

本文引用:王若君,陈建华,张军,黄燕,王永炎.应用logistic回归模型预测急性缺血性脑卒中发生概率的病例对照研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(11):1238-1242.

# 应用logistic回归模型预测急性缺血性脑卒中发生概率的病例对照研究

王若君<sup>1</sup>,陈建华<sup>2</sup>,张军<sup>1\*</sup>,黄燕<sup>3</sup>,王永炎<sup>4</sup>

(1.暨南大学中医学院中医临床基础教研室,广东广州510632;2.川北医学院药学院药理教研室,四川南充637000;  
3.广州中医药大学第二临床医学院,广东广州510120;4.中国中医科学院,北京100700)

**[摘要]** **目的** 通过分析急性缺血性脑卒中病人发病的影响因素,建立发病概率预测模型,为缺血性脑卒中提供早期防治依据。**方法** 采用病例对照研究方法,进行统计学分析,应用logistic回归分析建立发病概率预测模型并计算ROC曲线(受试者工作特征曲线 receiver operating characteristic curve,ROC)进行评价。**结果** 病例组超急性期血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、星形胶质细胞特异性蛋白(S100B)、超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、溶血磷脂酸(LPA)的水平均高于对照组,金属基质蛋白酶-9(MMP-9)与对照组比较差异无统计学意义;眼底动脉硬化(AS)、LPA通过筛选进入logistic回归模型,计算ROC曲线下面积达0.976 1。**结论** NT-proBNP、S100B、Hs-CRP、LPA均可较好地预测急性缺血性脑卒中的发生,LPA和AS的logistic回归模型能较为准确地预测缺血性脑卒中的发病概率。

**[关键词]** 急性缺血性卒中;logistic回归模型;眼底动脉硬化;溶血磷脂酸

**[中图分类号]**R743.3 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.11.017

## A Case Control Study of Predicting Probability for Acute Ischemic Stroke Applying the Logistic Regression Model

WANG RuoJun<sup>1</sup>, CHEN Jianhua<sup>2</sup>, ZHANG Jun<sup>1\*</sup>, HUANG Yan<sup>3</sup>, WANG Yongyan<sup>4</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China; 2. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 3. The Second Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 4. China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the influencing factors of ischemic stroke, and establish the prediction model of morbidity, so that can provide evidence for ischemic stroke prevention before disease onset. **Methods** A case-control study was adopted for statistical analysis. Then the conditional logistic regression method was used to build up predictive model and ROC method was utilized to evaluate predictive effect of this model. **Results** The main risk factors of ischemic stroke included N-terminal brain natriuretic peptide in hyperacute phase (NT-proBNP), astrocyte specific protein (S100B), high sensitive C reactive protein (Hs-CRP), lysophosphatide acid (LPA) were higher than the control group, while matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) had no significant difference. Eyeground arteriosclerosis and LPA were selected into the logistic regression model, and the ROC area under the curve reaches 0.976 1. **Conclusion** NT-proBNP, S100B, Hs-CRP, LPA could predict the morbidity of diseases preferably, and the logistics regression model including variables of LPA and eyeground arteriosclerosis can predict probability for acute ischemic stroke accurately.

**[Keywords]** acute ischemic stroke; logistic regression model; eyeground arteriosclerosis; lysophosphatidic acid

**[收稿日期]**2017-07-28

**[基金项目]**第43期中国博士后科学基金会基金资助项目课题“急性缺血性卒中急性期证候演变规律与细胞因子相关性研究”(20080430860);“十一五”国家科技支撑计划重大项目“缺血性卒中综合防治方案和疗效评价的示范研究”课题(2006BA104A02)。

**[作者简介]**王若君,女,硕士研究生,主要从事中西医结合脑病研究。

**[通讯作者]**\*张军,男,博士,副教授,E-mail:zhangjun@jnu.edu.cn。

卒中为世界三大死亡病因之一,中国的卒中中年死亡数几乎相当于全部发达国家的卒中死亡数之和。缺血性卒中约占卒中总数的 80%,其高致死、致残率,给家庭和社会带来沉重的负担。目前,溶栓是治疗急性缺血性卒中的有效方法,疗效仅次于卒中单元。但因院前延误,许多病人错过了有效时间窗(3~6 h 内)。因此,若有简便、灵敏的方法能够预测脑卒中的发生概率,从而达到早诊断、早发现、早预防,提高一、二级预防率,从而降低脑卒中的致死、致残率,这将带来很高的经济效益和社会效益。

本研究旨在通过分析缺血性脑卒中的危险因素和超急性期血清 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、星形胶质细胞特异性蛋白(S100B)、金属基质蛋白酶-9(MMP-9)、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、溶血磷脂酸(LPA)五个生物标志物检测,采用病例对照研究方法,建立预测发生缺血性脑卒中的统计模型,以达到对缺血性脑卒中的早期预警目的,为疾病的防治提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2007 年 1 月-2009 年 1 月两年间广东省中医院神经内科连续入院的脑卒中患者 174 例,以及同期住院病人 45 例作为对照,以上病例符合中华神经学会制定的脑血管病诊断标准及 1996 年国家中医药管理局脑病急症协作组卒中病诊断标准。排除脑栓塞、小动脉闭塞性脑梗死、脑分水岭梗死、出血性脑梗死、其他原因(真性红细胞增多症、高凝状态、烟雾病和动脉夹层等)和原因未明的疾病;纳入 174 例脑卒中患者中,男性 110 例,女性 64 例,年龄 21~96(68±10.7)岁,首次发病且发病 6 h 以内;至少有

1 项可干预的卒中危险因素(如高血压、糖尿病、心脏病、高脂血症、吸烟等);对照组中男性 25 例,女性 20 例,两组性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。其中对照组为同期住院病人,既往无脑血管病及其他神经系统疾病史,无肝、肾、血液病、自身免疫病及恶性肿瘤。经 CT 或 MR 或颈部血管彩色超声和经颅多普勒检查均正常。同时排除近期有感染症状和体征及近期未服用抗生素者。

### 1.2 方法

收集患者一般临床资料(包括年龄、性别、生活习惯、高血压及糖尿病病史、眼底动脉硬化、高血脂等与脑卒中相关的危险因素<sup>[1]</sup>情况及中医辨证资料),实验室检查如空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、血清 NT-proBNP、Hs-CRP、MMP-9、LPA、S100B 等。

### 1.3 统计学分析

对以上收集的病例数据进行统计学分析,使用 SPSS 17.0 for Windows 软件包进行统计处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,偏态分布资料组间比较采用秩和检验 Mann-Whitney U 检验方法分析;相关性采用 Pearson 相关分析;采用 SAS 9.13 软件进行 Logistic regression 回归、ROC 分析。

## 2 结果

### 2.1 基线水平(0 时点)病例组与对照组脑卒中超急性期血清生物标志物比较

除病例组与对照组的 MMP-9( $P=0.253$ )比较差异无统计学意义外,病例组 NT-proBNP、S100B、Hs-CRP、LPA 的水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 1。

表 1 病例组与对照组 0 时点 5 个生物标志物的比较

0 时点	Case 组(median,Q)	Control 组(median,Q)	Mann-WhitneyU(Z)	P
NT-proBNP(fmol/ml)	263.59,265.00 N=136	229.26,130.00 N=96	Z=-3.388	<0.001
MMP-9(pg/ml)	371 662.08,331 604.80 N=36	231 040.00,294 207.42 N=25	Z=1.144	0.253*
Hs-CRP(mg/dL)	0.30,0.57 N=126	0.090,0.165 N=84	Z=4.956	<0.001
LPA(umol/L)	3.718,1.154 N=154	1.043,0.991 N=104	Z=13.115	<0.001
S100B(ug/L)	0.370,0.364 N=135	0.132,0.068 N=89	Z=11.368	<0.001

注:因资料呈偏态分布,故用 median:中位数,Q:四分位数间距表示资料的平均水平和变异性。

### 2.2 眼底动脉硬化与LPA预测脑卒中概率分析

由图1可以看出:当眼底动脉硬化取值0、1时,随着LPA浓度升高,患脑卒中的概率呈上升趋势,当LPA浓度为2 μmol/L时,无眼底动脉硬化(取值为0),发病的概率约为8%,而有眼底动脉硬化(取值为1),发病概率骤然增加,约为75%。

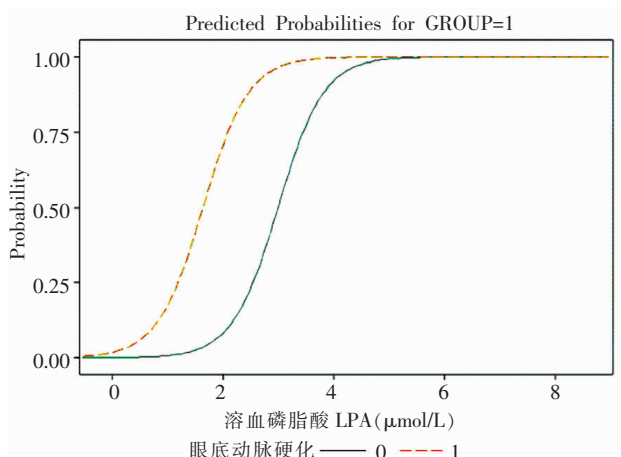


图1 眼底动脉硬化与LPA预测患病概率图

### 2.3 logistic 回归模型预测疾病

设检验水平  $\alpha=0.05$ , 按照逐步回归的思想,将年龄、性别、高血压、糖化血红蛋白、血脂、眼底动脉硬化、白蛋白等传统危险因素作为协变量纳入模型,对五种生物学标志物变量进行筛选,直到模型内的所有变量有统计学意义,模型外的变量都无统计学意义。结果发现AS、LPA与脑卒中高度相关,具有统计学意义,分析结果见表2。

Logistic 回归方程:  $\text{Logit}(P) = -7.286 + 3.296 \times AS + 2.429 \times LPA$

由表2可以看出,LPA、AS与脑卒中高度相关,其OR分别为11.349,27.015。即眼底动脉硬化患脑卒中的危险是无眼底动脉硬化患者的27.015倍,LPA升高患脑卒中的危险是低值的11.349倍。

表2 logistic 回归分析参数估计和假设检验结果

变量	参数估计值	标准误	OR 值	OR 可信区间	Wald $\chi^2$	P 值
常数项	-7.286	1.450			25.225	<.000
AS	3.296	0.887	27.015	4.744 153.841	13.794	0.000
LPA	2.429	0.443	11.349	4.758 27.072	29.989	<.000

注:AS:眼底动脉硬化;LPA:溶血磷脂酸。

### 2.4 ROC 曲线

对 Logistic regression 模型中的2个变量做ROC曲线,从图2可以看出模型可很好地预测个体患病与否,ROC曲线下面积达0.9761,模型的拟合度非常高,对是否发生脑卒中预测价值很高。

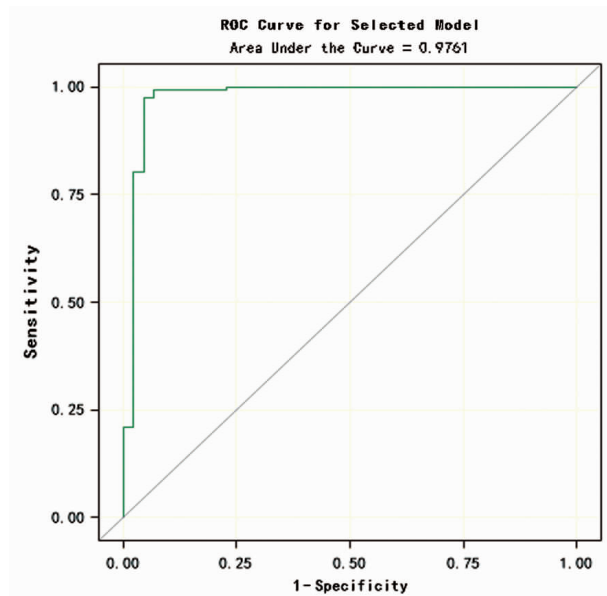


图2 ROC 工作曲线

## 3 讨论

恢复缺血半暗带血流,促进缺血区神经元存活并恢复功能,是缺血卒中治疗成功的关键。目前国内外专家共识为最佳处理方式是在治疗最佳时间窗3~6 h内进行溶栓治疗<sup>[2-3]</sup>。因此,若通过血液中生物标志物的检测分析或结合其他辅助诊断较为准确地预测脑卒中,便可缩短院前延误时间,提高疗效,同时也可以为预防缺血性脑卒中提供简便快捷可行的客观依据,这是近些年来国内外学者十分关注的课题。本研究对广州中医药大学第二临床医学院174例脑卒中患者和45例非脑卒中患者进行病例对照研究,应用logistic回归分析缺血性卒中相关危险因素和5种生物学标志物的变化,最终只有AS、LPA成功完成logistic回归模型的建立,计算ROC曲线下面积结果显示此回归模型拟合度非常高,对卒中预测具有较高的临床应用价值。临床上,LPA、AS检测方式方法比较简便易行,通过此模型的预测分析,可以建立脑卒中的早期诊断和筛查的新标准,对卒中一级预防和二级预防具有重大的临床意义<sup>[4]</sup>。

大量研究表明,S100B、LPA、Hs-CRP和BNP均可不同程度反映脑损害严重程度,它们都与脑梗死的面积和临床预后呈现明显的相关性<sup>[5-7]</sup>。本统计结果显示基线水平S100B、LPA、Hs-CRP和BNP分别高于对照组,差别有统计学意义( $P<0.001$ ),提示这些蛋白的释放与脑卒中造成的脑损伤有关<sup>[8-9]</sup>,早期监测这些指标有助于早期判断缺血性脑卒中的发生,故能及早给予干预,有利于对病情发展进行动态观察,对疾病的预后亦具有一定的预测价值。

LPA是目前发现的最小而且结构最简单的一种



水溶性甘油磷脂,是脂质代谢的重要中间产物,其通过多种信号传导途径引起广泛的生物学效应,被称为细胞间的“多功能磷酸信使”。正常人的血浆中,LPA 水平低至检测不到,而当血小板被凝血酶活化,则可产生大量 LPA,产生的 LPA 通过激活内皮基因家族特异性 G 蛋白启动血小板活化,又进一步促进血小板的聚集,形成瀑布样反应,导致血栓形成<sup>[10]</sup>。因此,LPA 在血小板活化、聚集以及血栓形成过程中发挥着正反馈的作用<sup>[11-12]</sup>。即 LPA 水平越高,提示血小板活化程度越高。缺血性脑卒中进展期 LPA 高,血小板处于高度活化状态,刺激血小板聚集,促进血栓的形成,并进一步加剧脑组织的缺血、缺氧<sup>[13]</sup>。

有研究表明,LPA 具有明显的剂量依赖性的神经毒性作用,高浓度的 LPA 可以刺激星形细胞分泌多种白介素,并且通过抑制星形细胞摄取谷氨酸盐和葡萄糖,从而导致细胞外谷氨酸盐水平升高,神经递质的过度堆积,传递兴奋性神经递质的受体过度兴奋,造成  $Ca^{2+}$  过度内流,减弱细胞的神经保护功能,促进神经细胞死亡<sup>[14-15]</sup>;而钙超载被认为是神经元死亡的根本原因。Smyth SS 等<sup>[16]</sup>认为 LPA 是脑毛细血管内皮细胞紧密连接渗透性的调节器,它在病理状态下引起血脑屏障渗透性的改变,亦有研究表明 LPA 通过 LPA1 受体调节细胞氧化还原状态,引起内皮细胞死亡进而破坏微血管的骨架结构,并通过上调 MMP 的表达和分泌,破坏紧密结合蛋白,血脑屏障通透性增加导致脑水肿加重神经损伤<sup>[17-19]</sup>。此外,LPA 能活化单核细胞和 T 淋巴细胞,促进炎症因子的释放,从而增强单核细胞对内皮细胞的黏附聚集,参与大脑动脉粥样硬化的形成<sup>[20]</sup>,进而引发脑卒中。因此 LPA 被称为缺血性心脑血管病的预警因子,它可以用来评估卒中发生过程是否稳定或者进展,以及判定近期(3~6 个月)脑卒中发生的危险系数<sup>[21]</sup>。沈珺等<sup>[22]</sup>通过观察 99 例急性脑卒中患者血清 LPA 水平变化,与 50 例健康人对比,结果治疗后 3 个月,存活 85 例,死亡 4 例,死亡患者的血清 LPA 水平显著高于存活患者( $P<0.05$ ),病例组患者的血清 LPA 高于健康对照组( $P<0.05$ ),不同程度神经损伤急性脑卒中患者随程度加重 LPA 水平依次升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。这便说明血清 LPA 与脑卒中患者神经功能缺损和预后具有密切的关系。这从我们的研究中亦可证实,从表 2 可看出,LPA 升高患脑卒中的危险是低值的 11.349 倍,

足以证明 LPA 是脑卒中发生的高危因素,检测其水平有助于对患者的病情严重以及损伤程度进行判断,同时对患者预后亦具有一定的预测价值。

眼底动脉是脑血管系统的一个小分支,也是全身唯一能在体外观察到的小动脉。眼底动脉硬化主要表现为眼底动脉血管变细,透明度降低,颜色变淡,反光性强,血管平直,分支成锐角等情况,它基本可反映动脉硬化状况,由于动脉硬化症是诱发脑卒中的主要疾病之一,故伴有眼底动脉硬化者发生脑卒中的危险性显著增加,其硬化程度越高患脑卒中的危险性越大。有临床研究<sup>[23]</sup>表明,眼底动脉硬化的程度相比颅内其他血管具有一致性,其分级可以间接反映颅内血管病变程度,也可以通过眼底动脉硬化的分级判断来评估大多数中老年腔隙性脑梗塞发展的进度和严重程度<sup>[24]</sup>。罗晶晶等<sup>[25]</sup>人通过选择脑梗死患者 177 例,进行脑梗死患者颈动脉病变与眼底动脉硬化的相关性研究,结果证明,脑梗死患者与眼底动脉硬化显著相关。这也从侧面验证了眼底动脉硬化的发生与否是脑卒中预测模型的另外一个重要因子,由表 2 可知其 OR 值为 27.015,也就是说有眼底动脉硬化发生脑卒中的概率是无眼底动脉硬化的 27 倍。

由于 LPA 和眼底动脉硬化易检测且灵敏度高,模型的拟合度非常好,有望成为临床上早期诊断脑卒中的辅助方法,由图 1 可知,不论是否伴随 AS,随着 LPA 的增高,发生脑卒中的概率均升高,而在相同 LPA 水平下,同时有眼底动脉硬化发生脑卒中的概率远比无眼底动脉硬化的高。且在一定范围内,LPA 高,同时有眼底动脉硬化发生,该病人得脑卒中的机率越大,用  $\text{logit}(P)=-7.286 1+3.296 4 AS+2.429 1LPA$  可以预测脑卒中的发生概率,且该模型预测准确率为 97%,该模型的不足之处:纳入病例因其是统计模型,是否具有临床实用性,还需应用大样本来进一步验证和优化模型。

#### 参考文献:

- [1] Lukasik M, Kozubski W. Metabolic syndrome as the risk factor for ischaemic stroke.[J]. Neurological Ne-urochirurgia Polska, 2012, 46(3): 271.
- [2] Siket MS. Treatment of Acute Ischemic Stroke.[J]. Emergency Medicine Clinics of North America, 2016, 34(4): 861-882.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

- [4] Polívka J, Rohan V, Ševčík P, et al. Personalized approach to primary and secondary prevention of Isch-emic stroke[J]. *Epma Journal*, 2014, 5(1): 1-7.
- [5] 胡萍,牛建平.同型半胱氨酸、超敏C-反应蛋白、基质金属蛋白酶-9、溶血磷脂酸、Toll样受体4与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].*中国临床医生杂志*,2016,44(1):16-18.
- [6] 李舟,蒋亚平.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸溶血磷脂酸B型钠尿肽的检测及临床意义[J].*中国卫生检验杂志*,2014,24(16):2380-2382.
- [7] Li ZG, Yu ZC, Wang DZ, et al. Influence of acetylsalicylate on plasma lysophosphatidic acid level in patients with ischemic cerebral vascular disease [J]. *Neurological Research*, 2013, 30(4): 366-369.
- [8] 黄荣娥,张学川.急性脑梗死患者血清和肽素、NT-proBNP水平变化及其临床意义[J].*中国实验诊断学*,2016,20(3):409-412.
- [9] 张苏贞,张杰.血清和肽素及N末端脑钠素原对急性脑梗死患者诊断的临床价值[J].*中国卫生检验杂志*,2016,26(22):3272-3274.
- [10] 谭莹,曾静,王磊.青年缺血性脑血管病患者MMP-9和LPA与颈动脉粥样硬化的关系[J].*中国实用神经疾病杂志*,2014,17(6):20-21.
- [11] 穆淑青.缺血性脑卒中与溶血磷脂酸的研究进展[J].*首都医药*, 2014(16):13-14.
- [12] 刘怡,胡晞江.急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸的含量动态变化及其在缺血性脑血管病中的用[J].*河南大学学报(医学版)*,2016,35(3):195-199.
- [13] 黄宏亮,杨莉莉,黄崑,等.脑卒中患者血清PARK7、LPA和D-D水平与颈动脉粥样硬化及神经缺损程度的关系[J].*疑难病杂志*, 2017,16(8):776-779.
- [14] 冯东泽.溶血磷脂酸与缺血性脑血管病预后的关系研究[J].*中国实用神经疾病杂志*,2011,14(1):28-30.
- [15] Park H, Kim S, Rhee J, et al. Synaptic enhancement induced by gintonin via lysophosphatidic acid receptor activation in fully developed central synapses. [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2015, 113(5): 1493-1500.
- [16] Smyth SS, Sciorra VA, Sigal YJ, et al. Lipid phosphate phosphatases regulate lysophosphatidic acid production and signaling in platelets: studies using chemical inhibitors of lipid phosphate phosphatase activity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(44): 43214-43223.
- [17] 胡萍,牛建平,宋叶华,等.脉血康胶囊对缺血性脑卒中病人L-PA、hs-CRP及单核细胞表面TLR4表达的影响[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2017,15(7):854-858.
- [18] Yao CS, Yan SG, Gao LS, et al. Patients with risk factors have higher plasma levels of lysophosphatidic acid: a promising surrogate marker for blood platelet activation. [J]. *Blood Coagulation & Fibrinolysis An International Journal in Haemostasis & Thrombosis*, 2014, 25(4):322-325.
- [19] Yu Y, Qin J, Liu M, et al. Role of Rho kinase in lysophosphatidic acid-induced altering of bloodbrain barrier permeability.[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2014, 33(3): 661-669.
- [20] 谷艳霞,王超,张兆辉.溶血磷脂酸及其受体与脑梗死关系的研究现状[J].*职业与健康*,2017,33(4):573-576.
- [21] 金锋,袁淑霞.卒中预警评估系统的临床应用[J].*中国老年学*, 2010,30(5):703-705.
- [22] 沈珺,吴丹红,黄菲菲,等.急性脑卒中患者血清溶血磷脂酸和同型半胱氨酸水平变化及其与预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2016,15(10):1016-1019.
- [23] 吕志勤,黄一宁,刘畅,等.腔隙性脑梗死患者脑血管改变相关因素与眼底动脉硬化分级的临床分析[J].*中华脑科疾病与康复杂志:电子版*,2014(3):4-7.
- [24] Song YJ, Cho KI, Kim SM, et al. The predictive value of retinal vascular findings for carotid artery atherosclerosis: are further recommendations with regard to carotid atherosclerosis screening needed?[J]. *Heart and Vessels*, 2013, 28(3):369-376.
- [25] 罗晶晶,袁弘熙,刘冉,等.脑梗死患者颈动脉病变与眼底动脉硬化相关性分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2015,17(11): 1137-1139.

(本文编辑 马薇)