

# 烟雾病术后脑梗死列线图模型的建立与验证

王晨潮 李红伟 李魁元 刘二勇 尤浩君 张志中 杨波

**【摘要】 目的** 探讨烟雾病术后脑梗死的危险因素并建立列线图预测模型。**方法** 回顾性纳入 502 个大脑半球的临床资料并分为建模组( $n=350$ )和验证组( $n=152$ ),对建模组进行单因素及多因素 Logistic 回归分析找出危险因素并建立列线图模型,分别采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和 ROC 曲线评估列线图模型的校准度和区分度。**结果** 术后脑梗死的发生率为 4.58%。多因素 Logistic 回归模型提示年龄 $\geq 50$  岁( $OR=10.525$ )、近期短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)( $OR=3.271$ )、近期脑梗死直径 $\geq 1$  cm( $OR=4.206$ )是术后脑梗死的独立危险因素,后循环代偿( $OR=0.260$ )是保护性因素。基于以上因素建立列线图,建模组和验证组的 H-L 检验提示模型校准度良好( $\chi^2=31.962/32.674, P=0.964/0.956$ ),列线图模型预测建模组和验证组的受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(Area under curve, AUC)提示列线图模型区分度良好( $AUC=0.888/0.845$ )。**结论** 年龄 $\geq 50$  岁、近期 TIA 史、近期脑梗死直径 $\geq 1$  cm 是烟雾病术后脑梗死的危险因素,后循环良好代偿是保护性因素。建立的列线图模型可有效预测烟雾病患者术后发生脑梗死的风险。

**【关键词】** 烟雾病 术后 脑梗死 列线图 危险因素

**【中图分类号】** R743.4 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)04-0333-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.006

**Development and validation of a nomogram to predict postoperative cerebral infarction for patients with Moyamoya disease** Wang Chenchao, Li Hongwei, Li Kuiyuan, et al. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450053

**【Abstract】 Objective** To explore the risk factors of postoperative cerebral infarction in ischemic Moyamoya disease (MMD) and develop a nomogram to predict the individual risk of cerebral infarction for postoperative patients with MMD. **Methods** The clinical data of 502 hemispheres were retrospectively included and they were divided into training set ( $n=350$ ) and validation set ( $n=152$ ). Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed on the training set to find out the risk factors and a nomogram was constructed to identify cerebral infarction for postoperative patients with MMD. The Hosmer-Lemeshow test and receiver operating characteristic (ROC) curve were applied to assess the calibration and discrimination of this nomogram. **Results** The incidence of postoperative cerebral infarction was 4.58%. It showed that age $\geq 50$  years ( $OR=10.525$ ), recent transient ischemic attack (TIA) ( $OR=3.271$ ), recent cerebral infarction with diameter $\geq 1$  cm ( $OR=4.206$ ) were identified as independent risk factors via multivariate logistic regression model, and the good compensation for posterior circulation ( $OR=0.260$ ) was a protective factor. Based on the above factors, the nomogram was established, which displayed excellent calibration ( $\chi^2=31.962/32.674, P=0.964/0.956$ ) via the Hosmer-Lemeshow test of the training set and the validation set. The nomogram was found to have good discrimination [area under the curve (AUC)=0.888/0.845] via the area under the ROC curve. **Conclusion** Age $\geq 50$  years, recent TIA, and recent cerebral infarction with diameter $\geq 1$  cm are risk factors for postoperative cerebral infarction in ischemic MMD, and the good compensation for posterior circulation is a protective factor. The nomogram could effectively predict the individual risk of cerebral infarction for postoperative patients with MMD.

**【Key words】** Moyamoya disease Postoperative Cerebral infarction Nomogram Risk factor

(或)大脑前动脉、大脑中动脉起始部缓慢进展性狭窄以致闭塞,脑底出现代偿性异常血管网为特点的脑血管病<sup>[1-2]</sup>。血运重建术是烟雾病治疗的有效手段,但是有0.9%~10%<sup>[3-6]</sup>的烟雾病患者会发生术后脑梗死,严重影响患者身心健康,延长住院时间,加重医疗负担,甚至增加患者的死亡风险,故烟雾病患者术后脑梗死风险的识别和预测具有重要的临床意义。目前国内外有关烟雾病相关脑梗死的报道大多集中在手术之前,仅有少量研究对烟雾病术后脑梗死危险因素进行报道<sup>[5,7-8]</sup>,鲜有关于进一步构建相关风险预测模型的报道。列线图是一种将多因素回归分析以线段形式简洁展示在同一平面上的定量预测图形,具有简便易用及可个体化应用的特点,逐渐应用于医学领域<sup>[9]</sup>。目前中文文献尚无相关报道,英文文献仅有一篇基于COX回归分析的烟雾病所致脑卒中预测报道<sup>[10]</sup>。基于此,本研究拟在多因素Logistic回归分析的基础上建立并验证烟雾病术后脑梗死风险预测列线图模型,为临床对烟雾病术后脑梗死的预防和干预提供一定的参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入2018年1月-2021年10月郑州大学第一附属医院神经外科收治的378例MMD患者的502个大脑半球作为研究对象。所有患者签署知情同意书。本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审查。纳入标准:(1)行全脑血管造影诊断为烟雾病;(2)行间接搭桥术、直接搭桥术或联合搭桥术;(3)诊疗过程按MMD临床路径进行。排除标准:(1)合并有肿瘤、房颤、易栓症及肝肾功能不全患者;(2)有脑出血病史或影像学检查有出血腔隙;(3)资料不全者。

### 1.2 评价指标

参考既往研究中烟雾病所致脑梗死的危险因素,同时结合专家意见,包括性别、年龄、有无高血压病、糖尿病、高脂血症、近期脑梗死时间、近期脑梗死直径、近期TIA、大脑后动脉(Posterior cerebral artery, PCA)狭窄、颈外动脉系统代偿、后循环动脉代偿、前循环动脉代偿等。其中近期脑梗死和近期TIA分为无、2~4周内及2周内3个等级;近期脑梗死直径分为无、<1 cm、≥1 cm 3个等级;后循环代偿分为无代偿、部分代偿(代偿血管分布≤1/2全脑)、完全代偿(代偿血管分布>1/2全脑)3个等级。

术后脑梗死以术后电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)显示低密度灶或磁共振扩散加权成像(Magnetic Resonance diffusion-weighted imaging, MR DWI)序列高信号。近期指术前4周。

### 1.3 利用建立 Logistic 回归模型建立列线图

将纳入502个大脑半球按7:3的比例随机分为建模组( $n=350$ )和验证组( $n=152$ );通过在建模组内比较术后脑梗死组和术后非脑梗死组的差异,并将存在明显差异的评价指标纳入到多因素Logistic回归分析归纳出危险因素,并利用建立Logistic回归模型建立列线图;对列线图预测模型进行内部、外部验证。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件。计数资料以例、频数( $n$ )或百分比(%)表示,组间比较采用比较 $\chi^2$ 检验。采用R 4.1.2软件包和rms程序包进行Logistic回归分析并建立Nomograph模型,同时应用Bootstrap方法重复抽样1 000次进行内、外部验证,分别采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验和ROC评估列线图模型的校准度和区分度。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

在378例患者中男女比例为1:1.5,平均年龄42.9岁,其中有124例行双侧手术。在502个手术大脑半球中有23个大脑半球(4.58%)发生术后脑梗死。建模组350个大脑半球中有15例(4.29%)发生术后脑梗死,而验证组152个大脑半球中有8例(5.26%)发生术后脑梗死。

### 2.2 建模组单因素分析

经过比较分析,2组患者年龄是否大于50岁、糖尿病、近期脑梗死时间、近期脑梗死直径、近期TIA、PCA狭窄及后循环代偿等指标均有明显差异( $P<0.05$ ),而手术方式、颈外动脉代偿、对侧大脑动脉、高脂血症、高血压病等指标均无明显差异( $P>0.05$ )(表1)。

### 2.3 建模组多因素分析

将以上差异具有统计学意义的因素纳入到多因素Logistic回归分析建立Logistic回归模型显示,年龄≥50岁( $P<0.001$ ,  $OR=10.525$ )、近期TIA发作时间( $P=0.005$ ,  $OR=3.271$ )和近期脑梗死直径≥1 cm( $P=0.001$ ,  $OR=4.206$ )是烟雾病术后脑梗死的独立危险因素,后循环代偿( $P=0.001$ ,  $OR=$

表 1 术后脑梗死组和术后非脑梗死组相关因素比较 [n(%)]

因素	术后脑梗死组 (n = 15)	术后非脑梗死组 (n = 335)	P
年龄≥50 岁(否/是)	4(26. 7)/11(73. 3)	255(76. 1)/80(23. 9)	<0. 001 *
性别(男/女)	6(40. 0)/9(60. 0)	165(49. 3)/170(50. 7)	0. 483
高血压病(无/有)	4(26. 7)/11(73. 3)	185(55. 2)/150(44. 8)	0. 057 *
糖尿病(无/有)	8(53. 3)/7(46. 7)	294(87. 8)/41(12. 2)	<0. 001
高脂血症(无/有)	9(60. 0)/6(40. 0)	219(65. 4)/116(34. 6)	0. 669
近期 TIA(无/2~4 周/2 周内)	6(40. 0)/6(40. 0)/3(20. 0)	243(71. 1)/79(22. 6)/22(6. 3)	0. 010 #
近期脑梗死时间(无/2~4 周/2 周内)	5(33. 3)/6(40. 0)/4(26. 7)	212(62. 0)/80(22. 9)/53(15. 1)	0. 049 #
近期脑梗死直径(无/<1 cm/≥1 cm)	5(33. 3)/4(26. 7)/6(40. 0)	219(64. 0)/92(27. 5)/24(7. 2)	0. 002 #
PCA 狭窄(无/有)	9(60)/6(40)	303(90. 4)/32(9. 6)	<0. 001
对侧大脑动脉代偿(无/有)	3(20. 0)/12(80. 0)	43(12. 8)/292(87. 2)	0. 680
同侧大脑后循环代偿(无/部分代偿/完全代偿)	3(20. 0)/9(60. 0)/3(20. 0)	18(6. 0)/93(26. 6)/236(67. 4)	<0. 001 #
颈外动脉代偿(无/有)	11(73. 3)/4(26. 7)	276(82. 4)/59(17. 6)	0. 583
手术方式(间接搭桥/直接搭桥/联合搭桥)	0(0)/0(0)/15(100. 0)	18(5. 1)/3(0. 9)/329(94. 0)	1. 000 #

注:\*为连续校正检验法;#为 Fisher 精确检验法

0. 260)是术后脑梗死的保护因素(表 2)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

因素	P	OR	95%CI
年龄≥50 岁	0. 000 528	10. 525	(2. 781,39. 834)
TIA 发作时间	0. 005 391	3. 271	(1. 420,7. 537)
近期脑梗死直径	0. 001 071	4. 206	(1. 778,9. 947)
后循环代偿	0. 001 132	0. 260	(0. 115,0. 585)

2. 4 列线图预测模型的建立

依据多因素 Logistic 回归分析建立术后脑梗死的列线图预测模型(图 1)。根据绘制出的列线图模型,各条评分线段左侧端点均对应 0 分,右侧端点自年龄≥50 岁起依次为 82、82、100、94 分,总分 358 分。列线图模型总分越高,发生烟雾病术后脑梗死的风险越高。当总分分别为 162、209、238、268、315 分时发生术后脑梗死的风险分别是0. 1、0. 3、0. 5、0. 7、0. 9。

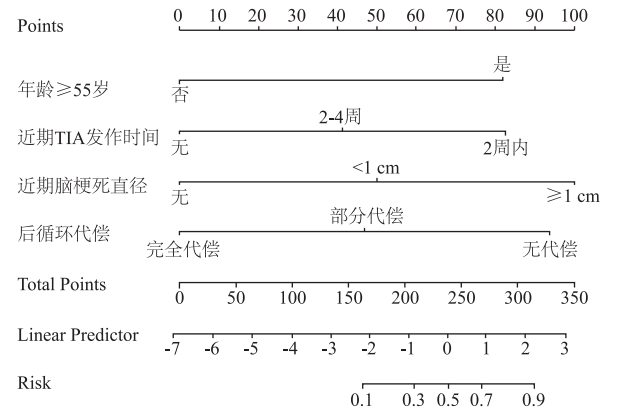


图 1 烟雾病术后脑梗死的列线图预测模型

2. 5 列线图预测模型的验证

建模组的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验为

$\chi^2 = 31. 962, P = 0. 963$ ,验证组为  $\chi^2 = 32. 674, P = 0. 955$ ,该模型校准度良好。*ROC* 显示建模组和验证组的曲线下面积(Area under curve,*AUC*)分别为0. 888(95%*CI* = 0. 804~0. 973) 和0. 845(95%*CI* = 0. 699~0. 992)(图 2~3),该模型区分度良好。校准曲线验证显示建模组和验证组的标准曲线和校正曲线拟合均在理想曲线附近,说明预测效果良好(图 4~5)。

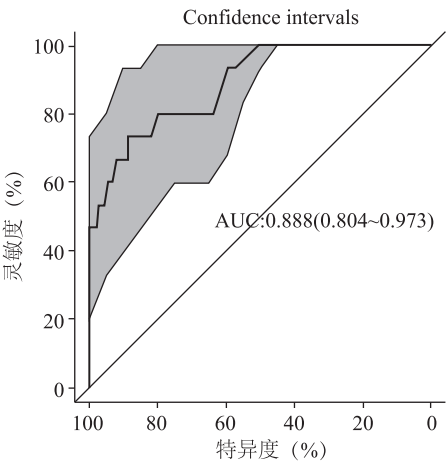


图 2 列线图模型预测建模组发生术后脑梗死的 ROC

3 讨论

烟雾病术后脑梗死多发生于术后 1 周内<sup>[11]</sup>,严重影响患者手术效果和生存质量。本研究中烟雾病术后脑梗死发病率为4. 58%,处于中位水平。所建立的列线图评分系统可以用于预测烟雾病围手术期脑梗死并进行危险分层。既往研究认为,年龄、高血压病、糖尿病、近期 TIA、近期脑梗死及 PCA 狭窄

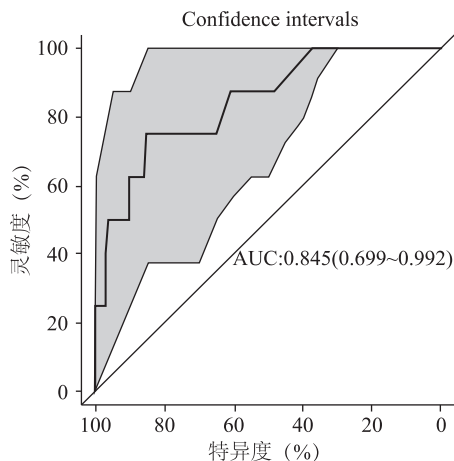


图3 列线图模型预测验证组发生术后脑梗死的ROC

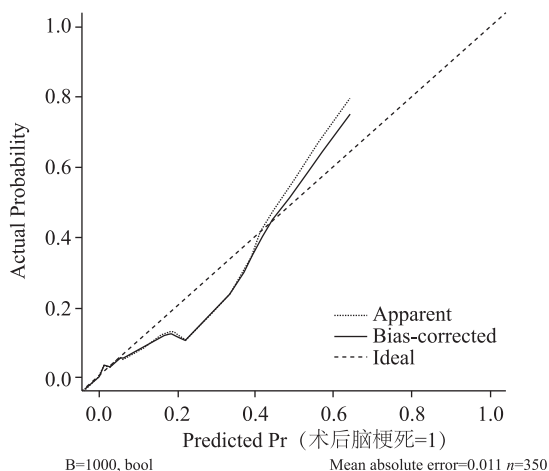


图4 列线图模型预测建模组发生术后脑梗死的校正曲线

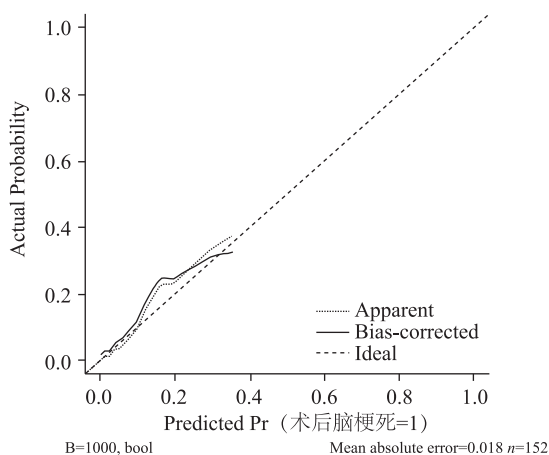


图5 列线图模型预测验证组发生术后脑梗死的校正曲线

是烟雾病术后脑梗死的危险因素。本研究结果显示,年龄 $\geq 50$ 岁、近期TIA发作时间和近期脑梗死直径是烟雾病术后脑梗死的独立危险因素,后循环代偿是烟雾病术后脑梗死的保护因素,这与既往研究一致。

Yu等<sup>[12]</sup>认为年龄是围手术期脑梗死的预测因子,高龄者发生术后脑梗死的风险更高。Araki等<sup>[13]</sup>认为,年龄大于50岁分组的脑梗死发生率有升高趋势,且神经功能受损较大。Hara等认为,间接搭桥手术后发生脑梗死患者的年龄明显高于未发生脑梗死患者的年龄<sup>[14]</sup>。本研究术后脑梗死组年龄 $\geq 50$ 岁的比例远高于对照组,印证了先前研究的结果。因此,早期手术治疗除了能改善患者脑缺血症状外,还能降低发生术后脑梗死的风险。

有研究指出,表现为TIA、反复脑卒中的不稳定烟雾病<sup>[15]</sup>是围手术期脑梗死的危险因素<sup>[16]</sup>。有研究指出,37.78%的术前TIA患者和22.45%的术前脑梗死患者出现了神经功能恶化症状<sup>[17]</sup>。虽然近期研究结果认为术前TIA发作和术前脑梗死是术后脑梗死的危险因素<sup>[7-8,18]</sup>,但没有研究针对术前TIA时间和脑梗死时间和大小进行更为细分的研究。本研究结果显示,2周内发生近期TIA、近期脑梗死及近期脑梗死直径 $\geq 1$  cm分组的术后脑梗死发生率都高于其他2个分组,说明TIA、脑梗死发生距手术时间越近、脑梗死直径越大,患者发生术后脑梗死的风险越高。近期脑梗死时间未能纳入回归模型可能是因为部分梗死直径大的近期脑梗死患者手术风险大、未进行手术治疗、没有纳入研究所致。

良好的侧支循环可减少颅内动脉狭窄患者TIA及脑卒中的复发风险<sup>[19]</sup>。近来研究表明,软脑膜动脉是侧支代偿的主要交通血管,良好的软脑膜动脉可改善脑卒中的预后以及减少烟雾病缺血性事件的发生<sup>[20-21]</sup>。本研究根据烟雾病发病特点对患者后循环代偿、对侧代偿和颈外动脉代偿情况进行分析后发现,多数患者颈外动脉和对侧代偿不明显,但后循环血管经软脑膜动脉代偿至大脑前动脉供血区域向前代偿显著。这种代偿在烟雾病晚期中提供十分重要的血供<sup>[22-23]</sup>,减少了前循环供血区域脑梗死的发生。前期研究认为,大脑后动脉病变是儿童烟雾病脑梗死的独立危险因素<sup>[24]</sup>。也有研究分析了2.2~67.7岁PCA狭窄变化和烟雾病脑梗死的关系后认为PCA狭窄变化可以作为MMD脑梗死的预测因素<sup>[25]</sup>。本研究中PCA狭窄患者术后脑梗死发生率高于无PCA狭窄患者,由于多因素分析中各因素的相互影响导致其结果不显著被排除。但是后循环代偿弥补了对于PCA的评估。本研究认为,具有来自PCA的后循环代偿患者术后脑梗死的发生率(3.52%)低于无后循环代偿术后脑梗死发生率

(14.29%),且代偿越好,术后脑梗死发生率越低。

本研究建立的列线图直观反映了每个因素的量化得分、总分以及总分所对应的风险。医生可以根据列线图进行个体化评分并进行危险分层及确定手术时机。当总分小于 162 分时发生术后脑梗死的风险小于 0.1;相反,分数越高则发生术后脑梗死的风险越大。当分数为 315 分以上时风险为 0.9,本研究可以认为会发生术后脑梗死,就应该避免近期手术,待病情稳定后再行手术治疗。此外,医生也可以根据不同项目的得分多少针对制定个性化的治疗方案。

本研究也具有一定的局限性。本研究为单中心的回顾性研究,无法完全避免所产生的偏倚。本研究最终未能成功纳入高血压病、糖尿病等脑血管病的常见危险因素,可能原因是数据量不足产生偏倚,有待继续增大样本量来进一步研究。

综上所述,年龄 $\geq 50$ 岁、近期 TIA 发作、近期脑梗死直径 $\geq 1$  cm 是烟雾病术后脑梗死的危险因素,后循环良好代偿是保护性因素。基于以上因素所建立的列线图对烟雾病术后脑梗死具有良好的预测价值。

## 参 考 文 献

- [1] 烟雾病治疗中国专家共识编写组. 烟雾病治疗中国专家共识[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(9): 645-650.
- [2] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1056-1066.
- [3] Kazumata K, Itom M, Tokairin K, et al. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review[J]. *J Neurosurg*, 2014, 121(2): 432-440.
- [4] Abila AA, Gandhoke G, Clark JC, et al. Surgical outcomes for moyamoya angiopathy at barrow neurological institute with comparison of adult indirect encephaloduroarteriosynangiosis bypass, adult direct superficial temporal artery-to-middle cerebral artery bypass, and pediatric bypass: 154 revascularization surgeries in 140 affected hemispheres[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(3): 430-439.
- [5] 赵亚妮, 栾晓嵘, 李海燕. 175 例烟雾病血管重建术后 12 例发生脑梗死的危险因素分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(10): 93-100.
- [6] Rupareliya C, Lui F. Moyamoya disease [M]. StatPearls. Treasure Island (FL), Stat Pearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC. 2021.
- [7] Ahn JS, Kwun BD, Park WH. Risk factors for Newly-Developed cerebral infarction after surgical revascularization for adults with moyamoya disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(1): 73.
- [8] Qian Y, Huang B, Hu Z, et al. Analysis of factors related to cerebral infarction after direct bypass surgery in adults with moyamoya disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 55-61.
- [9] Bai Y, Liu ZS, Xiong JP, et al. Nomogram to predict overall

- survival after gallbladder cancer resection in China[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, 24(45): 5167-5178.
- [10] Ye F, Wang T, Yin H, et al. Development and validation of a nomogram to predict the individual future stroke risk for adult patients with moyamoya disease: a multicenter retrospective cohort study in China[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 69025.
- [11] Yu J, Shi L, Guo Y, et al. Progress on complications of direct bypass for moyamoya disease[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(8): 578-587.
- [12] Araki Y, Yokoyama K, Uda K, et al. Postoperative stroke and neurological outcomes in the early phase after revascularization surgeries for moyamoya disease: an age-stratified comparative analysis[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(5): 2785-2795.
- [13] Yu L, Ma L, Huang Z, et al. Revascularization surgery in patients with Ischemic-Type moyamoya disease: predictors for postoperative stroke and Long-Term outcomes[J]. *World Neurosurg*, 2019, 128: e582-e596.
- [14] Hara S, Nariiai T, Inaji M, et al. Imaging pattern and the mechanisms of postoperative infarction after indirect revascularization in patients with moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*, 2021, 155: 510-e521.
- [15] Kim TW, Seo BR, Kim JH, et al. Rapid progression of unilateral moyamoya disease[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 49(1): 65-67.
- [16] Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, et al. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(2): 400-407.
- [17] Zhai X, Mao L, Wang H, et al. Risk factors associated with neurologic deterioration after combined direct and indirect revascularization in patients with moyamoya disease on the East coast of China[J]. *World Neurosurg*, 2018, 118: e92-e98.
- [18] Wei W, Chen X, Yu J, et al. Risk factors for postoperative stroke in adults patients with moyamoya disease: a systematic review with meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 98.
- [19] Lau AY, Wong EH, Wong A, et al. Significance of good collateral compensation in symptomatic intracranial atherosclerosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(6): 517-524.
- [20] Wiggers EA, Mulder M, Jansen IH, et al. Clinical and imaging determinants of collateral status in patients with acute ischemic stroke in Mr CLEAN trial and registry[J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1493-1502.
- [21] Liu ZW, Han C, Wang H, et al. Clinical characteristics and leptomeningeal collateral status in pediatric and adult patients with ischemic moyamoya disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(1): 14-20.
- [22] Yu J, Zhang J, Chen J. The significance of natural anastomoses among intracranial vessels in moyamoya disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(6): E41.
- [23] Bonasia S, Ciccio G, Smajda S, et al. Angiographic analysis of natural anastomoses between the posterior and anterior cerebral arteries in moyamoya disease and syndrome[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(12): 2066-2072.
- [24] 施明明, 陈心, 魏伟, 等. 儿童缺血性烟雾病合并后循环病变与脑梗死的关系研究[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(8): 797-801.
- [25] Ohkura A, Negoto T, Aoki T, et al. Stenotic changes of the posterior cerebral artery are a major contributing factor for cerebral infarction in moyamoya disease[J]. *Surg Neurol Int*, 2018, 9: 105.

(2022-01-17 收稿)