

自发性脑出血患者需要重症治疗预后模型的建立与验证

孙茂源¹, 苏 晶¹, 陈昶村², 刘国栋^{1*}

¹重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆

²成都市龙泉驿区第一人民医院神经外科, 四川 成都

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘 要

背景和目的: 自发性脑出血(sICH)患者在住院期间出现病情恶化较为常见, 目前还没有建立对脑卒中患者住院期间需要接受重症治疗的预测模型。本研究旨在建立和验证一种新的模型来预测卒中患者需要接受重症治疗的风险。方法: 回顾性队列研究纳入卒中前功能独立的自发性脑出血患者。基于1000次自举法抽样的多变量逻辑回归分析, 我们建立了列线图模型并推导出评分模型。1000次自举法抽样和外部验证作为最终预测模型的验证。结果: 在纳入训练队列的234例患者中, 其中有42例接受了重症治疗。在多因素分析中, 入院时的GCS评分、中性粒细胞/淋巴细胞比值、24小时内最小SpO₂和血浆D-二聚体与不良预后显著相关。评分模型的内部和外部验证的C-指数分别为0.908 (95% CI = 0.903~0.913)和0.919 (95% CI = 0.844~0.993)。评分模型内部和外部验证的Brier得分分别为0.080和0.068, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验不显著。结论: 新建立的评分模型可用于预测自发性脑出血患者住院期间接受重症治疗的发生。对于可能需要重症治疗的高危个体, 有必要提前优化医疗资源配置。

关键词

预后模型, 重症治疗, 脑出血, 队列研究

The Establishment and Verification of a Prognosis Model for Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Need Critical Treatment

Maoyuan Sun¹, Jing Su¹, Changcun Chen², Guodong Liu^{1*}

¹Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 孙茂源, 苏晶, 陈昶村, 刘国栋. 自发性脑出血患者需要重症治疗预后模型的建立与验证[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4506-4518. DOI: 10.12677/acm.2024.142626

²Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu Sichuan

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Background and Objective: It is common for patients with spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) to deteriorate during hospitalization. No predictive model has been established for patients with stroke who need to receive intensive treatment during hospitalization. This study aimed to establish and validate a new model to predict the risk of stroke patients requiring severe treatment. **Methods:** A retrospective cohort study included patients with spontaneous intracerebral hemorrhage before stroke who were functionally independent. Based on the multivariate logistic regression analysis of 1000 bootstrap sampling, we build a nomogram model and derive a scoring model. 1000 bootstrap sampling and external validation serve as validation of the final prediction model. **Results:** Of the 234 patients enrolled in the training cohort, 42 received severe treatment. In multivariate analyses, GCS score at admission, neutrophil/lymphocyte ratio, minimum SpO₂ within 24 hours, and plasma D-dimer were significantly associated with poor prognosis. The C-indices for internal and external validation of the scoring model were 0.908 (95%CI = 0.903~0.913) and 0.919 (95% CI = 0.844~0.993), respectively. The Brier scores for internal and external validation of the scoring model were 0.080 and 0.068, respectively, and the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was not significant. **Conclusion:** The newly established scoring model can be used to predict the occurrence of severe treatment in patients with spontaneous cerebral hemorrhage during hospitalization. For high-risk individuals who may require severe treatment, it is necessary to optimize the allocation of medical resources in advance.

Keywords

Prognostic Model, Critical Treatment, Cerebral Hemorrhage, Cohort Study

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

中风是全世界死亡和发病的主要原因之一。自发性(非创伤性)脑出血(sICH)是中风的主要原因, 占有中风类型的 10%, 给个体及家庭带来了灾难性的破坏[1] [2]。患者在住院期间, 血肿进一步扩大或水肿的发展均可导致自发性脑出血患者的病情迅速发生改变, 严重时导致呼吸系统和循环系统的损害[3] [4]。由于脑出血患者意识障碍可能出现舌后坠相关气道狭窄、咳嗽反射抑制、吞咽困难[5] [6]。据统计 40% 脑出血患者住院期间出现无症状误吸等相关呼吸道异常情况在临床中常被忽视[7], 进而引发卒中相关坠积性肺炎和分泌物潴留, 增加气道阻力[8] [9] [10]。上述多种原因使得对自发性脑出血患者的临床管理至关重要。

识别与需要重症治疗相关的危险因素可以帮助临床医生提前分配医疗资源(如将患者分配到离护士站更近的房间, 更频繁地评估患者的状态等)。同时避免潜在的病情延误或各种不必要的氧合策略(鼻导管、呼吸面罩、高流量吸氧等)。目前, 已经训练了各种预后评分模型来预测患者脑出血后的生存情况, 它们

使用的预后因素、复杂性和易用性方面各有不同[11][12]。然而还没有确切的预测卒中患者需要接受重症治疗的预后模型，为患者及其家属提供脑出血后生存情况的精准个性化评估。因此，我们训练并验证了一个预后模型，旨在识别出血患者入院时与治疗期间出现的与需要重症治疗相关的危险因素。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计和数据来源

2.1.1. 训练队列

研究数据来自中国重庆的一个综合三级中风中心的患者队列(2019 年 1 月~2023 年 1 月)。患者在院期间，采用电子健康记录系统地收集数据，这些参与者一直接受随访，直到 2023 年 7 月。并经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准[科研伦理第(2024)5]。

纳入标准如下：

- 1) 所有原发性脑出血患者均经计算机断层扫描(CT)确诊；
- 2) 年龄为 ≥ 18 岁；
- 3) 脑卒中前功能残疾水平(改良 Rankin 量表评分 ≤ 2)。

排除标准如下：

- 1) 入院前已接受重症相关治疗(转入中心 ICU；行气管插管；呼吸机辅助通气；镇痛镇静治疗)；
- 2) 入院时接受急诊手术治疗。

2.1.2. 验证队列

在 2021 年 1 月至 2023 年 1 月期间，在重庆的另一个综合性三级卒中中心进行的回顾性队列研究被纳入外部验证队列。纳入和排除标准与训练队列相同。这两个中风中心隶属于同一所医科大学，具有相似的中风管理途径和治疗标准。

2.2. 中风治疗及氧气使用管理

所有患者均遵循相关的 ICH 指南进行标准化治疗[13]。进行紧急头部 CT 检查，我科神经外科医生评估并在与患者或其亲属讨论后决定是否进行手术。当手术不合适时，患者被转移到我们的治疗病房，一致降压目标是收缩压(SBP)为 140 mmHg。标准氧气通过鼻导管或呼吸面罩提供 2~6 L/min 的氧气流速。经鼻高流量氧疗(HFNC)使用 30~50 L/min 的氧气流量，患者均没有接受无创正压通气治疗(NIPPV)。

2.3. 候选预测因素

在入院当天收集所有的候选预测因素：包括人口统计数据(年龄、性别)、出血部位(基底节、丘脑、脑叶、小脑、脑干和脑室)、病史(高血压、充血性心力衰竭、糖尿病、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病和中风病史)、生活方式(吸烟和饮酒)、生命体征(体温、心率、呼吸频率、SBP 和 DBP)。入院时和入院后 2 小时记录脉搏血氧测定得出的血氧饱和度(SpO_2)及入院后 24 小时内的最低 SpO_2 。体格检查(GCS 评分、瞳孔直径、反射、瞳孔对称性)、CT 评价急诊神经影像资料(血肿体积、血肿分层、脑池和脑沟压迫、中线移位、继发性脑室出血、中脑导管出血)、CT 评价胸部影像(渗出性病变、支气管内痰液、胸腔积液)、实验室检查、入院时血气结果。血肿体积的测量采用公式 $V = A*B*C/2$ [14]。根据既往研究，其他被认为与神经系统疾病预后相关的指标同样纳入统计学计算如：心率血压乘积[RPP]、中性粒细胞与淋巴细胞比值[NLR]、血小板淋巴细胞与淋巴细胞比率[PLR]和系统炎症反应指数[SIRI] [15]-[22]。分别根据以下公式计算： $RPP = \text{收缩压} \times \text{心率}$ ； $NLR = \text{中性粒细胞计数}/\text{淋巴细胞计数}$ ； $PLR = \text{血小板计数}/\text{淋巴细胞计数}$ ；和 $SIRI = (\text{中性粒细胞计数} \times \text{单核细胞计数})/\text{淋巴细胞计数}$ 。

2.4. 重症治疗的预定标准

住院期间病情恶化需要接受重症治疗是主要的结果指标，结果由一位经验丰富的外科医生进行评估，对潜在的预测因素不知情。两中风综合治疗中心隶属于同一所医科大学，具有相同的重症治疗标准，其预定标准为：

- (1) 有持续或恶化的呼吸衰竭迹象，至少符合以下两项标准：呼吸频率 > 40 次/分钟，持续的呼吸肌疲劳，伴有 $\text{pH} < 7.35$ ， $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg， $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg 或 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ ，持续 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 超过 5 分钟；
- (2) 血流动力学不稳定或心脏骤停；
- (3) 神经状况恶化(GCS 评分改变大于 2 分) [11]。

2.5. 样本量

由于本研究为描述性研究，因此没有进行检验效能计算，并使用选择标准来建立最终的队列规模。使用主要终点的估计的置信区间来评估样本量是否充分。

2.6. 统计分析

2.6.1. 缺失数据

用链式方程多重插补法来插补缺失的数据，共进行了 5 次插补。所有候选预测因子和结局变量均被纳入插补过程。根据 Rubin 规则合并不同数据集的结果，缺失数据 $> 10\%$ 的变量均在插补前被排除[23]。

2.6.2. 模型训练

采用单变量逻辑回归分析识别与需要接受重症治疗相关的潜在相关变量。将与重症治疗有单变量关联的候选变量($p < 0.1$)纳入多变量逻辑回归模型进行向后逐步回归，并通过赤池信息量准则(AIC)评估模型拟合优度的改善。最终的预测模型是对 1000 次自举抽样后向后逐步回归筛选出的预测因子进行逻辑回归分析训练的。最终预测模型中纳入的预测因子需要至少在 50% 的抽样结果中被逐步回归法选出。最终模型中排除了选择频率 $< 50\%$ 的变量。在最终的模型中没有包含交互项。最终模型的诊断分析包括检查非线性关系(通过 RCS 回归评估)、强影响点(通过 Cook 距离评估)和多重共线性(通过每个协变量的方差膨胀因子检测)。基于最终的模型，建立了一个列线图来预测需要接受重症治疗的风险。

为了进一步简化预后模型，我们还将列线图模型中的连续变量转化为分类变量，训练了一个积分评分系统(重症治疗评分[ITscore])。GCS 评分可分为 3~8、9~12、13~15 分 3 组。其他连续变量通过受试者工作特征(ROC)曲线分析确定的截断值进行二分法。然后利用列线图模型变换的分类变量建立了一个评分系统。以最小 $\text{SpO}_2 > 94.5\%$ ，D-二聚体 ≤ 1048.6 ，GCS 评分 13~15， $\text{NLR} \leq 11$ 为基线(参考值)。评分系统中每个变量的比例权重通过多元逻辑回归的变量 β 系数进行评估。一个基于系数的分数图被创建来估计结果的概率。

2.6.3. 评估列线图模型和推导出的评分系统

通过对模型判别和校准的评价，分别对列线图模型和推导出的评分模型进行了验证。1000 次自举抽样被实现为内部验证。采用来自训练队列的数据集，通过 1000 次重抽样来评估内部验证的结果。外部验证队列用于外部验证。分别采用 C-统计量、Brier 评分和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来评估模型的判别和校准。采用决策曲线分析(DCA)方法评估两种预测模型的临床效益。

2.6.4. 风险分类系统

需要接受重症治疗风险分类系统也根据评分系统产生的训练队列中每个患者的总得分将所有患者分

为三个预后组(低风险: 评估风险 < 20%, 中等风险: 评估风险 20%~60%, 和高风险: 评估风险 ≥ 60%)。采用 Logistic 回归方法比较不同风险组可能需要接受重症治疗的优势比。

本研究所有分析均采用 R 软件。本研究采用 TRIPOD (针对个体预后或诊断的多变量预测模型报告) 的声明来进行分析及报告。

3. 结果

3.1. 研究人群

在分析数据之前, 对所有不超过 10%的缺失值变量进行计算(训练队列: C 反应蛋白[CRP], 8%缺失; 电解质水平, 缺失 2%; 凝血试验, 缺失 6%)。最终的训练队列包括 234 名患者。其中, 42 人接受了重症治疗。在所有接受了重症治疗病例中, 24 例主要是由于持续或恶化的氧饱和度下降, 11 例是由于血流动力学不稳定或心脏骤停, 7 例是由于神经系统状态的恶化。重症治疗的中位时间为入院后 2 (1.5)天。患者基线特征见表 1。外部验证队列包括 100 例患者, 其中, 其中 16 例接受了重症治疗。

Table 1. Baseline characteristics and univariate analysis of non-receiving/receiving intensive care in the training cohort
表 1. 训练队列中未接受/接受重症治疗的基线特征和单因素分析

特点	未接受重症治疗 N = 192	接受重症治疗 N = 42	P
年龄(平均值(SD))	64.8 (13.5)	73.1 (14.1)	<0.001
性别(%)			0.393
女性	71 (37.0)	12 (28.6)	
男性	121 (63.0)	30 (71.4)	
出血位置(%)			0.849
基底节	26 (13.5)	7 (16.7)	
丘脑	86 (44.8)	17 (40.5)	
脑叶	60 (31.2)	13 (31.0)	
小脑	18 (9.4)	4 (9.5)	
脑干	1 (0.5)	1 (2.4)	
脑室系统	1 (0.5)	0 (0.0)	
既往病史(%)			
高血压	111 (57.8)	27 (64.3)	0.549
充血性心力衰竭	19 (9.9)	8 (19.0)	0.157
糖尿病	20 (10.4)	5 (11.9)	0.994
中风病史	28 (14.6)	8 (19.0)	0.624
慢性阻塞性肺病	15 (7.8)	5 (11.9)	0.579
慢性支气管炎	3 (1.6)	2 (4.8)	0.478
生活方式(%)			
吸烟	79 (41.1)	14 (33.3)	0.445
饮酒	43 (22.4)	13 (31.0)	0.328
生命体征			

续表

体温(平均值(SD))	36.57 (0.29)	36.59 (0.44)	0.708
心率(中位数[IQR])	76.00 [70.00, 84.00]	88.00 [76.25, 97.50]	<0.001
呼吸频率(中位数[IQR])	20 [18, 20]	20 [18, 20]	0.174
SBP, mmHg (平均值(SD))	164.29 (27.38)	172.55 (35.91)	0.097
DBP, mmHg (平均值(SD))	96.99 (17.12)	94.95 (19.66)	0.496
RPP (中位数[IQR])	12422.00 [10415.50, 14564.75]	12422.00 [10415.50, 14564.75]	0.001
SpO ₂ (入院时) % (中位数[IQR])	98 [98, 99]	98 [97, 99]	0.385
SpO ₂ (24 小时内最低) % (中位数[IQR])	96 [95, 97]	94 [90, 96]	<0.001
SpO ₂ (入院后 2 h) % (中位数[IQR])	98 [98, 99]	98 [96, 98]	0.027
体格检查			
GCS 评分(中位数[IQR])	14 [12, 15]	9 [6, 13]	<0.001
瞳孔直径, mm, (中位数[IQR])	3 [3, 3]	3 [3, 3]	0.433
非对称瞳孔(N (%))	9 (4.7)	8 (19.0)	0.004
瞳孔反射(N (%))			<0.001
反射消失	2 (1.0)	11 (26.2)	
反射迟钝	21 (10.9)	11 (26.2)	
反射正常	169 (88.0)	20 (47.6)	
神经影像资料			
血肿体积, ml (中位数[IQR])	10.00 [4.00, 27.25]	32.50 [15.50, 75.75]	<0.001
血肿分层(N (%))	18 (9.4)	7 (16.7)	0.276
纵裂消失(N (%))	24 (12.5)	13 (31.0)	0.006
侧裂消失(N (%))			<0.001
单侧	18 (9.4)	7 (16.7)	
双侧	4 (2.1)	6 (14.3)	
脚间池消失(N (%))	6 (3.1)	11 (26.2)	<0.001
环池消失(N (%))			<0.001
单侧	2 (1.0)	6 (14.3)	
双侧	7 (3.6)	10 (23.8)	
脑沟消失(N (%))			0.122
单侧	45 (23.4)	13 (31.0)	
双侧	10 (5.2)	5 (11.9)	
中线偏移, mm (中位数[IQR])	0.00 [0.00, 3.70]	1.40 [0.00, 10.84]	<0.001
脑室内出血(N (%))	101 (52.6)	34 (81.0)	<0.001
中脑导水管出血(N (%))	38 (19.8)	23 (54.8)	<0.001
胸部影像资料			
渗出性病变(N (%))			0.650

续表

≤2 肺叶	136 (70.8)	16 (38.1)	
≥3 肺叶	43 (22.4)	12 (28.6)	
支气管内痰液(N (%))	19 (9.9)	5 (11.9)	0.914
胸腔积液(N (%))			0.029
少量	39 (20.3)	4 (9.5)	
中量 - 大量	0 (0.0)	1 (2.4)	
实验室检查			
K ⁺ , mmol/L (平均值(SD))	3.72 (0.43)	3.66 (0.54)	0.468
Na ⁺ , mmol/L (平均值(SD))	137.97 (3.98)	137.80 (4.64)	0.817
Lac, mmol/L (中位数[IQR])	2.40 [1.74, 3.09]	3.34 [1.93, 4.04]	0.010
白蛋白, g/L (平均值(SD))	41.86 (5.03)	39.69 (5.58)	0.014
TBIL, μmol/L (中位数[IQR])	10.47 [8.17, 14.00]	12.38 [9.08, 17.04]	0.048
PAB, g/L (平均值(SD))	226.13 (56.24)	201.36 (64.49)	0.013
Hb, g/L (平均值(SD))	136.00 (16.99)	129.41 (18.97)	0.027
WBC, 10 ⁹ /L (中位数[IQR])	8.69 [6.62, 10.88]	11.47 [7.63, 13.86]	0.002
NEU, 10 ⁹ /L (中位数[IQR])	6.61 [5.11, 9.43]	9.41 [5.71, 12.66]	0.002
LYM, 10 ⁹ /L (中位数[IQR])	1.01 [0.69, 1.32]	0.71 [0.48, 1.25]	0.014
MON, 10 ⁹ /L (中位数[IQR])	0.40 [0.30, 0.54]	0.50 [0.33, 0.68]	0.032
PLT, 10 ⁹ /L (平均值(SD))	195.33 (62.49)	174.99 (69.37)	0.062
CRP, mg/L (中位数[IQR])	5.00 [5.00, 5.98]	9.71 [5.00, 29.81]	<0.001
SIRI (中位数[IQR])	2.56 [1.50, 4.85]	5.45 [3.52, 11.28]	<0.001
PLR (中位数[IQR])	184.73 [138.28, 274.75]	259.50 [142.70, 330.16]	0.048
NLR (中位数[IQR])	6.75 [4.18, 11.48]	15.64 [7.68, 23.36]	<0.001
PT, s (中位数[IQR])	13.00 [12.57, 13.53]	13.50 [12.90, 14.00]	0.002
APTT, s (中位数[IQR])	34.45 [32.30, 36.70]	34.95 [33.00, 36.72]	0.435
Fib, g/L (平均值(SD))	3.30 (0.83)	3.15 (1.03)	0.322
FDP, μg/mL (中位数[IQR])	2.13 [1.42, 3.71]	6.51 [2.24, 26.25]	<0.001
D-Dimers, ng/mL (中位数[IQR])	260.15 [133.43, 543.09]	1862.01 [591.29, 3178.32]	<0.001

注：APTT：活化部分凝血活素时间；CRP：C-反应蛋白；FDPs：纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物；Fib：纤维蛋白原；GCS：格拉斯哥昏迷量表；Hb：血红蛋白；IQR：四分位间距；Lac：乳酸；LYM：淋巴细胞；MON：单核细胞；NEU：中性粒细胞；PAB：前白蛋白；PLR：血小板与淋巴细胞比值；PLT：血小板；PT：凝血酶原时间；RPP：心率血压乘积；SIRI：系统炎症反应指数；TBIL：总胆红素；WBC：白细胞。

3.2. 列线图模型的训练

整个队列使用了 1000 个自举重样本来训练该模型。最终预测模型中涉及的变量包括入院时采集的 GCS 评分、D-二聚体、NLR 和入院后 24 小时内的最小 SpO₂。logistic 模型中每个预测指标的系数和优势比(ORs)见表 2。在模型诊断中没有检测到显著的非线性关系、强影响点或多重共线性。从最终的模型中得到了一个列线图见图 1。

Table 2. Coefficient and odds ratio (ORs) of each predictor in the Logistic model
表 2. Logistic 模型中各预测指标的系数和优势比(ORs)

	单变量分析			多元分析		
	估计值	OR (95% CI)	P 值	估计值	调整后 OR (95% CI)	P 值
(截断值)		-	-	30.38554	-	-
GCS 评分	-0.34122	0.71 (0.63~0.79)	<0.001	-0.20340	0.81 (0.71~0.93)	0.0024
血浆 D-二聚体	0.26604	1.30 (1.18~1.49)	<0.001	0.17289	1.19 (1.07~1.33)	0.0011
NLR	0.08666	1.09 (1.05~1.13)	<0.001	0.05031	1.05 (1.01~1.10)	0.0207
最小 SpO ₂	-0.40372	0.67 (0.56~0.78)	<0.001	-0.32285	0.72 (0.60~0.85)	0.0004

注：GCS：格拉斯哥昏迷评分；NLR：中性粒细胞/淋巴细胞比值；D-二聚体：ng/mL。

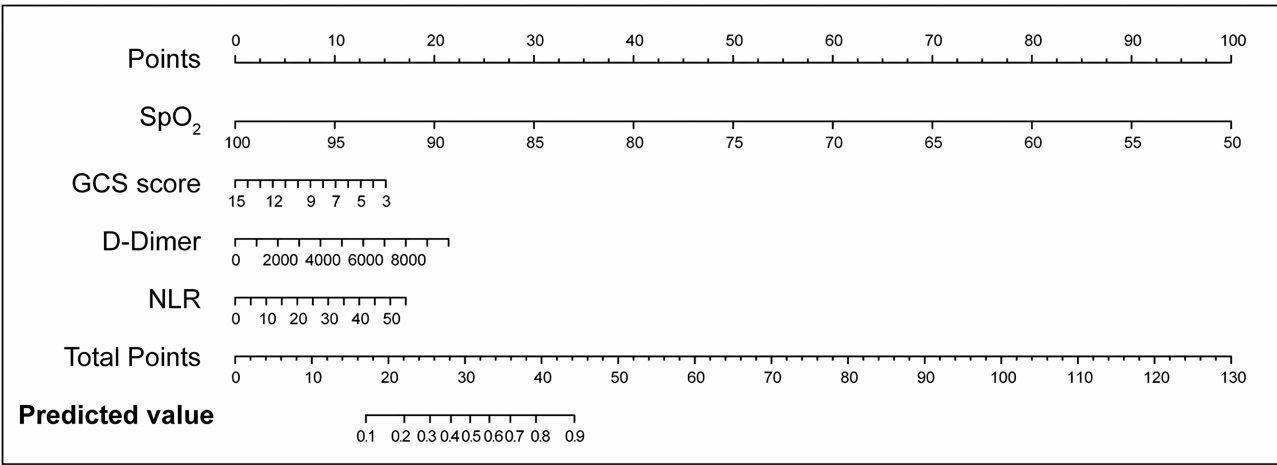


Figure 1. Establishment of a nomogram model for predicting severe treatment in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage
图 1. 预测自发性脑出血患者接受重症治疗的列线图模型建立

3.3. 训练衍生评分模型(ITcore)

通过转化 GCS 评分和 D-二聚体、NLR 和最小 SpO₂ 所对应的截断值见图 2，建立一个导出的逻辑模型。为了方便临床实际使用，我们将导出的 logistic 回归模型转换为评分表，通过添加患者评分，可以较容易计算不良结局(重症治疗)的概率见表 3。

Table 3. Coefficient and derived score model for each predictor (ITscore)
表 3. 每个预测指标的系数和衍生评分模型(ITscore)

预测因素		估计值	调整后的或(95% CI)	P 值	得分
(截断值)		-3.9748	-	-	
GCS 评分	13~15		1	ref	0
	9~12	0.6504	1.92 (0.60~5.95)	0.2625	1
	3~8	1.2956	3.65 (1.04~12.79)	0.0413	2
最小 SpO ₂	>94.5%		1	ref	0
	≤94.5%	1.9976	7.37 (2.74~20.66)	<0.001	3

续表

D-二聚体	≤1048.6		1	ref	0
	>1048.6	2.0363	7.66 (2.78~22.06)	<0.001	3
NLR	≤11		1	ref	0
	>11	1.5684	4.80 (1.92~12.75)	0.001	2

注：接受重症治疗的发生风险按以下公式计算：概率(呼吸衰竭) = $1/[1+e^{-(3.974755+0.6504176*总分)}]$ ；GCS：格拉斯哥昏迷量表；NLR：中性粒细胞与淋巴细胞的比值；D-二聚体：ng/mL。

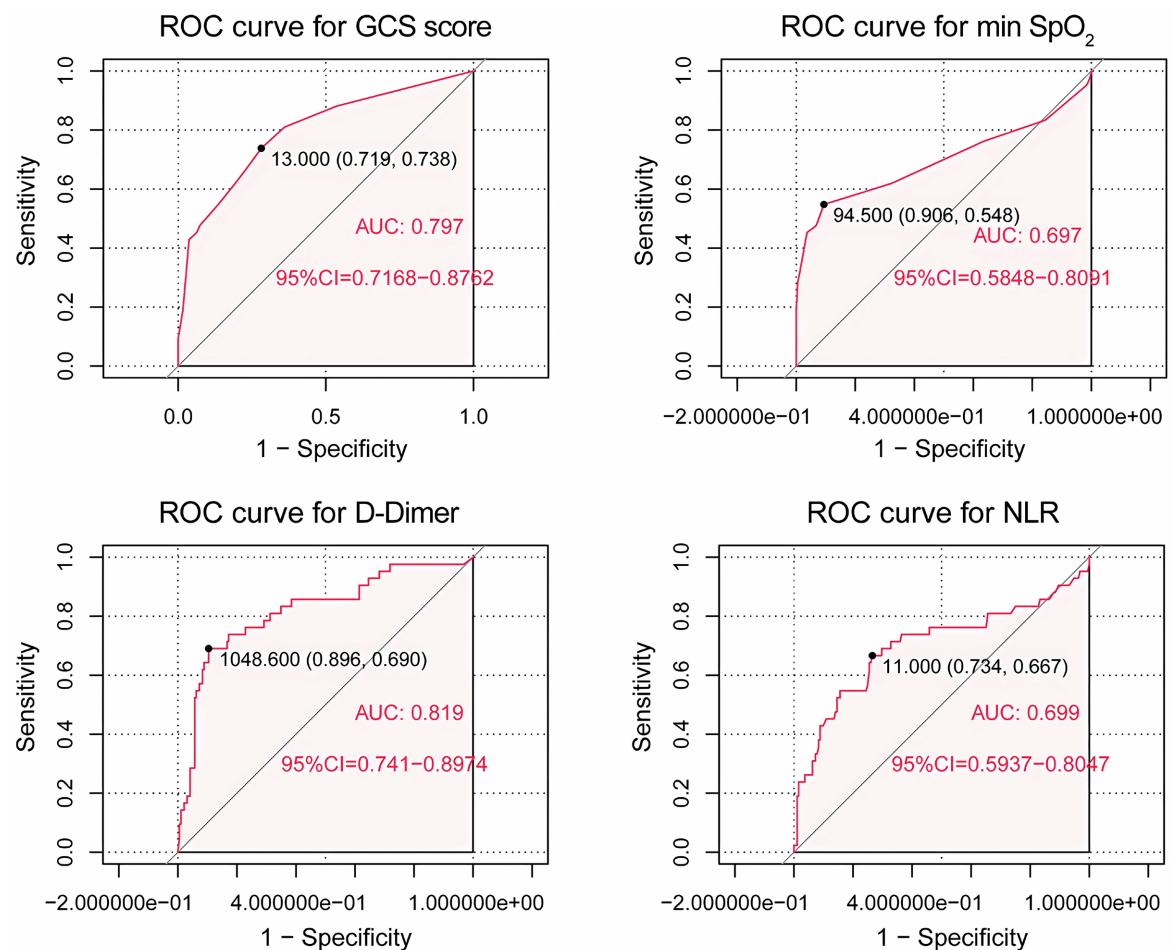


Figure 2. ROC curves and AUC values of GCS score, plasma D-dimer, NLR, and minimum SpO₂ in the training cohort
图 2. 训练队列中，GCS 评分、血浆 D-二聚体、NLR、最小 SpO₂ 的 ROC 曲线及 AUC 值

3.4. 列线图模型和评分系统的评估

为了评估我们的列线图 and 评分系统的性能，我们采用 C-统计来评估模型的识别能力，并采用 Brier 评分和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来校准模型。与列线图模型相比，评分系统在内部和外部验证中表现出更好的识别和校准见表 4。评分模型的内部和外部验证中的 C 指数分别为 0.908 (95% CI = 0.903~0.913)和 0.919 (95% CI = 0.844~0.993)。评分模型内部和外部验证的 Brier 得分分别为 0.080 和 0.068；Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验不显著。列线图模型和推导出的评分模型在临床决策中都表现出了良好效益。

Table 4. Evaluation of the nomogram model and the derived scoring model
表 4. 列线图模型和推导出的评分模型的评估

	内部验证		外部验证	
	列线图模型	评分模型	列线图模型	评分模型
C-指数(95% CI)	0.870 (0.862~0.877)	0.908 (0.903~0.913)	0.879 (0.788~0.971)	0.919 (0.844~0.993)
Brier 分数	0.091	0.080	0.086	0.068
HL 拟合优度(P 值)	0.5932	0.3695	0.095	0.080

注：HL：Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。

3.5. 风险分类

需要接受重症治疗风险分类系统也根据评分系统产生的训练队列中每个患者的总得分将所有患者分为三个预后组(低风险：评估风险 < 20%，中等风险：评估风险 20%~60%，和高危组：评估风险 ≥ 60%)。不同危险组出现接受重症治疗的优势比(OR)见表 5。认识到住院期间需要接受重症治疗的风险有助于医生提前安排医疗资源。风险较高的患者应接受更高的护理级别和更为密切的监测，避免病情的突然变化导致不良预后。

Table 5. Estimated risk and odds ratios for requiring intensive care in different risk groups
表 5. 不同危险组中需要接受重症治疗的估计风险和优势比

风险组	得分	风险	训练模型		验证模型		调整后 OR (95% CI)	P
			患者数量	重症治疗	患者数量	重症治疗		
低风险 <20%	0	0.0184	90	1	44	0	1	ref.
	1	0.0347	25	2	11	2		
	2	0.0645	38	2	16	0		
	3	0.1168	25	6	9	3		
中风险 20%~60%	4	0.2021	6	0	1	0	4.21 (1.35~12.77)	0.011
	5	0.3268	16	5	4	0		
	6	0.4819	9	4	5	1		
高风险 ≥60%	7	0.6406	9	8	4	4	48.28 (10.20~310.97)	<0.001
	8	0.7736	4	2	2	2		
	9	0.8675	2	2	2	2		
	10	0.9262	10	10	2	2		
合计	10		234	42	100	16		

注：调整后 OR：根据年龄、血肿体积和 CRP 进行调整。

4. 讨论

我们训练并验证了一种新的列线图和一个评分模型来预测颅脑出血患者住院期间需要接受重症治疗的风险。预测因子包括神经系统体征(GCS 评分)、呼吸体征(SpO₂)和血液检测结果(D-二聚体等)。

颅脑自发性出血患者在呼吸、循环或神经系统状况恶化后可能即将需要接受重症治疗，其病理生理变化可能相互作用。血肿的扩大、脑积水的出现和病灶周围水肿的进展都在患者的病情恶化中发挥作用，

颅内压进一步升高可能导致严重的呼吸和循环衰竭[24]。除了血肿的直接影响外,卒中后的全身性炎症反应也可能诱发患者的继发性损伤[10]。出血引起的脑损伤可引起炎症免疫反应,持续的炎症反应抑制全身免疫活性和细胞免疫反应,最终增加卒中相关肺炎(SAP)的风险[19]。由严重肺炎引起的持续缺氧也会加剧大脑的损伤。在我们目前的研究中,我们没有选择预测 SAP 或神经系统恶化,而是选择需要接受重症治疗作为结果指标,因为这是卒中后全身相互作用的结果,是患者病情快速恶化的一个表现,也提示患者死亡率随即升高[25] [26]。

在我们的模型中,中性粒细胞与淋巴细胞的比值是需要接受重症治疗的独立预测因子。脑出血后,发生了一个复杂的局部和全身免疫反应的级联反应[27]。中性粒细胞早在出血后 4 小时就迁移到大脑,并在 ICH 的 3~5 天达到峰值[27] [28] [29]。中性粒细胞释放的分子可能进一步刺激小胶质细胞/巨噬细胞,导致神经炎症过程的加重,从而导致血脑屏障的破坏、脑水肿和细胞损伤,导致 ICH 后的不良预后[30]。同时,中风后交感神经系统可能被过度激活,导致儿茶酚胺水平持续增加,循环淋巴细胞数量减少[31] [32]。同样,下丘脑-垂体-肾上腺轴在感知到中风后产生的炎症标志物后也可以被激活。过量的糖皮质激素会从肾上腺的束状带过度分泌,导致淋巴细胞减少和炎症/抗炎水平的改变[28]。儿茶酚胺/糖皮质激素介导的早期淋巴细胞激活缺陷主导了受损伤的免疫反应,并与中风诱导的免疫抑制综合征(SIDS)密切相关,这增加了患者对 SAP 的易感性[31]。综上所述, NLR 升高,结合中性粒细胞和淋巴细胞,可能提示进行性神经炎症过程或免疫反应抑制,并作为卒中预后不良的预测因素,这与以往的研究一致[17] [19]。

我们检测到血浆 D-二聚体与颅脑出血患者接受重症治疗风险之间的密切关系。D-二聚体是凝血终末产物,提示凝血和纤溶系统的系统激活。既往的研究显示,较高基线的 D-二聚体与 ICH 的早期神经功能恶化(END)和较高的死亡率相关[32] [33] [34]。在亚组分析中,基线 D-二聚体水平与血肿扩大的体积有关。相比于那些没有出现血肿扩大的患者(400 [250~610] ng/mL),在血肿扩大的患者中检测到更高水平的血浆 D-二聚体(1060 [400~1900] ng/mL, $P = 0.03$) [32]。虽然血肿扩大可能是 END 的原因之一,但 D-二聚体与血肿扩大、END 或死亡之间联系的具体机制尚不清楚。D-二聚体可能反映了凝血和纤溶途径的损伤,从而导致早期血肿的扩大。D-二聚体本身也能刺激单核细胞的合成和促炎细胞因子如 IL-6 的释放,这与水肿和血肿扩大的发生发展有关[35]。然而,在更为严重的脑损伤和脑出血的情况下, D-二聚体的激增也可能是一种急性期反应。尽管其机制尚不清楚,但 D-二聚体在预测 ICH 的不良预后方面仍具有较好的能力[32] [33] [34] [35]。

我们发现期间 $SpO_2 \leq 94.5\%$ 的患者接受重症治疗的可能性显著升高(调整后 OR = 7.37, 95% CI = 2.74~20.66)。值得注意的是,住院期间最小 SpO_2 的临床应用暂不清楚。在我们的 234 例患者队列中, 227 人(97.0%)在入院后的前 24 小时内通过鼻导管或呼吸面罩以 2~6 L/min 的流速接受标准氧气,其中 5 人接受了 30~50 L/min 气体流量的 HFNC。近年来, SpO_2 作为急性疾病的预测指标格外引人注目。英国胸科学会发布了氧气使用指南,并建议无 2 型呼吸衰竭的急性患者的 SpO_2 目标为 94%至 98% [36]。另一项回顾性研究重申了同样的 SpO_2 目标范围[37]。在 2018 年, AHA/ASA 推荐缺血性卒中患者维持动脉氧血红蛋白饱和度 > 94%, 无上限要求[38]。我们的 SpO_2 截断值似乎与之前研究的数据基本一致。然而,我们对 SpO_2 的结果仅仅提供了对未来风险的评估。对于那些最低 $SpO_2 < 94.5\%$ 的患者,外科医生应该计划和分配必要的资源监测,及时调整治疗方案,而不是盲目以增加 SpO_2 为目标,特别是对于 2 型呼吸衰竭患者,延迟呼吸支持等重症治疗可能与更高的死亡率相关,因为在标准氧气或 HFNC 模式下掩盖了呼吸窘迫的迹象[11] [12]。

据我们所知,本研究是第一个预测颅脑出血患者需要接受重症治疗的预后模型。我们的预后模型包含了多方面的预测因子,以全面评估颅脑出血患者的神经、呼吸和炎症/免疫状况。列线图模型和评分模型都具有良好的鉴别能力和校准性能。但是,我们的研究存在一定的局限性。首先,我们的模型是基于

一个回顾性观察队列的, 很难从未测量的变量中完全排除潜在的混杂因素。第二, 由于部分数据缺失, 存在潜在的偏差。

5. 结论

新训练的列线图模型和推导出的评分模型可能可用于预测自发性脑出血患者接受重症治疗的发生情况, 并有助于医生提前分配医疗资源。

参考文献

- [1] Sheth, K.N. (2022) Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 1589-1596. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2201449>
- [2] Tsao, C.W., et al. (2023) Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **147**, e93-e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- [3] Li, Q., Deng, L. and Tang, Z.P. (2024) Delayed Hematoma Growth in a Patient with Thrombocytopenia. *Brain Hemorrhages*. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2024.01.002>
- [4] Zhang, F., et al. (2023) Value of Image Biomarkers Based on Dual-Energy Computed Tomography Angiography Material Separation Technique in Predicting Early Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.12.130>
- [5] Belal, E.S., et al. (2020) Detection of Airway Protective Level of the Cough Reflex in Acute Stroke Patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, **56**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-0157-9>
- [6] Chao, W., et al. (2023) Effect of Capsaicin Atomization on Cough and Swallowing Function in Patients with Hemorrhagic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, **66**, 503-512. https://doi.org/10.1044/2022_JSLHR-22-00296
- [7] Nakamori, M., et al. (2020) Simplified Cough Test Can Predict the Risk for Pneumonia in Patients with Acute Stroke. *PLOS ONE*, **15**, e0239590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239590>
- [8] Bucher, J. and Koyfman, A. (2015) Intubation of the Neurologically Injured Patient. *Journal of Emergency Medicine*, **49**, 920-927. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.078>
- [9] Kolb, G. and Bröker, M. (2009) State of the Art in Aspiration Assessment and the Idea of a New Non Invasive Predictive Test for the Risk of Aspiration in Stroke. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **13**, 429-433. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0079-9>
- [10] Yan, J., et al. (2022) ICH-LR2S2: A New Risk Score for Predicting Stroke-Associated Pneumonia from Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 193. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03389-5>
- [11] Frat, J.P., et al. (2018) Predictors of Intubation in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated with a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Critical Care Medicine*, **46**, 208-215. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002818>
- [12] Miraflor, E., et al. (2011) Timing Is Everything: Delayed Intubation Is Associated with Increased Mortality in Initially Stable Trauma Patients. *Journal of Surgical Research*, **170**, 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.03.044>
- [13] Greenberg, S.M., et al. (2022) 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **53**, e282-e361. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
- [14] Kothari, R.U., et al. (1996) The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke*, **27**, 1304-1305. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1304>
- [15] Ferro, D., et al. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cerebral Edema and Clinical Worsening Early after Reperfusion Therapy in Stroke. *Stroke*, **52**, 859-867. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032130>
- [16] Gong, P., et al. (2021) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte to Monocyte Ratio with Post-Thrombolysis Early Neurological Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02090-6>
- [17] Li, W., et al. (2021) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 686983. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686983>
- [18] Wang, Q., et al. (2021) Risk Factors for Acute Stroke-Associated Pneumonia and Prediction of Neutrophil-to-Lym-

- phocyte Ratios. *The American Journal of Emergency Medicine*, **41**, 55-59. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.036>
- [19] Wang, R.H., *et al.* (2023) The Clinical Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) and Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Predicting the Occurrence and Severity of Pneumonia in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1115031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1115031>
- [20] Krishnamoorthy, V., *et al.* (2018) Association of Early Myocardial Workload and Mortality Following Severe Traumatic Brain Injury. *Critical Care Medicine*, **46**, 965-971. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003052>
- [21] Lin, K.B., *et al.* (2022) Systemic Immune Inflammation Index and System Inflammation Response Index Are Potential Biomarkers of Atrial Fibrillation among the Patients Presenting with Ischemic Stroke. *European Journal of Medical Research*, **27**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00733-9>
- [22] Luo, F., *et al.* (2022) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgical Review*, **45**, 1607-1615. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01681-4>
- [23] Austin, P.C., *et al.* (2021) Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation. *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 1322-1331. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.010>
- [24] Leira, R., *et al.* (2004) Early Neurologic Deterioration in Intracerebral Hemorrhage: Predictors and Associated Factors. *Neurology*, **63**, 461-467. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133204.81153.AC>
- [25] Bushnell, C.D., *et al.* (1999) Survival and Outcome after Endotracheal Intubation for Acute Stroke. *Neurology*, **52**, 1374-1381. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1374>
- [26] Lioutas, V.A., *et al.* (2018) Endotracheal Intubation and In-Hospital Mortality after Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*, **45**, 270-278. <https://doi.org/10.1159/000489273>
- [27] Mracsko, E. and Veltkamp, R. (2014) Neuroinflammation after Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, Article 388. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00388>
- [28] Mracsko, E., *et al.* (2014) Leukocyte Invasion of the Brain after Experimental Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Stroke*, **45**, 2107-2114. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005801>
- [29] Wang, J. and Tsirka, S.E. (2005) Neuroprotection by Inhibition of Matrix Metalloproteinases in a Mouse Model of Intracerebral Haemorrhage. *Brain*, **128**, 1622-1633. <https://doi.org/10.1093/brain/awh489>
- [30] Nguyen, H.X., O'Barr, T.J. and Anderson, A.J. (2007) Polymorphonuclear Leukocytes Promote Neurotoxicity through Release of Matrix Metalloproteinases, Reactive Oxygen Species, and TNF- α . *Journal of Neurochemistry*, **102**, 900-912. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04643.x>
- [31] Prass, K., *et al.* (2003) Stroke-Induced Immunodeficiency Promotes Spontaneous Bacterial Infections and Is Mediated by Sympathetic Activation Reversal by Poststroke T Helper Cell Type 1-Like Immunostimulation. *Journal of Experimental Medicine*, **198**, 725-736. <https://doi.org/10.1084/jem.20021098>
- [32] Delgado, P., *et al.* (2006) Plasma D-Dimer Predicts Poor Outcome after Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **67**, 94-98. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223349.97278.e0>
- [33] Specogna, A.V., *et al.* (2014) Factors Associated with Early Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e96743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096743>
- [34] Zhou, Q., *et al.* (2021) Plasma D-Dimer Predicts Poor Outcome and Mortality after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Brain and Behavior*, **11**, 462-468. <https://doi.org/10.1002/brb3.1946>
- [35] Silva, Y., *et al.* (2005) Molecular Signatures of Vascular Injury Are Associated with Early Growth of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **36**, 86-91. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149615.51204.0b>
- [36] O'Driscoll, B.R., Howard, L.S., Earis, J. and Mak, V. (2017) BTS Guideline for Oxygen Use in Adults in Healthcare and Emergency Settings. *Thorax*, **72**, ii1-ii90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209729>
- [37] Van Den Boom, W., *et al.* (2020) The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data from Large ICU Databases. *Chest*, **157**, 566-573. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.015>
- [38] Powers, W.J., *et al.* (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **49**, e46-e110.