CI 0.765~0.886). **Conclusions** Many factors are related to the EPS in the patients with intracranial tumor after surgery. The nomogram model has high accuracy and discriminatory power for prediction of EPS, which was established according to the preoperative history of epilepsy, the extent of tumor resection and the location of the tumor, the postoperative edema and the postoperative bleeding has good calibration and differentiation.

【Key words】 Intracranial tumor; Early postoperative seizures; Risk factor; Predictive model; Nomogram

目前,颅内肿瘤以手术切除为主。术后早期癫痫(early postoperative seizures, EPS)是指颅内肿瘤切除术后 1 周内发生的癫痫,是颅内肿瘤切除术后常

见并发症,发生率在 8%~17%^[1]。EPS 可加重脑组织损伤,加重病情,增加术后死亡风险。本文回顾性分析 2019 年 9 月至 2021 年 4 月手术治疗的 402 例颅内肿瘤的临床资料,应用多因素 logistic 回归分析 EPS 独立危险因素,构建列线图预测模型,并评价其预测效率、区分度、校准度及临床适用性,以期早期识别高风险人群,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:开颅手术,术后病理

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.06.006

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0248)

作者单位:230062 合肥,安徽医科大学护理学院(疏义平、杨新宇、程旭、赵梅);230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经外科(疏义平、谢玉环、叶雷)

通讯作者:赵梅, E-mail: zhaomei@ahmu.edu.cn

证实为脑肿瘤。排除标准:经鼻蝶入路手术;脑血管疾病、颅脑损伤、脑积水等行开颅手术;全身其他系统性疾病导致的癫痫。

1.2 研究对象 初步纳入 450 例颅内肿瘤切除术后病人,信息不完整 48 例排除,最终纳入 402 例,其中男 158 例,女 244 例;平均年龄(54.78±13.15)岁;脑膜瘤 239 例,胶质瘤 79 例,转移瘤 14 例,其他类型 70 例。

1.3 EPS 的定义 根据 2017 年 9 月国际抗癫痫联盟定义^[2]:EPS 是指术后 7 d 内出现不自主运动、肢体抽搐、异常的感觉现象或无法用其他原因解释的精神状态改变。

1.4 统计学方法 应用 SPSS23.0 软件进行分析;正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,使用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归模型筛查 EPS 的独立影响因素;R 软件(R 3.3.2)建立预测 EPS 风险的列线图预测模型;应用非参数的重复抽样方法进行内部验证并评价,ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)评价列线图模型的区分度,采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验列线图模型的校准度,采用临床决策曲线评价列线图模型的临床适用性;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EPS 的发生率 402 例中,术后发生 EPS 共 42 例, EPS 的发生率为 10.45%。

2.2 EPS 的影响因素 单因素分析显示,肿瘤直径、术前癫痫病史、肿瘤位置、手术入路、肿瘤切除程度、术区水肿、术区出血与 EPS 有关(*P*<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析显示,术前癫痫病史、肿瘤未全切除、术区水肿、术区出血及肿瘤位于额叶是颅内肿瘤发生 EPS 的独立影响因素(*P*<0.05,表 2)。

2.3 EPS 列线图预测模型的构建及评价 将术前癫痫病史、肿瘤切除程度、术区水肿、术区出血、肿瘤位置等因素,输入 R 软件,建立颅内肿瘤 EPS 风险的列线图预测模型(图 1)。列线图模型的应用方式为:将图中所列的影响因素的具体情况按照“评分标尺”刻度尺所指示的位置生成具体分值,再将这 5 项影响因素分值相加得出的总分值,在“总评分”刻度尺标出,即可对应下方 EPS 风险的概率。

2.4 EPS 列线图预测模型的内部验证

2.4.1 区分度分析 ROC 曲线分析显示,列线图模型 AUC 为 0.821(95% CI 0.754~0.888;图 2),灵敏度为 0.857,特异度为 0.625。列线图模型的内部验证采用

Bootstrap 自抽样 1 000 次,经内部验证后列线图模型的 AUC 为 0.831(95%CI 0.765~0.886;图 2)。这表明列线图具有较好的预测效率和预测稳定性。

2.4.2 校准度分析 Hosmer-Leweshow 偏差性检验分析证实,列线图的预测概率与实际发生频率之间的预测偏差无统计学意义(*P*>0.05)。列线图模型内部验证采用计算机模拟自抽样(Bootstrap,抽样 1 000 次),绘制内部验证前后列线图模型的校准曲线,列线图内部验证前后预测概率与实际发生频率的平均绝对误差分别为 0.023、0.019(图 3)。这提示列线图具有较好的校准度。

表 1 颅内肿瘤病人术后发生 EPS 危险因素的单因素分析

危险因素	EPS 组 (n=42)	无 EPS 组 (n=360)
年龄(岁)	50.74±17.65	55.25±12.47
肿瘤直径(cm)	4.71±1.22	4.09±1.57
手术时间(min)	313.12±106.67	334.08±139.10
性别(例,男/女)	16/26	142/218
复发肿瘤(例)	2(4.8%)	21(5.8%)
术前癫痫病史(例)	12(28.6%)*	25(6.9%)
术前用抗癫痫药物(例)	20(47.6%)	144(40.0%)
肿瘤位置(例)		
额叶	27(64.3%)*	101(28.0%)
颞叶	8(19.0%)	45(12.5%)
顶叶	3(7.1%)	41(11.4%)
枕叶	2(4.8%)	23(6.4%)
其他	2(4.8%)	150(41.7%)
手术入路(例)		
经额叶入路	27(64.3%)*	157(43.6%)
经颞叶入路	9(21.4%)	62(17.2%)
经顶叶入路	3(7.1%)	46(12.8%)
经枕叶入路	2(4.8%)	43(11.9%)
其他入路	1(2.4%)	52(14.5%)
肿瘤未全切除(例)	10(23.8%)*	36(10.0%)
术区水肿(例)	20(47.6%)*	59(16.4%)
术区出血(例)	13(31.0%)*	25(6.9%)
术后用抗癫痫药物(例)	39(92.8%)	298(79.2%)
肿瘤类型(例)		
脑膜瘤	22(52.4%)	217(60.3%)
胶质瘤	9(21.4%)	70(19.4%)
转移瘤	1(2.4%)	13(3.6%)
其他	10(23.8%)	60(16.7%)
术后发生感染(例)	19(45.2%)	122(33.9%)
术后发生电解质紊乱(例)	34(81.0%)	268(74.4%)

注:与无 EPS 组相应值比,**P*<0.05;EPS. 术后早期癫痫

2.4.3 临床适用性分析 列线图模型的临床决策曲线采用“rmda”程序包绘制,当 EPS 的风险阈值处于 0.028~0.960 时,应用列线图模型的临床净收益率明显高于“全干预”和“不干预”方案(图 4),提示列线图模型具有较好的临床适用性。

3 讨论

EPS 是颅内肿瘤切除术后常见的并发症,起病迅速、急促,一般无先兆症状,严重者可导致意识丧失,甚至导致病人死亡。因此,及时早期筛选出 EPS 的高风险人群,对临床治疗护理工作尤为重要。本文 402 例颅内肿瘤,42 例术后发生 EPS,发生率为 10.45%。这与文献报道类似^[3,4]。本文结果显示术前有癫痫病史是颅内肿瘤术后发生 EPS 的独立危险因素。Li 等^[5]研究显示,颅内肿瘤术前癫痫发作频率越高、时间越长,EPS 发生率越高。原因可能是术前有

癫痫病史的病人,癫痫发生的阈值较低,更易引起 EPS。本文结果显示肿瘤全切除是颅内肿瘤发生 EPS 的保护性因素,即肿瘤全切除降低 EPS 风险。术区水肿病人发生 EPS 风险明显增高,原因可能是术区水肿导致颅内压增高,脑组织缺血缺氧,颅内微环境改变,大脑出现异常放电,诱发 EPS^[6-8]。李国亮^[9]回顾性分析 476 例胶质瘤的临床资料,发现术区水肿是术后发生 EPS 的独立危险因素。因此,术区水肿病人,应加大脱水力度,及时降低颅内压,降低 EPS 的发生风险。另外,术区出血也是颅内肿瘤术后发生 EPS 的独立危险因素,其发生机制可能与术区出血,导致颅内脑组织、血管损伤,颅内压增高,颅内微环境稳态遭到破坏,颅内脑组织缺血缺氧,甚至坏死,诱发 EPS^[10]。肿瘤位置与颅内肿瘤术后发生

表 2 颅内肿瘤病人发生术后早期癫痫的危险因素的多因素 logistic 回归分析

危险因素	P 值	比值比	95%置信区间
肿瘤直径	0.347	1.127	0.879~1.444
术前癫痫史	0.027	2.870	1.131~7.283
肿瘤位置(额叶)		1.000	
颞叶	0.181	0.119	0.005~2.697
顶叶	0.428	0.283	0.012~6.418
枕叶	0.497	0.263	0.006~12.426
其他	0.017	0.028	0.001~0.524
手术入路(经额叶入路)		1.000	
经颞叶入路	0.188	7.862	0.365~16.377
经顶叶入路	0.955	1.092	0.051~23.322
经枕叶入路	0.628	2.581	0.056~19.384
其他入路	0.458	3.788	0.112~17.940
肿瘤全切除	0.029	0.337	0.127~0.897
术区水肿	0.028	2.405	1.102~5.250
术区出血	0.018	3.143	1.126~8.125

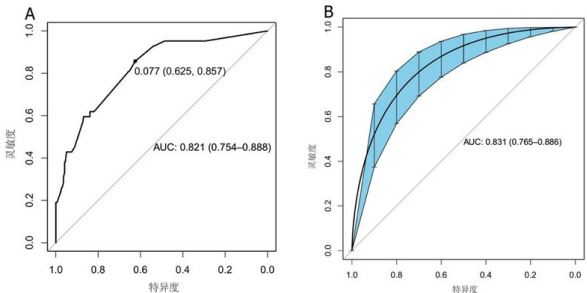
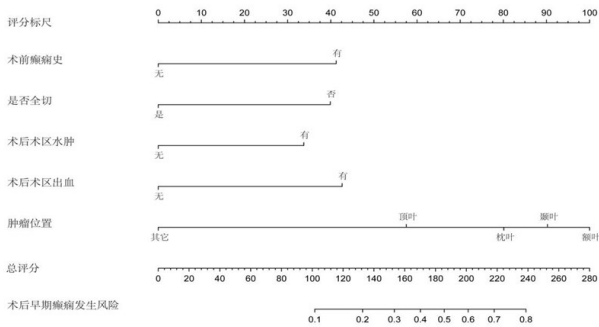


图 2 ROC 曲线分析列线图模型预测颅内肿瘤术后发生早期癫痫的区分度

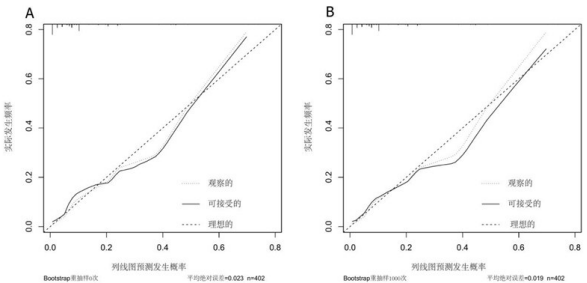


图 3 Hosmer-Lewishow 偏差性检验分析列线图模型预测颅内肿瘤术后发生早期癫痫的校准度

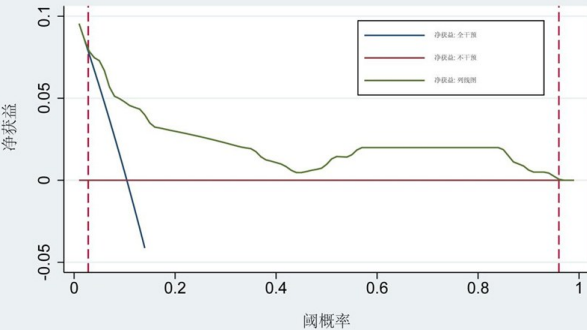


图 4 临床决策曲线分析列线图模型预测颅内肿瘤术后发生早期癫痫的临床适用性

EPS 密切相关,额叶肿瘤术后发生 EPS 的风险最高,其次是颞叶肿瘤。肿瘤位置影响 EPS 的发生机制可能包括^[6,8,11-14]:①额叶、颞叶的皮层神经细胞阈值较低,易受刺激,容易诱发 EPS;②运动区肿瘤切除时,易损伤脑组织,导致血液残留在额叶、颞叶等皮层表面,影响神经元等正常电活动,导致大脑神经元异常放电,诱发 EPS。

列线图风险预测模型是一项简单、直接、客观的预测工具^[15-17]。本文根据颅内肿瘤术后发生 EPS 的 5 项独立影响因素构建列线图风险预测模型,经过内部验证,具有良好的区分度、校准度以及临床适用性。该模型能够客观、直接、便捷地评估各影响因素对颅内肿瘤发生 EPS 风险的影响权重,从而筛查出颅内肿瘤发生 EPS 的高风险人群。在日常护理工作中,早期、量化地筛查出高风险人群,形成颅内肿瘤发生 EPS 高风险人群一栏表,清晰整洁,简单明了,从而重点关注,加强监护及观察,提前与医师共同制定抗癫痫治疗计划,预防性使用抗癫痫药物,床旁备好癫痫急救器材及药物,做好预见性护理。

综上所述,术前癫痫病史、肿瘤未全切除、术区水肿、术区出血、肿瘤位于额叶是颅内肿瘤术后发生 EPS 的独立危险因素,根据这 5 项因素建立的列线图模型,具有良好的区分度、校准度、和临床适用性,可以很好的指导临床工作。

【参考文献】

[1] Ersoy TF, Ridwan S, Grote A, *et al.* Early postoperative seizures (EPS) in patients undergoing brain tumour surgery [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13674.

[2] Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.

[3] Huang C, Chi XS, Hu X, *et al.* Predictors and mechanisms of epilepsy occurrence in cerebral gliomas: what to look for in clinicopathology [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(1): 115-122.

[4] Zheng Z, Chen P, Fu W, *et al.* Early and late postoperative seizure outcome in 97 patients with supratentorial meningioma and preoperative seizures: a retrospective study [J]. *J Neurooncol*, 2013, 114(1): 101-109.

[5] Li X, Wang C, Lin Z, *et al.* Risk factors and control of sei-

zures in 778 Chinese patients undergoing initial resection of supratentorial meningiomas [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 597-608.

[6] Li LM, Zheng WJ, Chen YZ, *et al.* Predictive factors of postoperative peritumoral brain edema after meningioma resection [J]. *Neurol India*, 2021, 69(6): 1682-1687.

[7] Weisman H, Fried I, Gilboa T, *et al.* Prevalence, characteristics, and long-term prognosis of epilepsy associated with pediatric brain tumors [J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e594-e600.

[8] Zhang W, Chen J, Hua G, *et al.* Surgical treatment of low-grade brain tumors associated with epilepsy [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 151(5): 171-183.

[9] 李国亮. 胶质瘤术后早期癫痫发作的相关因素分析[D]. 吉林大学, 2018.

[10] Skardelly M, Brendle E, Noell S, *et al.* Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: a retrospective observational single center study [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 917-928.

[11] Vergonjeanne M, Auditeau E, Erazo D, *et al.* Epidemiology of epilepsy in low- and middle-income countries: experience of a standardized questionnaire over the past two decades [J]. *Neuroepidemiology*, 2021, 55(5): 369-380.

[12] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.

[13] Mehicevic A, Mahmutbegovic N, Omerhodzic I, *et al.* long-term antiepileptic therapy and bone health: implications for patients with brain tumors [J]. *Acta Med Acad*, 2020, 49(Suppl 1): 23-29.

[14] Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020 [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 27.

[15] Gittleman H, Sloan AE, Barnholtz-Sloan JS. An independently validated survival nomogram for lower-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(5): 665-674.

[16] Zhao YY, Chen SH, Hao Z, *et al.* A nomogram for predicting individual prognosis of patients with low-grade glioma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 130(1): 605-612.

[17] Tunthanathip T, Ratanalert S, Sae-Heng S, *et al.* Prognostic factors and nomogram predicting survival in diffuse astrocytoma [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2020, 11(1): 135-143.