

泛血管疾病研究专题

全身炎症反应指数与动脉瘤性蛛网膜下腔 出血术后症状性脑血管痉挛的关系 及 Nomogram 预测模型的建立

张 振¹, 张恒柱², 李育平², 严正村², 董 伦², 王晓东², 王杏东²

(1. 扬州大学, 江苏 扬州, 225000; 2. 扬州大学临床医学院 神经外科, 江苏 扬州, 225000)

摘要: **目的** 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)术后症状性脑血管痉挛(SCVS)的危险因素,并建立 SCVS 发生的 Nomogram 预测模型。**方法** 将手术治疗的 125 例 aSAH 患者依据是否发生 SCVS 分为 SCVS 组与非 SCVS 组。采用 Logistic 回归分析确定 SCVS 发生与全身炎症反应指数(SIRI)的关系,以及其他相关危险因素。应用 Nomogram 法对各个因素进行评分,构建预测模型。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价 SIRI 及 Nomogram 模型对 SCVS 发生的预测价值。**结果** 19 例 aSAH 患者术后并发 SCVS,发生率为 15.20% (19/125)。SCVS 组与非 SCVS 组吸烟、高血压、入院时 Hunt-Hess 分级、动脉瘤数目、合并脑室积血(IVH)、改良 Fisher 分级、甘油三酯(TG)、单核细胞计数及 SIRI 水平有显著差异($P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示,合并高血压、入院时 Hunt-Hess 分级(IV ~ V级)、合并 IVH、改良 Fisher 分级(IV ~ V级)、高 TG 水平和 SIRI 水平是 aSAH 患者发生 SCVS 的独立危险因素($P < 0.05$)。当 $TG = 2.24 \text{ mmol/L}$ 、 $SIRI = 3.63 \times 10^9/L$ 时,其约登指数最大(0.312、0.296),是预测 SCVS 发生的最佳截断值,同时其预测准确度[ROC 曲线下面积(AUC)]、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 0.743、72.70%、80.10%、77.53%、94.24% 和 0.725、70.60%、76.90%、73.49%、93.59%。ROC 分析结果显示,结合 SIRI 和其他标准变量的模型(AUC = 0.896, 95% CI 为 0.803 ~ 0.929, $P < 0.001$)比未结合 SIRI 的模型(AUC = 0.859, 95% CI 为 0.759 ~ 0.912, $P < 0.001$)和仅基于 SIRI 的模型(AUC = 0.725, 95% CI 为 0.586 ~ 0.793, $P = 0.001$)对 SCVS 具有更佳的预测价值。进一步行 AUC 假设检验,发现 $AUC_{\text{结合/不结合SIRI模型}}$ 与 $AUC_{\text{仅基于SIRI的模型}}$ 的差异均有统计学意义($Z = 4.029, P < 0.001$; $Z = 3.734, P = 0.003$)。**结论** SIRI 与 aSAH 术后 SCVS 密切相关,且结合 SIRI 共建 Nomogram 模型将优化预测效能,提高对 SCVS 发生的早期识别和筛选能力。

关键词: 全身炎症反应指数; 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 症状性脑血管痉挛; Nomogram 模型

中图分类号: R 743 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)10-036-05 DOI: 10.7619/jcmp.202010009

Relationship between systemic inflammation response index and symptomatic cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage as well as construction of a Nomogram predictive model

ZHANG Zhen¹, ZHANG Hengzhu², LI Yuping², YAN Zhengcun²,
DONG Lun², WANG Xiaodong², WANG Xingdong²

(1. Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000; 2. Department of Neurosurgery, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000)

ABSTRACT: Objective To investigate the risks factors of postoperative symptomatic cerebral vasospasm (SCVS) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and construct a Nomogram model for prediction of SCVS incidence. **Methods** Totally 125 aSAH patients with surgical treatment were divided into SCVS group and non-SCVS group according to occurrence of SCVS. Logistic regression analysis was used to determine the relationship between the occurrence of SCVS and systemic inflammatory response index (SIRI), and other related risk factors. The Nomogram method was used to evaluate each factor and construct a prediction model. Receiver operating characteristic (ROC) curve

was drawn to assess the values of SIRI and Nomogram model in predicting the occurrence of SCVS.

Results The incidence of SCVS was 15.20% (19/125) in 19 aSAH patients. There were significant differences in smoking, hypertension, Hunt-Hess grade at hospital admission, number of aneurysms, intraventricular hematocoele (IVH), modified Fisher grade, triglyceride (TG), monocyte count and SIRI between SCVS group and non-SCVS group ($P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypertension, Hunt-Hess grade (IV or V grade), IVH, modified Fisher grade (IV to V grade), high TG level and SIRI level were independent risk factors of SCVS in aSAH patients ($P < 0.05$). When TG level was 2.24 mmol/L and SIRI level was $3.63 \times 10^9/L$, their Youden indexes were the largest (0.312, 0.296), which were the best cut-off values for predicting the occurrence of SCVS. At the same time, their predictive accuracy [area under ROC curve (AUC)], sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 0.743, 72.70%, 80.10%, 77.53%, 94.24% and 0.725, 70.60%, 76.90%, 73.49%, 93.59% respectively. ROC analysis showed that the model combined with SIRI and other standard variables (AUC = 0.896, 95% CI = 0.803 ~ 0.929, $P < 0.001$) had better predictive value for SCVS than the model without SIRI (AUC = 0.859, 95% CI = 0.759 ~ 0.912, $P < 0.001$) and the model only based on SIRI (AUC = 0.725, 95% CI = 0.586 ~ 0.793, $P = 0.001$). The further AUC hypothesis test showed that there were significant differences between the AUC_{combined with or without SIRI model} and AUC_{only based on SIRI model} ($Z = 4.029$, $P < 0.001$; $Z = 3.734$, $P = 0.003$). **Conclusion** SIRI is closely correlated with the occurrence of postoperative SCVS in patients with aSAH, and the construction of Nomogram model with combination of SIRI is helpful for optimizing forecast performance and enhancing the early identification and screening abilities for incidence of SCVS.

KEY WORDS: systemic inflammation response index; aneurysmal subarachnoid hemorrhage; symptomatic cerebral vasospasm; Nomogram model

症状性脑血管痉挛(SCVS)作为动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)的常见且严重的并发症之一,易引发脑缺血、脑梗死等,是导致患者预后不良和死亡的主要原因。目前,SCVS的发病机制尚不明确,但国内外研究^[1-3]指出,神经炎症反应活动在SCVS病理、生理过程中发挥关键作用。一般来说,炎症反应首先主要体现为外周血炎症细胞及因子的变化;同时,作为炎症水平的反映,外周血炎症细胞计数及其衍生指标已被广泛用于脑肿瘤、脑卒中及aSAH等疾病的预测分析^[4-6]。全身炎症反应指数(SIRI)是基于外周血中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞绝对值的综合指标,代表了体内不同的炎症、免疫途径,能更为全面地反映机体炎症状态^[7-8]。本研究回顾性分析本院收治的aSAH患者资料,探讨SIRI对SCVS的评估价值,并基于SIRI水平共建简便、可靠的Nomogram预测模型,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年1月—2017年12月江苏

省苏北人民医院收治的125例aSAH病例资料,其中男45例,女80例,年龄24~86岁,平均(56.00±12.00)岁。纳入标准:①发病24h内入院;②入院后确诊为aSAH并在3d内行早期手术者。排除标准:①伴有严重内科疾病和/或其他中枢神经系统疾病;②术前提示有脑血管痉挛;③住院期间死亡或退出研究者。本研究得到医院伦理委员会批准。

1.2 方法

依据孙久君等^[9]研究提出的SCVS诊断标准,将患者分为SCVS组和非SCVS组。收集2组患者的年龄、性别、个人史(吸烟:近1年平均每天吸烟≥1支;饮酒:平均每日饮酒≥1次)、合并症(高血压、糖尿病)、体质量指数、入院时Hunt-Hess分级、动脉瘤参数(动脉瘤直径、位置、数量)、手术时机^[10](超早期:≤24h;早期:>24~72h)、手术方式(开颅夹闭、血管栓塞)等资料。基于初次CT特征对患者进行改良Fisher分级,并记录有无合并脑室积血(IVH)。同时,所有患者入院后采集静脉血6mL行相关实验室检查,详细记录血液样本化验时间、甘油三酯(TG)水

平、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及单核细胞计数等各项化验指标,并计算SIRI^[7]。SIRI = 单核细胞计数 × 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 进行数据分析。首先对所有计量资料行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $[M(Q_{25}, Q_{75})]$ 表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 非参数检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验。将 $P < 0.01$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,确定 SCVS 发生的危险因素。根据多因素分析结果,采

用 R 3.4.0 软件中的 rms 安装包建立 Nomogram 预测模型。最后,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 SIRI 及预测模型对 SCVS 发生的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 2 组患者基本资料比较

19 例 aSAH 患者术后并发 SCVS, 发生率为 15.20% (19/125)。SCVS 组与非 SCVS 组吸烟、高血压、入院时 Hunt-Hess 分级、动脉瘤数目、合并 IVH、改良 Fisher 分级、TG、单核细胞计数及 SIRI 水平有显著差异 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 SCVS 组与非 SCVS 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$] [$M(Q_{25}, Q_{75})$]

因素		SCVS 组 ($n=19$)	非 SCVS 组 ($n=106$)	$t/\chi^2/z$	<i>P</i>
年龄/岁		58.32 ± 13.45	55.37 ± 11.86	-0.977	0.330
性别	男	5(26.32)	40(37.74)	0.912	0.340
	女	14(73.68)	66(62.26)		
吸烟	是	10(52.63)	24(22.64)	7.318	0.007
	否	9(47.37)	82(77.36)		
饮酒	是	7(36.84)	24(22.64)	1.742	0.187
	否	12(63.16)	82(77.36)		
高血压	是	15(78.95)	36(33.96)	13.499	0.001
	否	4(21.05)	70(66.04)		
糖尿病	是	6(31.58)	24(22.64)	0.706	0.401
	否	13(68.42)	82(77.36)		
体质量指数/(kg/m ²)	<24	3(15.79)	24(22.64)	0.623	0.732
	24~26	11(57.89)	52(49.06)		
	>26	5(26.32)	30(28.30)		
Hunt-Hess 分级	IV~V	11(57.89)	28(26.42)	7.438	0.006
	I~III	8(42.11)	78(73.58)		
动脉瘤直径/mm		5.70(4.60, 6.90)	5.50(4.70, 6.50)	-0.458	0.647
动脉瘤位置	前循环	16(84.21)	94(88.68)	0.305	0.581
	后循环	3(15.79)	12(11.32)		
动脉瘤数目	多发	5(26.32)	12(11.32)	3.083	0.079
	单发	14(73.68)	94(88.68)		
手术方式	开颅夹闭	10(52.63)	42(39.62)	1.122	0.289
	介入栓塞	9(47.37)	64(60.38)		
手术时机	≤24 h	7(36.84)	39(36.79)	0.001	0.997
	>24~72 h	12(63.16)	67(63.21)		
合并 IVH	是	11(57.89)	23(21.70)	10.661	0.001
	否	8(42.11)	83(78.30)		
改良 Fisher 分级	IV~V	12(63.16)	25(23.58)	12.108	0.001
	I~III	7(36.84)	81(76.42)		
化验时间/h		9.00(6.00, 11.00)	7.00(5.00, 10.00)	-1.329	0.184
TG/(mmol/L)		1.81(1.39, 2.04)	1.28(0.93, 1.63)	-3.415	0.001
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)		10.33(8.14, 12.54)	9.39(7.57, 11.87)	-0.894	0.371
中性粒细胞计数/(×10 ⁹ /L)		8.46(6.02, 10.42)	7.06(5.06, 9.90)	-1.155	0.248
淋巴细胞计数/(×10 ⁹ /L)		1.17(0.90, 1.50)	1.16(0.93, 1.63)	-0.589	0.556
单核细胞计数/(×10 ⁹ /L)		0.62(0.51, 0.73)	0.40(0.28, 0.62)	-3.230	0.001
SIRI/(×10 ⁹ /L)		3.90(1.94, 6.92)	2.37(1.53, 4.55)	-2.283	0.022

SCVS: 症状性脑血管痉挛; IVH: 脑室积血; TG: 甘油三酯; SIRI: 全身炎症反应指数。

2.2 多因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示,合并高血压、入院时 Hunt-Hess 分级(IV ~ V 级)、合并 IVH、改

良 Fisher 分级(IV ~ V 级)、高 TG 水平和 SIRI 水平是 aSAH 患者发生 SCVS 的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 aSAH 患者术后发生 SCVS 的多因素分析

因素	β	标准误	Wald χ^2	OR 值	95% CI	P 值
高血压	2.288	0.854	7.171	4.654	1.847 ~ 23.582	0.007
Hunt-Hess 分级	1.564	0.772	4.101	3.779	1.052 ~ 16.717	0.043
合并 IVH	2.306	0.957	5.808	4.034	1.538 ~ 20.452	0.016
改良 Fisher 分级	2.567	0.966	7.054	5.022	1.959 ~ 28.555	0.008
TG	1.610	0.569	8.016	3.002	1.641 ~ 10.248	0.005
SIRI	0.331	0.164	4.076	1.393	1.010 ~ 1.922	0.044

aSAH: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; SCVS: 症状性脑血管痉挛; IVH: 脑室积血; TG: 甘油三酯; SIRI: 全身炎症反应指数。

2.3 ROC 截断值

绘制 ROC 曲线确定指标截断值,将连续性变量(TG、SIRI)转化为二分类变量。结果显示,当 TG = 2.24 mmol/L、SIRI = $3.63 \times 10^9/L$ 时,其约登指数最大(0.312、0.296),是预测 SCVS 发生的最佳截断值,同时其预测准确度[ROC 曲线下面积(AUC)]、敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为 0.743、72.70%、80.10%、77.53%、94.24% 和 0.725、70.60%、76.90%、73.49%、93.59%。

2.4 Nomogram 预测模型建立及评估

结合多因素分析结果共建个体化 Nomogram 预测模型。见图 1。经验证该模型具有良好的预

测一致性[一致性指数(C-index) = 0.685, $P < 0.01$]。ROC 分析结果显示,结合 SIRI 和其他标准变量的模型(AUC = 0.896, 95% CI 为 0.803 ~ 0.929, $P < 0.001$)比未结合 SIRI 的模型(AUC = 0.859, 95% CI 为 0.759 ~ 0.912, $P < 0.001$)和仅基于 SIRI 的模型(AUC = 0.725, 95% CI 为 0.586 ~ 0.793, $P = 0.001$)对 SCVS 具有更佳的预测价值。见图 2。进一步行 AUC 假设检验,发现 $AUC_{\text{结合/不结合SIRI模型}}$ 与 $AUC_{\text{仅基于SIRI的模型}}$ 的差异均有统计学意义($Z = 4.029, P < 0.001; Z = 3.734, P = 0.003$),但 $AUC_{\text{结合SIRI模型}}$ 与 $AUC_{\text{不结合SIRI模型}}$ 差异无统计学意义($Z = 1.629, P = 0.1033$)。

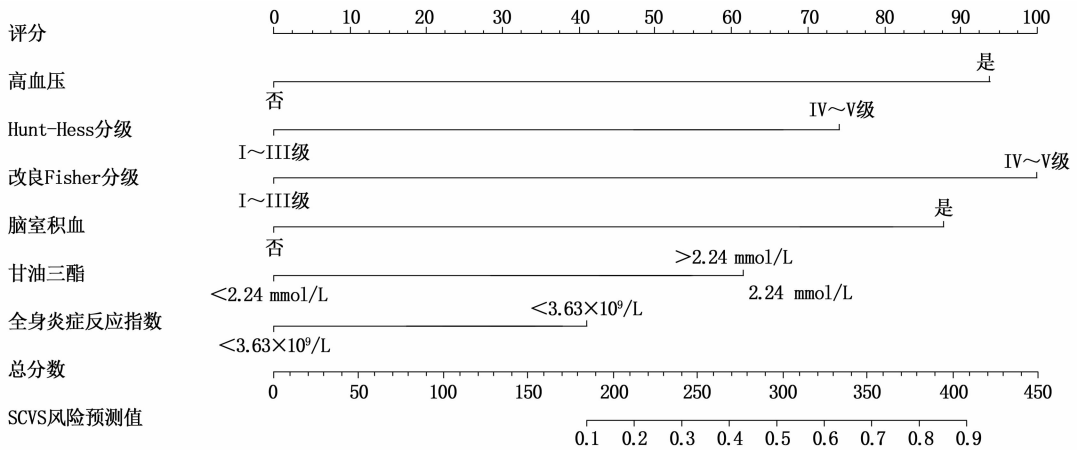


图 1 基于 SIRI 炎症指数构建 aSAH 患者术后发生 SCVS 的 Nomogram 预测模型图

3 讨论

在 SCVS 发生、发展过程中,神经炎症反应活动是其重要的第一推动力^[1-2, 11]。因此,通过检验各种炎症指标及其动态变化,对了解患者病情、预判 SCVS 发生具有重要意义。Ma CX 等^[12]发现 Toll 样受体 4 (TLR4) 水平是预测 aSAH 患者发生

不良事件的独立危险因素。随着研究的不断深入,核转录因子- κ B (NF- κ B)、白细胞介素-6 (IL-6) 等的关键作用也逐步被强调^[13]。但这些检测项目需要特殊的仪器设备,且价格较为高昂,临床应用受到限制。

SIRI 是基于传统炎症细胞计数的新型复合炎症标志物,能更为全面地反映机体炎症状态;

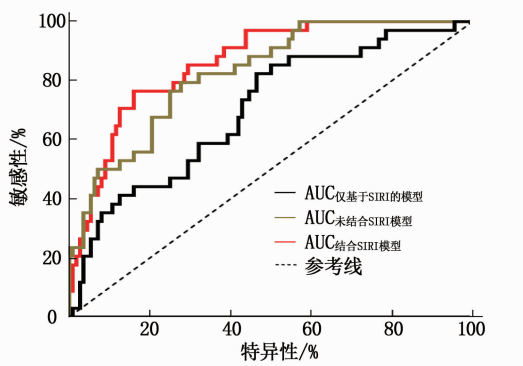


图 2 SIRS 预测 aSAH 患者术后发生 SCVS 的 ROC 曲线

同时,其具有检测方便、重复性强、价格低等优势,已成为预测各类疾病发生、发展及预后的良好因子^[7-8, 14]。本研究选取 SIRS 作为简便、可靠的炎症反应标志物,分析其与 SCVS 发生的相关性及预测价值,结果显示 SCVS 组患者入院时 SIRS 水平显著高于非 SCVS 组,且 Logistic 回归分析发现 SIRS 是 SCVS 发生的独立危险因素。SIRS 是基于外周血中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞绝对值的综合指标,代表了体内不同的炎症免疫途径。高 SIRS 状态反映了强烈的单核细胞和中性粒细胞介导的促炎症反应及微弱或受抑制的淋巴细胞介导的抗炎反应,这加重了 aSAH 后脑血管的病理程度,诱导了 SCVS 的发生^[15]。

本研究还通过 ROC 曲线分析了 SIRS 对 SCVS 的预测价值。结果显示, $SIRS = 3.63 \times 10^9/L$ 是诊断 SCVS 发生的最佳截断值。当 $SIRS > 3.63 \times 10^9/L$ 时,可认为患者存在高炎症状态,有并发 SCVS 的风险。同时,为了进一步挖掘和可视化 SIRS 的预测效能,本研究基于 SIRS 炎症水平及其他相关危险因素共建了 SCVS 发生的 Nomogram 预测模型。经验证该模型 C-index、ROC 曲线下面积均良好,具有可靠的预测效能和一致性,适用于临床。例如,某患者既往有高血压病史、入院时 Hunt-Hess 分级 IV ~ V 级、改良 Fisher 分级 IV ~ V 级、合并脑室积血、TG = 1.46 mmol/L、 $SIRS = 4.85 \times 10^9/L$,通过 Nomogram 模型评分线,该患者总评分积分为 365 分(94 + 73 + 98 + 87 + 0 + 39),对应的风险预测值为 0.754,即该患者有 75.4% 的可能性并发 SCVS。Nomogram 列线图能快速、直观地预判患者 SCVS 发生概率,实现个体化预测。

在联合或不联合 SIRS 炎症水平的模型分析中,作者同样发现结合 SIRS 的危险因素预测模型 AUC 最大,对 SCVS 发生具有最佳的预测价值,有

助于早期识别和筛查出 SCVS 高危患者。总之, SIRS 作为一种经济、便捷、可重复性强的新型炎症生物标志物,与 aSAH 术后并发 SCVS 显著相关;同时,联合 SIRS 将优化 Nomogram 模型预测效能,提高对 SCVS 发生的早期识别和筛查能力。

参考文献

- [1] Miller B A, Turan N, Chau M, et al. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 384342 - 384347.
- [2] Lucke-Wold B P, Logsdon A F, Manoranjan B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 497 - 503.
- [3] 曲良卓. 蛛网膜下腔出血颅内血管痉挛及炎症的相关标记物探讨 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(19): 2165 - 2170.
- [4] Zheng S H, Huang J L, Chen M, et al. Diagnostic value of preoperative inflammatory markers in patients with glioma: a multicenter cohort study [J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(3): 583 - 592.
- [5] Zhang F, Tao C Y, Hu X, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio on 90-day functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage undergoing surgical treatment [J]. *World Neurosurg*, 2018, 119: e956 - e961.
- [6] Tao C Y, Wang J J, Hu X, et al. Clinical value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2017, 26(3): 393 - 401.
- [7] Qi Q, Zhuang L P, Shen Y H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRS) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy [J]. *Cancer*, 2016, 122(14): 2158 - 2167.
- [8] Li S, Xu H X, Wang W Q, et al. The systemic inflammation response index predicts survival and recurrence in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 3327 - 3337.
- [9] 孙久君, 何朝晖, 唐狄宁, 等. 血红蛋白浓度与动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后症状性脑血管痉挛的相关研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(5): 275 - 278.
- [10] Wong G K, Boet R, Ng S C, et al. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2012, 77(2): 311 - 315.
- [11] de Oliveira Manoel A L, Macdonald R L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 292 - 297.
- [12] Ma C X, Zhou W, Yan Z Y, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) is associated with cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2015, 55(12): 878 - 884.
- [13] Ciurea A V, Palade C, Voinescu D, et al. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review [J]. *J Med Life*, 2013, 6(2): 120 - 125.
- [14] Pacheco-Barcia V, Mondéjar Solís R, France T, et al. A systemic inflammation response index could be a predictive factor for mFOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2019, 48(5): e45 - e47.
- [15] Geng Y T, Zhu D X, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRS) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 503 - 510.