

. 论 著 .

急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿列线图预测模型的构建及验证

李其玲 刘 敏 李 军 陈洪涛 郭怀杰 陈建霞

【摘要】目的 探讨急性脑梗死(ACI)溶栓治疗发生恶性脑水肿的危险因素,并构建列线图预测模型。方法 回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 9 月采用溶栓治疗的 233 例 ACI 的临床资料。溶栓治疗后 72 h 内意识水平下降或神经功能恶化,头颅 MRI 或 CT 显示脑梗死范围超过 1/2 大脑中动脉供血区伴中线移位 >5 mm 诊断为恶性脑水肿。采用多因素 logistic 回归模型分析恶性脑水肿的危险因素,采用 R 软件包构建列线图模型,采用 Bootstrap 法验证;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估列线图模型的预测效能。结果 233 例中,50 例发生恶性脑水肿,发生率为 21.5%。多因素 logistic 回归分析显示,年龄($OR=1.238$; 95% CI 1.081~1.419; $P=0.002$)、脑梗死面积($OR=1.912$; 95% CI 1.115~3.280; $P=0.019$)、发病至溶栓时间($OR=9.828$; 95% CI 1.829~52.815; $P=0.008$)、白细胞计数($OR=2.289$; 95% CI 1.376~3.809; $P=0.001$)、溶栓前 NIHSS 评分($OR=6.503$; 95% CI 2.318~18.245; $P<0.001$)是 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿的独立危险因素。基于多因素 logistic 回归分析结果, R 软件成功构建列线图预测模型, Bootstrap 法验证显示列线图模型校正曲线趋近于理想曲线(一致性指数为 0.746; $P=0.459$); ROC 曲线分析显示列线图模型预测 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿风险曲线下面积为 0.977(95% CI 0.951~0.999), 预测效能高。结论 年龄、发病至溶栓时间、脑梗死面积、白细胞计数、溶栓前 NIHSS 评分是影响 ACI 溶栓治疗并发恶性脑水肿的独立危险因素。基于这些危险因素构建的列线图风险预测模型对 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿有较高的预测效能。

【关键词】急性脑梗死;溶栓治疗;恶性脑水肿;危险因素;列线图模型

【文章编号】1009-153X(2024)11-0670-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

Construction and verification of a nomogram prediction model for the occurrence of malignant cerebral edema following thrombolytic treatment of acute cerebral infarction

LI Qi-ling, LIU Min, LI Jun, CHEN Hong-tao, GUO Hua-ijie, CHEN Jian-xia. Department of Neurology, Luxian County People's Hospital, Luzhou 646100, China

【Abstract】Objective To explore the risk factors of malignant cerebral edema (MCE) following thrombolytic treatment for acute cerebral infarction (ACI) and to construct a nomogram prediction model. Methods The clinical data of 233 patients with ACI who underwent thrombolytic treatment from October 2019 to September 2022 were retrospectively analyzed. MCE was defined as a decline in the level of consciousness or deterioration of neurological function within 72 hours after thrombolytic treatment, and the area of cerebral infarction exceeding half of the territory supplied by the middle cerebral artery with a midline shift >5 mm as shown by head MRI or CT. A multivariate logistic regression model was employed to analyze the independent risk factors for MCE. A nomogram prediction model was constructed using the R software package and internally validated by the Bootstrap method. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the predictive efficacy of the model. Results Of the 233 patients, 50 patients (21.5%) developed MCE. Multivariate logistic regression analysis revealed that age ($OR=1.238$; 95% CI 1.081~1.419; $P=0.002$), the area of cerebral infarction ($OR=1.912$; 95% CI 1.115~3.280; $P=0.019$), the time from onset to thrombolysis ($OR=9.828$; 95% CI 1.829~52.815; $P=0.008$), white blood cell ($OR=2.289$; 95% CI 1.376~3.809; $P=0.001$), and the NIHSS score before thrombolysis ($OR=6.503$; 95% CI 2.318~18.245; $P<0.001$) were independent risk factors for MCE after thrombolytic treatment for ACI. Based on the above findings, a nomogram prediction model was successfully constructed. The Bootstrap method validation indicated that the calibration curve of the model approached the ideal curve (the concordance index was 0.746; $P=0.459$). The ROC curve analysis demonstrated that the area under the curve for predicting the risk of MCE after thrombolytic treatment for ACI was 0.977 (95% CI 0.951~0.999), indicating high predictive efficacy. Conclusions Age, the time from onset to thrombolysis, the area of cerebral infarction, white blood cell, and the NIHSS score before thrombolysis are independent risk factors for MCE after thrombolytic treatment for ACI. The nomogram risk prediction model constructed

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.11.007

基金项目:2021 年泸县经济信息科学技术项目(LXYJKF-2021-12)

作者单位:646100 四川泸州,泸县人民医院神经内科(李其玲、刘 敏、李 军、陈洪涛、郭怀杰、陈建霞)

通信作者:陈建霞, Email:25155312@qq.com

based on these factors has a high predictive efficacy for MCE after thrombolytic treatment for ACI.

[Key words] Acute cerebral infarction; Thrombolytic treatment; Malignant cerebral edema; Risk factors; Nomogram model

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是常见的临床危急重症,具有高病死率和高致残率的特点^[1,2]。脑水肿是 ACI 常见的并发症,其中 10%~78% 发展为恶性脑水肿。恶性脑水肿指脑组织内水分增多、脑体积增大、多种疾病伴发的一种病理状态,且脑组织会形成不可逆病理改变,可发生脑死亡,病死率在 40%~80%^[3,4]。快速准确地识别恶性脑水肿具有重要临床意义^[5,6]。客观、有效且直观的风险预测模型可指导临床诊治^[7,8]。本研究通过分析 ACI 发生恶性脑水肿的影响因素,并建立列线图风险预测模型,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:①ACI 符合中华医学会神经病学分会制定的诊断标准^[9],经脑 CT 或 MRI 扫描证实;②依从性良好,接受静脉溶栓,且溶栓后血管再通,临床资料完整;③既往无神经功能障碍。排除标准:①伴有脑出血;②合并肝肾等脏器功能障碍,或发病 1 个月前行手术治疗;③合并急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤。

1.2 一般资料 回顾性分析 2019 年 10 月至 2022 年 9 月收治的 233 例 ACI 的临床资料,其中男性 136 例,女性 97 例;年龄 47~70 岁,平均(58.05±5.46)岁。合并高血压 67 例、糖尿病 61 例。入院美国国立卫生研究所脑卒中(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 7~14 分,平均(10.04±1.31)分;脑梗死面积 6.94~15.94 cm²,平均(11.79±1.83)cm²;发病至溶栓时间 1~6 h,平均(3.05±0.79) h。

1.3 治疗方法 采用重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗,先将总剂量的 10%在 1 min 内进行静脉推注,剩余 90%剂量在之后 60 min 内持续静脉滴注。

1.4 恶性脑水肿的诊断标准 溶栓治疗 72 h 内意识水平下降或神经功能恶化,头颅 MRI 或 CT 显示脑梗死范围超过 1/2 大脑中动脉供血区伴有中线结构移位>5 mm。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件处理;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,行独立样本 *t* 检验;计数资料行 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归模型分析危险因素;采用 R 软件包及 rms 程序包建立列线图预测模型,并进行模型验证(Bootstrap 法);绘制受试者工作特征(re-

ceiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)分析列线图模型的预测效能;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性脑水肿的发生率 233 例中,50 例发生恶性脑水肿,发生率为 21.46%。

2.2 恶性脑水肿的影响因素 单因素分析显示,性别、基础疾病史(糖尿病史、高血压史、房颤史)、发热、吸烟史、贫血、C-反应蛋白与恶性脑水肿无明显关系(*P*>0.05;表 1),而年龄、发病至溶栓时间、脑梗死面积、白细胞数、溶栓前 NIHSS 评分与恶性脑水肿有关(*P*<0.05;表 1)。多因素 logistic 回归分析表明,年龄、脑梗死面积、发病至溶栓时间、白细胞数、溶栓前 NIHSS 评分是 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿的独立危险因素(*P*<0.05;表 2)。

2.3 列线图风险预测模型的构建 基于多因素 logistic 回归分析结果,构建列线图风险预测模型,年龄每增加 5 岁将增加 8.8 分的权重,发病至溶栓时间每增加 1.5 h 将增加 9.2 分的权重,脑梗死面积每增加 1 cm²将增加 5 分的权重,白细胞计数每增加 1×10⁹/L 将增加 6.3 分的权重,溶栓前 NIHSS 评分每增加 0.5 分将增加 6.9 分。见图 1。

2.4 列线图风险预测模型的验证 通过 Bootstrap 法(重复抽样原始数据 100 次后)进行内部验证,结果显示,列线图模型校正曲线趋近于理想曲线,一致性指数为 0.746($\chi^2=8.874$; *P*=0.459;图 2)。ROC 曲线分析列线图预测模型的区分度,结果显示, AUC 为 0.977(95% *CI* 0.951~0.999;图 3),预测效能高。

3 讨论

目前,ACI 临床治疗方案众多,其中溶栓治疗是其最常用治疗方式,使脑部供血情况缓解,恢复脑部供血供氧,改善病人预后^[10]。然而,部分 ACI 在溶栓治疗后会 出现脑水肿加重^[11,12]。刘雪征^[13]研究表明,70 例 ACI 中,15 例发生恶性脑水肿,发生率为 21.43%(15/70)。本研究结果显示,ACI 溶栓治疗后恶性脑水肿的发生率为 21.46%(50/233)。本研究多因素 logistic 回归分析筛选出年龄、发病至溶栓时间、脑梗死面积、白细胞计数、溶栓前 NIHSS 评分共计 5 项 ACI 发生恶性脑水肿的影响因素,进一步构建 ACI

并发恶性脑水肿的列线图风险预测模型,结果显示,年龄每增加 5 岁将增加 8.8 分的权重,恶性脑水肿风险增加。这与王月云^[14]研究相似。年龄越大,身体机能越差、器官功能减退,身体抵抗能力较差,恶性脑水肿发生风险增大。本研究显示发病至溶栓时间每增加 1.5 h 将增加 9.2 分的权重。随着溶栓治疗时间的延迟,ACI 脑组织缺血缺氧严重,恶性脑水肿风险增加。本研究显示脑梗死面积每增加 1 cm²将增加 5 分的权重。Jiang 等^[15]研究显示,脑梗死面积及脑脊液 MRI 影像学特征可预测 ACI 后脑水肿。脑梗死面积越大,造成脑血管内壁细胞的代谢功能降低,血脑屏障受损,恶性脑水肿发生风险增加。研究发现,ACI 后体内炎症细胞因缺血损伤而被激活,而内皮功能紊乱同时与缺血区域白细胞互相影响,使得缺血后大脑皮质白细胞浸润增加,白细胞计数增加^[16]。本研究显示,白细胞计数每增加 1×10⁹/L 将增加 6.3 分的权重。此外,本研究溶栓前 NIHSS 评分每增

加 0.5 分将增加 6.9 分。NIHSS 评分是评估 ACI 神经功能缺损程度的重要指标,随着评分增加,神经功能缺损程度越高,静脉溶栓后发生恶性脑水肿的可能性越大^[17]。这提示,溶栓前 NIHSS 评分较高者,需密切关注,以便及时修正治疗方案。

本研究进一步采用 Bootstrap 法进行列线图风险预测模型的验证,结果发现,校正曲线与理想曲线接近,模型的校准度较好;绘制 ROC 曲线发现,列线图风险预测模型预测 ACI 发生恶性脑水肿的 AUC>0.8,预测效能较高。童俊等^[18]研究显示,列线图预测训练集 ACI 恶性脑水肿风险的 AUC 为 0.959。本研究 AUC 达 0.977。与其研究相比,本研究列线图预测效能虽较高,但构建的列线图仍存在一定局限:本研究仅通过重复抽样进行内部验证,而未能分组进行外部验证分析,因此本结果中列线图模型需进一步外部验证证实;本研究作为一个小样本的单中心研究,样本数量相对不足,纳入影响因素不够,且各影

表 1 急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿危险因素的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of risk factors for malignant cerebral edema in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

影响因素	无恶性脑水肿组(n=83)	恶性脑水肿组(n=50)	统计值	P 值
年龄(岁)	56.47±5.72	63.84±5.96	t=7.680	0.000
性别(例)			χ ² =0.004	0.952
男	107(58.47%)	29(58.00%)		
女	76(41.53%)	21(42.00%)		
发病至溶栓时间(h)	2.89±0.62	3.64±1.05	t=7.201	0.000
高血压史(例)	52(28.42%)	15(30.00%)	χ ² =0.048	0.826
糖尿病史(例)	47(25.68%)	14(28.00%)	χ ² =0.109	0.741
房颤史(例)	33(18.03%)	10(20.00%)	χ ² =0.101	0.751
吸烟史(例)	90(49.18%)	22(44.00%)	χ ² =0.422	0.516
贫血(例)	29(15.85%)	9(18.00%)	χ ² =0.133	0.715
发热(例)	21(11.48%)	6(12.00%)	χ ² =0.011	0.918
脑梗死面积(cm ²)	11.24±1.56	13.78±1.30	t=10.090	0.000
C-反应蛋白(mg/L)	16.47±2.59	16.82±2.96	t=0.789	0.431
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	9.84±1.70	13.02±1.89	t=10.992	0.000
溶栓前 NIHSS 评分(分)	9.64±1.07	11.48±1.16	t=10.163	0.000

表 2 急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for malignant cerebral edema in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

影响因素	回归系数	标准误	Wald χ ² 值	优势比	95%置信区间	P 值
年龄	0.214	0.069	9.513	1.238	1.081~1.419	0.002
发病至溶栓时间	2.285	0.858	7.095	9.828	1.829~52.815	0.008
脑梗死面积	0.648	0.275	5.541	1.912	1.115~3.280	0.019
白细胞计数	0.828	0.260	10.162	2.289	1.376~3.809	0.001
溶栓前 NIHSS 评分	1.872	0.526	12.653	6.503	2.318~18.245	0.000

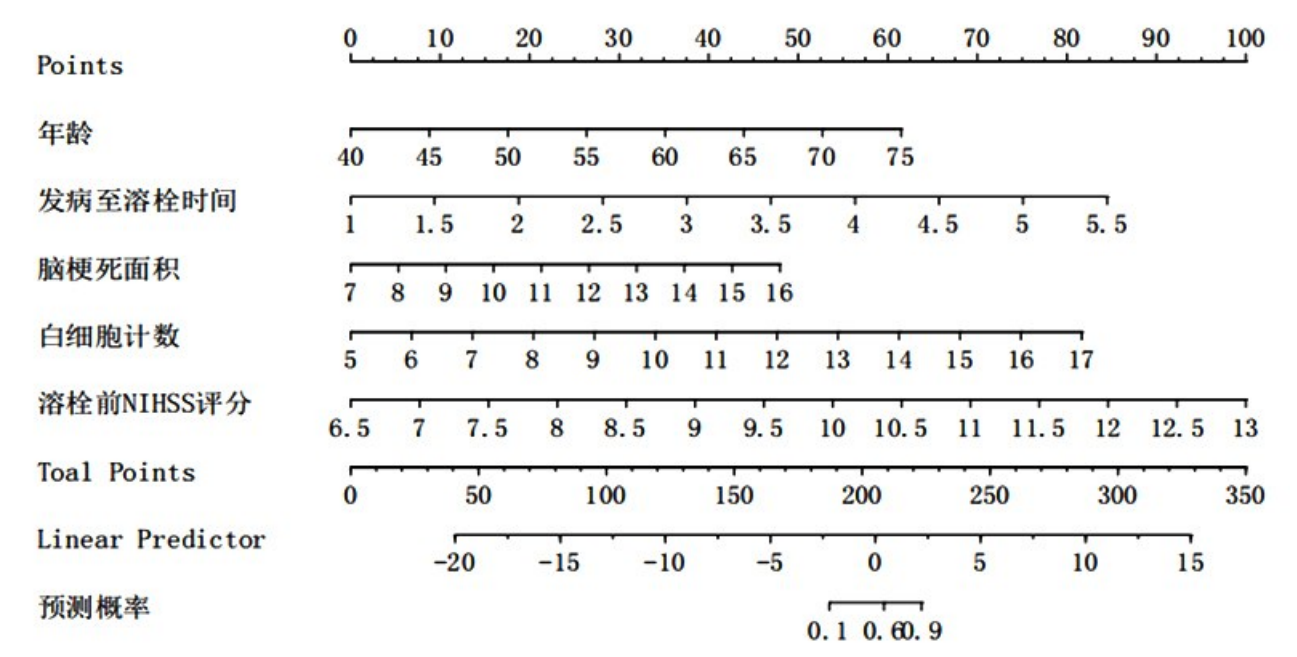


图 1 急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿预测模型的列线图

Figure 1 The Nomogram of the prediction model for malignant cerebral edema following thrombolytic therapy for acute cerebral infarctio

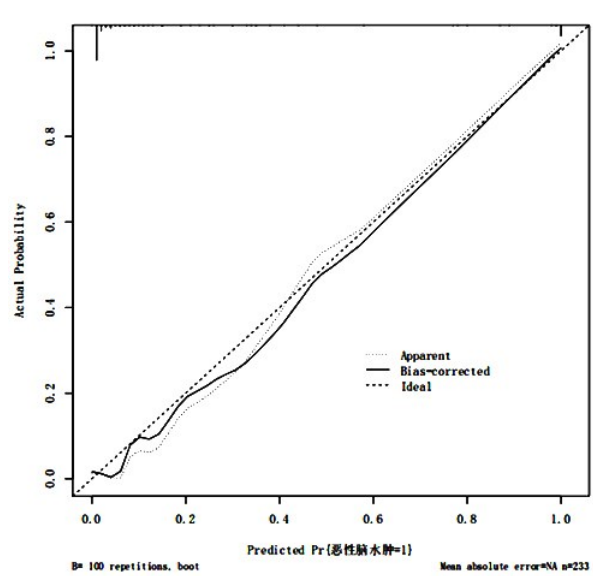


图 2 急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿列线图预测模型的校正曲线

Figure 2 The calibration curve of the predictive model for malignant cerebral edema following thrombolytic therapy for acute cerebral infarction

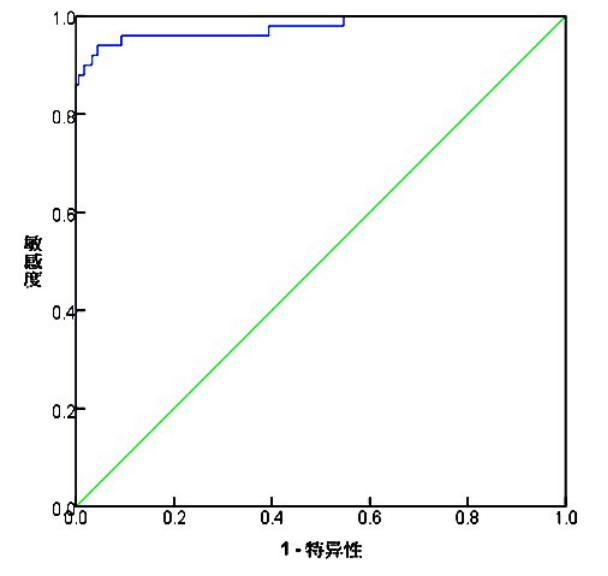


图 3 急性脑梗死溶栓治疗发生恶性脑水肿列线图预测模型的 ROC 曲线

Figure 3 The ROC curve of the nomogram prediction model for malignant cerebral edema following thrombolytic therapy in acute cerebral infarction

响因素的把控标准不统一,需进一步细化。

综上所述,年龄、发病至溶栓时间、脑梗死面积、白细胞计数、溶栓前 NIHSS 评分是 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿的独立危险因素。基于这些因素构建的列线图风险预测模型对 ACI 溶栓治疗发生恶性脑水肿有较高的预测效能。

【伦理学声明】:本研究遵循《赫尔辛基宣言》,所有病人和/或家属均签署知情同意书。本研究方案于 2023 年 5 月 8 日经泸县人民医院伦理委员会审批,批号为(伦审)2023(科研)第 001 号。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:李其玲负责研究设计、收集资料、分析数据、撰写文章、修改文章;刘敏负责收集资料、修改文章;李军负责统计分析、修改文章;陈洪涛负责收集资料、分析数据;郭怀杰负责收集资料、分析数据;陈建霞负责收集资料、分析数据、修改文章及最后定稿。

【参考文献】

[1] ZHANG S, GAO L, WO X, *et al.* Clinical observation of mild hypothermia combined with intravenous thrombolysis in treating patients with acute cerebral infarction [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(7): 1813-1818.

[2] YUAN Q, YU L, WANG F. Efficacy of using thromboelastography to detect coagulation function and platelet function in patients with acute cerebral infarction [J]. Acta Neurol Belg, 2021, 121(6): 1661-1667.

[3] JIANG QM, YU S, DONG XF, *et al.* Predictors and dynamic nomogram to determine the individual risk of malignant brain edema after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. J Clin Neurol, 2022, 18(3): 298-307.

[4] WANG C, ZHU Q, CUI T, *et al.* Early prediction of malignant edema after successful recanalization in patients with acute ischemic stroke [J]. Neurocrit Care, 2022, 36(3): 822-830.

[5] DHAR R, HAMZEHLUO A, KUMAR A, *et al.* Hemispheric CSF volume ratio quantifies progression and severity of cerebral edema after acute hemispheric stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(11): 2907-2915.

[6] YI X, ZHOU Q, QING T, *et al.* 20-hydroxyisocostetraenoic acid may be as a predictor of malignant middle cerebral artery infarction in patients with massive middle cerebral artery infarction [J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 437-461.

[7] YAN L, LI JY, CHEN YF, *et al.* Influencing factors of establishment of collateral circulation in patients with acute ischemic stroke and its construction of nomogram model [J]. Stroke Nerv Dis, 2022, 29(2): 123-127.

晏立娜,李佳艳,陈奕菲,等. 急性脑梗死患者侧支循环建立的影响因素及其列线图模型构建[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(2): 123-127.

[8] HUANG ZX, LI YK, LI SZ, *et al.* A dynamic nomogram for 3-month prognosis for acute ischemic stroke patients after endovascular therapy: a pooled analysis in southern China [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13(1): 1-23.

[9] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese

guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.

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.

[10] BRINJIKJI W, MADALINA-MEREUTA O, DAI D, *et al.* Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: lessons from retrieved stroke emboli [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(4): 658-667.

[11] GU Y, ZHOU C, PIAO Z, *et al.* Cerebral edema after ischemic stroke: pathophysiology and underlying mechanisms [J]. Front Neurosci, 2022, 16(1): 1-49.

[12] ZHANG X, HUANG P, ZHANG R. Evaluation and prediction of post-stroke cerebral edema based on neuroimaging [J]. Front Neurol, 2022, 12(1): 1-38.

[13] LIU XZ. Influencing factors of cerebral edema after thrombolytic therapy in patients with acute cerebral infarction [J]. Henan Med Res, 2021, 30(21): 3947-3950.

刘雪征. 急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑水肿的影响因素[J]. 河南医学研究, 2021, 30(21): 3947-3950.

[14] WANG YY. Logistic regression analysis of related factors for cerebral edema in patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy [J]. J Aerospace Med, 2021, 32(11): 1324-1326.

王月云. 急性脑梗死患者溶栓治疗后发生脑水肿的相关因素 Logistic 回归分析[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(11): 1324-1326.

[15] JIANG L, ZHANG C, WANG S, *et al.* MRI radiomics features from infarction and cerebrospinal fluid for prediction of cerebral edema after acute ischemic stroke [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(1): 1-35.

[16] IBRAHIM F, MENEZES S, BUHNERKEMPE M, *et al.* Systemic white blood cell count as a biomarker for malignant cerebral edema in large vessel ischemic MCA stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(8): 1-13.

[17] GARAVELLI F, GHELFI AM, KILSTEIN JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke [J]. Med Clin (Barc), 2021, 157(9): 434-437.

[18] TONG J, PENG MY, CHEN GZ, *et al.* Nomogram prediction model construction of malignant brain edema after endovascular treatment in acute stroke [J]. Chin J CT MRI, 2023, 21(1): 32-35.

童俊,彭明洋,陈国中,等. 急性脑卒中血管内治疗后恶性脑水肿风险的列线图预测模型构建[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(1): 32-35.