

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.03.003

·专题·

缺血性脑卒中复发预测模型的构建

安雅臣, 王玉浔, 张江, 赵晓晶, 高素玲, 王艳, 刘国荣

[摘要] 目的 应用Cox比例风险回归模型构建缺血性脑卒中复发的预测模型。方法 调查2008年1月1日~2009年12月31日确诊的连续性初发缺血性脑卒中患者资料,并随访患者的复发情况,于2010年6月30日完成随访工作。应用Kaplan-Meier法进行复发率分析,应用Cox比例风险回归模型对影响患者复发的危险因素进行单因素和多因素分析,建立复发模型及个体预后指数。结果 随访结束共有79例患者复发。年龄(X_1)、高血压史(X_2)、家族卒中史(X_3)、总胆固醇(X_4)、病情进展(X_5)、Essen卒中风险量表(ESRS)评分(X_6)是影响患者复发的独立危险因素。据此建立的复发模型的个体预后指数(PI)为: $PI=0.025X_1+0.681X_2+0.973X_3+0.395X_4+0.636X_5+0.283X_6$ 。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析,得到以2.289为截断点,此时模型的灵敏度为0.731,特异度为0.795。结论 应用Cox比例风险回归模型成功建立复发模型及个体预后指数方程。

[关键词] 缺血性脑卒中; 复发; Cox回归模型; 预后指数

Establishment of Prediction Model for Ischemic Stroke Recurrence AN Ya-chen, WANG Yu-xun, ZHANG Jiang, et al. Department of Neurology, Hospital Affiliated to Hebei United University, Tangshan 063000, Hebei, China

Abstract: Objective To establish the prediction model for ischemic stroke recurrence. **Methods** Consecutive patients with ischemic stroke from January 1st, 2008 to December 31st, 2009 were followed up until June 30th, 2010. The rate of recurrence were described with Kaplan-Meier curve, and the factors associated with recurrence were analyzed with monovariant and multivariate Cox's proportional hazard regression. **Results** There were 79 cases relapsed during the follow-up. The independent risk factors associated with recurrence were age(X_1), history of hypertension (X_2), family stroke history (X_3), total cholesterol (X_4), disease progression (X_5), total scores of Essen stroke risk score (X_6). The personal prognosis index (PI) for predicting recurrence was as: $PI=0.025X_1+0.681X_2+0.973X_3+0.395X_4+0.636X_5+0.283X_6$. As the receiver operating characteristic (ROC) curve showed, when the cut-off point of PI was 2.289, the sensitivity of the model was 0.731 and specificity was 0.795. **Conclusion** The model for predicting recurrence of ischemic stroke was established.

Key words: ischemic stroke; recurrence; Cox's regression model; prognosis index

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)03-0210-04

[本文著录格式] 安雅臣, 王玉浔, 张江, 等. 缺血性脑卒中复发预测模型的构建[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(3): 210-213.

随着脑梗死的治愈存活率明显提高,复发性脑梗死病例也相应增多。了解脑梗死的复发危险因素有助于识别高复发风险患者,提高患者和医生的风险意识,对脑梗死的防治具有重要意义^[1]。国内已有这方面的研究,但其样本量偏小,且有的研究并未区分出血性脑卒中和缺血性脑卒中。本研究对408例初发缺血性脑卒中患者进行随访,构建复发预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续性观察2008年1月1日~2009年12月31日在河北联合大学附属医院神经内科二病区确诊的初发缺血性脑卒中患者。全部病例均为发病72 h内入院,符

合1995年全国第四届脑血管病学术会议制订的各类脑血管病诊断标准,且经头颅CT或MRI证实有梗死灶者。排除标准:①伴恶性肿瘤、血液病、胶原病等;②短暂性脑缺血发作、出血性脑卒中、混合性脑卒中和瘤卒中者;③严重的心、肝、肺、肾脏系统疾病。回顾性基线调查的时间范围为2010年1月1日~2010年6月30日(因为本研究采用回顾性队列研究,所以回顾性基线调查时间范围包括了随访的时间)。

1.2 研究设计

1.2.1 调查表设计 设计统一调查表^[2],经过预调查及反复修订后由经过培训的神经内科医生正式调查。主要内容包括:①个人特征:性别、年龄、身高、体重、

基金项目:河北联合大学博硕科研基金(No.BS05006)。

作者单位:河北联合大学附属医院神经内科,河北唐山市 063000。作者简介:安雅臣(1977-),男,河北唐山人,硕士,主治医师,主要研究方向:神经内科。通讯作者:王玉浔。

婚姻状况、文化程度、职业；②临床特征：入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、出院改良的 Rankin 量表(MRS)评分及 Essen 卒中风险量表(ESRS)评分；③既往史：高血压、糖尿病、心脏病、短暂性脑缺血发作、周围动脉疾病等；④家族史、吸烟史、饮酒史；⑤实验室数据、影像学资料及住院诊治情况。血压记录入院 6 h 内首次测量值，实验室检查记录入院 72 h 内首次结果。

研究因素及赋值见表 1。

表 1 各因素赋值

变量	赋值
性别	0=女,1=男
年龄	连续变量
高血压史	0=无,1=有
糖尿病史	0=无,1=有
心脏病史	0=无,1=有
TIA 史	0=无,1=有
家族卒中史	0=无,1=有
吸烟	0=否,1=是
饮酒	0=否,1=是
收缩压	连续变量
舒张压	连续变量
脉压	连续变量
脉压指数	连续变量
总胆固醇	0= ≤ 5.72 mmol/L, 1= > 5.72 mmol/L
低密度脂蛋白	0= ≤ 3.64 mmol/L, 1= > 3.64 mmol/L
甘油三酯	连续变量
高密度脂蛋白	连续变量
载脂蛋白 A	连续变量
载脂蛋白 B	连续变量
载脂蛋白 A/B	连续变量
脂蛋白小 α	连续变量
尿酸	连续变量
纤维蛋白原	连续变量
TOAST 分型	1=小动脉闭塞型, 2=大动脉粥样硬化型, 3=心源性栓塞型, 4=其他原因或病因不明型
并发症	0=无,1=有
病情进展	0=无,1=有
ESRS 评分	连续变量

1.2.2 随访 缺血性脑卒中复发标准^[3]：首次缺血性卒中后，再次出现新的中枢神经系统损害的定位体征或

原有症状加重，颅脑 CT 或 MRI 证实有新的一致性病灶或原有病灶扩大出现新的神经系统症状和体征，排除进展性卒中和出血性卒中者定义为缺血性卒中复发。以患者发病时间为起点，至患者复发、失访为终点，随访工作于 2010 年 6 月 30 日终止。若患者复发，应了解其具体的时间及原因。根据研究目的，结局事件定义为缺血性脑卒中复发。随访表单独设计，采取电话随访和信访形式。随访内容包括基本体格检查项目及出院后治疗情况(包括药物应用、血压、血糖、血脂控制情况等)。

1.3 统计学分析

采用 EpiData 3.1 建立数据库，由 2 名经过培训的人员进行双录入，设置数据的合理区间，减少数据录入误差，并对两个数据库进行有效性核查。核对无误后转入 SPSS 13.0 统计软件。应用 Kaplan-Meier 法进行复发率分析，通过 Cox 比例风险回归模型进行单因素分析和多元逐步回归分析，建立预后指数方程。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本资料

共收集 2008 年 1 月 1 日~2009 年 12 月 31 日符合标准病例 516 例，其中资料不全者 86 例，住院期间死亡 22 例(因初发缺血性脑卒中或其他原因死亡，故未纳入研究)，最终 408 例纳入研究。一般情况见表 2。

2.2 随访情况

截至随访终止，随访时间 1~30 个月，中位数 14 个月。失访 26 例，失访率 5.4%。对随访组和失访组基本特征进行均衡性检验，无显著性差异($P>0.05$)。见表 3。

2.3 复发情况

截至随访终止，共有 79 例复发，因复发死亡 16 例(20.3%)。复发时间 1~25 个月，中位数 9.5 个月。患者 1 年复发率为 13.4%，2 年复发率为 29.6%。Kaplan-Meier 分析曲线见图 1。

2.4 回归分析

将单因素分析有意义的变量(年龄、婚姻状况、高血压病史、糖尿病史、心脏病史、收缩压、脉压、脉压指数、总胆固醇、低密度脂蛋白、病情进展、ESRS 评分)作为自变量，以患者是否复发为因变量，采用 Cox 比例风险回归模型分析中的 Forward/LR 法进行多因素回归，最后进入主效应方程的因素为：年龄、高血压病史、收缩压、总胆固醇和病情进展。

($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 缺血性脑卒中患者基线资料(n=408)

特征	数值
性别 ^a	
男	242(59.3)
女	166(40.7)
年龄(岁) ^b	61(52, 72)
婚姻 ^a	
已婚	370(90.7)
离婚、丧偶或未婚	38(9.3)
教育程度 ^a	
文盲	45(11.0)
小学	104(25.5)
初中	145(35.5)
高中	86(21.1)
大专以上	28(6.9)
BMI ^a	
<24.0 kg/m ²	112(27.5)
24.0~27.9 kg/m ²	247(60.5)
≥28.0 kg/m ²	49(12.0)
吸烟 ^a	169(41.4)
饮酒 ^a	124(30.4)
高血压病史 ^a	278(68.1)
糖尿病史 ^a	86(21.1)
心脏病史 ^a	69(16.9)
发病至入院时间(h) ^a	24(6, 48)
住院时间(d) ^a	16(13, 22)
TOAST 分型 ^a	
SAO	101(24.8)
LAA	226(55.4)
CE	48(11.8)
OC/UND	33(8.1)

注：a: n(%); b: 中位数(四分位数间距)。BMI: 体质指数。TOAST 分型: SAO: 中小动脉闭塞性卒中; LAA: 大动脉粥样硬化性卒中; CE: 心源性脑栓塞。

表 3 随访组和失访组基本特征比较

特征	随访组(n=382)	失访组(n=26)	P
性别 ^a (男)	226(59.2)	16(61.5)	0.811
年龄(岁) ^b	60(52, 72)	62(53, 72)	0.601
婚姻(已婚) ^a	347(90.8)	23(88.5)	0.682
教育程度(大专以下) ^a	363(93.5)	23(88.5)	0.738
BMI(≥24.0 kg/m ²) ^a	279(73.0)	17(65.4)	0.263
吸烟 ^a	155(40.6)	14(53.8)	0.184
饮酒 ^a	113(29.6)	11(42.3)	0.172
高血压病史 ^a	258(67.5)	20(76.9)	0.320
糖尿病史 ^a	84(22.0)	2(7.7)	0.084
心脏病史 ^a	66(17.3)	3(11.5)	0.450
TOAST 分型(LAA)a	214(50.6)	12(46.2)	0.402

注：a: n(%); b: 中位数(四分位数间距)。

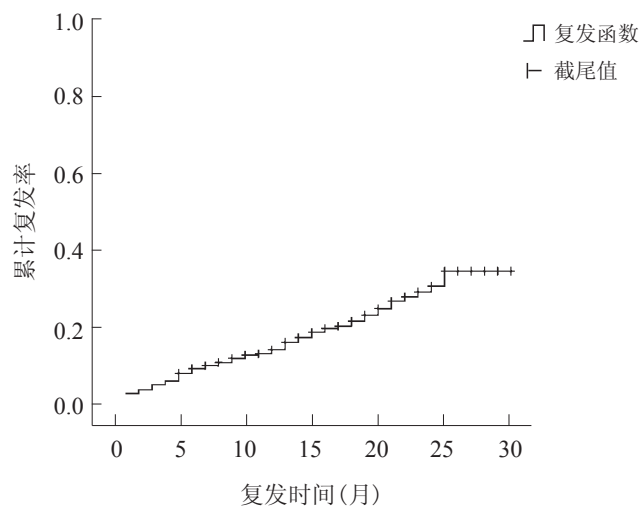


图 1 缺血性脑卒中患者复发曲线

表 4 Cox 多元逐步回归分析

变量	B	SE	P	RR	95%CI
年龄(X ₁)	0.025	0.011	0.029	1.025	1.003~1.048
高血压史(X ₂)	0.681	0.340	0.045	1.976	1.014~3.851
家族卒中史(X ₃)	0.973	0.414	0.019	2.647	1.175~5.961
总胆固醇(X ₄)	0.395	0.103	0.000	1.485	1.214~1.817
病情进展(X ₅)	0.636	0.265	0.017	1.889	1.014~3.851
ESRS 评分(X ₆)	0.283	0.116	0.015	1.327	1.057~1.666

根据多因素分析结果拟合的缺血性脑卒中患者复发预测模型为:

$$h_{(t, X)} = h_{(0, t)} \exp(0.025X_1 + 0.681X_2 + 0.973X_3 + 0.395X_4 + 0.636X_5 + 0.283X_6)$$

个体预后指数(PI)方程

$$PI = 0.025X_1 + 0.681X_2 + 0.973X_3 + 0.395X_4 + 0.636X_5 + 0.283X_6$$

2.5 受试者工作特征曲线分析

以各个体 PI 为检验变量, 实际随访结果为状态变量, 做受试者工作特征(ROC)曲线(图 2)。曲线下面积为 0.827(95%CI: 0.789~0.864), $P=0.000$ 。

经计算, 约登指数最大值为 0.526, 其对应的 PI 为 2.289, 此时模型的灵敏度为 0.731, 特异度为 0.795。PI ≥ 2.289 时, 复发可能性大; PI < 2.289 时复发可能性小。

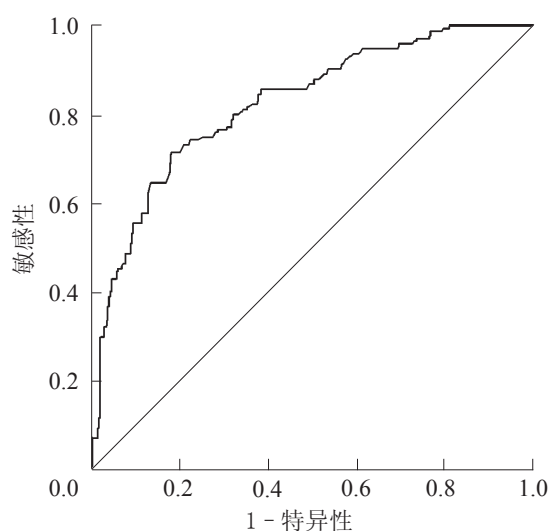


图2 缺血性脑卒中复发预测模型的ROC曲线

3 讨论

流行病学研究表明,脑梗死复发有较高的致残率,预后较差。据统计,约25%的脑血管病幸存者在2年内复发,5年内约40%患者再次复发,其中65%为缺血性脑卒中^[4]。初发脑梗死急性期具有较高的复发率。Goldstein等发现,首次脑卒中急性期是复发性脑卒中最危险的阶段,最初两周内复发率为2%~20%^[5]。

目前尚不清楚初发脑梗死的危险因素是否就是脑梗死复发的危险因素^[6]。有资料显示,脑梗死复发与短暂性脑缺血(TIA)、高脂血症、糖尿病、心肌梗死、房颤、高血压等因素密切相关^[7-8]。因此,对房颤、高血压、糖尿病等及早进行有效干预治疗有望减小脑梗死复发率和病死率。

不同类型脑梗死复发率有差异。Sacco等认为,动脉硬化性脑梗死复发率最高,腔隙性脑梗死最低,不明原因的脑梗死和心源性脑栓塞居两者之间^[9]。因此,了解脑梗死的复发危险因素有助于识别卒中高危复发风险患者,从而提高患者和医生的风险意识,对脑梗死的防治具有重要意义。

本组患者1年复发率为13.4%,2年复发率为

26.8%,与国内外研究略有差异。可能与入选病例所选区域不同、文化教育程度不同、经济收入不同、卒中预防知识普及率不同有关。

本研究通过以医院为基础的队列研究,应用单因素及多因素Cox比例风险回归模型分析缺血性脑卒中复发的危险因素,成功建立了复发模型及个体预后指数方程。初步建立的预测模型简便易行,可对缺血性脑卒中患者是否复发做出初步判断,对临床决策具有一定的指导意义。

[参考文献]

- [1] 吴静,汪培山,田桂玲,等. 脑卒中复发影响因素分析及函数预测模型[J]. 中国慢性病预防与控制, 2003, 11(1): 16-18.
- [2] 安雅臣,陈云霞,王玉洙,等. 缺血性脑卒中复发危险因素分析及预测模型的构建[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(8): 816-820.
- [3] Liu J, Zhao D, Wang W, et al. Trends regarding the incidence of recurrent stroke events in Beijing [J]. Chin J Epidemiol, 2007, 28(5): 437-440.
- [4] Brabrry JC, Fagan SC, Gray DR, et al. New perspectives on the pharmacotherapy of ischemic stroke [J]. J Am Pharm Assoc, 2004, 44(2S11): S46-S56.
- [5] Goldstein LB, Perry A. Early recurrent ischemic stroke: A case-control study [J]. Stroke, 1992, 23(7): 1010-1013.
- [6] 甄君,王俊峰,范建中,等. 综合康复干预对急性脑梗死患者功能恢复的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(9): 865-867.
- [7] 靳玮,吕佩源,董艳红,等. 初发缺血性脑卒中患者危险因素分析[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(20): 4381-4382.
- [8] 鲁远君,文治成,贺传沙. 初发与复发缺血性脑卒中患者血清甘油三酯水平对比及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2153-2154.
- [9] Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank [J]. Stroke, 1989, 20(6): 983-989.

(收稿日期:2012-12-30 修回日期:2013-03-05)