

高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图预测模型构建

刘文琼¹, 李巍², 陈菲³, 邝立征¹, 马冰新¹, 刘丹丹⁴

1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊科, 2. 神经内科, 3. 内科, 4. 外科重症医学科; 北京 100038

摘要: **目的** 构建高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图预测模型。**方法** 选取2020年6月至2024年6月由首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的行小骨窗开颅血肿清除术的高血压脑出血患者474例,根据术后是否再出血分为未出血组($n=416$)和再出血组($n=58$)。采用多因素logistic回归分析术后再出血的影响因素,通过R软件构建列线图预测模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估该列线图模型的预测准确性(区分度),采用Hosmer-lemeshow拟合优度检验评估列线图模型预测概率与实际观察结果的一致性(校准度),采用决策曲线分析评估模型的临床应用价值(临床适用度)。**结果** 多因素logistic回归分析显示,糖尿病、高血压病程、入院时收缩压、入院时舒张压、入院时格拉斯哥昏迷量表评分、合并凝血功能障碍、术中止血不彻底、发病距手术时间、术后血压控制不佳是高血压脑出血患者术后再发脑出血的影响因素(均 $P<0.05$)。应用R软件建立预测高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图模型,曲线下面积(AUC)为0.809(95%CI 0.718~0.926),结果显示预测模型具有良好的区分度;Hosmer-lemeshow拟合优度检验结果显示,预测模型预测概率与实际观察结果的一致性具有良好校准度($\chi^2=9.338, P=0.309$);决策曲线结果显示,当预测阈值在0.10~0.85时,使用该模型预测高血压脑出血患者术后再出血比“全部行小骨窗开颅血肿清除术”或“均不行小骨窗开颅血肿清除术”的治疗方案都有获益。**结论** 本研究构建的高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图预测模型,具有较好的区分度、校准度及临床适用度。

关键词: 高血压脑出血; 小骨窗开颅血肿清除术; 再发性脑出血; 血压控制不佳; 预测模型

高血压脑出血起病急、病情进展迅速、预后差,致残率和致死率较高^[1]。外科手术是目前临床治疗高血压脑出血的主要方法,以小骨窗开颅血肿清除术为代表的术不仅有效清除血肿、降低颅内压,而且手术创伤小、术后恢复快,治疗效果良好,但术后再出血的发生率高^[2]。作为一种高血压脑出血术后较为凶险的并发症,再出血会导致患者意识障碍进行性加重,会更迅速地引发颅内压升高,甚至脑疝,可能会对全脑组织产生严重的不可逆损害,是导致治疗失败和患者残疾、死亡的重要原因,严重影响患者预后,而如何预防术后再出血的发生一直都是困扰临床医生的一大难题^[3]。

培哚普利预防脑卒中再发研究发现,降低血压可降低脑出血复发的风险^[4],开放标签的皮层下小卒中二级预防研究结果显示,将收缩压降至 ≤ 130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)可显著降低脑小血管病患者的脑出血发生风险^[5]。亦有研究证实,高血压脑出血术后血压平稳调控与患者预后相关,尤其对术后再出血的预防有重要意义^[6]。研究显示,收缩压与高血压脑出

血术后血肿扩大有关,而脑出血后血肿扩大是再出血重要的危险因素,术后收缩压偏高会引起脑血量明显增加而引起再出血^[7]。

尽管已经有多项研究对高血压脑出血术后再出血的影响因素进行了探讨,但不同手术方式对患者术后血压的影响不同^[8]。小骨窗开颅血肿清除术通过缩小手术入路,结合显微技术,是高血压脑出血治疗的重要选择手段,但需根据患者出血量、病情进展等因素综合评估。本研究基于影响因素分析结果构建预测模型,旨在为评估高血压脑出血患者术后再出血风险提供临床诊治参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2020年6月至2024年6月由首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的行小骨窗开颅血肿清除术的高血压脑出血患者474例,根据术后是否再出血分为未出血组($n=416$)和再出血组($n=58$)。本研究方案经首都医科大学附属北京世纪坛医院伦理委员会专家审核通过(伦理审批号:20190104-002),患者或家属均知晓本研究,同意参与研究,并自愿签署知情同意书。

纳入标准:①符合《中国高血压防治指南(2024年修订版)》中高血压的诊断标准^[9];②符合《中国脑出血诊治指南(2019)》中高血压脑出血诊断标准^[10];③经头颅CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊;④单发血肿;⑤发病至入院时间不超过24h;⑥临床资料完整。

排除标准:①其他原因导致的脑出血,包括脑血管畸形或动脉瘤破裂、非血管性脑卒中、外伤或血管夹层、脑肿瘤、出血或凝血机制异常、炎症、自身免疫性疾病等;②伴有严重心、肝、肺、肾等器官疾病者;③合并其他脑血管疾病、神经变异性疾病、痛风、感染性疾病、恶性肿瘤等疾病者;④合并严重精神和/或意识障碍,不能配合完成调查研究者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用调查问卷收集一般人口学资料(性别、年龄)、生活行为方式(吸烟、饮酒)、既往史(短暂性脑缺血发作史或脑卒中史)、合并疾病[糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)等]、血压和高血压病程、发病距手术时间、入院时格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分、出血部位、术前出血量等。

术前血压测量应用欧姆龙 HBP-1120u 电子血压计进行,生化指标使用贝克曼 Au5800 全自动生化分析仪测定。术后应用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司病人监护仪(Benevision N15)进行床旁血压监测,每小时记录1次血压值。

由统一经过培训的调查员以一对一的方式进行问卷调查,综合应用调查人员现场审核和研究人员复审的方式进行质量控制,数据录入均采用双人同时录入的方式。

1.2.2 治疗方法和再出血判断 所有高血压脑出血患者的手术方法为小骨窗开颅血肿清除术,术后患者均给予控制血压、降低颅内压、液体支持、维持电解质平衡、镇痛镇静、预防并发症、营养脑神经等综合治疗,术后连续监测血压,均应用乌拉地尔持续静脉泵注控制收缩压,初始 12.5~25.0 mg 静脉推注,之后持续静脉泵注,必要时联合应用硝酸甘油 50 mg。术后调整胃管注入口服降压药直至静脉泵撤除。参照《中国脑出血诊治指南(2019)》,对于术前收缩压在 150~220 mmHg 者,术后收缩压控制在 130~140 mmHg;对于术前收缩压在 220 mmHg 以上者,术后收缩压控制在 150~160 mmHg。在密切监测的情况下,积极静脉降压治疗,收缩压 \geq 160 mmHg 为血压控制不佳^[10]。

术后再出血:对可疑出血者(出现意识障碍加重,骨窗压力升高,瞳孔散大、对光反射迟钝或消失,血性引流液增加,清醒时出现颅内压升高和肢体活动障碍

加重等相关症状),术后行颅脑 CT 检查判断是否有再出血发生,符合下列任一情况则可确诊术后再出血:①术后 24 h 复查头颅 CT 显示原发出血部位血肿量 $>$ 术前;②术后 24 h 内复查头颅 CT 显示原发出血部位血肿消失后有新的血肿形成;③术后 24 h 内复查头颅 CT 显示血肿量+引流量+术中去除量 $>$ 术前头颅 CT 测得血肿量^[10]。

1.3 相关定义及诊断标准

1.3.1 糖尿病^[11] 既往有糖尿病史或正在服用降糖药,或急性期后空腹血糖 $>$ 7.0 mmol/L,随机血糖值 $>$ 11.1 mmol/L 和/或餐后 2 h 血糖值 $>$ 11.1 mmol/L。

1.3.2 高脂血症^[12] 正在服用降脂药或甘油三酯 \geq 2.26 mmol/L,总胆固醇 \geq 6.22 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) \geq 4.14 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $<$ 1.04 mmol/L,满足任何一项即可诊断。

1.3.3 凝血功能异常^[13] 术前抽取患者静脉血,检测凝血功能指标,满足下列任何一项即可诊断:国际标准化比值(international normalized ratio, INR) $>$ 1.2,血小板值(platelet, PLT) $<$ $100 \times 10^9/L$,活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, APTT) $>$ 40 s,血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT) $>$ 14.5 s。

1.3.4 吸烟^[14] 每天吸烟1支及以上,且持续1年以上。

1.3.5 饮酒^[14] 近1年平均每日饮酒(酒精含量 $>$ 50%)量 \geq 100 mL,持续1年以上。

1.3.6 体育锻炼^[14] 每周运动时间 \geq 90 min。

1.4 统计学方法 所有数据资料的整理和统计学分析均应用 SPSS26.0 统计学软件包进行。计数资料的表示形式为频数(例)和百分比(%),计量资料的表示形式为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),组间比较分别应用 χ^2 检验和独立样本 t 检验。应用多因素 logistic 回归分析影响高血压患者发生脑出血的危险因素。基于多因素 logistic 回归分析结果用 R 软件构建高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的预测模型,采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估该列线图模型的预测准确性[曲线下面积(area under curve, AUC):0.5~0.7 表示模型性能较弱,0.7~0.8 表示中等区分能力,0.8~0.9 表示较高区分能力, $>$ 0.9 表示极强区分能力],采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估列线图模型预测概率与实际观察结果的一致性($P > 0.05$ 表明模型预测概率与实际观测差异无统计学意义,模型拟合良好; $P \leq 0.05$ 表明模型预测与实际存在偏差,模型拟合不佳),采用决策曲线分析评估模型的临床应用价值(临床适用度)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压脑出血术后再出血和未出血组患者临床资料

两组患者性别、年龄、吸烟和饮酒比例、高脂血症和冠心病比例、既往史(短暂性脑缺血发作史或脑卒中史)、血肿部位比较,差异无统计学意义($P >$

0.05);两组患者入院时舒张压、入院时收缩压、糖尿病史、高血压病程、发病距手术时间、合并凝血功能异常比例、入院时 GCS 评分、术中止血效果(彻底和不彻底比例)、术前出血量、术后血压控制不佳比例比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 再发脑出血患者和未出血患者的临床资料

组别	例数	男性	年龄	入院时收缩压	入院时舒张压	高血压病程	吸烟	饮酒
		[例(%)]	(岁)	(mmHg)	(mmHg)	(年)	[例(%)]	[例(%)]
再出血	58	42(72.41)	69.16±11.93	186.73±31.92	137.15±19.83	14.07±1.92	32(55.17)	26(44.83)
未再出血	416	248(59.62)	68.87±13.52	161.25±33.74	122.60±20.38	11.70±2.15	176(42.31)	156(37.50)
χ^2 值		3.511	0.155	5.422	5.110	7.963	3.421	1.156
P值		0.061	0.877	<0.001	<0.001	<0.001	0.064	0.282

组别	合并症[例(%)]			血肿部位[例(%)]				
	糖尿病	高脂血症	冠心病	壳核	外囊	脑叶	丘脑	小脑
再出血	22(37.93)	17(29.31)	16(27.59)	27(46.55)	6(10.34)	4(6.90)	20(34.48)	1(1.72)
未再出血	72(17.31)	84(20.19)	76(18.27)	184(44.23)	68(16.35)	44(10.58)	108(25.96)	12(2.88)
χ^2 值	13.618	2.524	2.825	0.111	1.392	0.758	1.875	0.006
P值	<0.001	0.112	0.093	0.739	0.238	0.384	0.171	0.938

组别	发病距手术时间(h)	合并凝血功能异常[例(%)]	入院时GCS评分(mL)	术中止血效果[例(%)]		术前出血量(mL)	术后血压控制不佳[例(%)]	既往史*[例(%)]
				彻底	不彻底			
再出血	9.22±2.70	36(62.07)	5.37±1.16	24(41.38)	34(58.62)	58.15±10.24	16(27.59)	17(29.31)
未再出血	7.16±2.14	88(21.15)	7.73±1.28	344(82.69)	72(17.31)	53.56±11.84	54(12.98)	78(18.75)
χ^2 值	6.635	44.114	13.299	50.040		2.809	8.627	3.542
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.005	0.003	0.060

注:计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。GCS为格拉斯哥昏迷量表。*既往史为短暂性脑缺血发作史或脑卒中史。

2.2 高血压脑出血患者术后再出血的影响因素

以高血压脑出血手术患者术后是否发生再出血为因变量(再出血=1,未再出血=0),以入院时舒张压、入院时收缩压、糖尿病、高血压病程、发病距手术时间、合并凝血功能异常、入院时 GCS 评分、术中止血不彻底、术前出血量、术后血压控制不佳为自变量,进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,糖尿病、高血压病程、入院时收缩压、入院时舒张压、入院时 GCS 评分、合并凝血功能障碍、术中止血不彻底、发病距手术时间、术后血压控制不佳是术后再发脑出血的影响因素($P < 0.05$),见表 2。

2.3 预测高血压脑出血患者术后再出血的列线图模型的建立

应用 R 软件建立预测高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的列线图模型,将糖尿病、高血压病程、入院时收缩压、入院时舒张压、入院时 GCS 评分、合并凝血功能障碍、术中止血不彻底、发病距手术时间、术后血压控制不佳纳入建立列线图预测模型,明确不同影响因素对高血压脑出血患者小骨窗开颅血肿清除术后再出血的影响程度,并以分值的形式表示,见图 1。

2.4 ROC 曲线和校准曲线验证列线图模型的区分度和一致性

应用 ROC 曲线评估该列线图模型区分度,结果显示,该模型预测再出血风险的 AUC 为 0.809 (95%CI 0.718~0.926),提示该模型具有良好的区分度,见图 2。绘制校准曲线并进行 Hosmer-lemeshow 拟合优度检验,评价该列线图模型预测的准确性,结果显示,拟合优度检验结果($\chi^2=9.338, P=0.309$),提示模型预测风险与实际发生风险吻合程度良好,见图 3。

2.5 列线图模型决策曲线

决策曲线结果显示,当预测阈值在 0.10~0.85 时,使用该模型预测高血压脑出血患者术后再出血比“全部行小骨窗开颅血肿清除术”或“均不行小骨窗开颅血肿清除术”的治疗方案都有获益(图 4)。

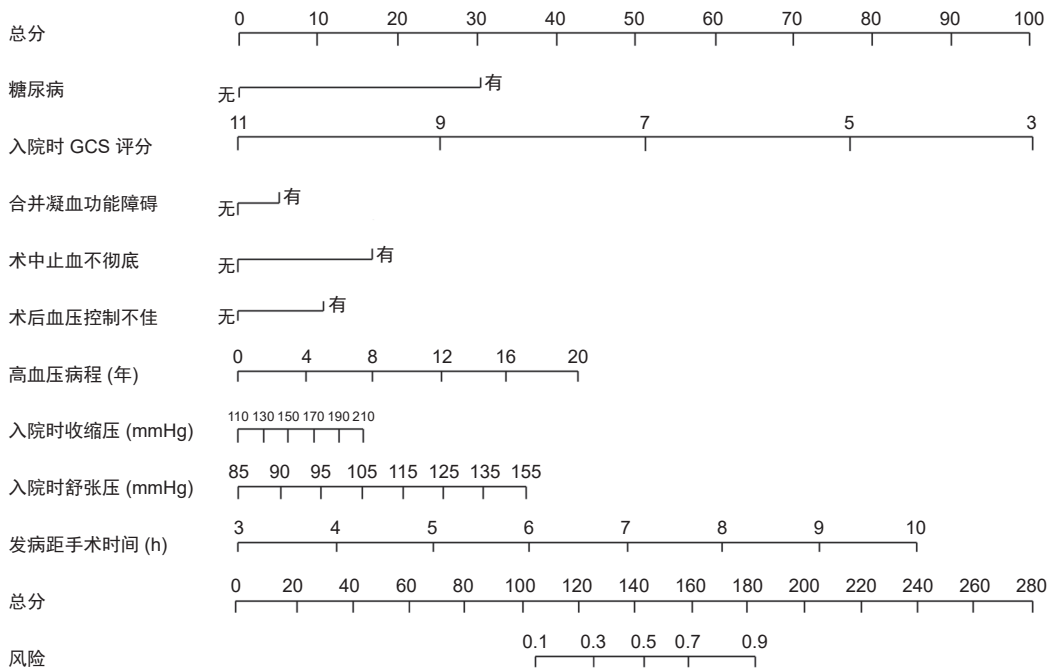
3 讨论

本研究构建了基于多维度危险因素的列线图预测模型,相较于既往单一指标(如仅关注血压控制或凝血功能),实现了高血压脑出血患者术后再出血风险的个体化预测,通过验证,显示具有较好的区分度、校准度及临床适用度。

表2 高血压脑出血患者术后再出血影响因素的多因素 logistic 回归分析(n=474)

影响因素	B	SE	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
糖尿病	0.256	0.127	4.063	1.292	1.007~1.657	0.044
高血压病程	0.822	0.260	9.995	2.275	1.367~3.787	0.002
术中止血不彻底	1.004	0.479	4.393	2.729	1.067~6.979	0.036
入院时收缩压	0.363	0.164	4.899	1.438	1.042~1.983	0.027
入院时舒张压	0.630	0.280	5.063	1.878	1.085~3.250	0.024
入院时GCS评分	-0.972	0.363	7.170	0.378	0.186~0.771	0.007
合并凝血功能障碍	0.641	0.308	4.331	1.898	1.038~3.472	0.037
发病距手术时间	1.086	0.256	17.996	2.962	1.794~4.893	<0.001
术后血压控制不佳	0.633	0.162	15.268	1.883	1.371~2.587	<0.001

注: GCS为格拉斯哥昏迷量表。



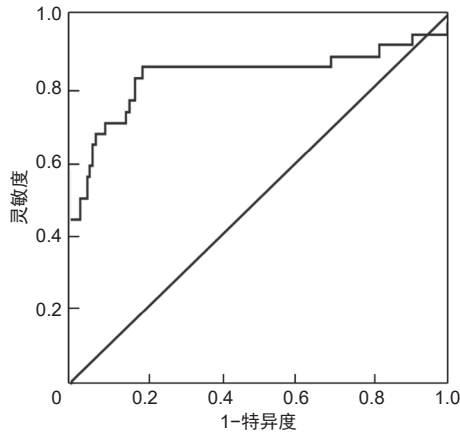
注: 将某一患者所有预测因子所在横轴向上做垂线, 得到对应分值, 将分值相加得到总分, 最后通过总分得到对应列线图底部的预测概率。GCS 为格拉斯哥昏迷量表。

图1 预测高血压脑出血患者术后再出血列线图模型

高血压脑出血具有起病急、预后差、致残致死率和复发率高等特点, 主要原因是血肿对脑组织产生压迫和推移, 导致急性颅压升高和深部脑组织结构损伤, 严重危害人类生命安全和健康水平^[15]。尽管近年来随着神经影像学 and 显微外科技术的进步和发展, 高血压脑出血外科治疗水平得到很大发展, 但我国高血压脑出血发病率仍不断升高^[10]。

高血压脑出血应用手术清除血肿是改善患者预后的极其重要的方式, 尽早手术能尽早尽快解除血肿压迫和血液分解产物导致的脑组织微循环障碍、脑组织缺氧、脑水肿和脑疝, 最大程度降低脑继发性损伤, 降低术后并发症发生率^[16]。小骨窗开颅术微创优势明显, 术者在较小的手术视野下即可将血肿彻底清除, 而且通过显微镜或直视下能彻底止血, 对皮质、深部脑结构损伤和干扰较小, 相比大骨瓣开颅手术, 小骨窗开颅术创伤小、术中出血少、术中脑水肿程度轻、

神经功能恢复快, 但术后再出血作为其严重并发症始终未得到有效的控制^[17]。与初次脑出血比较, 术后再出血患者的致残率和致死率显著升高, 对患者危害更大, 不仅会延长住院时间、增加治疗费用, 还会导致神经功能损伤进一步加重, 增加致死率和致残率, 严重影响患者的近期和远期预后^[18]。影响高血压脑出血患者小骨窗开颅术后再出血的因素众多, 研究显示, 血压因素是脑出血患者术后再出血的重要诱因, 入院时舒张压超过 120 mmHg 和/或收缩压超过 200 mmHg, 术中操作导致血压骤然升高或血压控制不稳和术后血压波动都被认为会导致再出血的发生^[19]。本研究 logistic 回归分析显示, 合并糖尿病、高血压病程、入院时收缩压、入院时舒张压、入院时 GCS 评分、合并凝血功能障碍、术中止血不彻底、发病距手术时间、术后血压控制不佳均与患者术后再发脑出血有关。



注: ROC 曲线为受试者操作特征曲线。

图2 列线图模型 ROC 曲线分析(n=474)

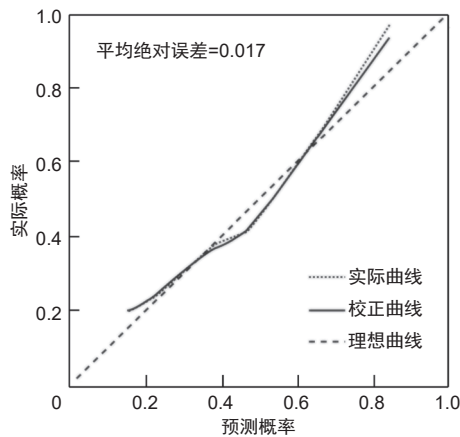


图3 列线图模型校准曲线(n=474)

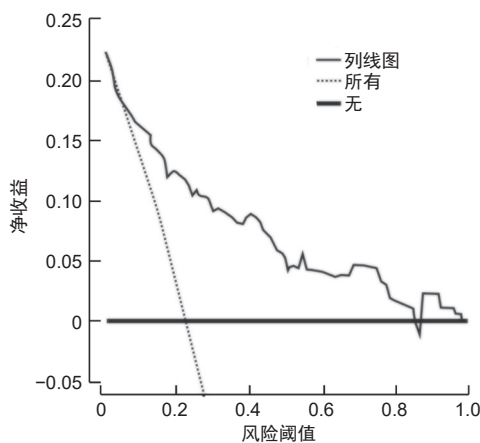


图4 列线图模型决策曲线(n=474)

本研究通过构建列线图模型预测高血压脑出血患者术后再出血风险,列线图通过可视化界面实现床旁快速评估,临床医生可根据患者 GCS 评分、凝血指标等常规参数,在术前即时计算再出血概率^[20]。本研究亦存在不足之处:①预测模型未完全考虑术后动态变化(如进行性血压升高、新发凝血障碍);②样本量较

小,需更大规模多中心数据验证,尤其是不同手术团队技术差异对结果的影响尚未充分体现;③未考虑手术技巧(如血肿壁处理、止血材料选择)直接影响再出血发生率;④列线图模型未进行外部验证。

参考文献

[1] 李倩男,冯灵敏,周雪莲,等.高血压脑出血患者血肿扩大影响因素及相关评估工具预测效果对比分析[J].中国综合临床,2025,41(1):59-66.

[2] 黄云,陈鸿尤,陈达健,等.导航辅助神经内镜硬通道微创与小骨窗开颅血肿清除术治疗老年基底节区高血压脑出血的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2024,44(23):5659-5663.

[3] 林浩.超早期小骨窗开颅脑出血清除术治疗高血压脑出血的临床效果及安全性研究[J].吉林医学,2024,45(9):2141-2143.

[4] Arima H, Tzourio C, Butcher K, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial[J]. Stroke, 2006, 37(6): 1497-1502.

[5] White CL, Pergola PE, Szychowski JM, et al. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial[J]. Am J Hypertens, 2013, 26(9): 1114-1122.

[6] 贺智杰,蔡青云.不同的降压治疗方案对高血压脑出血病人神经功能、炎症反应及预后的影响[J].安徽医药,2022,26(3):595-599.

[7] 刘水源,陈实,林健,等.高血压脑出血早期血肿扩大的危险因素分析[J].中国现代医生,2023,61(19):28-31.

[8] 黄锦峰,喻军华,袁学刚.不同手术方式治疗高血压脑出血对患者血肿清除率、神经功能及术后并发症的影响[J].中国医师杂志,2024,26(12):1894-1898.

[9] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会,等.中国高血压防治指南(2024年修订版)[J].中华高血压杂志(中英文),2024,32(7):603-700.

[10] 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.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.

[11] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482-548.

[12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-950.

[13] 蒙斯雅,李梅,李微.构建 Logistic 回归预测模型分析颅脑损伤患者并发凝血功能障碍的影响因素[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(3):320-324.

[14] 李璐,赵秀娟,刘士贺,等.体质量指数与臂间收缩压差的关联[J].中华高血压杂志,2023,31(3):234-240.

[15] Chen F, Zhang S, Li B, et al. A review of invasive intracranial pressure monitoring following surgery for hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Front Neurol, 2023, 14(3): 1108722.

[16] de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 45-46.

[17] 门东海,尹延庆,吴伟川,等.小骨窗开颅术治疗高血压脑出血的临床效果研究[J].中国现代药物应用,2024,18(21):6-10.

[18] 罗武锋,洪映标,蔡洁波,等.高血压脑出血术后再出血的危险因素分析及对策[J].国际医药卫生导报,2019,25(11):1788-1791.

[19] 张健,寿记新,高海东,等.老年高血压脑出血患者再出血的风险预测模型构建与验证[J].中国实用神经疾病杂志,2023,26(2):186-191.

[20] Hu S, Sheng W, Hu Y, et al. A nomogram to predict early hematoma expansion of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(7): e24737.