

## 关于早期脑血栓形成风险评估模型的研究\*

黄杰<sup>1</sup>,薛锦香<sup>2</sup>,周少雄<sup>3</sup>

(1. 南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000; 2. 广东医科大学检验学院, 广东东莞 523808;

3. 广东省佛山市禅城区中心医院检验中心, 广东佛山 528000)

**[摘要]** **目的** 建立评估早期脑血栓形成风险的模型, 控制脑血管疾病发病率, 做好一级预防。 **方法** 选取 2015 年 7 月至 2017 年 4 月南方医科大学附属佛山医院神经内科和外科门诊拟诊为早期脑血栓形成的患者进行评估检测并追踪调查, 根据后期不适再次就诊的影像学诊断结果将疑似患者(合计 277 例)进行分组, 分为脑血栓组(186 例)和非脑血栓组(91 例), 选取前期评估检测中脑血栓组和非脑血栓组间差异有统计学意义的相关指标, 通过绘制受试者工作曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC)分别评价各项指标对脑血栓的诊断价值并采用 Fisher 判别分析建立脑血栓形成风险的评估模型。 **结果** 年龄、收缩压、血清脂蛋白相关磷脂酶(Lp-PLA2)及血清 Hcy 水平在脑血栓组与非脑血栓组间差异有统计学意义[(69.2±12.7)岁 vs. (57.1±11.9)岁]、[(147.0±23.6)mm Hg vs. (132.0±19.3)mm Hg]、[(195.3±54.0)ng/mL vs. (161.5±47.2)ng/mL]、[(16.8±6.2)μmol/L vs. (10.1±3.3)μmol/L], 各指标诊断脑血栓形成的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.738、0.686、0.660、0.868, Youden 指数对应的最佳诊断界值分别为 65.5 年、143.5 mm Hg、175.5 ng/mL、14.5 μmol/L。采用 Fisher 判别分析建立的函数模型为  $F_{(\text{脑血栓})} = 0.368X_1 + 0.272X_2 + 0.077X_3 + 0.723X_4 - 46.493$ ,  $F_{(\text{非脑血栓})} = 0.290X_1 + 0.249X_2 + 0.066X_3 + 0.448X_4 - 33.352$ 。通过回代性检验, 该判别函数模型鉴别诊断的灵敏度为 85.70%, 特异度为 84.80%, 准确度为 85.10%。 **结论** 应用 ROC 曲线分析及 Fisher 判别分析建立了早期脑血栓形成风险评估模型, 为诊断脑血栓形成提供早期、客观的参考依据。

**[关键词]** 颅内血栓形成; Fisher 判别模型; ROC 曲线; 风险评估**[中图分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3650-03

## Study on risk assessment model of early cerebral thrombosis\*

HUANG Jie<sup>1</sup>, XUE Jinxiang<sup>2</sup>, ZHOU Shaoxiong<sup>3</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Hospital, Southern Medical University, Foshan,

Guangdong 528000, China; 2. College of Laboratory Medicine, Guangdong Medical

University, Dongguan, Guangdong 523808, China; 3. Inspection Center, Central Hospital of Chancheng District, Foshan, Guangdong 528000, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a model for assessing the risk of early cerebral thrombosis, control the incidence of cerebrovascular diseases, and to do primary prevention. **Methods** From July 2015 to April 2017, patients who were diagnosed with early cerebral thrombosis in the department of neurology and surgery of Foshan Hospital of Southern Medical University were selected for evaluation and follow-up investigation. 277 patients diagnosed with imaging results were divided into the cerebral thrombosis group (186 cases) and the non-cerebral thrombosis group (91 cases). Indexes which had statistically significant difference between the two groups were selected. ROC AUC was used to evaluate the diagnostic value of various indexes for cerebral thrombosis, and the assessment model of cerebral thrombosis risk was established by Fisher discriminant analysis. **Results** Age, systolic blood pressure, serum Lp-PLA2 and Hcy levels were significantly different between the cerebral thrombosis group and the non-cerebral thrombosis group [(69.2±12.7) years old vs. (57.1±11.9) years old, (147.0±23.6) mm Hg vs. (132.0±19.3) mm Hg, (195.3±54.0) ng/mL vs. (161.5±47.2)ng/mL, (16.8±6.2)μmol/L vs. (10.1±3.3)μmol/L], and their AUC for diagnosis of cerebral thrombosis was 0.738, 0.686, 0.660 and 0.868, respectively. The optimal diagnostic cut-off values for the Youden index were 65.5 years, 143.5 mm Hg, 175.5 ng/mL, 14.5 μmol/L, respectively. The functional model established by Fisher discriminant analysis was  $F_{(\text{cerebral thrombosis})} = 0.368X_1 + 0.272X_2 + 0.077X_3 + 0.723X_4 - 46.493$ ,  $F_{(\text{non-cerebral thrombosis})} = 0.290X_1 + 0.249X_2 + 0.066X_3 + 0.448X_4 - 33.352$ . Through the retrospective test, the

sensitivity of the discriminant function model was 85.70%, the specificity was 84.80%, and the accuracy was 85.10%. **Conclusion** The early cerebral thrombosis risk assessment model established by ROC curve analysis and Fisher discriminant analysis, which can provides an early and objective reference for the diagnosis of cerebral thrombosis.

**[Key words]** intracranial thrombosis; Fisher discriminant model; ROC curve; Fisher discriminant analysis; risk assessment

据 WHO 统计,2016 年全球因脑血管疾病死亡的人数在全球疾病死亡人数中排第 3 位,脑血栓形成是脑血管疾病发病的主要因素之一,多见于中老年人群,约占急性脑血管疾病的 70%<sup>[1]</sup>。脑血栓是一类由多种因素共同作用的复杂疾病,目前国内外还没有确切的早期快速诊断方法,第一时间通过常规影像学检查往往是阴性<sup>[2]</sup>。也没有明确的先兆症状,多数表现为头痛、头晕、抽搐、肢体无力等<sup>[3]</sup>。脑血栓形成作为当今研究脑血管病的热点,正逐步成为研究的重点。其中年龄、血压、血清脂蛋白相关磷脂酶(Lp-PLA2)及 Hcy 水平等指标与脑血栓形成密切相关<sup>[4-5]</sup>,本文通过绘制 ROC 曲线,评价相关指标的诊断效能,并采用 Fisher 判别分析建立函数鉴别模型,探讨其在早期脑血栓形成风险评估中的应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 7 月至 2017 年 4 月在南方医科大学附属佛山医院神经内科和外科门诊就诊的患者,符合头痛、头晕、抽搐、肢体无力、不自主运动、感觉或视力视野障碍、失语、行走不稳、眩晕、突发昏迷、记忆力或判断力下降等症状。通过病史、症状和体查拟诊为疑似早期脑血栓患者共 277 例进行追踪研究调查。再采用诊断金标准将疑似患者确诊分为脑血栓组(186 例)和非脑血栓组(91 例),均由影像学(CT、MRI)证实。脑血栓诊断金标准参照 1995 年中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议通过的诊断标准(各类脑血管病诊断要点)<sup>[6]</sup>并修改。脑血栓的诊断标准:(1)常于安静状态下发病;(2)大多数无明显头痛和呕吐;(3)发病可较缓慢,多逐渐进展,或呈阶段性进行,多与脑动脉粥样硬化有关,也可见于动脉炎、血液病等;(4)一般发病后 1~2 d 内意识清楚或轻度障碍;(5)有颈内动脉系统和(或)椎-基底动脉系统症状和体征;(6)腰穿脑脊液一般不应含血;(7)CT、MRI 或血管造影检查发现脑血栓栓塞部位。

**1.2 方法** 血压的测量以发病前期连续 3 d 的血压平均值作为观察血压。研究对象于清晨空腹抽取静脉血置于 2 mL 分离胶管中,分离胶管轻轻颠倒混匀 3 次,标本 2 h 内离心(3 000 r/min, 10 min),分离血清置于子弹头塑料管内,并放入 -20 °C 冰箱保存待测。血清 Lp-PLA2 测定采用双抗体夹心酶联免疫法,检测试剂盒由天津康尔克生物科技有限公司提供;血清 Hcy 检测使用全自动生化分析仪(Olympus AU5400),检测试剂采用宁波瑞源生物 Hcy 试剂盒,

方法采用循环酶法。所有操作严格按试剂盒说明书进行,检验过程严格按照标准作业程序(SOP)文件进行,对仪器进行定标,并作好室内质控。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,各组数据进行正态性检验,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立标本 *t* 检验。单一项目的诊断价值分析采用 ROC 曲线程序,绘制各项指标对脑血栓诊断价值评价的 ROC 曲线,通过判别分析方法,建立 Fisher 判别模型,评估疾病发生的风险,采用诊断试验 4 个格表法分别计算诊断价值的灵敏度、特异度、漏诊率、误诊率及准确度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 脑血栓组与非脑血栓组年龄、血压、血清 Lp-PLA2 及 Hcy 水平测定结果的比较** 采用独立标本 *t* 检验,结果显示年龄、收缩压、血清 Lp-PLA2 及血清 Hcy 水平在脑血栓组与非脑血栓组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而舒张压在脑血栓组与非脑血栓组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 各项指标对早期脑血栓形成的诊断价值** 4 个指标中 Hcy 指标 ROC 曲线下面积(AUC)最大,其次是年龄,收缩压、Lp-PLA2,见表 2。

**2.3 建立函数模型** 运用 Fisher 分析方法,将年龄、收缩压、血清 Lp-PLA2 及 Hcy 水平等参数构建 Fisher 判别函数鉴别诊断模型,该判别函数鉴别诊断模型如下:

$$F_{(\text{脑血栓})} = 0.368X_1 + 0.272X_2 + 0.077X_3 + 0.723X_4 - 46.493$$

$$F_{(\text{非脑血栓})} = 0.290X_1 + 0.249X_2 + 0.066X_3 + 0.448X_4 - 33.352$$

公式中:  $X_1$  代表年龄、 $X_2$  代表收缩压、 $X_3$  代表血清 Lp-PLA2、 $X_4$  代表血清 Hcy

回代性检验将每位研究对象所取得的 4 个参数分别代入上述函数  $F_{(\text{脑血栓})}$  和  $F_{(\text{非脑血栓})}$ 。计算结果进行比较,如果  $F_{(\text{脑血栓})} > F_{(\text{非脑血栓})}$ ,则患者归属于脑血栓组,反之则属于非脑血栓组。通过回代相应参数对是否患有脑血栓进行预测分组,与 CT 或者 MRI 结果分组相比较,该判别函数模型鉴别诊断脑血栓形成的灵敏度为 85.70%,特异度为 84.80%,准确度为 85.10%。

**2.4 单一诊断指标及 Fisher 判别模型对脑血栓形成的诊断价值比较** Fisher 判别分析方法的各项价值参数均高于单一指标,见表 3。

表 1 脑血栓组和非脑血栓组 4 个诊断指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	血压(mm Hg)		Lp-PLA2(ng/mL)	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )
		收缩压	舒张压		
脑血栓组	69.2 $\pm$ 12.7 <sup>a</sup>	147.0 $\pm$ 23.6 <sup>a</sup>	78.1 $\pm$ 12.5	195.3 $\pm$ 54.0 <sup>a</sup>	16.8 $\pm$ 6.2 <sup>a</sup>
非脑血栓组	57.1 $\pm$ 11.9	132.0 $\pm$ 19.3	80.1 $\pm$ 14.5	161.5 $\pm$ 47.2	10.1 $\pm$ 3.3

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与非脑血栓组比较

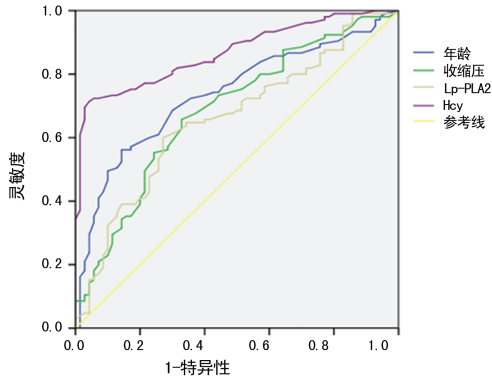


图 1 各指标 ROC 曲线

表 2 4 项指标的 AUC 评价

项目	AUC	SD	P	Youden 指数
年龄	0.738	0.038	<0.05	65.5 岁
收缩压	0.686	0.041	<0.05	143.5 mm Hg
Lp-PLA2	0.660	0.042	<0.05	175.5 ng/mL
Hcy	0.868	0.026	<0.05	14.0 $\mu\text{mol/L}$

表 3 诊断脑血栓形成的相关价值参数(%)

项目	灵敏度	特异度	漏诊率	误诊率	准确率
年龄	61.82	78.02	38.18	21.98	67.14
收缩压	55.68	74.44	44.32	25.56	61.81
Lp-PLA2	68.64	65.93	31.36	34.07	67.70
Hcy	68.64	85.60	31.36	17.40	74.90
Fisher 判别	85.70	84.80	14.30	15.20	85.10

### 3 讨论

在本研究的 4 个指标中,对早期脑血栓形成最具诊断价值的是血清 Hcy 水平,其次是年龄、收缩压、血清 Lp-PLA2。由对脑血栓组和非脑血栓组 Hcy 统计处理结果分析可知,Hcy 是早期脑血栓形成的危险因素<sup>[7]</sup>,而且对于诊断脑血栓的价值较高,血清 Hcy 水平在早期脑血栓患者外周血中呈高表达,此研究结果与 PINNELLI 等<sup>[8]</sup>的研究结果相类似,其研究表明血清 Hcy 水平与脑血管病变呈正相关。一般来说,健康人体内游离 Hcy 很少,而脑血栓患者则可能出现高 Hcy 血症,高 Hcy 可能会与低密度脂蛋白(LDL)结合成复合物,被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞沉积于血管内导致粥样硬化斑块形成<sup>[9]</sup>。

根据统计结果分析可知,年龄是脑血栓形成的危险因素,这一结果与徐华<sup>[10]</sup>的研究结果相同。其原因可能是年龄越大,发生高血压、高血脂、高血糖、心力

衰竭、肾功能不全等并存疾病的可能性也越大,是并发脑血栓的诱因。从血压的分析可知,收缩压对于脑血栓形成具有显著意义。这一结果与章成国等<sup>[11]</sup>的研究结果一致,收缩期高血压是脑血栓形成的独立危险因素<sup>[11]</sup>。血压是关乎脑血栓发生发展及预后重要且可调节指标,其原因是脑血栓形成的急性期可出现脑血流自动调节功能受损,这可造成血压波动超出脑血流自动调节范围,而出现脑血流高灌注,同时增加脑梗死的风险<sup>[12]</sup>。另外也有研究表明舒张压也与脑血栓的形成有关系,而本研究尚未得出这一结论,可能原因是血压波动大,而采集数据的方法本身具有局限性。Lp-PLA2 的分析结果可知,脑血栓组 Lp-PLA2 明显高于非脑血栓组,这一结果与王娜等<sup>[13]</sup>的研究结果相同。Lp-PLA2 是一种血管特异性炎症酶指标,Lp-PLA2 具有促炎促氧化的作用,它参与动脉粥样硬化斑块形成的各阶段,可将其视为一种预测心脑血管事件的指标,其水平是预测动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[14]</sup>。相比于其他指标,Lp-PLA2 的诊断价值最低,其可能的原因是动脉粥样硬化斑块不稳定患者的血清 Lp-PLA2 水平明显高于稳定斑块者,且该指标在判断斑块的稳定性方面具有较高的准确性<sup>[13]</sup>,而我们尚不可知研究对象属于哪一种类型,最终数据未正确分类,导致得出的结论中其诊断效能并不高。

单纯指标间的联合对脑血栓形成的诊断价值较为局限,实用性不强。本研究运用了 Fisher 判别分析方法,建立判别函数鉴别诊断模型。该模型能从一定程度上适当把疾病数量化,并且可以提高诊断的准确性,具有临床实用价值。但是,此模型是在现有研究及患者相关参数的基础上建立起来的,得出的结论可能并不理想,造成这种现象的可能原因如下:(1)研究指标缺乏足够特异度;(2)数据的采集方面可能存在局限性,例如就患者年龄段相对较大,这跟医院所处周围环境有关、血压波动大等;(3)处理数据方面考虑不周全,例如 Lp-PLA2 在斑块的稳定性方面的判断存在差异,而本研究并未考虑这一因素;(4)研究人群数量有限。在后续的研究中,如果发现更有价值的指标可以重新组合模型,扩大研究样本量,再次建立新的判别模型,进一步提高诊断的准确度,为临床诊断早期脑血栓形成提供更加客观的参考依据。

### 参考文献

[1] 吴中华,王叙德,包友枝,等. 脑血栓形(下转第 3655 页)

极化后,不断增加对脑干吞咽中枢及皮质高级中枢的刺激,使其产生兴奋,相应受损神经的生物活性得到大大提升,逐渐恢复受损的吞咽反射弧,最终改善和提高吞咽运动的协调性。研究认为,这一作用机制有多方面的因素影响,主要包括增加海马区毛细血管的血流量、减少谷氨酸释放和调控神经生长相关基因的表达<sup>[15]</sup>。另外,肌肉要表现出正向训练系统,需要增加肌肉蛋白及酶的水平,增大毛细血管密度,这些条件神经肌肉电刺激可以达到<sup>[16]</sup>。

总之,Vitalstim 吞咽治疗仪通过适当的电流刺激,配合传统吞咽功能训练,在调节吞咽肌群力量的基础上,进一步改善了呼吸、构音、语言甚至心理等一系列与其密切相关的功能,对于脑瘫患儿的康复具有积极的意义,有利于患儿生活质量的提高。

## 参考文献

- [1] 李胜利. 语言治疗学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:176-207.
- [2] 李林. 国内小儿脑性瘫痪语言障碍康复的研究现状[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(5): 442-444.
- [3] 出江绅一, 唐志明. 非侵入性脑刺激技术在脑卒中吞咽障碍治疗中的应用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(12): 945-948.
- [4] 林庆. 小儿脑性瘫痪的定义, 诊断条件及分型[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(4): 262.
- [5] SHEPPARD J J, VUGELERS R, PENNING C. Dysphagia disorders survey and dysphagia-management in staging scale, users manual and test forms revised [M]. Lake Hopatcong: Nutritional Management Associates, 2002: 10.
- [6] 张通. 脑卒中的功能障碍与康复[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2006: 447-449.
- [7] 贾子善, 吕佩源, 闫彦宁. 脑卒中康复[M]. 石家庄:河北科学技术出版社, 2006: 1527-1529.
- [8] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 243-251.
- [9] JOHNSON M, CONNOR P. Effects of electrical stimulation on neuromuscular junction morphology in the aging rat tongue[J]. Muscle Nerve, 2011, 43(2): 203-211.
- [10] GALLAS S, MARIE P, LEROI M, et al. Sensory transcatheter electrical stimulation improves post-stroke dysphagic patients[J]. Dysphagia, 2010, 25(4): 291-297.
- [11] 闫豫萍. 康复训练和 Vitalstim 吞咽障碍治疗仪综合治疗脑卒中后吞咽障碍[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(12): 1452-1454.
- [12] 徐文玉, 王惠凤, 吕茜, 等. 应用神经肌肉电刺激治疗吞咽障碍的疗效观察[J]. 山东医药, 2009, 49(24): 56-57.
- [13] 兰月, 王茜媛, 徐光青, 等. 表面肌电生物反馈及神经肌肉电刺激对脑干损伤后吞咽障碍患者吞咽功能的即时效应[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(5): 405-409.
- [14] 王秀坤, 黄旭明, 石艺华, 等. Vitalstim 电刺激结合吞咽训练对卒中后吞咽障碍的疗效观察[J]. 当代医学, 2012, 18(13): 14-15.
- [15] WEI G, HUANG Y, WU G, et al. Regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression by electroacupuncture after transient focal cerebral ischemia[J]. Acupunct Electrother Res, 2000, 25(2): 81-90.
- [16] 李静, 初秀红, 张金刚, 等. 电刺激治疗缺血性脑卒中吞咽功能的疗效探讨[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(19): 20-22.

(收稿日期: 2018-05-18 修回日期: 2018-06-16)

(上接第 3652 页)

- 成患者血脂及颈动脉粥样硬化情况的回顾性分析[J]. 齐齐哈尔医学院院报, 2016, 37(23): 2876-2878.
- [2] BONNEVILLE F. Imaging of cerebral venous thrombosis [J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95(12): 1145-50.
  - [3] JAMIESON D G, CHENG N T, SKLIUT M. Headache and acute stroke[J]. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18(9): 444.
  - [4] 周少雄, 朱浓娣, 谢伟贤, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、D 二聚体、C 反应蛋白及外周血嗜中性粒细胞绝对值联合检测对急性脑血栓形成的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6131-6132.
  - [5] 贺淑静. 进展性脑梗死危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(1): 28-29.
  - [6] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经精神科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
  - [7] 邵燕, 章成国, 崔金环. 血浆同型半胱氨酸及胱硫醚 β 合成酶多态性与脑血栓形成[J]. 南方医科大学学报, 2005, 25(3): 351-353.
  - [8] PINNELLI V, DINDAGUR B. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in cerebral veno-sinus thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2014, 20(1): 78-83.
  - [9] 康桂兰, 景增秀. 老年急性动脉粥样硬化性脑血栓患者外周血同型半胱氨酸的变化及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13): 3182-3183.
  - [10] 徐华. 脑血栓形成复发的危险因素临床研究 [J]. 生物技术世界, 2015, 9(8): 71.
  - [11] 章成国, 邵燕, 谢坚. 收缩期高血压与脑血栓形成的关系 [J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(4): 386.
  - [12] GORELICK P B, AIYAGARI V. The management of hypertension for an acute stroke: what is the blood pressure goal [J]. Curr Cardiol Rep, 2013, 15(6): 366.
  - [13] 王娜, 王峥, 陈伟贤, 等. 脂蛋白磷脂酶 A2 与急性脑梗死及颈动脉斑块稳定性的关系 [J]. 江苏医药, 2016, 42(22): 2467-2469.
  - [14] THOMPSON A, GAO P, ORFEI L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9725): 1536-1544.

(收稿日期: 2018-05-24 修回日期: 2018-06-27)