

急性脑出血术后应激性溃疡危险因素分析及列线图预测模型构建

秦寒枝 储爱琴 孙建 张振伟 王忠丽 牛朝诗

【摘要】 目的 筛查急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,并基于该危险因素构建风险预测列线图(Nomogram)模型。方法 纳入2015年1月至2020年11月中国科学技术大学附属第一医院收治的300例急性脑出血术后患者,根据是否发生应激性溃疡分为溃疡组(53例)和无溃疡组(247例),单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析筛查急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,并基于危险因素构建 Nomogram 模型,绘制该模型的受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线并行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。结果 Logistic 回归分析显示,年龄偏大($OR = 1.043, 95\%CI: 1.059 \sim 1.086; P = 0.042$)、Glasgow 昏迷量表(GCS)评分 ≤ 8 分($OR = 2.809, 95\%CI: 1.018 \sim 7.740; P = 0.044$)、出血量 ≥ 30 ml($OR = 3.830, 95\%CI: 1.342 \sim 10.933; P = 0.012$)、中性粒细胞/淋巴细胞比值增加($OR = 1.090, 95\%CI: 1.032 \sim 1.151; P = 0.002$)、术后收缩压升高($OR = 1.031, 95\%CI: 1.008 \sim 1.055; P = 0.008$)和并发颅内感染($OR = 2.809, 95\%CI: 1.006 \sim 7.847; P = 0.049$)是脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素。根据这6项危险因素建立 Nomogram 模型,ROC 曲线下面积为0.881(95%CI:0.821~0.942, $P = 0.001$),该模型预测急性脑出血术后发生应激性溃疡的最佳截断值为137;校准曲线显示预测概率与实际概率之间具有良好的一致性, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示差异无统计学意义($\chi^2 = 7.891, P = 0.445$),表明 Nomogram 模型具有良好的区分度、校准度和稳定性。结论 年龄偏大、GCS 评分 ≤ 8 分、出血量 ≥ 30 ml、中性粒细胞/淋巴细胞比值增加、术后收缩压升高和并发颅内感染的急性脑出血患者术后易发生应激性溃疡。据此构建的 Nomogram 模型可直观、简便地为急性脑出血患者提供个体化的术后应激性溃疡风险预测。

【关键词】 脑出血; 溃疡; Logistic 模型; 列线图

The analysis of risk factors for stress ulcers after the surgery of acute cerebral hemorrhage and construction of Nomogram prediction model

QIN Han-zhi¹, CHU Ai-qin¹, SUN Jian¹, ZHANG Zhen-wei¹, WANG Zhong-li², NIU Chao-shi²

¹Department of Intensive Care Unit, ²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: NIU Chao-shi (Email: niuchaoshi@163.com)

【Abstract】 Objective To analysis of risk factors for stress ulcers after the surgery of acute cerebral hemorrhage, and use these factors to construct a Nomogram model. **Methods** In this study, 300 patients with acute cerebral hemorrhage treated in The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China between January 2015 and November 2020 were recruited and divided into stress ulcers group (53 patients) and non-ulcers group (247 patients) according to whether the postoperative period was complicated by stress ulcers. Univariate and multivariate stepwise Logistic regression were used to assess the risk factors for stress ulcers after the surgery of acute cerebral hemorrhage and the Nomogram model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve of the model were plotted, and Hosmer - Lemeshow goodness of fit test was performed. **Results** Logistic regression showed that age increased ($OR = 1.043, 95\%CI: 1.059-1.086; P = 0.042$), Glasgow Coma Scale

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.05.013

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项(项目编号:2017070802D144)

作者单位:230001 合肥,中国科学技术大学附属第一医院重症医学科(秦寒枝、储爱琴、孙建、张振伟),神经外科(王忠丽、牛朝诗)

通讯作者:牛朝诗,Email:niuchaoshi@163.com

(GCS) score ≤ 8 ($OR = 2.809$, 95%CI: 1.018–7.740; $P = 0.044$), the cerebral hemorrhage volume ≥ 30 ml ($OR = 3.830$, 95%CI: 1.342–10.933; $P = 0.012$), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) increased ($OR = 1.090$, 95%CI: 1.032–1.151; $P = 0.002$), the increase of postoperative systolic blood pressure ($OR = 1.031$, 95%CI: 1.008–1.055; $P = 0.008$) and postoperative intracranial infection ($OR = 2.809$, 95%CI: 1.006–7.847; $P = 0.049$) were the risk factors for stress ulcers after the surgery of acute cerebral hemorrhage. The Nomogram model was established based on the 6 risk factors, and the area under curve (AUC) of ROC was 0.881 (95%CI: 0.821–0.942, $P = 0.001$); the best cut-off value for predicting the risk of acute postoperative cerebral hemorrhage complicated by stress ulcers was 137. The calibration curves showed good agreement between the predicted and actual probabilities, and the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed there was no statistical difference ($\chi^2 = 7.891$, $P = 0.445$), indicating that the Nomogram model has good discrimination, calibration and stability. **Conclusions** Over-age, GCS score ≤ 8 , cerebral hemorrhage volume ≥ 30 ml, NLR increase, postoperative systolic blood pressure increase and intracranial infection were the risk factors for stress ulcers after the surgery of acute cerebral hemorrhage. In conclusion, this Nomogram model is able to individually, visually and briefly predict the risk of postoperative complications of stress ulcers in patients after the surgery of acute cerebral hemorrhage.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Ulcer; Logistic models; Nomograms

This study was supported by Project for Guiding Local Science and Technology Development by the Central Government in Anhui Province (No. 2017070802D144).

Conflicts of interest: none declared

应激性溃疡(SU)系指机体在各种严重创伤、危重症或严重心理疾病等应激状态下发生的急性胃肠黏膜糜烂、溃疡等病变,严重者可并发消化道出血、甚至穿孔,导致原有疾病加重及恶化,病死率增加^[1]。急性脑出血是原发性非创伤性脑出血的一种,占脑卒中的15%~20%,死亡率高达30%^[2]。应激性溃疡致胃肠道出血是急性脑出血的并发症之一,发病率为16.0%~48.3%,死亡率高达87.9%^[3]。严重应激性溃疡出血可以导致住院时间延长和病死风险增加。因此,分析和预防急性脑出血患者胃肠道出血的危险因素可以有效降低死亡率,准确预测急性脑出血预后,为高危人群提供针对性治疗^[4]。本研究回顾分析中国科学技术大学附属第一医院收治的300例急性脑出血患者的临床资料,筛查急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素并构建风险预测列线图(Nomogram)模型,以期为临床早期预防和降低急性脑出血术后应激性溃疡风险提供依据。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)急性脑出血符合《中国脑血管病防治指南》^[5]的临床诊断标准,并经头部影像学检查证实。(2)发病 < 24 h。(3)均行血肿清除术和(或)去骨瓣减压术。(4)应激性溃疡的诊断符合呕吐物或胃管引流物为咖啡色、血性液体或隐血试验阳

性;柏油样便、黑便或便隐血试验阳性^[6]。(5)住院时间 > 48 h。

2. 排除标准 (1)硬膜外及硬膜下血肿。(2)颅内肿瘤术后继发脑出血。(3)颅内动脉瘤破裂致脑出血。(4)颅内动静脉畸形致脑出血。(5)既往有急性和慢性消化道出血病史。(6)近期行消化道手术或消化道有创性检查。(7)颅底外伤、口咽部出血、咯血等导致血液吞咽进入消化道。

3. 一般资料 选择2015年1月至2020年11月在中国科学技术大学附属第一医院神经外科行血肿清除术和(或)去骨瓣减压术的急性脑出血患者共300例,男性219例,女性81例;年龄25~82岁,平均 (60.59 ± 9.18) 岁。

二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)社会人口学资料:性别、年龄。(2)既往史:高血压、糖尿病病史。(3)昏迷程度:Glasgow昏迷量表(GCS)评分。(4)影像学检查:出血量和出血部位(包括基底节区、脑叶、脑室、小脑及其他部位)。(5)实验室检查:血常规包括白细胞计数、中性粒细胞绝对值、红细胞计数、血小板计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR),血液生化指标包括血红蛋白、白蛋白、入院时空腹血糖、血清钾。(6)术后资料:收缩压、舒张压、是否呼吸机辅助通气、是否气管切开、是否应用质子泵抑制剂,以及是否并发脑梗死、颅内感染等。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。正态性检验采用 Shapiro-Wilktest 检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。急性脑出血合并应激性溃疡危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{世}} = 0.10$),再将危险因素引入 R 软件(www.R-project.org),绘制 Nomogram 模型预测急性脑出血术后发生应激性溃疡的风险。进一步绘制该模型的受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),评价模型的区分度,曲线下面积 $\geq 90\%$ 为区分度好,70%~89%为区分度较好,50%~69%为区分度一般, $< 50\%$ 为区分度较差;绘制校准曲线,评价模型的校准度(模型预测概率与实际概率具有良好的一致性提示校准度良好);采用 Bootstrap 内部验证法(自主重复抽样 500 次)和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验进行模型的内部验证($P > 0.05$ 提示稳定性良好)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 300 例患者既往有高血压 185 例(61.67%),糖尿病 31 例(10.33%);入院时 GCS 评分 ≤ 8 分 110 例(36.67%), > 8 分 190 例(63.33%);出血量 ≥ 30 ml 者 106 例(35.33%), < 30 ml 者 194 例(64.67%);出血部位分别位于基底节区 110 例(36.67%),脑叶 44 例(14.67%),脑室 66 例(22.00%),小脑 25 例(8.33%)及其他 55 例(18.33%);白细胞计数(3.12~32.19) $\times 10^9/L$,平均(11.51 \pm 4.85) $\times 10^9/L$;中性粒细胞绝对值(1.89~31.33) $\times 10^9/L$,平均(10.41 \pm 4.46) $\times 10^9/L$;红细胞计数(1.73~5.89) $\times 10^{12}/L$,平均(3.88 \pm 0.63) $\times 10^{12}/L$;血小板计数(50~439) $\times 10^9/L$,平均为(170.63 \pm 66.97) $\times 10^9/L$;中性粒细胞/淋巴细胞比值 0.80~41.13,平均为 13.21 \pm 8.46;血小板/淋巴细胞比值 18.21~421.95,平均为 256.89 \pm 157.78;血红蛋白为 56~174 g/L,平均(114.11 \pm 19.72) g/L;空腹血糖 2.77~32.58 mmol/L,平均(8.34 \pm 3.57) mmol/L;血清钾 2.04~5.41 mmol/L,平均(3.89 \pm 0.45) mmol/L;术后收缩压 75~220 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),平均(147.53 \pm 23.35) mm Hg;舒张压 36~144 mm Hg,

平均(86.45 \pm 18.16) mm Hg;97 例(32.33%)呼吸机辅助通气;112 例(37.33%)气管切开;194 例(64.67%)应用质子泵抑制剂;64 例(21.33%)并发脑梗死;69 例(23%)并发颅内感染。据术后是否发生应激性溃疡分溃疡组(53 例)和无溃疡组(247 例),溃疡组患者年龄($P = 0.048$)、GCS 评分 ≤ 8 分比例($P = 0.000$)、出血量 ≥ 30 ml 比例($P = 0.000$)、基底节区出血比例($P = 0.039$)、术后气管切开比例($P = 0.000$)、并发脑梗死($P = 0.031$)和颅内感染($P = 0.014$)比例高于无溃疡组,而白细胞计数($P = 0.004$)、中性粒细胞绝对值($P = 0.027$)、中性粒细胞/淋巴细胞比值($P = 0.000$)、空腹血糖($P = 0.011$)、术后收缩压($P = 0.021$)低于无溃疡组,其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄($P = 0.048$)、GCS 评分 ≤ 8 分($P = 0.018$)、出血量 ≥ 30 ml($P = 0.014$)、白细胞计数($P = 0.007$)、中性粒细胞/淋巴细胞比值($P = 0.000$)、空腹血糖($P = 0.024$)、术后收缩压($P = 0.024$)、气管切开($P = 0.004$)、并发脑梗死($P = 0.024$)和颅内感染($P = 0.014$)是急性脑出血术后发生应激性溃疡的影响因素(表 2,3)。将上述变量纳入多因素 Logistic 回归方程,似然比 χ^2 检验提示回归模型有统计学意义($\chi^2 = 102.811, P = 0.000$),结果显示,年龄偏大($OR = 1.043, 95\%CI: 1.059 \sim 1.086; P = 0.042$)、GCS 评分 ≤ 8 分($OR = 2.809, 95\%CI: 1.018 \sim 7.740; P = 0.044$)、出血量 ≥ 30 ml($OR = 3.830, 95\%CI: 1.342 \sim 10.993; P = 0.012$)、中性粒细胞/淋巴细胞比值增加($OR = 1.090, 95\%CI: 1.032 \sim 1.151; P = 0.002$)、术后收缩压升高($OR = 1.031, 95\%CI: 1.008 \sim 1.055; P = 0.008$)、术后并发颅内感染($OR = 2.809, 95\%CI: 1.006 \sim 7.847; P = 0.049$)是脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素(表 4)。

根据 Logistic 回归分析结果,以年龄、GCS 评分 ≤ 8 分、出血量 ≥ 30 ml、中性粒细胞/淋巴细胞比值、术后收缩压、并发颅内感染作为预测因素,以应激性溃疡为临床结局,构建急性脑出血术后应激性溃疡 Nomogram 模型(图 1),每项因素的数值或者分类特征对应至标尺为每项因素的分值,各项分值之和为总分值,总分值对应的预测值即为急性脑出血术后发生应激性溃疡的风险。例如,1 例急性脑出血术后患者,年龄 64 岁、GCS 评分为 7 分、出血量为 40 ml、中性粒细胞/淋巴细胞比值为 24.53、术后收缩压 154 mm Hg、并发颅内感染,其所对应的总分值为

表1 溃疡组与无溃疡组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between ulcer group and non-ulcer group

观察指标	无溃疡组 (n=247)	溃疡组 (n=53)	统计量值	P值	观察指标	无溃疡组 (n=247)	溃疡组 (n=53)	统计量值	P值
性别[例(%)]			2.160	0.142	中性粒细胞绝对值($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	12.19 ± 5.58	10.11 ± 4.17	2.227	0.027
男性	176(71.26)	43(81.13)			红细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/L$)	3.99 ± 0.51	3.87 ± 0.64	0.501	0.618
女性	71(28.74)	10(18.87)			血小板计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	168.38 ± 82.29	171.02 ± 64.25	0.185	0.854
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.76 ± 14.56	58.81 ± 12.43	1.992	0.048	NLR($\bar{x} \pm s$)	19.52 ± 7.13	10.92 ± 4.02	5.123	0.000
高血压病史[例(%)]	151(61.13)	34(64.15)	0.168	0.682	PLR($\bar{x} \pm s$)	266.73 ± 145.59	241.38 ± 173.77	0.578	0.564
糖尿病病史[例(%)]	26(10.52)	5(9.43)	0.056	0.813	血红蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	119.73 ± 17.38	113.28 ± 19.49	1.553	0.116
GCS评分[例(%)]			20.941	0.000	白蛋白($\bar{x} \pm s, g/L$)	36.01 ± 4.99	35.76 ± 5.86	0.236	0.814
≤8分	76(30.76)	34(64.15)			空腹血糖($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	9.98 ± 4.41	8.06 ± 3.07	2.576	0.011
>8分	171(69.23)	19(35.84)			血清钾($\bar{x} \pm s, mmol/L$)	3.89 ± 0.61	3.88 ± 0.41	0.004	0.997
出血量[例(%)]			15.108	0.000	术后收缩压($\bar{x} \pm s, mm Hg$)	153.23 ± 17.38	141.86 ± 23.81	2.327	0.021
≥30 ml	75(30.36)	31(58.49)			术后舒张压($\bar{x} \pm s, mm Hg$)	89.77 ± 18.39	85.85 ± 18.05	1.019	0.309
<30 ml	172(69.64)	22(41.51)			呼吸机辅助通气[例(%)]	76(30.76)	21(39.62)	1.563	0.211
出血部位[例(%)]			4.255	0.039	气管切开[例(%)]	75(30.36)	37(69.81)	29.023	0.000
基底节区	84(34.01)	26(49.06)			应用质子泵抑制剂[例(%)]	156(63.15)	38(71.69)	1.393	0.238
非基底节区	163(65.99)	27(50.94)			并发脑梗死[例(%)]	47(19.02)	17(32.07)	4.432	0.031
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)	13.01 ± 6.35	10.08 ± 4.41	2.901	0.004	并发颅内感染[例(%)]	50(20.24)	19(35.84)	6.001	0.014

χ^2 test for comparison of sex, history of hypertension and diabetes, GCS, amount of bleeding, bleeding site, postoperative ventilator, postoperative tracheotomy, proton pump inhibitor, postoperative cerebral infarction and postoperative intracranial infection, and two-independent-sample *t* test for comparison of others. 性别、高血压病史、糖尿病病史、GCS评分、出血量、出血部位、术后呼吸机辅助通气、气管切开、应用质子泵抑制剂、并发脑梗死和颅内感染的比较行 χ^2 检验,其余各项的比较行两独立样本的*t*检验。GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow昏迷量表;NLR, neutrophil to lymphocyte ratio,中性粒细胞/淋巴细胞比值;PLR, platelet to lymphocyte ratio,血小板/淋巴细胞比值

45 + 20 + 27.5 + 42.5 + 57.5 + 20 = 212.5分, Nomogram模型预测值为82.5%。

进一步绘制ROC曲线,曲线下面积为0.881(95%CI:0.821~0.942, $P=0.001$),提示该Nomogram模型的区分度较好(图2);当Youden指数为0.615时,所对应的灵敏度为91.28%、特异度为70.25%,截断值为137。绘制校准曲线,经Nomogram模型获得的预测急性脑出血术后发生应激性溃疡的概率与实际概率之间具有良好的一致性(图3),且经Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示差异无统计学意义($\chi^2=7.891, P=0.445$),表明该模型的校准度和稳定性良好。

讨 论

应激性上消化道或胃肠道出血的发生率为16%~48.3%^[4-5,7-8],本研究急性脑出血术后应激性溃疡发生率为17.67%(53/300),与既往文献报道基本一致。

本研究Logistic回归分析显示,患者年龄偏大是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素;进一

步构建Nomogram模型,发现年龄每增加10岁,其权重分值增加7.5分,提示年龄增加可以作为急性脑出血术后发生应激性溃疡的预测因素。Fu^[9]认为,高龄是急性脑卒中患者胃肠道出血的危险因素($OR=0.850, 95\%CI:1.007\sim1.054; P=0.014$), Yang等^[7]也得出相似结论。因此提示临床医师应警惕高龄脑出血患者术后发生应激性溃疡。

本研究结果显示,GCS评分≤8分是急性脑出血术后应激性溃疡的危险因素,且在Nomogram模型中其对应激性溃疡风险影响的权重分值增加20分,与既往研究结果相一致^[7,10]。研究显示,急性缺血性卒中昏迷患者应激性溃疡发生率是未昏迷患者的3.27倍,提示GCS评分低是急性缺血性卒中患者胃肠道出血的危险因素^[9,11]。其可能的发生机制为,GCS评分越低、脑组织损伤越严重,处于应激状态下的迷走神经张力和胃酸分泌增加,导致应激性溃疡风险增加。

本研究结果显示,出血量≥30 ml是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,并且在Nomogram模型中其对应激性溃疡风险影响的权重分值增加

表 2 急性脑出血术后发生应激性溃疡影响因素的变量赋值表

Table 2. Variable assignment of influencing factors of stress ulcer after the surgery of acute cerebral hemorrhage

变量	赋值	
	0	1
性别	女性	男性
高血压病史	无	有
糖尿病病史	无	有
GCS 评分	> 8 分	≤ 8 分
出血量	< 30 ml	≥ 30 ml
出血部位	非基底节区	基底节区
呼吸机辅助通气	否	是
气管切开	否	是
应用质子泵抑制剂	否	是
并发脑梗死	否	是
并发颅内感染	否	是

GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表

表 4 急性脑出血术后发生应激性溃疡影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of influencing factors of stress ulcer after the surgery of acute cerebral hemorrhage

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
年龄	0.042	0.021	4.116	0.042	1.043	1.059 ~ 1.086
GCS 评分 ≤ 8 分	1.033	0.517	3.984	0.044	2.809	1.018 ~ 7.740
出血量 ≥ 30 ml	1.343	0.535	6.298	0.012	3.830	1.342 ~ 10.933
NLR	0.086	0.028	9.565	0.002	1.090	1.032 ~ 1.151
术后收缩压	0.031	0.012	7.117	0.008	1.031	1.008 ~ 1.055
并发颅内感染	1.033	0.524	3.883	0.049	2.809	1.006 ~ 7.847
常数项	-11.264	2.380	22.393	0.000		

GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio, 中性粒细胞/淋巴细胞比值

27.5 分。任守英等^[11]认为,出血量(*OR* = 1.957, 95%CI: 1.331 ~ 2.877; *P* < 0.001)和出血部位(*OR* = 3.150, 95%CI: 1.702 ~ 5.829; *P* = 0.001)均为脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素。Yang 等^[7]指出,自发性脑出血患者颅内出血量是胃肠道出血的预测因素。赵晓红等^[8]纳入 120 例脑出血患者,20 例并发消化道出血,其中 17 例出血量 > 30 ml, 10 例出血量 > 50 ml。本研究溃疡组与无溃疡组患者出血部位存在差异,但进一步 Logistic 回归分析并未发现出血部位是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,尚待扩大样本量进一步研究。

研究显示,外周血白细胞计数与急性脑出血后

表 3 急性脑出血术后发生应激性溃疡影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of stress ulcer after the surgery of acute cerebral hemorrhage

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
男性	0.366	0.499	0.540	0.463	1.442	0.543 ~ 3.832
年龄	0.032	0.017	3.828	0.048	1.033	1.000 ~ 1.067
高血压病史	0.285	0.475	0.360	0.548	1.331	0.524 ~ 3.376
糖尿病病史	-0.621	0.774	0.643	0.423	0.538	0.118 ~ 2.451
GCS 评分 ≤ 8 分	1.035	0.438	5.591	0.018	2.815	1.194 ~ 6.637
出血量 ≥ 30 ml	1.131	0.459	6.079	0.014	3.100	1.261 ~ 7.620
基底节区出血	-0.155	0.117	1.758	0.185	0.856	0.681 ~ 1.077
白细胞计数	0.109	0.041	7.157	0.007	1.116	1.030 ~ 1.209
中性粒细胞绝对值	-0.054	0.083	0.423	0.516	0.947	0.805 ~ 1.115
红细胞计数	0.172	0.342	0.252	0.615	1.188	0.607 ~ 2.323
血小板计数	-0.001	0.003	0.034	0.853	0.999	0.993 ~ 1.006
NLR	0.111	0.026	17.832	0.000	1.117	1.061 ~ 1.176
PLR	0.001	0.001	0.306	0.580	1.000	0.999 ~ 1.001
血红蛋白	0.018	0.011	2.461	0.117	1.018	0.996 ~ 1.041
白蛋白	0.001	0.001	0.053	0.818	1.001	0.998 ~ 1.002
空腹血糖	0.124	0.055	5.109	0.024	1.132	1.017 ~ 1.261
血清钾	0.002	0.475	0.001	0.997	1.002	0.395 ~ 2.540
术后收缩压	0.020	0.009	5.101	0.024	1.020	1.003 ~ 1.038
术后舒张压	0.012	0.012	1.046	0.306	1.012	0.989 ~ 1.036
呼吸机辅助通气	0.831	0.571	2.116	0.146	2.296	0.749 ~ 7.036
气管切开	1.024	0.453	5.110	0.004	2.785	1.146 ~ 6.770
应用质子泵抑制剂	-0.259	0.484	0.285	0.593	0.772	0.299 ~ 1.994
并发脑梗死	0.990	0.437	5.118	0.024	2.690	1.141 ~ 6.342
并发颅内感染	0.716	0.432	2.738	0.014	1.243	1.007 ~ 1.535

GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio, 中性粒细胞/淋巴细胞比值; PLR, platelet to lymphocyte ratio, 血小板/淋巴细胞比值

炎症反应和预后相关,白细胞在脑出血后炎症反应引起的继发性脑损伤中发挥重要作用,并与早期神经功能缺损相关^[12-13]。Zou 等^[4]发现,急性脑出血患者中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值升高与胃肠道出血呈正相关(均 *P* < 0.05),与脑出血患者总体生存率和预后呈负相关(*P* = 0.013, 0.008)。田欣逸等^[14]的研究显示,与无应激性溃疡相比,应激性溃疡患者血清 C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平均较高且二者呈正相关(*r* = 0.485, *P* < 0.05)。范路梅等^[15]认为,重症脑出血合并应激性溃疡患者血清热休克蛋白 70 和 90(HSP70 和 HSP90)水平明显升高,可以作为重症脑出血发生

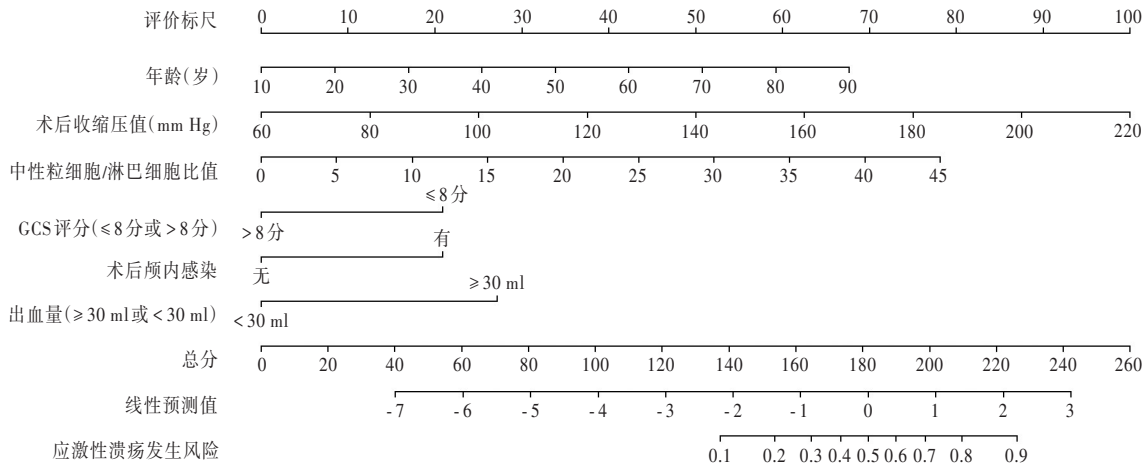


图1 急性脑出血术后发生应激性溃疡的Nomogram模型

Figure 1 Nomogram model of stress ulcer after the surgery of acute cerebral hemorrhage.

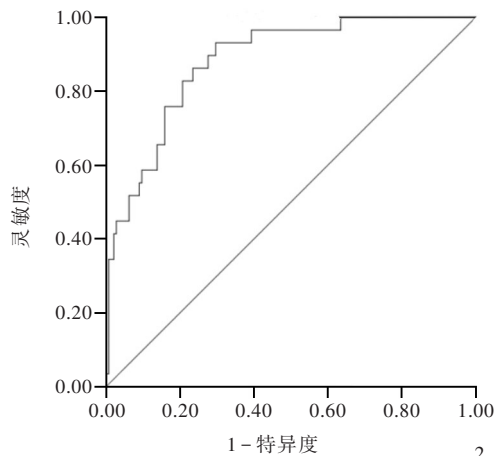


图2 Nomogram模型的ROC曲线显示,曲线下面积为0.881(95%CI:0.821~0.942, P=0.001)

Figure 2 ROC curve of the Nomogram model showed AUC was 0.881 (95%CI: 0.821-0.942, P = 0.001).

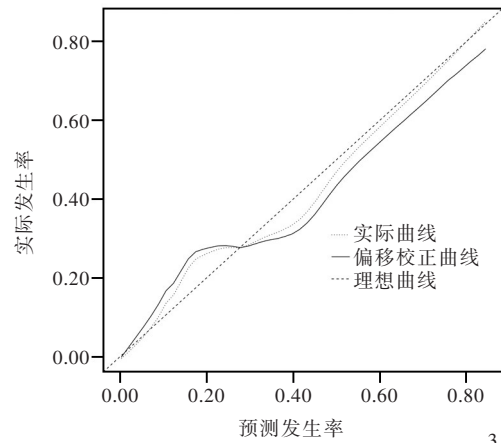


图3 Nomogram模型的校准曲线显示,模型曲线与理想曲线的趋势较为一致,提示该模型的预测效能较好

Figure 3 The calibration curve of Nomogram model showed the trend of model curve was consistent with that of ideal curve, suggesting that the Nomogram model had good prediction efficiency.

应激性溃疡的重要预测指标。本研究结果显示,中性粒细胞/淋巴细胞比值增加是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,但血小板/淋巴细胞比值并非其危险因素;进一步行Nomogram模型分析,中性粒细胞/淋巴细胞比值每增加5,其权重分值增加7.5分。但本研究未纳入CRP、IL-6、HSP等影响因素,后续尚待纳入这些炎症反应标志物以探究炎症反应与脑出血术后应激性溃疡的关联性。

本研究结果显示,急性脑出血术后发生应激性溃疡患者收缩压高于未发生应激性溃疡者,术后收缩压升高是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素,与薛翔等^[6]的研究结果相一致;进一步行

Nomogram模型分析,术后收缩压每增加20 mm Hg,其权重分值增加12.5分。Ali等^[16]认为,颅内压升高是动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后并发应激性胃肠道出血的危险因素(OR = 2.270, 95%CI: 1.030 ~ 4.970; P = 0.041)。脑出血时血压升高是颅内压升高情况下保持正常脑血流量的脑血流自动调节机制,血压越高且持续时间越长,再出血风险越大,脑水肿越严重,对下丘脑和脑干的刺激越显著,促使自主神经功能紊乱、肾上腺素分泌增加,胃酸分泌增多,导致应激性溃疡^[17]。然而,降压时机和降压范围尚待进一步探讨。

Yang等^[7]发现,脑出血患者发生脓毒症的概率

为 61.4%，尤其是重症脑出血患者往往并发呼吸道和泌尿系统感染，进而导致败血症。脓毒症可以引发大量炎性因子释放，加剧脑组织损伤导致的胃肠道运动障碍和黏膜缺血，促使应激性溃疡的发生。Fu^[9]根据临床症状如发热、寒战、咳嗽、咳痰、尿频、尿急、尿痛、皮肤化脓等确定感染，以及实验室和影像学检查证实诊断，发现感染是急性缺血性卒中患者发生胃肠道出血的危险因素($OR = 4.693, 95\%CI: 2.837 \sim 7.765; P < 0.001$)，且为发病 1 年内病死的高危因素。本研究结果显示，术后并发颅内感染是急性脑出血患者发生应激性溃疡的危险因素，且在 Nomogram 模型中其对应激性溃疡风险影响的权重分值增加 20 分。

综上所述，年龄偏大、GCS 评分 ≤ 8 分、出血量 ≥ 30 ml、中性粒细胞/淋巴细胞比值增加、术后收缩压升高和并发颅内感染是急性脑出血术后发生应激性溃疡的危险因素，并据此构建 Nomogram 模型，具有较高的临床应用价值、校准度和稳定性；根据 ROC 曲线得出最佳截断值为 137。通过 Nomogram 模型对每例患者进行风险预测，而非笼统地进行风险分组，所需数据简便易得，无需进行复杂的计算转换，同时也具有较高的准确性，临床医师可针对性采取相关措施，以降低急性脑出血术后应激性溃疡的发生率。但是由于本研究为回顾性研究，且纳入的影响因素有限^[18-19]，可能导致结果存在一定的偏倚，未来尚待设计更合理、样本量更大的前瞻性随机对照临床试验加以验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bai Y, Li YQ, Ren X, Li ZS. Expert advice on prevention and treatment of stress ulcer (2018 edition)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018, 98:3392-3395.[柏愚, 李延青, 任旭, 李兆申. 应激性溃疡防治专家建议(2018年版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98:3392-3395.]
- [2] Morotti A, Goldstein JN. Diagnosis and management of acute intracerebral hemorrhage[J]. Emerg Med Clin North Am, 2016, 34:883-899.
- [3] Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis[J]. Crit Care Med, 2016, 44:1395-1405.
- [4] Zou Y, Zhang W, Huang C, Zhu Y. Clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage with gastrointestinal hemorrhage, and logistic regression analysis of risk factors[J]. Exp Ther Med, 2019, 18:1533-1538.
- [5] Rao ML. Guidelines for the prevention and treatment of cerebrovascular disease in China[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 35-37.[饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 35-37.]
- [6] Xue X, Liu HM, Shao DB, Zhang W, Ren Y, Sun ZR, Lin JF, Nie SN. Logistic regression analysis on risk factors of cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2014, 26:730-733.[薛翔, 刘红梅, 邵旦兵, 张炜, 任艺, 孙兆瑞, 林金峰, 聂时南. 脑出血并发应激性溃疡危险因素的 logistic 回归分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26:730-733.]
- [7] Yang TC, Li JG, Shi HM, Yu DM, Shan K, Li LX, Dong XY, Ren TH. Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases[J]. Am J Med Sci, 2013, 346:279-282.
- [8] Zhao XH, Jiang SJ, Hou YF. The correlation between hypertensive cerebral hemorrhage and gastrointestinal bleeding[J]. Xian Dai Yu Fang Yi Xue, 2013, 40:4294-4296.[赵晓红, 蒋绍军, 侯宇峰. 高血压性脑出血合并消化道出血的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40:4294-4296.]
- [9] Fu J. Factors affecting the occurrence of gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke patients[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98:e16312.
- [10] Wen J, Wang XX, Si JD, Ao YY, Li H, Xu H. Risk factors of stress ulcer in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. Zhongguo Ji Jiu Yi Xue, 2018, 38:160.[温杰, 王晓霞, 司金丹, 敖媛媛, 李卉, 许海. 急性脑出血患者应激性溃疡发病的危险因素分析[J]. 中国急救医学, 2018, 38:160.]
- [11] Ren SY, Zhou XP, Han XJ. Stress ulcer related factors in patients with hemorrhagic stroke[J]. Lin Chuang He Shi Yan Yi Xue Za Zhi, 2016, 15:314-316.[任守英, 周辛平, 韩西娟. 出血性卒中患者发生应激性溃疡的相关因素研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15:314-316.]
- [12] Kong Y, Le Y. Toll-like receptors in inflammation of the central nervous system[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11:1407-1414.
- [13] Abdi J, Engels F, Garssen J, Redegeld F. The role of toll-like receptor mediated signalling in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 80:225-240.
- [14] Tian XY, Tian LJ, Wang HQ, Ji Q, Zhang CL, Qian T. Serum CRP and IL-6 levels and their correlation in patients with stress ulcer[J]. Guo Ji Jian Yan Yi Xue Za Zhi, 2019, 40:2783-2785.[田欣逸, 田礼军, 王洪青, 季强, 张传玲, 钱同. 应激性溃疡患者血清 CRP、IL-6 水平及相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40:2783-2785.]
- [15] Fan LM, Wei H, Xie XH. Relationship between serum HSP70, HSP90 and stress ulcer in patients with severe cerebral hemorrhage[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2020, 18:2328-2331.[范路梅, 魏红, 谢小红. 重症脑出血病人血清 HSP70、HSP90 水平与应激性溃疡的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18:2328-2331.]
- [16] Ali D, Barra ME, Blunck J, Brophy GM, Brown CS, Caylor M, Clark SL, Hensler D, Jones M, Lamer-Rosen A, Levesque M, Mahmoud LN, Mahmoud SH, May C, Nguyen K, Panos N, Roels C, Shewmaker J, Smetana K, Traeger J, Shadler A, Cook AM. Stress-related gastrointestinal bleeding in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter retrospective observational study[J]. Neurocrit Care, 2021, 35: 39-45.
- [17] Zhou XY, Li LL, Cao KY, Zhou Y. Clinical study of acute cerebral hemorrhage complicated with stress ulcer hemorrhage[J]. Shi Yong Xin Nao Fei Xue Guan Bing Za Zhi, 2011, 19: 201-202.[周晓宇, 李立林, 曹坤跃, 周亚. 脑出血急性期合并应激性溃疡出血的临床研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19:201-202.]
- [18] Fu XX, Liu H. Analysis of the relationship between the changes of blood glucose or lactic acid levels and cerebral hemorrhage patients with stress ulceration and bleeding[J]. Zhongguo Shi

- Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2019, 22:1767-1772.[付笑雪, 刘红. 血糖及乳酸变化与脑出血并发应激性溃疡出血的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22:1767-1772.]
- [19] Carcel C, Sato S, Zheng D, Heeley E, Arima H, Yang J, Wu G, Chen G, Zhang S, Delcourt C, Lavados P, Robinson T, Lindley RI, Wang X, Chalmers J, Anderson CS; Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 2

Investigators. Prognostic significance of hyponatremia in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis of the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies [J]. Crit Care Med, 2016, 44:1388-1394.

(收稿日期:2022-05-06)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

- 树突状细胞 dendritic cells(DC)
- 数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)
- 双层磁敏感血管征
two-layered susceptibility vessel sign(TL-SVS)
- 丝裂原激活蛋白激酶
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 糖化血清白蛋白 glycated albumin(GA)
- 梯度回波序列 gradient echo sequence(GRE)
- 体重指数 body mass index(BMI)
- 突触素 synaptophysin(Syn)
- 外科重症监护病房 surgical intensive care unit(SICU)
- 细胞毒性T细胞 cytotoxic T lymphocyte(CTL)
- 显著的皮质静脉 prominent cortical veins(PCV)
- 线粒体DNA mitochondrial DNA(mtDNA)
- 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作
mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes(MELAS)
- 腺泡状软组织肉瘤 alveolar soft part sarcoma(ASPS)
- 相对达峰时间 relative time to peak(rTTP)
- 相对平均通过时间 relative mean transit time(rMTT)
- 小脑后下动脉 posterior inferior cerebellar artery(PICA)
- 小脑前下动脉 anterior inferior cerebellar artery(AICA)
- 小脑上动脉 superior cerebellar artery(SCA)
- 心源性栓塞 cardiac embolism(CE)
- 信号转导与转录激活因子3
signal transducer and activator of transcription 3(STAT3)
- 形成菊形团的胶质神经元肿瘤
rosette-forming glioneuronal tumor(RGNT)
- 胸锁乳突肌 sternocleidomastoid(SCM)
- 血管紧张素转换酶抑制剂
angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)
- 血小板/淋巴细胞比值 platelet to lymphocyte ratio(PLR)
- 血小板源性生长因子 platelet-derived growth factor(PDGF)
- 血小板源性生长因子受体- α
platelet-derived growth factor receptor- α (PDGFR- α)
- 烟雾病 moyamoya disease(MMD)
- 烟雾综合征 moyamoya syndrome(MMS)
- Polo样激酶1 Polo-like kinases 1(PLK1)
- 乙型肝炎病毒 hepatitis B virus(HBV)
- 异柠檬酸脱氢酶1 isocitrate dehydrogenase 1(IDH1)
- 吲哚菁绿荧光血管造影术
indocyanine green angiography(ICGA)
- 应激性溃疡 stress ulcer(SU)
- 猿猴空泡病毒40 simian vacuolating virus 40(SV40)
- 枕动脉 occipital artery(OA)
- 枕动脉-小脑后下动脉
occipital artery-posterior inferior cerebellar artery
(OA-PICA)
- 中位生存期 median survival time(MST)
- 中性粒细胞/淋巴细胞比值
neutrophil to lymphocyte ratio(NLR)
- 肿瘤基因组学图谱计划 The Cancer Genome Atlas(TCGA)
- 肿瘤相关巨噬细胞 tumour-associated macrophages(TAMs)
- 蛛网膜下腔出血 subarachnoid hemorrhage(SAH)
- 椎动脉 vertebral artery(VA)
- 自旋回波序列 spin echo sequence(SE)
- Kearns-Sayre综合征 Kearns-Sayre syndrome(KSS)
- 总生存期 overall survival(OS)
- 阻力指数 resistance index(RI)
- 左心室肥厚 left ventricular hypertrophy(LVH)
- 左心室后壁厚度 left ventricular posterior wall(LVPW)
- 左心室射血分数 left ventricular ejection fraction(LVEF)
- 左心室舒张末径
left ventricular enddiastolic diameter(LVED)
- 左心室重量指数 left ventricular mass index(LVMI)