

基于列线图模型构建慢性阻塞性肺病患者急性加重后脑卒中风险预测模型及模型验证

温州医科大学附属东阳医院 呼吸与危重症医学科(322100) 杨琼芳[△] 舒彩敏 冯兰芳

【提要】目的 慢性阻塞性肺病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的一个重要不良结局。频繁的 AECOPD 会导致患者肺功能急剧下降,严重者可能会增加急性心血管事件如心肌梗死和缺血性卒中的风险。本研究拟通过回顾性分析发现与 AECOPD 患者发生脑卒中相关的危险因素。**方法** 选取 2438 例 AECOPD 患者进行回顾性分析,通过 logistic 回归分析建立风险预测模型,用 R 包 rms 绘制风险预测列线图,并对模型进行校准曲线,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和决策曲线分析(DCA 分析)。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示,脑卒中组的年龄高于对照组(81.90 ± 7.09 vs 76.05 ± 9.50 , $P < 0.001$),而有糖尿病史(28.99% vs 11.78% , $P < 0.001$)和高血压史(72.46% vs 47.22% , $P < 0.001$)的 AECOPD 患者发生脑卒中的风险高于对照组,脑卒中组的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平低于对照组(1.75 ± 0.74 vs 2.08 ± 0.81 , $P < 0.001$)。**结论** 年龄,糖尿病史,高血压史是脑卒中发生的危险因素,而 LDLC 是脑卒中发生的保护性因素。该风险预测模型具有较好的准确率和临床净收益。

【关键词】慢性阻塞性肺病 脑卒中 风险预测 列线图

【中图分类号】 R563.1 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2024.04.022

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是全球三大死亡原因之一^[1],并且 COPD 引起的急性加重和并发症会对社会造成巨大的经济负担^[2]。COPD 主要表现为呼吸道异常和/或肺泡引起的持续的、进行性的气流阻塞^[3]。随着老龄化社会进程的加快,COPD 发病率呈现升高趋势,2018 年我国 20 岁及以上成人 COPD 患病率为 8.6%,40 岁以上人群患病率达 13.7%,且仍呈上升趋势^[4]。慢性阻塞性肺病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是 COPD 的一个重要不良结局。频繁的 AECOPD 会导致患者肺功能急剧下降,气道充血^[5],严重者可能会增加急性心血管事件如心肌梗死和缺血性卒中的风险^[6]。

脑卒中(stroke)是由于脑血管阻塞(缺血性卒中)或脑血管出血(出血性卒中)导致的急性脑血管病,具有高发病率、高死亡率和高致残率等特点^[7]。研究表明,COPD 患者发生脑卒中的风险较非 COPD 患者高^[8-9],尤其在 AECOPD 患者中,脑卒中的风险增加了 6.66 倍^[10]。Rothnie KJ^[11]等人通过对英国临床实践研究数据链的 100487 人随访发现,与 COPD 稳定期相比,在急性加重后的 91 天内,缺血性脑卒中风险增加 51%,并在发病后 4~7 天达到高峰。Söderholm M^[12]等人对 103419 例年龄在 40 到 84 岁且既往无脑卒中史的 COPD 患者进行长达 10 年的随访研究,发现其中 17402 例患者发生脑卒中。与对照组相比,COPD 组脑卒中风险显著增加,尤其是 COPD 确诊后的前 2 年。

目前,AECOPD 患者发生脑卒中的风险预测模型

未见报道。基于多因素 logistic 回归的风险预测模型可以为临床医生的诊疗提供必要的参考依据。因此,本研究拟对 AECOPD 后发生脑卒中的临床数据进行分析,发现脑卒中的相关危险因素并建立风险预测模型,从而为 AECOPD 患者健康管理提供参考。

资料与方法

1. 临床资料

选取 2020 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 1 日在东阳市人民医院呼吸内科就诊的 AECOPD 患者 2438 例进行回顾性分析。AECOPD 的诊断根据《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)》中相关标准,具体如下:COPD 患者临床出现急性加重(临床典型表现,咳嗽加剧、呼吸困难、痰液脓性和/或痰量增加),病情超出日常变异范围,同时需要更改治疗方案。符合 AECOPD 诊断标准并且临床资料完整的患者纳入本研究。排除标准为:①既往有脑卒中史;②合并肺部其他疾病,如肺癌,肺炎等;③合并其他全身基础疾病,如自身免疫病、传染病等;④临床资料不完整。

2. 观察指标及临床结局

所有患者收集临床资料,包括年龄,性别,既往疾病史如糖尿病,高血压,房颤等,记录治疗时的给氧浓度,同时收集患者各项实验室检查指标,如 B 型利钠肽原(pro-B-type natriuretic peptide, proBNP),D 二聚体(DDimer),凝血酶时间(thrombin time, TT),活化部分凝血激酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),肌酐(creatinine, Cr),凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA),高密度脂蛋白胆固醇

[△]通信作者:杨琼芳, E-mail: qfy195581@163.com

(high density lipoprotein cholesterol, HDLC), 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC), 肌酸磷酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzymes, CKMB) 等。患者治疗出院后, 通过电话回访及住院记录调查 91 天内是否发生脑卒中。脑卒中的诊断依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》: ①急性起病; ②局灶神经功能缺损 (一侧面部或肢体无力或麻木, 语言障碍等), 少数为全面神经功能缺损; ③影像学出现责任病灶或症状/体征持续 24 h 以上; ④排除非血管性病因; ⑤脑 CT/MRI 排除脑出血。AECOPD 患者出院后 91 天内发生脑卒中者为卒中组, 未发生者为对照组。

3. 统计方法

本研究使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。对于计量资料 (均值±标准差表示), 若符合正态分布, 则使用 *t* 检验进行组间差异比较, 若不符合正态分布 (中位数及上下四分位数表示), 则使用 Wilcoxon 秩和检验进行组间差异比较; 对于计数资料, 采用卡方检验进

行分析。然后在单因素 logistic 回归分析的基础上, 对具有统计学差异的指标进行多因素 logistic 回归分析。利用 R 包 rms 绘制列线图模型, 并通过 ROC 曲线、校准曲线、以及决策曲线 (DCA 曲线) 对该模型的预测效能进行评估。

结果

1. 入组患者临床资料

本研究共纳入符合诊断标准的 AECOPD 患者 2438 例, 其中卒中组患者 138 例, 男性 111 例 (80.43%), 平均年龄 81.90±7.09 岁, 对照组患者 2300 例, 男性 1781 例 (77.43%), 平均年龄 76.05±9.50。组间差异分析结果表明, 卒中组的患者年龄较对照组高, 差异具有统计学意义。卒中组患者的糖尿病史, 高血压史和房颤史比例显著高于对照组患者。另外, 给氧浓度, proBNP, Ddimer, PTA, HDLC, LDLC, CKMB 在卒中组和对照组之间具有显著性差异, 而 TT, APTT, Cr 和 CKMB 在两组间无显著性差异。

表 1 AECOPD 患者基本临床资料

指标	对照组 (n=2300)	卒中组 (n=138)	统计值 (<i>t</i> / χ^2 / <i>z</i>)	<i>P</i>
年龄 $\bar{x}\pm SD$	76.05±9.50	81.90±7.09	-9.21	<0.001
男性 <i>n</i> (%)	1781 (77.43)	111 (80.43)	0.67	0.412
糖尿病 <i>n</i> (%)	271 (11.78)	40 (28.99)	34.62	<0.001
高血压 <i>n</i> (%)	1086 (47.22)	100 (72.46)	33.22	<0.001
房颤 <i>n</i> (%)	246 (10.70)	33 (23.91)	22.44	<0.001
给氧浓度 (%)	29.00 (21.00, 33.00)	29.00 (21.00, 33.00)	-3.00	0.003
ProBNP (pg/ml)	258.30 (88.55, 997.90)	701.95 (187.75, 1932.75)	-4.71	<0.001
Ddimer ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.69 (0.38, 1.33)	0.98 (0.49, 1.92)	-3.55	<0.001
TT (s)	16.70 (16.00, 17.40)	16.70 (15.90, 17.48)	-0.07	0.945
APTT (s)	39.23 ± 6.82	40.42 ± 9.45	-1.95	0.051
PTA (%)	90.93 ± 16.67	85.58 ± 18.30	3.64	<0.001
Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	79.40 ± 46.60	84.12 ± 37.32	-1.17	0.243
HDLC (mmol/L)	1.16 ± 0.35	1.09 ± 0.35	2.28	0.023
LDLC (mmol/L)	2.08 ± 0.81	1.75 ± 0.74	4.65	<0.001
CKMB (U/L)	18.88 ± 35.50	20.22 ± 17.13	-0.44	0.661

2. AECOPD 患者发生脑卒中的单因素及多因素 logistic 回归分析

将组间有差异的自变量先进行单因素 logistic 回归分析, 有统计学差异的继续进行多因素 logistic 回归分析。最后结果表明, ProBNP 在单因素 logistic 回归中无统计学差异, 不纳入多因素 logistic 回归分析。而

房颤, 给氧浓度, HDLC, Ddimer, PTA 虽然在单因素分析中具有统计学差异, 多因素 logistic 回归分析时无统计学差异。年龄, 糖尿病, 高血压和 LDLC 值在单因素 logistic 回归和多因素 logistic 回归时均有统计学差异, 表明这些因素可能为 AECOPD 患者发生脑卒中的独立危险因素。

表 2 AECOPD 患者发生脑卒中的单因素和多因素 logistic 回归分析

变量	单因素					多因素				
	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	β	<i>S.E</i>	<i>Z</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	0.08	0.01	6.95	<0.001	1.08 (1.06~1.11)	0.06	0.01	4.89	<0.001	1.06 (1.04~1.09)
糖尿病	1.12	0.20	5.63	<0.001	3.06 (2.07~4.51)	0.84	0.21	4.03	<0.001	2.32 (1.54~3.50)
高血压	1.08	0.20	5.53	<0.001	2.94 (2.01~4.31)	0.71	0.21	3.45	<0.001	2.03 (1.36~3.04)
房颤	0.96	0.21	4.58	<0.001	2.62 (1.74~3.97)	0.41	0.23	1.78	0.076	1.51 (0.96~2.36)
给氧浓度	0.03	0.01	3.19	0.001	1.03 (1.01~1.06)	0.02	0.01	1.12	0.263	1.02 (0.99~1.04)
HDLC	-0.60	0.26	-2.27	0.023	0.55 (0.33~0.92)	-0.22	0.29	-0.76	0.447	0.80 (0.46~1.41)
LDLC	-0.56	0.12	-4.61	<0.001	0.57 (0.45~0.72)	-0.30	0.13	-2.41	0.016	0.74 (0.58~0.95)
ProBNP	0.00	0.00	1.28	0.201	1.00 (1.00~1.00)					
Ddimer	0.08	0.03	2.70	0.007	1.08 (1.02~1.14)	0.01	0.04	0.38	0.707	1.01 (0.95~1.09)
PTA	-0.02	0.00	-3.62	<0.001	0.98 (0.97~0.99)	-0.00	0.01	-0.79	0.435	1.00 (0.98~1.01)

3. AECOPD 患者发生脑卒中风险预测模型列线图

将多因素 logistic 回归分析中有统计学意义的自变量用 R 包 rms 绘制列线图模型,包括年龄,糖尿病,高血压和 LDLC。结果发现,患者年龄增加 1 岁,模型评分相应的增加 1.25 分,患者有糖尿病和高血压的,模型评分分别增加 15 分和 13 分,LDLC 降低 1 mmol/L,评分增加 8 分,见图 1。

4. AECOPD 患者发生脑卒中风险预测模型效能分析

本研究使用了校准曲线、ROC 曲线和 DCA 决策曲线对该预测模型的效能进行了分析。由校准曲线(图 2A)可知,内部矫正曲线(apparent)和外部矫正曲线(bais-corrected)均接近理想曲线,表明预测值与观测值一致。ROC 曲线(图 2B)结果显示该模型的 AUC 为 0.748,说明该模型对 AECOPD 患者发生脑卒

中具有比较满意的预测能力。DCA 曲线(图 2C)表明,当高风险阈值在 0.05~0.4 之间时,净收益>0,模型具有临床意义。以上结果表明该预测模型具有较好的风险预测效能。

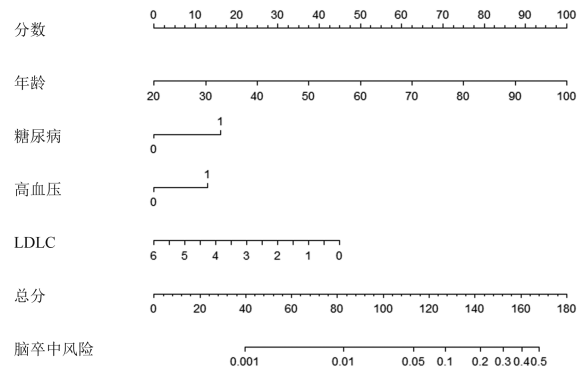


图 1 AECOPD 患者脑卒中风险预测模型列线图

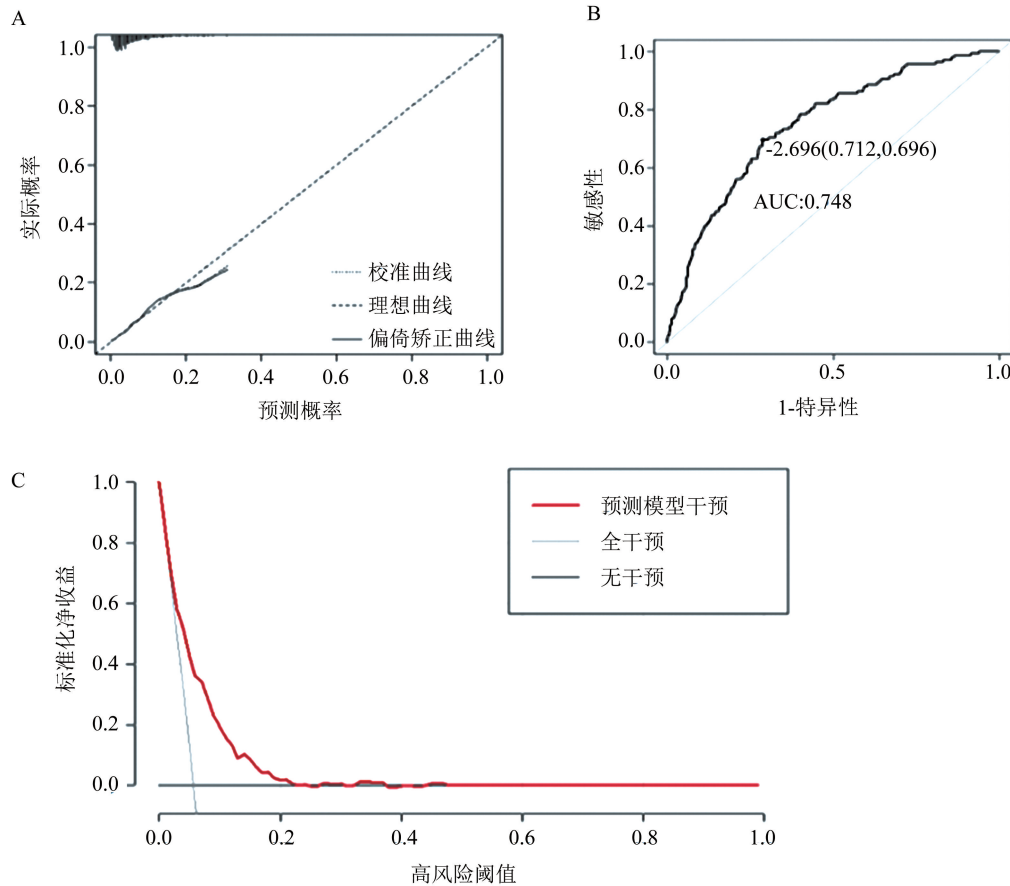


图 2 AECOPD 患者发生脑卒中风险预测模型的校准曲线,ROC 曲线和 DCA 决策曲线

讨论

COPD 作为一种常见的增龄性疾病,通常与其他可能对预后具有重大影响的疾病共存,如心脑血管疾病、周围血管疾病、高血压、肺癌等,其中一些独立于 COPD,而另一些可能有因果关系。COPD 与脑卒中的危险因素经常重叠,如吸烟史、房颤等。吸烟是 COPD

的重要危险因素,不仅会降低 COPD 患者的肺功能,使一秒率(FEV1/FVC)变差,还会损害血管内皮,导致血栓形成,从而增加卒中的风险^[13]。房颤是缺血性卒中的绝对危险因素,在最近的荟萃分析中发现,COPD 患者发生房颤的风险增加,进而增加了卒中的风险,这可能与 COPD 引起的心血管病理改变有关^[14]。另外,AECOPD 与低氧血症、高碳酸血症、全身炎症反应和

氧化应激相关,可加重脑损伤,并因脑供血和供氧受损导致脑卒中。然而 AECOPD 和脑卒中之间的病理生理学关系仍未完全阐明。

本研究通过对 AECOPD 患者的临床资料进行单因素及多因素 logistic 回归分析,结果发现年龄,糖尿病史,高血压史和 LDLC 值是 AECOPD 患者发生脑卒中的独立危险因素。研究结果表明,患者年龄每增加 1 岁,发生脑卒中的风险增加 0.06 倍。该结果与其他许多研究结果^[15-16]相似,说明年龄是 AECOPD 患者发生脑卒中的独立危险因素。同时,本研究发现有糖尿病史和高血压史的 AECOPD 患者发生脑卒中的风险分别是无糖尿病史和高血压史患者的 2.32 倍和 2.04 倍。糖尿病会损害血管内皮,使血管壁增厚,极大的增加了脑卒中的风险^[17]。糖尿病动物中风后会出更严重的出血、水肿以及功能缺陷,并在恢复期出现脑血管退化和内皮细胞死亡^[18],说明糖尿病不仅诱发脑卒中,还是脑卒中不良结果的重要原因。高血压是脑卒中的重要危险因素,患者长期处于较高水平的血压状态会导致动脉粥样硬化,进而诱发脑卒中^[19-20]。研究表明,有效控制血压可以降低脑卒中 50% 的发生率^[21]。

LDLC 与脑卒中之间的关系尚未完全清楚。有研究报道,LDLC 在血管壁的积累是动脉粥样硬化发展的致病因素^[22],LDLC 升高与缺血性脑卒中直接相关^[23]。然而也有研究认为大剂量他汀类药物降低 LDLC 水平可以降低心血管不良事件风险,但会增加出血性脑卒中的风险^[24-25]。Dongmei Wu 等人发现冠状动脉疾病的患者 LDLC 水平比对照组低,说明高水平的 LDLC 是预防冠状动脉疾病的保护性因素^[26]。本研究同样发现卒中组患者 LDLC 水平较对照组低,说明较高的 LDLC 可能是脑卒中的保护性因素。

本研究利用多因素 logistic 回归分析确定了与 AECOPD 发生脑卒中相关的危险因素,并构建了列线图模型。该模型的预测结果与实际结果一致性较好,ROC 曲线显示 AUC 为 0.748,能有效预测脑卒中的发生风险。此外,决策曲线分析表明,该模型具有较高的临床净效益,在临床实践中具有一定的应用价值。

综上所述,本研究对 AECOPD 患者的临床资料进行回顾性分析,发现年龄,糖尿病史,高血压史和 LDLC 与患者 91 天内脑卒中发生相关。AECOPD 患者出院后对血压,血糖以及血脂者加强管理,可以降低脑卒中的发生风险。

参 考 文 献

- [1] Liu X, Du C, Hu F, et al. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease under a tiered medical system in China [J]. Ther Adv Respir Dis, 2022, 16: 17534666221075499.
- [2] Kanetake R, Takamatsu K, Park K, et al. Prevalence and risk factors for COPD in subjects with preserved ratio impaired spirometry [J]. BMJ Open Respir Res, 2022, 9(1) : e001298.
- [3] Wang L, Xie J, Hu Y, et al. Air pollution and risk of chronic obstructed pulmonary disease: The modifying effect of genetic susceptibility and lifestyle [J]. EBioMedicine, 2022, 79: 103994.
- [4] Cheng W, Duan J, Zhou A, et al. Real-World Effectiveness of Inhalation Therapy Among Patients With Symptomatic COPD in China: A Multicenter Prospective Study [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 753653.
- [5] Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, et al. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations [J]. Thorax, 2021, 76(5) : 512-513.
- [6] Müllerová H, Marshall J, De nigris E, et al. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [J]. Ther Adv Respir Dis, 2022, 16: 17534666221113647.
- [7] He Y, Hong T, Wang M, et al. Prevention and control of COVID-19 in neurointerventional surgery: expert consensus from the Chinese Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (CFITN) and the International Society for Neurovascular Disease (ISNVD) [J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(7) : 658-663.
- [8] Shen AL, Lin HL, Lin HC, et al. The effects of medications for treating COPD and allied conditions on stroke: a population-based cohort study [J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2022, 32(1) : 4-10.
- [9] Ibrahimou B, Azim S I, Sun N. Interaction between blood lead level and chronic obstructive pulmonary disease(COPD) on risk of heart attack or stroke: USA NHANES, 2013-2014 [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019, 58: 101805.
- [10] Xiao T, Wijnant SRA, Van Der Velpen I, et al. Lung function impairment in relation to cognition and vascular brain lesions: the Rotterdam Study [J]. J Neurol, 2022, 269(8) : 4141-453.
- [11] Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, et al. Myocardial Infarction and Ischemic Stroke after Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2018, 15(8) : 935-946.
- [12] Söderholm M, Inghammar M, Hedblad B, et al. Incidence of stroke and stroke subtypes in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur J Epidemiol, 2016, 31(2) : 159-168.
- [13] Szylińska A, Kotfis K, Bott-olejnik M, et al. Post-Stroke Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Brain Sci, 2022, 12(1) : 106-116.
- [14] Ye J, Yao P, Shi X, et al. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome [J]. Heart Lung, 2022, 51: 67-74.
- [15] Lin YW, Sung FC, Lin MH, et al. Medical Costs of Stroke Care Between Women With and Without Dysmenorrhea: A Population-Based Comparison [J]. Front Public Health, 2021, 9: 699359.
- [16] Ma Y, Yang D, Bai J, et al. Time Trends in Stroke and Subtypes Mortality Attributable to Household Air Pollution in Chinese and Indian Adults: An Age-Period-Cohort Analysis Using the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 740549.
- [17] Xie X, Liu X, Zhu J, et al. Long-term microglial phase-specific dynamics during single vessel occlusion and recanalization [J]. Commun Biol, 2022, 5(1) : 841-853.