



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.006

• 论著 •

# 急性脑梗死患者下肢深静脉血栓形成列线图模型的构建及验证

肖一 刘萍萍 何冬梅 任瑜 季一飞

**[摘要]** **目的** 建立急性脑梗死(ACI)患者下肢深静脉血栓形成(LDVT)发生风险的列线图模型。**方法** 前瞻性选择 ACI 患者 699 例,按照入组先后顺序以 7:3 的比例分为训练队列(489 例)与验证队列(210 例)。收集所有患者的一般临床资料并分组进行比较。采用 LASSO 回归筛选危险因素,采用多因素 logistic 回归分析评估 ACI 患者 LDVT 的危险因素,分别应用受试者工作特征(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验对构建的列线图模型在训练及验证队列中的区分度和校准度进行评价;采用决策曲线分析判断列线图的临床效能。**结果** 年龄 $\geq 70$ 岁、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 $\geq 15$ 分、肌力 $\leq 2$ 级、D-二聚体 $> 0.5$  mg/L、合并心房颤动、肺部感染、未使用抗凝药物是 ACI 患者 LDVT 的危险因素( $P < 0.05$ )。训练队列和验证队列的 ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.895、0.873, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示良好的一致性。决策曲线分析结果显示训练队列和验证队列的阈值概率区间分别为 3%~90% 和 12%~97% 时具有较高的净获益值。**结论** 本研究建立的预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的列线图模型有助于临床医生制定患者个体化治疗方案。

**[关键词]** 急性脑梗死; 下肢深静脉血栓形成; LASSO 回归; 列线图模型

**[中图分类号]** R743.3

**[文献标识码]** A

**To construct and validate a nomogram model for lower extremity deep venous thrombosis in patients with acute cerebral infarction**

Xiao Yi, Liu Pingping, He Dongmei, Ren Yu, Ji Yifei.  
Department of Neurology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China

**[Abstract]** **Objective** To establish nomogram model for lower limb deep vein thrombosis(LDVT) in patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** A total of 699 ACI patients were prospectively selected. According to the order of enrollment, the patients were assigned to the training cohort(489 cases) and the validation cohort(210 cases) with a ratio of 7:3. The general clinical data of all patients were collected and grouped for comparison. LASSO regression was used to screen the risk factors, and logistic regression method was used to establish the nomogram model. Receiver operating curve(ROC) and Hosmer-Lemeshow goodness of fit test were used to evaluate the discrimination and calibration of the constructed nomogram model in the training and validation cohorts, respectively. Clinical decision curve analysis was used to evaluate the accuracy and stability of the nomogram. **Results** Age $\geq 70$  years old, National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score $\geq 15$ , muscle strength $\leq$  grade 2, D-dimer $> 0.5$  mg/L, with atrial fibrillation, lung infection, without the use of anticoagulant drugs were risk factor for LDVT patients with ACI. The area under the ROC curve(AUC) of the training cohort and the validation cohort were 0.895 and 0.873, respectively, and the calibration curve showed good consistency. The results of decision curve analysis showed that when the threshold probability interval was 3%-90% in the training cohort and 12%-97% in the validation cohort, it had higher net benefit value. **Conclusion** The nomogram model established in this study can predict the risk of LDVT in ACI patients, which is helpful for clinicians to formulate individualized treatment plans for patients.

**[Key words]** Acute cerebral infarction; Deep vein thrombosis in lower limb; LASSO Regression; Nomogram model

急性脑梗死(ACI)指脑动脉闭塞所导致的脑组织缺血缺氧坏死,进而出现言语不清、肢体无力等一系列

神经功能缺损的临床症状<sup>[1]</sup>。ACI 的致残、致死率高,给家庭及社会带来沉重负担<sup>[2-3]</sup>。下肢深静脉血栓形成(LDVT)是 ACI 常见的一种并发症,而 ACI 患者 LDVT 可引起肺栓塞和血栓后综合征等不良后果,致死率更高<sup>[4]</sup>。目前还没有专门预测模型评估 ACI 患者 LDVT

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870966)

作者单位:637000 四川省南充市中心医院神经内科

通讯作者:季一飞, E-mail:jiyifei\_2003@163.com

的发生风险。所以,建立一种能够快速准确地预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的临床模型将有利于对疾病的早期干预。*LASSO* 回归通过构造一个惩罚函数来缩小变量集,从而将变量的系数进行压缩,进而达到更精确的筛选变量的目的<sup>[5-6]</sup>。列线图是把数学模型直观展示的一种图形,可通过结合多种危险因素来预测特定事件发生,目前列线图已成为量化风险的一种可靠的方法。本研究通过 *LASSO* 回归筛选危险因素,建立预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的列线图模型,从而为该类药物提供更精准的诊疗。

对象与方法

1. 对象:前瞻性选择 2017 年 10 月~2021 年 12 月我科收治 ACI 患者 699 例,其中男 350 例、女 349 例,年龄 35~91 岁,平均年龄(67.52±12.17)岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[7]</sup>中 ACI 的诊断标准;(2)经头颅 CT 或头颅 MRI 明确诊断为 ACI;(3)发病时间≤1 天。排除标准:(1)短暂性脑缺血发作;(2)既往有恶性肿瘤史或入院筛查发现恶性肿瘤;(3)血液系统疾病;(4)患者或患者家属不合作;(5)入院 24h 内下肢静脉超声发现 LDVT。将所有患者按照入组先后顺序,以 7:3 的比例分为训练队列(489 例)和验证队列(210 例)。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者一般临床资料,包括性别、年龄、BMI、既往病史、合并疾病、吸烟史、饮酒史、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、肌力、意识障碍、TOAST 分型、脑梗死类型、D-二聚体、PLT 计数、肌酐、治疗方法。入院后第 7 天复查下肢静脉超声,评估患者出现 ACI 后发生 LDVT 情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 *LASSO* 回归筛选危险因素,采用多因素 *logistic* 回归分析评估 ACI 患者 LDVT 的危险因素。用 R 语言(R4.2.0)建立预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的列线图模型,使用校准曲线评估在训练队列和验证队列中实际结果与列线图预测结果的一致程度,并经 *Hosmer-Lemeshow* 拟合优度检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线及决策曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC),使用决策曲线分析法计算净收益,判断列线图的临床效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料比较:训练队列组发生 LDVT 58 例,验证队列组发生 LDVT 32 例。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较[例,(%)]

组别	例数	男性	年龄			BMI≥ 24 kg/m <sup>2</sup>	饮酒史 ≥10 年	吸烟史 ≥10 年	意识障碍
			≤60 岁	61~69 岁	≥70 岁				
训练队列组	489	241(49.28)	186(38.04)	196(40.08)	107(21.88)	253(51.74)	72(14.72)	72(14.72)	20(4.09)
验证队列组	210	109(51.90)	104(49.52)	63(30.00)	43(20.48)	111(52.86)	28(13.33)	39(18.57)	10(4.76)
$\chi^2$ 值		0.404	2.756	2.537	0.172	0.074	0.232	1.628	0.161
<i>P</i> 值		0.525	0.095	0.121	0.678	0.786	0.635	0.202	0.688

组别	例数	既往病史				NIHSS 评分 ≥15 分	肌力 ≤2 级	PLT 计数 > 300×10 <sup>9</sup> /L
		高血压病	2 型糖尿病	冠心病	卒中			
训练队列组	489	275(56.24)	164(33.54)	14(2.86)	64(13.09)	98(20.04)	84(17.18)	11(2.25)
验证队列组	210	111(52.86)	71(33.81)	9(4.29)	21(10.00)	47(22.38)	38(18.10)	8(3.81)
$\chi^2$ 值		0.679	0.005	0.934	1.311	0.489	0.086	1.352
<i>P</i> 值		0.415	0.944	0.334	0.252	0.484	0.775	0.245

组别	例数	TOAST 分型				脑梗死类型		D-二聚体 > 0.5 mg/L	肌酐 ≥ 106 mmol/L
		大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型	其他原因型	颈内动脉系统	大面积		
训练队列组	489	200(40.90)	48(9.82)	239(48.88)	2(0.41)	138(28.22)	98(20.04)	68(13.91)	28(5.73)
验证队列组	210	86(40.95)	22(10.48)	101(48.10)	1(0.48)	66(31.43)	42(20.00)	28(13.33)	13(6.19)
$\chi^2$ 值		0.001	0.071	0.036	0.016	0.731	0.001	0.041	0.057
<i>P</i> 值		0.999	0.79	0.85	0.901	0.392	0.999	0.84	0.811

组别	例数	尿素氮 ≥ 7.1 mmol/L	合并疾病					治疗方法		
			高尿酸血症	高同型半胱氨酸血症	高脂血症	心房颤动	心力衰竭	肺部感染	使用脱水剂	使用抗凝药物 静脉溶栓
训练队列组	489	37(7.57)	44(9.00)	53(10.84)	213(43.56)	38(7.77)	45(9.20)	63(12.88)	120(24.54)	180(36.81)
验证队列组	210	17(8.10)	15(7.14)	21(10.00)	103(49.05)	19(9.05)	18(8.57)	24(11.43)	41(19.52)	68(32.38)
$\chi^2$ 值		0.058	0.654	0.109	1.787	0.325	0.071	0.285	2.085	1.259
<i>P</i> 值		0.815	0.419	0.741	0.181	0.572	0.789	0.593	0.149	0.262

2. 危险因素选择:训练队列中,使用 *LASSO* 回归交叉验证法,在 25 个变量中筛选得到 7 个变量(危险因素),这 7 个变量具有非零系数。见图 1。

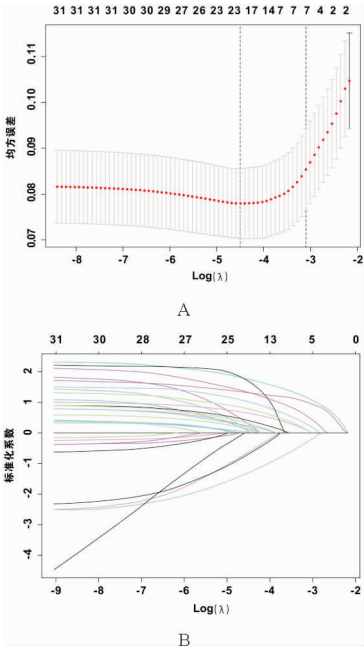


图 1 *LASSO* 回归筛选危险因素(A:25 个变量的 *LASSO* 回归系数分布;B:25 个变量的 *LASSO* 回归系数)

3. 预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的多因素 *logistic* 回归分析:多因素 *logistic* 回归分析结果显示,合并心房颤动、肺部感染、D-二聚体  $>0.5\text{ mg/L}$ 、使用抗凝药物、NIHSS 评分  $\geq 15$  分、肌力  $\leq 2$  级、年龄  $\geq 70$  岁均为 ACI 患者 LDVT 的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。将上述预测的危险因素纳入模型中,并用列线图表示,见图 2。

表 2 预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的多因素 *logistic* 回归分析结果

因素	$\beta$ 值	S. E.	OR 值	95% CI	Wald 值	P 值
合并心房颤动	1.699	0.505	5.472	2.031 ~ 14.722	3.365	0.001
合并肺部感染	1.137	0.413	3.123	1.391 ~ 7.002	2.752	0.006
D-二聚体 $>0.5\text{ mg/L}$	1.117	0.412	3.065	1.367 ~ 6.855	2.708	0.007
使用抗凝药物	-1.878	0.542	0.154	0.051 ~ 0.445	-3.464	0.002
NIHSS 评分 $\geq 15$ 分	2.046	0.364	7.742	3.795 ~ 15.795	5.614	$<0.001$
肌力 $\leq 2$ 级	1.715	0.375	5.561	2.661 ~ 11.592	4.569	$<0.001$
年龄 $>70$ 岁	1.344	0.375	3.833	1.840 ~ 8.004	3.588	$<0.001$

4. 列线图模型的检验与评价:分别绘制训练队列及验证队列的 *ROC* 曲线并验证列线图的预测效能。训练队列和验证队列的 *AUC* 分别为 0.895 (95% *CI* 0.826 ~ 0.897,  $P < 0.001$ ) 和 0.873 (95% *CI* 0.910 ~

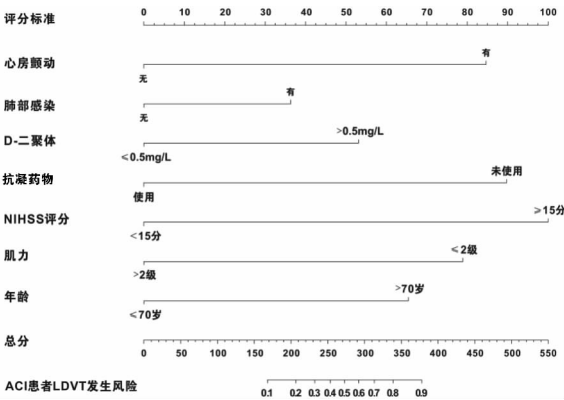


图 2 预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的列线图

0.772,  $P < 0.001$ )。训练队列和验证队列的 *C-Index* 分别为 0.891 和 0.868 ( $P < 0.05$ ),说明列线图对 ACI 患者 LDVT 发生风险有很好的预测作用。同时采用 *Hosmer-Lemeshow* 拟合优度检验方法评价模型的校准度,结果显示模型预测风险与实际发生风险的一致程度较高(训练队列:  $\chi^2 = 7.363$ ,  $P = 0.599$ ;验证队列:  $\chi^2 = 9.403$ ,  $P = 0.401$ ),模型预测准确率较高(训练队列:88.57%;验证队列:86.69%),满足模型构建过程中的科学性和严谨性。

5. 临床应用:绘制训练队列和验证队列的列线图决策曲线,结果显示采用列线图预测 ACI 患者 LDVT 的发生风险,当训练队列和验证队列的阈值概率区间分别为 3% ~ 90% 和 12% ~ 97% 时具有较高净获益值。见图 3。

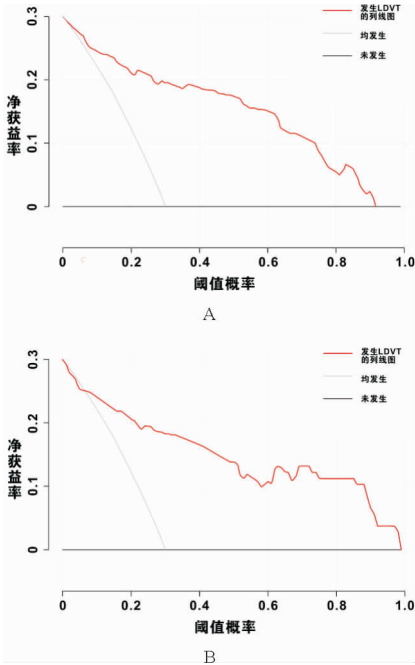


图 3 两组列线图的决策曲线分析(A:训练队列;B:验证队列)

## 讨 论

ACI 如出现 LDVT 可能导致肺栓塞等严重并发症,如缺乏及时诊疗,LDVT 有约 15% 的死亡风险<sup>[8]</sup>。本研究共纳入 699 例 ACI 患者,其中出现 LDVT 患者 90 例。我们收集 ACI 患者 LDVT 的 33 个常见危险因素进行分析,利用 LASSO 回归的方法,筛选出最有意义的 7 个危险因素用于构建列线图,通过内外部交叉验证,结果显示列线图模型具有良好的预测效能。此外,决策曲线分析结果表明,本研究构建的列线图模型对临床医生进行临床决策同样具有指导意义。

本研究构建的列线图模型中,目前高龄与静脉血栓发病的相关性已被证实<sup>[9]</sup>,这可能与血管内皮衰老有关。在 PREVAIL 研究中,NIHSS 评分 $\geq 14$  分的 ACI 患者静脉血栓栓塞症(VTE)发生率是 NIHSS 评分 $< 14$  分的 2 倍<sup>[10]</sup>。D-二聚体是反映高凝状态和继发性纤溶亢进的生物标记物,可早期评估体内血栓形成情况。目前越来越多的研究证实,深静脉血栓形成(DVT)发病率随着 D-二聚体水平的增加而增加,D-二聚体对急性 LDVT 具有预测价值<sup>[11-12]</sup>。因此,临床上以 D-二聚体作为静脉血栓形成的筛查指标。心房颤动是重要的危险因素,心房颤动会导致静脉淤滞,可能会激活凝血因子和血小板导致 LVTE 的风险增加<sup>[13]</sup>。肺部感染可促进炎性介质的释放、诱导凝血途径激活,进而导致高凝状态,促进静脉系统血栓形成<sup>[14]</sup>。在 ACI 患者预防 LDVT 的治疗中,目前最普遍认可的方法为使用肝素、低分子肝素等抗凝药物。在 Cochrane 等<sup>[13]</sup>的研究中发现,抗凝药物预防 LDVT 比阿司匹林联合间歇性气压治疗更加有效。

以往的研究也曾试图预测 ACI 患者 LDVT 的发生风险。胡喜莲等<sup>[15]</sup>的研究利用糖尿病、心房颤动、NIHSS 评分、D-二聚体、血肌酐/尿素氮比值构建列线图;预测 ACI 患者 LDVT 发生风险的 AUC 为 0.877,然而该研究未对列线图进行外部验证。黄洁等<sup>[16]</sup>的研究通过年龄、梗死灶部位、肌力、纤维蛋白原、D-二聚体构建列线图,其建模组与验证组的 AUC 分别为 0.769、0.803。Xi 等<sup>[17]</sup>的研究通过年龄、性别、出血性梗死、恶性肿瘤、肌力、白蛋白和 D-二聚体构建列线图预测 ACI 患者 DVT 的发生风险,其训练队列和验证队列的 AUC 分别为 0.756、0.811。

与上述研究相比,本研究有许多优点:(1)将较多的危险因素同时纳入模型中分析,使模型有更高的严谨性和科学性;(2)使用 LASSO 回归筛选变量,避免了多种变量的共线性,提高了结果的准确性;(3)本研究的列线图模型中训练队列和验证队列的准确性和稳定

性均较好,AUC 分别为 0.895、0.873。因此,本研究的列线图模型有助于临床医生对 ACI 患者 LDVT 发生风险进行早期评估和干预。

本研究的局限性在于:(1)列线图在选定变量的界值时有一定争议,如国外学者选择将 NIHSS 评分 $\geq 14$  分作为界值,而 NIHSS 评分 5~15 分一般作为中度卒中的分级标准;(2)列线图直接统计评分易出现误差;(3)纳入患者群体为单中心群体,代表性欠佳,结果难免有偏倚。综上,今后可联合多中心研究,纳入更大的样本量以验证和完善 ACI 患者 LDVT 发生风险的列线图模型,从而更好地指导临床工作。

## 参 考 文 献

- [1] 夏飞,邓小容,李勇光,等. 丁苯酞注射液对不同发病时间急性脑梗死患者疗效的回顾性研究[J]. 临床内科杂志,2022,39(2):104-106.
- [2] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2013, 44(7):2064-2089.
- [3] 丁颖,陈姝,何文绮. 振幅整合脑电图评分和血清同型半胱氨酸、游离脂肪酸水平联合应用对急性脑梗死预后的预测价值[J]. 临床内科杂志,2022,39(7):487-488.
- [4] Wenger N, Sebastian T, Engelberger RP, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different [J]. Thromb Res, 2021, 206(10):88-98.
- [5] Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent [J]. J Stat Softw, 2010, 33(1):1-22.
- [6] Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building [J]. Stat Med, 2007, 26(30):5512-5528.
- [7] 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.
- [8] Khan MT, Ikram A, Saeed O, et al. Deep Vein Thrombosis in Acute Stroke-A Systemic Review of the Literature [J]. Cureus, 2017, 9(12):e1982.
- [9] Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, et al. Risk Assessment of Deep-Vein Thrombosis After Acute Stroke: a Prospective Study Using Clinical Factors [J]. Cns Neurosci Ther, 2014, 20(5):403-410.
- [10] Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke-A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging [J]. Stroke, 2004, 35(10):2320-2325.
- [11] Xu KY, Wit K, Geersing GJ, et al. A simplified decision rule to rule out deep vein thrombosis using clinical assessment and D-dimer [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(7):1752-1758.
- [12] Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review [J]. JAMA, 2020, 324(17):1765-1776.
- [13] Naccarato M, Grandi FC, Dennis M, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke [J]. Cochrane Db Syst Rev, 2010, 2010(8):CD001922.
- [14] Cui N, Mi S, Jiang C, et al. Deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome caused by bacterial pneumonia [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1):264.
- [15] 胡喜莲. 急性缺血性脑卒中病人下肢深静脉血栓形成预测模型的建立与分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(16):2585-2589.
- [16] 黄洁. 急性缺血性脑卒中患者下肢深静脉血栓预测模型的建立及验证 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [17] Pan X, Wang Z, Chen Q, et al. Development and Validation of a Nomogram for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in Patients after Acute Stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(5):105683.

(收稿日期:2022-06-21)

(本文编辑:高婷)