

·临床研究·

脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图的构建:一项回顾性多中心研究*

沈 鹏¹ 李墨逸¹ 方龙君¹ 王 珺¹ 董晓阳¹ 周向光² 冯 珍^{1,3}

摘要

目的:脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图很少,本研究旨在利用多中心回顾性研究队列建立脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图。

方法:回顾性收集南昌大学第一附属医院和上饶市中医院2018年1月1日至2019年4月1日期间患者的临床资料。对缺失的数据进行了多重插补。数据降维、预测变量选择采用最小绝对收缩和选择算子(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归模型,采用多元Logistic回归分析建立预测模型。纳入了选定的风险因素,并用列线图表示。从区分度与校准度对列线图的性能进行了评估。

结果:共95例符合纳入和排除标准的患者纳入本研究,在LASSO回归模型中从17个潜在预测变量中选择了4个非零系数的预测变量,格拉斯哥昏迷量表评分(Glasgow coma scale,GCS)评分高、白蛋白水平正常、时间短、凝血酶时间(thrombin time,TT)水平高,1年后良好结局可能性较高。该模型具有良好的区分性,曲线下面积(area under the curve,AUC)为0.71(95%CI:0.63—0.77),表明该模型具有较好的区分度和校准度。

结论:本文构建的意识障碍患者1年后结局预测列线图在内部评估表现出良好的区分度与校准度,但将来需外部验证来进一步证明模型的有效性。

关键词 意识障碍;预测;列线图;脑损伤

中图分类号:R651,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2023)-01-0022-06

Development of a nomogram for predicting the outcome of patients with disorders of consciousness caused by brain injury after one year: a retrospective multicenter study/SHEN Peng, LI Moyi, FANG Longjun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2023, 38(1): 22—27

Abstract

Objective: Few nomograms have been previously developed to predict the outcome of patients with disorders of consciousness caused by brain injury after one year. This study aimed to develop a nomogram for predicting the outcome of patients with disorders of consciousness caused by brain injury after one year using multiple-center study cohort.

Method: The clinical data in the First Affiliated Hospital of Nanchang University and Shangrao Traditional Chinese Medicine Hospital from January 1, 2018 to April 1, 2019 were collected retrospectively. We used multiple imputation to deal with the missing data. LASSO regression model was used for data dimension reduction and predictive factors selection. Multivariable logistic regression analysis was used to develop the predicting model. We incorporated selected risk factors and presented them with a nomogram. The performance of the nomogram was assessed by calibration and discrimination.

Result: A total of 95 patients who met the inclusion and exclusion criteria were enrolled in this study. 4 out

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.004

*基金项目:国家自然科学基金(81860409);江西省重点研发项目(20202BBG72002)

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,江西省南昌市,330000; 2 上饶市中医院康复医学科; 3 通讯作者

第一作者简介:沈鹏,男,主管治疗师; 收稿日期:2021-02-19

of 17 potential predictors with non-zero coefficients were selected in the LASSO logistic regression model. It is more likely to have a good outcome after 1 year with high GSC score, normal albumin level, short time and high thrombintime level. The model showed good discrimination and calibration, with AUC of 0.71 (95% CI:0.63—0.77).

Conclusion: The nomogram developed in this study for predicting the outcome of patients with disorders of consciousness caused by brain injury after one year shows good differentiation and calibration in the internal evaluation, but external verification is still needed in the future study.

Author's address Dept. of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi, 330000

Key word disorders of consciousness; prediction; nomogram; brain injury

脑损伤可致昏迷,昏迷是一种急性的无反应状态,不能被唤醒与睁眼^[1]。部分昏迷患者不能恢复意识进而进入长期(≥ 28 天)意识障碍(prolonged disorders of consciousness)^[2]。意识障碍患者需长期的医疗与护理,给家庭、社会带来极大的负担^[3],一个长期意识障碍患者其终身的医疗和护理费用可高达一百万美元^[4]。临床医生准确的预后评估对临床决策非常重要,同时对提供可靠信息给患者及家属也具有重要意义^[5-6]。意识障碍临床病程高度可变,因此预后估计应该随着时间推移而调整^[6-7]。但目前大多数预后预测都是基于患者发病刚入院24h内的数据^[7],而缺乏基于发病超过24h数据,这限制了模型在其他临床环境中的使用。既往研究显示超过3个月的非创伤性脑损伤所致意识障碍与超过12个月的创伤性损伤所致意识障碍恢复意识的可能性低^[8],因此大部分预后研究只关注于意识障碍患者14天与6个月的预后^[9],而缺乏12个月后的预后研究^[10]。但现有研究表明部分超过1年的意识障碍患者也存在恢复意识的可能性^[11-13],尤其是那些在发病后6个月内的最小意识状态(minimally conscious state, MCS)患者,可在家中重获独立能力^[13-14]。因此,本研究旨基于患者发病24h后的临床数据,以患者发病1年后随访情况为结局变量,构建意识障碍预测模型,为今后临床决策与患者及家属教育提供坚实基础。

1 资料与方法

1.1 对象

借助南昌大学第一附属医院和上饶市中医院病历信息系统同时结合科室随访记录,以“昏迷”+“意

识障碍”为关键词,入院时间范围为2018年1月1日至2019年4月1日,在病历系统进行搜索。

入选标准:①入院记录中诊断为颅脑损伤,包括脑外伤、脑出血、脑梗死、缺血缺氧性脑病;③昏迷病程 > 28 天且意识障碍水平经格拉斯哥昏迷量表^[2](Glasgow coma scale, GCS)评估为意识障碍(< 15 分)^[2]。

排除标准:①此次发病前有过颅脑损伤病史者;②非颅脑损伤所致的意识障碍;③随访资料中缺乏结局变量,即格拉斯哥结局量表(Glasgow outcome scale, GOS)评分^[15];④病历资料中缺乏GCS评分。本研究获得南昌大学第一附属医院伦理委员会审核批准(2020医研伦审第(61-3)号)。

1.2 方法

采用自行设计的调查表收集患者的临床相关资料,随访记录登记的GOS评分均通过电话随访向家属询问获得,数据收集者均经过专业培训。

17个潜在预测变量具体包括:①患者的一般资料:年龄、性别、发病至首次评估GCS的时间;②入院时病情:发病类型(脑外伤、脑出血、脑梗死、缺血缺氧性脑病),瞳孔反射(双侧、单侧、无反应、不能测量),GCS评分,营养状况(总蛋白、白蛋白、球蛋白),电解质(钾、钠),凝血功能(D-二聚体、凝血酶原、纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间);③诊疗情况:是否去颅骨减压。

结局变量为患者发病1年后GOS评分^[15],量表包括五个类别:①死亡;②植物状态(对指令无反应);③重度残疾(生活不能自理,但可听从指令);④中度残疾(生活自理,但不能返回工作或学习);⑤恢复良好(返回工作或学习)。本研究出于分析目

的,参照既往文献^[16],将结局分为良好结局(中度残疾或恢复良好)和不良结局(死亡、植物状态或重度残疾)。

1.3 统计学分析

使用R软件4.0.1(R foundation for statistical computing, Vienna, Austria)进行统计分析。连续变量符合正态分布用均值(标准差)表示,不符合用中位数[四分位数范围]表示。分类变量用绝对值和百分比表示。模型建立和评估分为4步,具体如下:

第一步:缺失数据多重插补^[16]。为最大限度地减少将数据缺失的患者排除在分析之外时可能出现的偏差,提高统计能力,模型建立和评估本文使用了多重插补来填补缺失数据。

第二步:预测变量筛选。本文使用LASSO回归进行预测变量筛选,最小绝对收缩和选择算子(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归适用于高维变量的筛选^[17-18],用于从数据集中选择最有用的变量,LASSO回归中系数非零的变量被选入列线图模型^[19]。

第三步:列线图构建。列线图是一种用于风险评估的统计模型,利用LASSO回归筛选出的预测变量和结局变量建立脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图。

第四步:列线图评估。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估模型的区分度,曲线下面积(area under the curve, AUC)反映试验准确度,越接近于1,说明列线图模型的预测能力越准确,>0.7即可认为模型区分度良好^[20]。绘制校准曲线以评估列线图的校准度^[21]。

2 结果

2.1 一般资料

符合纳入和排除标准的患者共95例患者纳入本研究,其中南昌大学第一附属医院74例,上饶市中医院21例;其中不良结局组有80例,良好结局组有15例;变量“D二聚体”“PT”、“APTT”、“TT”存在4例缺失值,变量“FIB”存在5例缺失值,患者一般资料详见表1。

2.2 预测变量筛选

在对原始数据进行多重插补后,根据17个潜在

表1 患者一般资料

潜在预测变量	不良结局组 (n=80)	良好结局组 (n=15)	合计 (n=95)
性别(%)			
女	24(30.0)	6(40.0)	30(31.6)
男	56(70.0)	9(60.0)	65(68.4)
年龄 ^① (岁)	55.0[45.8,66.0]	57.0[40.0,65.5]	55.0[44.0,66.0]
时间 ^① (d)	36.0[25.0,63.0]	24.0[18.0,29.0]	33.0[24.0,55.5]
发病类型(%)			
脑出血	28(35.0)	6(40.0)	34(35.8)
脑梗死	4(5.0)	2(13.3)	6(6.3)
脑外伤	43(53.8)	7(46.7)	50(52.6)
缺血缺氧	5(6.2)	0(0.0)	5(5.3)
颅骨减压(%)			
否	43(53.8)	10(66.7)	53(55.8)
是	37(46.2)	5(33.3)	42(44.2)
瞳孔反射(%)			
双侧	59(73.8)	13(86.7)	72(75.8)
单侧	14(17.5)	1(6.7)	15(15.8)
无反应	7(8.8)	1(6.7)	8(8.4)
GCS评分 ^②	8.5[6.0,9.0]	10.0[8.0,11.0]	9.0[6.0,9.0]
总蛋白 ^② (g/L)	65.5[60.1,69.2]	66.5[62.9,73.1]	66.3[60.5,70.2]
白蛋白 ^② (g/L)	35.7±4.0	38.7±5.1	36.1±4.3
球蛋白 ^② (g/L)	27.9[25.4,33.3]	28.4[26.5,30.9]	28.1[25.6,33.2]
钾 ^② (mmol/L)	3.9±0.5	4.2±0.7	4.0±0.5
钠 ^② (mmol/L)	139.1±4.3	138.1±5.0	138.9±4.4
D二聚体 ^① (mg/L)	1.7[1.0,3.0]	1.4[0.6,2.6]	1.6[0.9,2.9]
PT ^① (s)	12.3[11.5,13.0]	12.1[11.2,12.6]	12.3[11.5,13.0]
APTT ^① (s)	26.6[24.4,31.5]	27.6[26.4,33.2]	26.8[24.6,32.0]
TT ^① (s)	17.4[16.4,19.0]	18.9[16.9,20.6]	17.5[16.5,19.2]
FIB ^② (g/L)	4.2±1.1	3.6±1.2	4.1±1.2

注:①中位数[四分位数];②均值±标准差;TT(thrombintime):凝血酶时间;PT(prothrombin time):血浆凝血酶原时间;FIB(Fipinogen):纤维蛋白原;APTT(activated partial thromboplatin time):活化部分凝血活酶时间;时间:从评估日期-发病日期

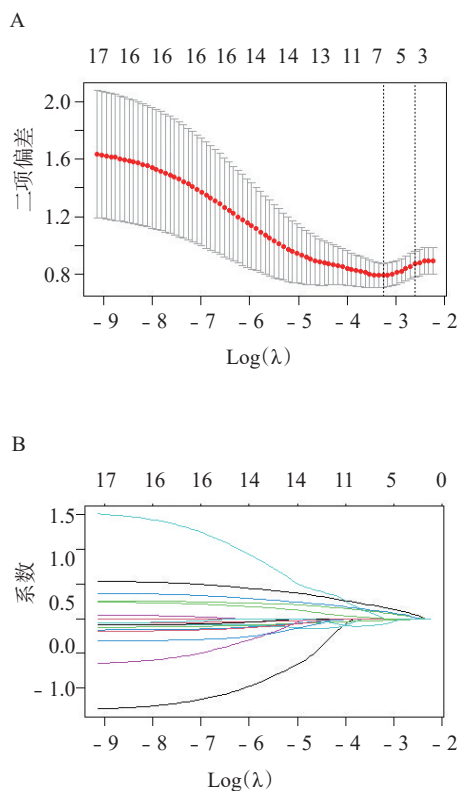
预测变量和患者1年后结局指标情况,在LASSO回归模型中选择了4个非零系数的预测变量(“时间”、“GCS评分”、“白蛋白”、“TT”),见图1A和图1B。

2.3 列线图构建

使用4个预测变量(“时间”、“GCS评分”、“白蛋白”、“TT”)和患者1年后结局指标情况构建了脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图(图2)。每个预测变量相对应的分数相加为总分,总分越高表明患者1年后良好结局的概率高。为了便于临床应用,在列线图中把预测变量“白蛋白”从连续性变量转换为低、正常的二分类变量;“TT”从连续性变量转换为低、正常、高三个水平的分类变量。由图2知GSC评分高、白蛋白水平正常、时间短、TT水平高预测1年后良好结局可能性较高。

每个预测变量对应于一个特定点,方法是向上

图1 LASSO回归选择预测变量



A: 使用10次交叉验证和最小标准从LASSO回归中选择最佳参数(λ)。绘制偏似然偏差(二项偏差)曲线与对数(λ)的关系曲线。使用最小标准和最小标准的1个标准误差在最佳值绘制垂直线。
B: 17个潜在预测变量的LASSO系数剖面。根据对数(λ)序列绘制了系数剖面图。

画一条直线指向点轴。当积分之和位于总积分轴上后,通过直接向下拉向预测概率轴,该点表示患者1年后良好结局的概率。

2.4 列线图评估

区分度是指模型正确区分非事件和事件的能力,可用曲线下面积AUC进行评估。如图(图3A)所示,列线图的AUC为0.71(95%CI:0.63—0.77),表明该模型具有较好的判别能力。校准度衡量的是预测概率与实际结果在数值上的吻合程度。这是根据模型按升序产生的预测概率将数据分成10组(十进制)来绘制的。然后,对于每十分位数,将实际事件发生率与Logistic方法估计的平均预测概率进行比较。校准图测量预测概率与实际结果在数值上的吻合程度。从图3B可知,当风险较低时(<20%),会略高估风险;当风险较高时(>20%),黑线与参考线很接近,略高估风险,总体上模型的校准度尚可。

3 讨论

意识障碍包括植物状态(vegetative state, VS)^[22]和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)^[23]。VS也被称为昏迷后无意识(postcoma unawareness)^[24]或无反应清醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)^[25],其可自发地或受刺激时睁眼,对外界刺激有多种反射性反应(如打哈欠和咕啞声),但没有明显的意识迹象^[22]。最小意识状态MCS患者可重复一些意识指征,如视觉追踪、可理解的言语或对命令的反应,有时很微弱或存在波动,且此表现缺乏功能性交流和目的性的使用^[23]。意识障碍是多病因的,其预后受多种因素影响,因此预测意识障碍的功能结局非常具有挑战性。研究表明意识障碍预后预测应基于多种变量,才能优化预后的准确性^[10],单独使用某种变量都存在很大的错误预测风险。目前意识障碍预测模型主要采取临床检查与包括电生理学、血液生物标志物和影像学检

图2 预测患者1年后良好结局的列线图

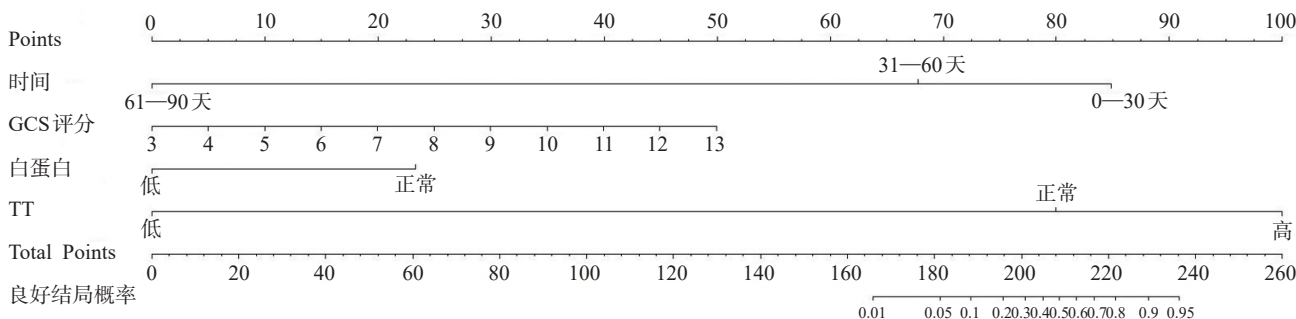
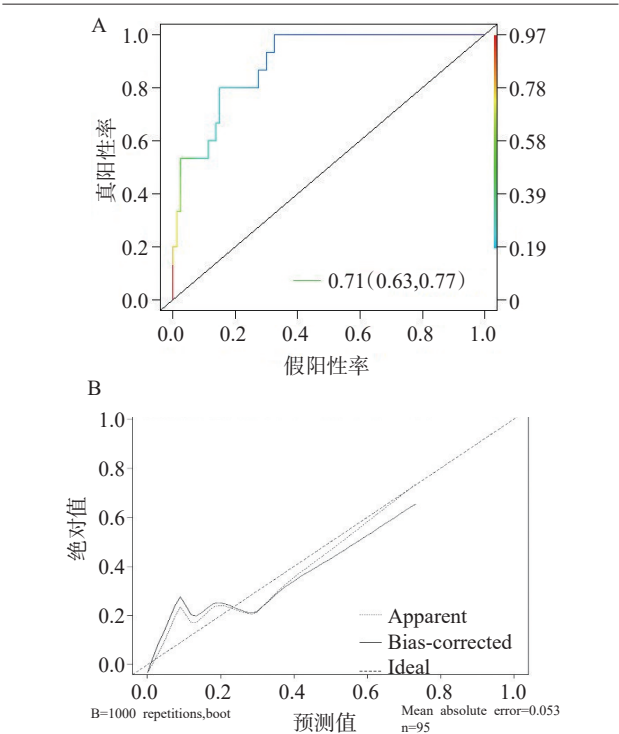


图3 ROC曲线与校准图



A: ROC曲线; B: 校准图
X轴表示1年后结局预测概率,Y轴表示1年后良好结局预测概率实际概率

查等相结合进行构建。大多数预后预测都是基于患者发病刚入院24h内的数据^[7],预测意识障碍患者14天与6个月的预后^[8-9]。因此本文基于患者发病24h后的临床数据,以发病1年后随访情况为结局变量构建了脑损伤所致意识障碍患者1年后结局预测列线图。

本研究列线图模型纳入了4项临床指标,包括“时间”、“GCS评分”、“白蛋白”、“TT”。既往预测都是基于患者受伤后24h评估数据,本研究证实评估的时间点对患者的预测也有影响。以往大量研究证实患者入院时的年龄、瞳孔反应、GCS评分是意识障碍预后的核心变量^[9,26]。瞳孔反射缺失72h是预后不良的有力指标^[27]。72h内缺乏角膜反射也与预后不良密切相关,尽管其准确性低于瞳孔反射,尤其是接受了镇静剂或神经肌肉阻滞的患者中^[28]。在意识水平上,创伤性所致长期意识障碍,MCS比VS在1年后有更好的预后^[29];对超过1年的混合病因病史所致长期意识障碍,VS比MCS功能状态恶化的几率大^[30]。在病因方面,创伤性所致的MCS比非创伤

性所致的MCS1年后有更好预后^[11,29];一项包含MCS与VS患者的研究表明创伤性的意识障碍恢复的可能性更高^[31]。本研究也把GCS评分纳入了预测模型,但年龄和瞳孔反应没有作为本文的预测变量,可能跟研究对象异质性有关。如图2所示,列线图模型通过将各预测因素量化,可以直观地进行患者的个体化评估。具体操作为每个预测变量对应于一个特定点,方法是向上画一条直线指向点轴。当积分之和位于总积分轴上后,通过直接向下拉向预测概率轴,该点表示患者1年后良好结局的概率。图3A显示列线图的AUC为0.71(95%CI: 0.63-0.77)。图3B显示当风险较低时(<20%),会略高估风险;当风险较高时(>20%),黑线与参考线很接近,略高估风险。因此总体上模型的区分度和校准度尚可。

本文使用的列线图是一种比较好的模型构建方法,可以将回归结果进行整合,实现图形化、可视化,更直观、形象的进行个体化风险预测。预测模型使用的预测变量都是患者住院期间容易获得的临床指标且使用列线图进行展现,这可使临床医生很容易获得使用该模型进行预测。然而,本研究是回顾性队列研究,选取的都是具有完整结局指标的患者,同时分析的数据还有少量缺失,因此不可避免有信息偏倚和选择偏倚,这也是回顾性研究的固有局限。因此将来需要设计良好、实施过程规范的前瞻性大型队列研究进行构建与验证。虽然模型在内部评估表现出良好的区分度与校准度,但将来仍需外部验证来进一步证明模型的有效性。

参考文献

- [1] Sergi PG, Bilotta F. Plum and Posner's diagnosis and treatment of stupor and coma[J]. Anesthesia and Analgesia, 2020, 131(1): E15—E16
- [2] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Comprehensive systematic review update summary: disorders of consciousness report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology; the American congress of rehabilitation medicine; and the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research[J]. Neurology, 2018, 91(10): 461—470.
- [3] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness[J]. Lancet, 2006, 367(9517): 1181—1192.

- [4] Laborde A.NIH consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury[J].The Journal of Head Trauma Rehabilitation,2000,15(1):761—763.
- [5] Perel P, Wasserberg J, Ravi RR, et al.Prognosis following head injury: a survey of doctors from developing and developed countries[J].Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2007,13(3):464—465.
- [6] Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, et al.Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions[J].Lancet Neurology,2010,9(5):543—554.
- [7] van Houwelingen H, Putter H. Dynamic prediction in clinical survival analysis[M]. New York: CRC Press, 2011.121—135.
- [8] Kremneva E, Sergeev D, Zmeykina E, et al. Chronic disorders of consciousness: role of neuroimaging[C]. 3rd International Conference and Young Scientist School Magnetic Resonance Imaging in Biomedical Research. Novosibirsk.2017.
- [9] Dijkland SA, Foks KA, Polinder S, et al.Prognosis in moderate and severe traumatic brain injury: a systematic review of contemporary models and validation studies[J].Journal of Neurotrauma,2020,37(1):1—13.
- [10] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al.Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology; the American congress of rehabilitation medicine; and the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research[J].Neurology,2018,91(10):450—460.
- [11] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al.Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state[J].Neurology,2010,75(3):239—245.
- [12] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al.Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state[J].Neurology,2013,80(5):464—470.
- [13] Nakase-Richardson R, Whyte J, Giacino JT, et al.Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the NIDRR TBI model systems programs[J].Journal of Neurotrauma,2012,29(1):59—65.
- [14] Katz DI, Polyak M, Coughlan D, et al.Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up[J].Progress in Brain Research,2009,177:73—88.
- [15] Jennett B, Bond M.Assessment of outcome after severe brain-damage- practical scale[J].Lancet, 1975, 1(7905): 480—484.
- [16] Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al.Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls[J]. British Medical Journal, 2009,338:2393.
- [17] 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.
- [18] Friedman J, Hastie T, Tibshirani R.Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J].J Stat Softw,2010,33(1):1—22.
- [19] Kidd AC, McGettrick M, Tsim S, et al.Survival prediction in mesothelioma using a scalable LASSO regression model: instructions for use and initial performance using clinical predictors[J].BMJ Open Respir Res,2018,5(1):9.
- [20] Harrell FE, Lee KL, Mark DB.Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors[J].Stat Med,1996,15(4):361—387.
- [21] Kramer AA, Zimmerman JE.Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: the hosmer-lemeshow test revisited[J].Critical Care Medicine, 2007, 35(9): 2052—2056.
- [22] Ashwal S, Cranford R.Medical aspects of the persistent vegetative state (VOL 330, PG 1572, 1994)[J].New England Journal of Medicine,1995,333(2):130.
- [23] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al.The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J].Neurology, 2002,58(3):349—353.
- [24] Sazbon L, Groswasser Z.Medical complications and mortality of patients in the postcomatose unawareness (PC-U) state [J].Acta Neurochirurgica,1991,112(3-4):110—112.
- [25] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al.Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J].BMC Medicine,2010,8(1):68.
- [26] Perel P, Arango M, Clayton T, et al.Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients[J]. British Medical Journal,2008,336(7641):425—429.
- [27] Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M.Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest[J].The Lancet Neurology,2016,15(6):597—609.
- [28] Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al.Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European resuscitation council and the European society of intensive care medicine[J].Intensive Care Medicine,2014,40(12):1816—1831.
- [29] Giacino JT, Kalmar K.The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome[J].The Journal of Head Trauma Rehabilitation,1997,12(4):36—51.
- [30] Luaute J, Maucourt-Boulch D, Tell L, et al.Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states [J].Neurology,2010,75(3):246—252.
- [31] Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, et al.Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state[J].Clinical Neurophysiology,2005,116(10):2441—2453.