

急性缺血性卒中后认知障碍预测模型的研究现状

曹思敏¹, 谢小华², 滕丽婷³, 胡守娣⁴

(1.广州医科大学 护理学院,广东 广州,511436;2.深圳市第二人民医院 护理部,广东 深圳,518035;
3.广西中医药大学 护理学院,广西 南宁,547000;4.安徽医科大学 护理学院,安徽 合肥,230032)

【摘要】 目的 分析急性缺血性卒中后认知障碍预测模型的研究现状,为相关研究的发展及应用提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Ovid、EBSCOhost、中国知网、万方、维普数据库中关于急性缺血性卒中后认知障碍预测模型的文献,进行总结与分析,检索时限为建库至 2022 年 9 月。**结果** 共检索获得 8 个预测模型,国外和国内各 4 个,主要用于预测轻型急性缺血性卒中患者 3~6 个月是否发生认知障碍。预测模型纳入的危险因素主要包括一般人口学资料和影像学指标等不可干预因素。预测模型均是通过多因素 Logistic 回归分析构建,且尚未被应用于护理工作。**结论** 急性缺血性卒中后认知障碍预测模型预测效能较好,但研究较为单一,建议结合临床实际情况,增加可干预因素研究,完善研究设计,应用于护理工作,为高危人群的识别、预防和干预提供科学参考依据。

【关键词】 急性缺血性卒中;认知障碍;危险因素;预测模型

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.01.011

【中图分类号】 R473.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2023)01-0045-04

Prediction Models of Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke: A Review

CAO Simin¹, XIE Xiaohua², TENG Liting³, HU Shoudi⁴ (1.School of Nursing, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, Guangdong Province, China; 2.Department of Nursing, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China; 3.School of Nursing, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 547000, Guangxi Province, China; 4.School of Nursing, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China)

Corresponding author: XIE Xiaohua, Tel: 0755-83003413

【Abstract】 Objective To analyze the status of predictive models for cognitive impairment after acute ischemic stroke and provide a reference for the development and application of related research. **Methods** The databases of PubMed, Web of Science, Ovid, EBSCOhost, CNKI, Wanfang and VIP were searched for literature on prediction models of cognitive impairment after acute ischemic stroke from the inception up to September 2022. **Results** A total of 8 prediction models were retrieved, including 4 domestic models and 4 abroad models, which were mainly used to predict whether cognitive impairment occurred in patients with mild acute ischemic stroke for 3 to 6 months. The risk factors included in the prediction model mainly included non-intervening factors such as general demographic data and imaging parameters. Predictive models were developed by multivariate logistic regression analysis and had not been applied to nursing work. **Conclusions** The predictive model of cognitive impairment after acute ischemic stroke has a good predictive effect, but the study is relatively simple. It is recommended to increase the study of intervenable factors, improve the study design, promote the application in nursing work, and provide a scientific reference for the identification, prevention and intervention of high-risk groups in combination with the actual clinical situation.

【Key words】 acute ischemic stroke; cognitive impairment; risk factors; prediction model

[Mil Nurs, 2023, 40(01): 45-48]

【收稿日期】 2022-05-14 **【修回日期】** 2022-10-12

【基金项目】 广州医科大学护理学院研究生科研创新项目 (HY202216); 深圳大学第一附属医院院级临床研究项目 (20223357018); 深圳市科技创新委员会面上项目 (JCYJ20190806162803481)

【作者简介】 曹思敏, 硕士在读, 电话: 0755-83003413

【通信作者】 谢小华, 电话: 0755-83003413

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS), 是指由脑部血液供应障碍而突发神经功能缺损的临床综合征^[1]。卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是指卒中后出现认知功能损害, 并持续到 6 个月时仍存在的临床综合征^[2]。2007 年至 2017 年, 我国缺血性脑卒中总体

伤残调整寿命年率由 905/10 万上升到 1007/10 万^[3],而 PSCI 发病率达 20%~80%^[4]。PSCI 患者重新融入社区角色困难,影响其重返工作,甚至导致卒中复发和死亡风险增高,给患者和照护者带来沉重的负担^[5-6]。通过风险预测模型,可有效帮助医护人员早期发现、识别 PSCI 发生的高风险人群,可使急性缺血性卒中患者了解 PSCI 的发病风险并提高防治的认知^[5]。国内外已有多项 AIS 患者 PSCI 风险预测模型,现归纳、总结与评述该类模型,以期医护人员早期识别 PSCI 的高风险患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 风险预测模型概述 风险预测模型是以多病因为基础,预测某些特征人群未来某种疾病发生的概率^[8]。预测模型构建步骤包括筛选危险因素、构建和验证预测模型。其中,预测模型的验证包括内部验证和外部验证^[9]。预测模型的效能评价包括鉴别能力、准确性和临床实用性。具体评价指标包括受试者工作特征下曲线面积(area under the curve, AUC)或 C 指数(concordance index, C-index)、校准曲线(可视化 hosmer-lemeshow 拟合优度检验, H-L)、决策曲线分析法(decision curve analysis, DCA)等^[10]。

1.2 文献检索 计算机检索 PubMed、Web of Science、Ovid、EBSCOhost、中国知网、万方、维普数据库,检索时限为建库至 2022 年 9 月 30 日。中文检索词包括:缺血性卒中、缺血性中风、脑梗、脑血管意外、脑血管事件、脑缺血、认知障碍、认知功能减退、预测模型、预测因子、危险因素、风险等。英文检索词包括:ischemic

stroke、cerebrovascular accident、brain vascular accident、acute ischemic stroke、ischemic stroke、acute stroke、acute ischemic、cognitive dysfunction、cognitive impairment、cognitive decline、neurocognitive disorder、prediction model、risk prediction model、risk assessment、predictor *、predictive model、risk factor *。采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索。

1.3 文献纳入与排除标准 纳入标准:研究对象为急性缺血性卒中患者;研究内容为急性缺血性卒中后认知障碍的预测模型;明确卒中诊断标准和卒中后认知障碍的评估方法;研究类型包括队列研究和病例对照研究。排除标准:没有构建预测模型;未写明是否排除卒中前已发生认知障碍患者;综述、会议论文、非正式发表文献;基于系统评价或 Meta 分析建立的模型;无法获取全文,非中英文文献;预测因子只有一个。

2 结果

2.1 预测模型的基本特征 本研究共纳入 8 项 AIS 患者 PSCI 风险预测模型^[11-18],见表 1。纳入的预测模型均在 2016 年及以后发布,模型构建样本量为 148~394 例,研究对象主要为亚洲人群轻型 AIS 患者,其中 4 项前瞻性研究^[11-14],4 项回顾性研究^[15-18],主要用于入院 2 周内的患者预测其 3~6 个月的认知功能,研究工具主要是蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)和简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)。

表 1 纳入研究的基本特征

文献	样本量	地域	研究类型	研究对象	随访时间(月)	认知功能评估工具	预测公式或预测因素	模型构建 AUC 值	外部验证 AUC 值
Kandiah 等 ^[18] , 2016	394	新加坡	回顾性	轻型 AIS	3~6	MMSE 或 MoCA	$\text{Logit}(P) = 0.859 \times \text{慢性腔隙} + 0.643 \times \text{颅内狭窄} + 0.725 \times \text{年龄} + 0.260 \times \text{非腔隙性皮质梗死} + 0.191 \times \text{全脑萎缩} + 1.548 \times \text{教育程度} + 0.288 \times \text{Fazekas 程度}$	0.83	0.78
Chander 等 ^[15] , 2017	209	新加坡	回顾性	轻型 AIS	3~6	MMSE 或 MoCA	$\text{Logit}(P) = -3.35 + 0.98 \times \text{慢性腔隙} + 0.24 \times \text{白质高强度} + 0.82 \times \text{年龄} + 0.31 \times \text{非腔隙性皮质梗死} + 0.17 \times \text{全脑萎缩} + 1.76 \times \text{教育程度}$	0.82	0.75
Munsch 等 ^[11] , 2017	289	法国	前瞻性	幕上 AIS	3	MoCA	基线 NIHSS 评分, 年龄, 梗死灶大小, MRI 检查显示的卒中位置	0.81	0.78
Juliette 等 ^[12] , 2020	289	法国	前瞻性	AIS	3~6	MoCA	年龄, NIHSS 基线评分, 梗死灶数量	0.75	0.75
蒙莲等 ^[16] , 2020	148	广西	回顾性	前循环梗死	12~18	MoCA	$\text{Logit}(P) = -8.088 + 0.078 \times \text{高同型半胱氨酸} + 0.503 \times \text{糖化血红蛋白} + 0.255 \times \text{NIHSS 评分} + 0.026 \times \text{高敏 C 反应蛋白} - 0.910 \times \text{受教育程度}$	0.83	—
Dong 等 ^[17] , 2021	281	上海	回顾性	AIS	6	MoCA	糖尿病(空腹血糖水平), NIHSS 评分, 受教育程度、年龄、基线 MoCA 和低密度脂蛋白胆固醇	0.93	—
Ding 等 ^[13] , 2019	145	上海	前瞻性	AIS	6~12	MMSE 和 MoCA	$\text{Logit}(P) = -4.030 + 0.065 \times \text{年龄} + 1.253 \times \text{脑室周围白质高信号分级} + 0.569 \times \text{急性非腔隙性梗死的数量} + 1.762 \times \text{糖尿病} - 0.346 \times \text{文化程度}$	0.88	0.88
Gong 等 ^[14] , 2021	179	上海	前瞻性	轻型 AIS	6~12	MoCA	年龄、女性、Fazekas 评分、教育程度、颅内动脉粥样硬化狭窄数量、糖化血红蛋白和皮质梗死	0.83	0.81

2.2 预测模型的预测因素 模型纳入的预测因素数量为3~7个,7项研究的预测因素主要为一般人口学资料和影像学指标等不可干预因素,包括年龄、教育程度、急性皮质梗死、白质高强度、慢性腔隙、全脑皮质萎缩、颅内大血管狭窄、基线美国国立卫生院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分,梗死灶大小,MRI检查显示的卒中位置、梗死灶数量、最大横切面直径等。仅蒙莲等^[18]研究纳入的预测因素主要为可干预危险因素,包含高同型半胱氨酸、高糖化血红蛋白、NIHSS评分、高超敏C反应蛋白。最常见的不可干预因素是年龄和教育程度,最常见的可干预因素是糖尿病。

2.3 预测模型的构建方法及预测效能 本研究纳入的预测模型均是通过多因素Logistic回归分析构建,2项^[16-17]国内预测模型缺乏外部验证。模型构建的效能AUC在中等程度及以上,范围为0.70~0.93,外部验证效能为0.75~0.88。4项研究^[14-17]报道了模型的灵敏度和特异度。Chander等^[15]构建CHANGE模型敏感性为74.4%,特异性为73.3%,在随访12~18个月数据中进行内部验证,AUC范围为0.74~0.82。蒙莲等^[16]模型灵敏度为87.2%,特异度为72.2%。Dong等^[17]构建DREAM-LDL模型H-L检验值为1.49,Bootstrap内部验证准确度为75.7%。Ding等^[13]模型H-L检验结果为 $\chi^2=7.541$ ($P=0.480$)。Gong等^[14]模型C指数为0.810,敏感性为67.9%,特异性为82.8%。

2.4 预测模型的应用 3项研究实现模型的转化或应用于临床工作。CHANGE模型DCA为0.40~0.80,并转化为总分共14分的评分,7分或以上表示发生PSCI风险高^[15]。Kandiah等^[18]构建SIGNAL2风险评分模型,用于预测12~18个月PSCI风险时,模型AUC值为0.783。DREAM-LDL模型总分0~10分,分为低风险(0~2分)、中风险(3~5分)和高风险(≥ 6 分)^[17]。然而,本文纳入的预测模型尚未被应用于护理工作。

3 讨论

3.1 预测模型的研究设计尚待完善 急性缺血性脑卒中后认知障碍的预测模型研究仍处于早期阶段。在亚洲地区研究较多,然而研究对象局限在轻型患者中,提示未来扩大研究群体,探讨模型外推在其他人群的预测效能以提高通用性。2020年发表在BMJ上的预测模型样本量算法^[19],包括每个自变量所需要的事件数(events per variable,EPV)的10倍、每个候选预测参数事件数(events per candidate predictor parameter,EPP)的10倍和使用R软件中的pmsampsize包进行计算等。模型构建所需

样本量与发病率密切相关,卒中后认知障碍主要使用MoCA或MMSE量表进行评估,这两个量表包含看图命名和绘图操作性评估,且严重认知障碍或失语症患者尚未明确是否适用MoCA评估,因此存在漏诊,故当以30%估算发病率是较低水平,实际上需要更多样本量。提示未来研究应确保模型构建样本量,防范过度拟合。现有模型主要是回顾性研究,建议结合前瞻性研究以弥补回顾性数据完整性和同质性的不足。

3.2 预测模型缺乏护理可干预因素 Juliette等^[12]研究结果显示,小血管病总评分(small vessel disease,SVD)或脑白质高强度不能显著提高模型的鉴别能力,AUC分别为0.745、0.739,认为脑白质高信号尚不能成为PSCI危险因素,这与Ding等^[13]结论相反。不可干预因素在提高预测效能中起了重要的作用,有研究^[20]显示,脑萎缩是卒中后认知障碍公认的预测因素,然而,重度卒中患者对MRI耐受性较差,而且更容易出现运动伪影,构建模型不适用于重度卒中^[11]。本研究纳入的预测因素中,脑萎缩不是最常见的预测因素,这可能于预测模型研究样本量和模型局限于轻型患者有关。血液生化标志物如同型半胱氨酸、C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇等^[21],认知干预如身体活动和音乐干预等可干预因素影响认知功能^[22-23]。建议未来研究在制定病例报告表时,增加护理可干预内容,同时动态评估以构建预测模型,为制定个体化、精准化护理措施提供循证依据。

3.3 模型研究的完整性及预测效能有待提高 模型构建常是先进行单因素分析,再多因素分析。然而多因素分析时,一方面若样本量难以满足10 EPV原则,将降低模型可靠度;另一方面,模型构建可能存在自变量过多或自变量间存在共线性,造成模型过度拟合等问题。而lasso回归可通过较少样本量,高效筛选较多变量;亦可通过卡方系数、最大信息系数、递归消除法等剔除权重低的变量,通过相关性滤波器、主成分分析等降维进而优化模型结构与运算速度^[24]。即使预测效能很高,但临床实际意义解读困难或难以指导临床实践,对模型的应用应慎重。本研究纳入的预测模型均是通过Logistic回归分析构建,未考虑疾病进展的影响,而Cox回归弥补了这一不足。PSCI的发生因时间而异,提示未来研究比较Logistic回归与Cox回归构建的模型。近年来,基于机器学习算法预测及辅助护理等方面的研究逐渐成为热点^[25],建议未来探索基于机器学习的认知障碍模型研究。国内预测模型缺乏外部验证,提示未来研究模型进行时间维度和空间维度的外部验证,以证明模型的推广度。模型缺乏全面评价敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等预测效能。

3.4 预测模型缺乏应用于护理工作 有3项研究实现模型的转化或应用于临床工作,然而未探讨在中国本土的适用性和预测效能,或尚未进行外部验证。预测模型的应用价值与其预测因子和预测效能相关,然而目前处于初步发展阶段,尚未应用于临床护理工作中,提示应结合可干预因素改进研究设计和持续校准从而使预测模型适用于本土人群,提高模型临床应用价值,促进模型的临床转化。模型的转化有多种形式,包括风险程度分级评分、构建列线图形成网页版或计算机版等形式,可为分级护理提供依据。在应用方面,未来需结合护理临床实际,推动预测模型的护理临床转化。通过多学科交叉,借助数据挖掘技术,利用人工智能技术,促进急性缺血性脑卒中精准化、信息化、智能化预测体系的建立,提高护理工作效率和认知障碍患者的生存质量。

4 小结

本研究纳入的风险预测模型主要用于预测轻型AIS患者3~6个月是否发生认知障碍。多数模型基于回顾性数据,缺乏外部验证。纳入的预测模型尚未被应用于护理工作。未来研究中,可以结合临床实际情况,增加可干预因素研究,完善研究设计,推动应用于护理工作,以期有效早期识别卒中后认知障碍的高风险患者。

【参考文献】

- [1] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [2] 汪凯,董强,郁金泰,等.卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(4):376-389.
- [3] 马林,巢宝华,曹雷,等.2007-2017年中国脑卒中流行趋势及特征分析[J].中华脑血管病杂志(电子版),2020,14(5):253-258.
- [4] SUN J H, TAN L, YU J T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management[J/OL]. [2022-10-03]. <https://atm.amegroups.com/article/view/4339/5199>. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05
- [5] KAPOOR A, LANCTOT K L, BAYLEY M, et al. Screening for post-stroke depression and cognitive impairment at baseline predicts long-term patient-centered outcomes after stroke[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2019, 32(1):40-48.
- [6] KWAN A, WEI J, DOWLING N M, et al. Cognitive impairment after lacunar stroke and the risk of recurrent stroke and death[J]. Cerebrovasc Dis, 2021, 50(4):383-389.
- [7] SEONG H J, LEE K, KIM B H, et al. Cognitive impairment is independently associated with non-adherence to antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation[J/OL]. [2022-12-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696263/>. DOI:10.3390/ijerph16152698
- [8] 张蕊,郑黎强,潘国伟.疾病发病风险预测模型的应用与建立[J].中国卫生统计,2015,32(4):724-726.
- [9] 曹煜隆,单娇,龚志忠,等.个体预后与诊断预测模型研究报告规范——TRIPOD声明解读[J].中国循证医学杂志,2020,20(4):492-496.
- [10] 张华,陶立元,赵一鸣.临床研究中预测模型的效能评价[J].中华儿科杂志,2018,56(9):719.
- [11] MUNSCH F, SAGNIER S, ASSELINEAU J, et al. Stroke location is an independent predictor of cognitive outcome[J]. Stroke, 2016, 47(1):66-73.
- [12] JULIETTE C, JULIEN A, PAUL P, et al. Cerebral small vessel disease MRI features do not improve the prediction of stroke outcome[J]. Neurology, 2020, 96(4):e527-e537.
- [13] DING M Y, XU Y, WANG Y Z, et al. Predictors of cognitive impairment after stroke: a prospective stroke cohort study[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71(4):1139-1151.
- [14] GONG L, WANG H, ZHU X, et al. Nomogram to predict cognitive dysfunction after a minor ischemic stroke in hospitalized population[J/OL]. [2022-10-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8098660/>. DOI:10.3389/fnagi.2021.637363.
- [15] CHANDER R J, LAM B Y K, LIN X, et al. Development and validation of a risk score (CHANGE) for cognitive impairment after ischemic stroke[J/OL]. [2022-10-03]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12755-z>. DOI:10.1038/s41598-017-12755-z.
- [16] 蒙莲,覃莲,莫振华,等.急性部分前循环梗死老年患者血管性认知功能障碍的诊断预测模型[J].中华老年医学杂志,2020,39(9):1011-1015.
- [17] DONG Y, DING M, CUI M, et al. Development and validation of a clinical model (DREAM-LDL) for post-stroke cognitive impairment at 6 months[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(17):21628-21641.
- [18] KANDIAH N, CHANDER R J, LIN X, et al. Cognitive impairment after mild stroke: development and validation of the SIGNA2 risk score[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 49(4):1169-1177.
- [19] RILEY R D, ENSOR J, SNELL K I E, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model[J/OL]. [2022-10-03]. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m441.long>. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m441>.
- [20] CASOLLA B, CAPARROS F, CORDONNIER C, et al. Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review[J]. J Neurol, 2019, 266(11):2593-2604.
- [21] KIM K Y, SHIN K Y, CHANG K A. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. [2022-10-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8775398/>. DOI:10.3390/ijms23020602.
- [22] VIKTORISSON A, ANDERSSON E M, LUNDSTROM E, et al. Levels of physical activity before and after stroke in relation to early cognitive function[J/OL]. [2022-10-03]. <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88606-9>. DOI:10.1038/s41598-021-88606-9.
- [23] SIHVONEN A J, LEO V, RIPOLES P, et al. Vocal music enhances memory and language recovery after stroke: pooled results from two RCTs[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(11):2272-2287.
- [24] 吴秋硕,陆宗庆,刘瑜,等.机器学习应用于心脏骤停早期预测模型的系统评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(8):942-952.
- [25] 汪嘉敏,吴瑛.老年患者谵妄风险预测模型的研究进展[J].解放军护理杂志,2020,37(9):59-61.

(本文编辑:陈晓英 刘于晶)