

## · 脑卒中预测模型 ·

# H型高血压合并脑梗死患者发生早期神经功能恶化的影响因素及其风险预测列线图模型构建

扫描二维码  
查看更多

谢姚屹, 黄妍菊, 樊敏, 岑花桃, 黄志林, 李燕丽, 卢苗值, 吴志武

作者单位: 530003广西壮族自治区南宁市第三人民医院神经内科二区

通信作者: 谢姚屹, E-mail: 857628459@qq.com

**【摘要】 目的** 探讨H型高血压合并脑梗死患者发生早期神经功能恶化( END )的影响因素, 并构建其风险预测列线图模型。**方法** 选取2022年7月—2023年3月南宁市第三人民医院收治的150例H型高血压合并脑梗死患者为建模集, 另选取2023年4—12月南宁市第三人民医院收治的100例H型高血压合并脑梗死患者为验证集。收集患者的临床资料, 以脑梗死发病24~72 h内美国国立卫生研究院卒中量表( NIHSS )评分较入院时增加 $\geq 2$ 分或死亡判定为发生END。采用多因素Logistic回归分析探讨H型高血压合并脑梗死患者发生END的影响因素; 采用Rstudio软件建立H型高血压合并脑梗死患者发生END的风险预测列线图模型; 进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, 绘制校准曲线、ROC曲线及决策曲线。**结果** 建模集150例H型高血压合并脑梗死患者发生END 39例( 26.00% )。未发生END者与发生END者年龄、有吸烟史者占比和入院时NIHSS评分、同型半胱氨酸( Hcy )、中性粒细胞计数、超敏C反应蛋白( hs-CRP )、TG、总胆红素( TBil )、D-二聚体及亚甲基四氢叶酸还原酶( MTHFR ) C677T基因型分布比较, 差异有统计学意义(  $P < 0.05$  )。多因素Logistic回归分析结果显示, 年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素(  $P < 0.05$  )。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验及校准曲线分析结果显示, 建模集与验证集中该列线图模型拟合较好(  $\chi^2 = 3.828$ ,  $P = 0.872$ ;  $\chi^2 = 4.220$ ,  $P = 0.838$  )。ROC曲线分析结果显示, 该列线图模型预测建模集与验证集H型高血压合并脑梗死患者发生END的AUC分别为0.830 [ 95%CI ( 0.764 ~ 0.896 ) ]、0.784 [ 95%CI ( 0.678 ~ 0.890 ) ]。决策曲线分析结果显示, 在建模集中, 当阈值概率 $> 0.05$ 时, H型高血压合并脑梗死患者的净获益率 $> 0$ ; 在验证集中, 当阈值概率 $> 0.10$ 时, H型高血压合并脑梗死患者的净获益率 $> 0$ 。**结论** 年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素, 基于上述因素构建的列线图模型对H型高血压合并脑梗死患者发生END具有较好的区分能力和校准度及良好的临床净获益。

**【关键词】** 高血压; 脑梗死; 早期神经功能恶化; 影响因素分析; 列线图**【中图分类号】** R 754.4.1 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.079

## Influencing Factors of Early Neurological Deterioration in Patients with H-Type Hypertension and Cerebral Infarction and Construction of Nomogram Model for Predicting Its Risk

XIE Yaoyi, HUANG Yanju, FAN Min, CEN Huatao, HUANG Zhilin, LI Yanli, LU Miaozi, WU Zhiwu

Neurology Division 2, the Third People's Hospital of Nanning, Nanning 530003, China

Corresponding author: XIE Yaoyi, E-mail: 857628459@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the influencing factors of early neurological deterioration (END) in patients with H-type hypertension and cerebral infarction, and to construct the nomogram model for predicting its risk. **Methods** A total of 150 patients with H-type hypertension and cerebral infarction admitted to the Third People's Hospital of Nanning from July 2022 to March 2023 were selected as the modeling set, and 100 patients with H-type hypertension and cerebral infarction admitted to the Third People's Hospital of Nanning from April to December 2023 were selected as the validation set. The clinical data of the patients were collected, and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score increased by  $\geq 2$  points or death within 24–72 hours of cerebral infarction was determined as the occurrence of END. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction. The nomogram model for predicting the risk of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction was constructed by using the Rstudio software. Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was conducted and calibration curve, ROC curve and decision curve were drawn. **Results** In the modeling set, among 150 patients with H-type hypertension and cerebral infarction, 39 cases (26.00%)

experienced END. There were significant differences in age, proportion of patients with drinking history, and NIHSS score at admission, homocysteine (Hcy), neutrophil count, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), TG, total bilirubin (TbIL) and D-dimer and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype distribution between the patients without END and patients with END ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, and NIHSS score at admission, Hcy, neutrophil count, hs-CRP and D-dimer and MTHFR C677T genotype distribution were the independent influencing factors of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction ( $P < 0.05$ ). The results of Hosmer-Lemeshow goodness of fit test and calibration curve analysis showed that the nomogram model fitted well in modeling set ( $\chi^2=3.828, P=0.872$ ) and validation set ( $\chi^2=4.220, P=0.838$ ). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of the nomogram model for predicting END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction in modeling set and validation set was 0.830 [95%CI (0.764–0.896)], 0.784 [95%CI (0.678–0.890)], respectively. The results of decision curve analysis showed that when the high risk threshold was  $> 0.05$  in the modeling set, the net benefit rate of patients with H-type hypertension and cerebral infarction was  $> 0$ ; when the high risk threshold was  $> 0.10$  in the validation set, the net benefit rate of patients with H-type hypertension and cerebral infarction was  $> 0$ . **Conclusion** Age, and NIHSS score at admission, Hcy, neutrophil count, hs-CRP, D-dimer and MTHFR C677T genotype distribution are the independent influencing factors of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction. The nomogram model constructed based on the above influencing factors has a high degree of discrimination and calibration for END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction, and have good clinical benefits.

**【Key words】** Hypertension; Brain infarction; Early neurological deterioration; Root cause analysis; Nomograms

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是含硫氨基酸的一种, 国际上定义伴有Hcy升高 ( $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ ) 的原发性高血压病为H型高血压<sup>[1]</sup>。数据统计, 我国H型高血压患者约占高血压发病人群的75%<sup>[2]</sup>。脑梗死又称为缺血性卒中, 是由于脑血管阻塞导致脑部血液供应不足, 从而造成脑组织缺血和坏死的疾病, 属于高血压的主要并发症之一。近年临床随着对Hcy认识的深入, 发现Hcy升高与动脉粥样硬化、脑梗死的发病相关, 有研究显示, Hcy升高是脑梗死进展的重要危险因素<sup>[3]</sup>。早期神经功能恶化 (early neurological deterioration, END) 又称为进展性卒中, 主要发生于脑梗死后48~72 h, 其发生率为10%~40%<sup>[4]</sup>。脑梗死患者发生END的相关危险因素比较复杂, 且无准确可靠的早期预测指标, 缺乏有效的防治措施<sup>[5]</sup>。早期准确、快速地筛选END高危患者并采取及时有效的干预措施, 对降低脑梗死患者END发生率具有重要意义。目前, 国内尚未见针对H型高血压合并脑梗死患者发生END影响因素的研究。基于此, 本研究旨在探讨H型高血压合并脑梗死患者发生END的影响因素, 并构建其风险预测列线图模型, 以期指导临床实践。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2022年7月—2023年3月南宁市第三人民医院收治的150例H型高血压合并脑梗死患者为建模集, 另选取2023年4—12月南宁市第三人民医院收治的100例H型高血压合并脑梗死患者为验证集。纳入标准: (1) 参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[4]</sup>中脑梗死的诊断标准, 并经颅脑磁共振成像、CT血管造影等证实; (2) 符合H型高血压的诊断标准<sup>[6]</sup>; (3) 脑梗死发病时间不超过72 h; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 继发性高血压患者; (2) 凝血功能异常、有出血倾向者; (3) 妊娠期或哺乳期妇女; (4) 近3个月内有手术治疗史、严重创伤史或者严重感染性疾病者; (5) 有抗血小板治疗禁忌证者; (6) 合并心、肺、肝、肾

功能障碍及免疫缺陷病者。本研究经南宁市第三人民医院医学伦理委员会审核通过 (审查编号: 20220207-01)。

### 1.2 资料收集

收集患者的临床资料, 包括性别、年龄、体质量、吸烟史 (每日至少吸一支香烟, 总吸烟时间或连续吸烟时间超过6个月)、酗酒史 (具有5年以上饮酒史, 男性每日乙醇摄入量超过40 g, 女性每日乙醇摄入量超过20 g)、糖尿病史、高脂血症史、心房颤动史、卒中家族史和入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分、Hcy、中性粒细胞计数、超敏C反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、WBC、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA<sub>1c</sub>)、IL-6、TG、TC、HDL-C、LDL-C、总胆红素 (total bilirubin, TbIL)、空腹血糖、D-二聚体及亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因型分布。

### 1.3 END判断标准

END定义尚无统一标准, 本研究以脑梗死发病24~72 h内NIHSS评分较入院时增加 $\geq 2$ 分或死亡判定为END<sup>[7]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0和Rstudio统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料符合正态分布以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用成组t检验; 采用多因素Logistic回归分析探讨H型高血压合并脑梗死患者发生END的影响因素; 采用Rstudio软件建立H型高血压合并脑梗死患者发生END的风险预测列线图模型; 以Bootstrap法重复抽样1 000次进行内部验证, 验证集数据进行外部验证, 采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验及校准曲线分析评价建模集与验证集中该列线图模型的拟合程度; 采用ROC曲线分析该列线图模型对建模集与验证集H型高血压合并脑梗死患者发生END的预测价值; 绘制决策曲线以评价建模集与验证集中该列线图模型的临床有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

建模集150例H型高血压合并脑梗死患者中发生END 39例(26.00%)。未发生END者与发生END者性别、体质量、有酗酒史者占比、有糖尿病史者占比、有高血脂症史者占比、有心房颤动史者占比、有卒中家族史者占比、WBC、HbA<sub>1c</sub>、IL-6、TC、HDL-C、LDL-C、空腹血糖比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );未发生END者与发生END者年龄、有吸烟史者占比和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、TG、TbIL、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 未发生END者与发生END者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the patients without END and patients with END

| 项目                                          | 未发生END者<br>(n=111) | 发生END者<br>(n=39) | $\chi^2(t)$ 值       | P值    |
|---------------------------------------------|--------------------|------------------|---------------------|-------|
| 性别(男/女)                                     | 87/24              | 28/11            | 0.699               | 0.403 |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)                     | 62.9 $\pm$ 8.8     | 67.5 $\pm$ 11.0  | -2.625 <sup>a</sup> | 0.010 |
| 体质量( $\bar{x}\pm s$ , kg)                   | 58.9 $\pm$ 10.5    | 59.8 $\pm$ 9.9   | -0.479 <sup>a</sup> | 0.633 |
| 吸烟史[n(%)]                                   | 25(22.52)          | 17(43.59)        | 6.354               | 0.012 |
| 酗酒史[n(%)]                                   | 40(36.04)          | 15(38.46)        | 0.073               | 0.787 |
| 糖尿病史[n(%)]                                  | 49(44.14)          | 20(51.28)        | 0.592               | 0.442 |
| 高血脂症史[n(%)]                                 | 34(30.63)          | 11(28.21)        | 0.081               | 0.776 |
| 心房颤动史[n(%)]                                 | 10(9.01)           | 5(12.82)         | 0.139               | 0.710 |
| 卒中家族史[n(%)]                                 | 36(32.43)          | 14(35.90)        | 0.156               | 0.693 |
| 入院时NIHSS评分( $\bar{x}\pm s$ , 分)             | 7.1 $\pm$ 3.7      | 8.7 $\pm$ 4.0    | -2.269 <sup>a</sup> | 0.025 |
| Hcy( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)          | 24 $\pm$ 10        | 28.8 $\pm$ 12.1  | -2.260 <sup>a</sup> | 0.028 |
| 中性粒细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ ) | 7.86 $\pm$ 3.98    | 9.54 $\pm$ 4.48  | -2.195 <sup>a</sup> | 0.030 |
| hs-CRP( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)              | 6.17 $\pm$ 3.43    | 7.80 $\pm$ 4.21  | -2.305 <sup>a</sup> | 0.025 |
| WBC( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )     | 7.20 $\pm$ 3.00    | 7.72 $\pm$ 3.21  | -0.911 <sup>a</sup> | 0.364 |
| HbA <sub>1c</sub> ( $\bar{x}\pm s$ , %)     | 6.08 $\pm$ 0.56    | 6.08 $\pm$ 0.62  | -0.017 <sup>a</sup> | 0.986 |
| IL-6( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)                | 26.66 $\pm$ 3.12   | 27.34 $\pm$ 3.12 | -1.169 <sup>a</sup> | 0.244 |
| TG( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)                | 1.19 $\pm$ 0.58    | 1.54 $\pm$ 0.95  | -2.206 <sup>a</sup> | 0.032 |
| TC( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)                | 3.96 $\pm$ 0.81    | 4.23 $\pm$ 1.20  | -1.291 <sup>a</sup> | 0.202 |
| HDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)             | 1.26 $\pm$ 0.29    | 1.21 $\pm$ 0.32  | 0.675 <sup>a</sup>  | 0.446 |
| LDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)             | 2.28 $\pm$ 0.72    | 2.54 $\pm$ 0.82  | -1.838 <sup>a</sup> | 0.068 |
| TbIL( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)         | 13.72 $\pm$ 5.57   | 16.20 $\pm$ 6.77 | -2.256 <sup>a</sup> | 0.026 |
| 空腹血糖( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)              | 5.67 $\pm$ 1.24    | 6.07 $\pm$ 1.05  | -1.811 <sup>a</sup> | 0.072 |
| D-二聚体( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L)          | 386 $\pm$ 100      | 437 $\pm$ 90     | -2.839 <sup>a</sup> | 0.005 |
| MTHFR C677T基因型分布[n(%)]                      |                    |                  | 6.890               | 0.032 |
| CC                                          | 61(54.95)          | 13(33.33)        |                     |       |
| CT                                          | 45(40.54)          | 21(53.85)        |                     |       |
| TT                                          | 5(4.50)            | 5(12.82)         |                     |       |

注:END=早期神经功能恶化,NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表,Hcy=同型半胱氨酸,hs-CRP=超敏C反应蛋白,HbA<sub>1c</sub>=糖化血红蛋白,TbIL=总胆红素,MTHFR=亚甲基四氢叶酸还原酶;<sup>a</sup>表示t值。

### 2.2 多因素Logistic回归分析

以H型高血压合并脑梗死患者是否发生END(赋值:否

=0,是=1)为因变量,以表1中差异有统计学意义的项目(年龄、吸烟史和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、TG、TbIL、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素( $P<0.05$ ),见表2。

表2 H型高血压合并脑梗死患者发生END影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction

| 变量               | 赋值                  | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | P值    | OR(95%CI)          |
|------------------|---------------------|---------|-------|-----------------|-------|--------------------|
| 年龄               | 实测值                 | 0.056   | 0.027 | 4.359           | 0.037 | 1.058(1.003~1.115) |
| 吸烟史              | 无=0,有=1             | 0.706   | 0.515 | 1.876           | 0.171 | 2.026(0.738~5.562) |
| 入院时NIHSS评分       | 实测值                 | 0.146   | 0.064 | 5.092           | 0.024 | 1.157(1.019~1.312) |
| Hcy              | 实测值                 | 0.058   | 0.022 | 6.653           | 0.010 | 1.060(1.014~1.107) |
| 中性粒细胞计数          | 实测值                 | 0.123   | 0.058 | 4.548           | 0.033 | 1.131(1.010~1.266) |
| hs-CRP           | 实测值                 | 0.151   | 0.062 | 5.909           | 0.015 | 1.164(1.030~1.315) |
| TG               | 实测值                 | 0.498   | 0.324 | 2.367           | 0.124 | 1.646(0.872~3.105) |
| TbIL             | 实测值                 | 0.070   | 0.041 | 2.965           | 0.085 | 1.072(0.990~1.161) |
| D-二聚体            | 实测值                 | 0.007   | 0.003 | 6.208           | 0.013 | 1.007(1.001~1.012) |
| MTHFR C677T基因型分布 | CC=0,<br>CT=1, TT=2 | 0.882   | 0.402 | 4.812           | 0.028 | 2.417(1.099~5.317) |

### 2.3 风险预测列线图模型构建

基于多因素Logistic回归分析结果,采用年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布构建H型高血压合并脑梗死患者发生END的风险预测列线图模型,见图1。

### 2.4 内部验证

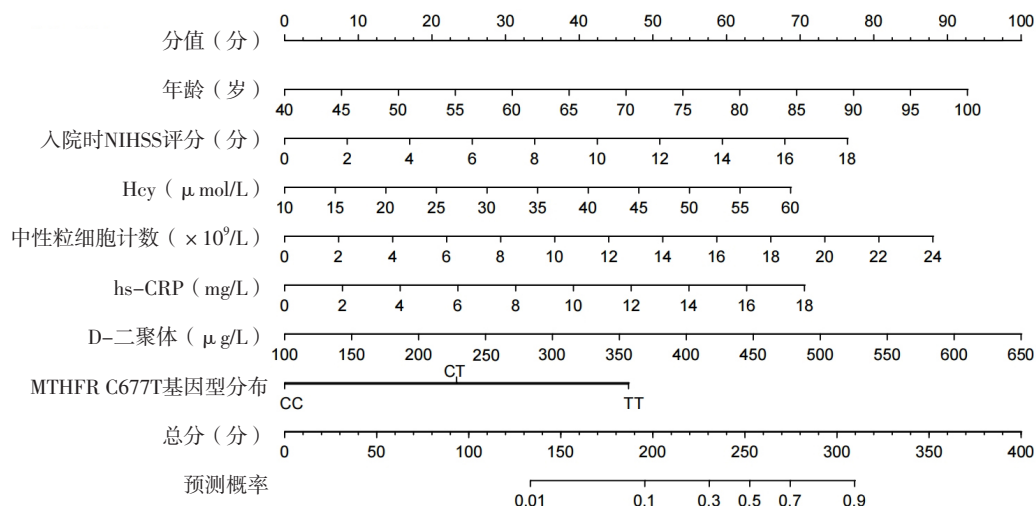
Hosmer-Lemeshow拟合优度检验及校准曲线分析结果显示,建模集中该列线图模型拟合较好( $\chi^2=3.828$ ,  $P=0.872$ ),见图2。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测建模集H型高血压合并脑梗死患者发生END的AUC为0.830[95%CI(0.764~0.896)],见图3。决策曲线分析结果显示,在建模集中,当阈值概率 $>0.05$ 时,H型高血压合并脑梗死患者的净获益率 $>0$ ,见图4。

### 2.5 外部验证

Hosmer-Lemeshow拟合优度检验及校准曲线分析结果显示,验证集中该列线图模型拟合较好( $\chi^2=4.220$ ,  $P=0.838$ ),见图5。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测验证集H型高血压合并脑梗死患者发生END的AUC为0.784[95%CI(0.678~0.890)],见图6。决策曲线分析结果显示,在验证集中,当阈值概率 $>0.10$ 时,H型高血压合并脑梗死患者的净获益率 $>0$ ,见图7。

## 3 讨论

近年来,由H型高血压导致的脑卒中、心力衰竭、冠状动脉粥样硬化等疾病已成为心脑血管疾病防治的研究热点<sup>[8]</sup>。END是导致H型高血压合并脑梗死患者预后不良的危险因素,常规临床干预难以逆转其病程<sup>[9]</sup>。因此,早期识别H型高血



注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, Hcy=同型半胱氨酸, hs-CRP=超敏C反应蛋白, MTHFR=亚甲基四氢叶酸还原酶。

图1 H型高血压合并脑梗死患者发生END的风险预测列线图模型

Figure 1 The nomogram model for predicting the risk of END in patients with H-type hypertension and cerebral infarction

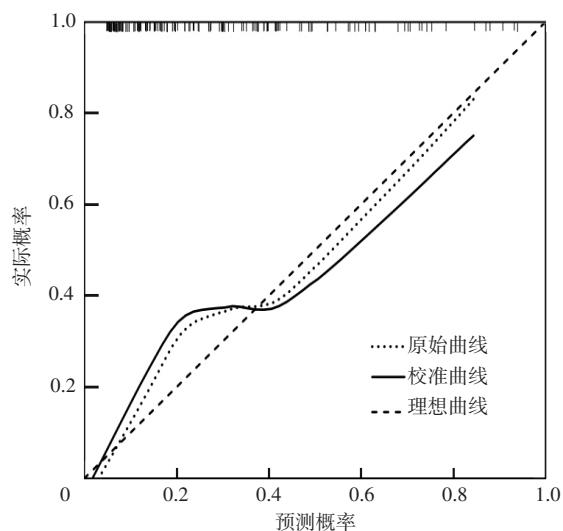


图2 建模集校准曲线

Figure 2 Calibration curve of modeling set

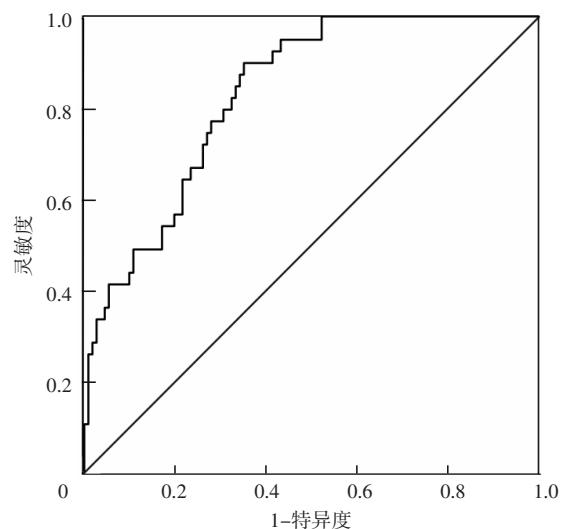
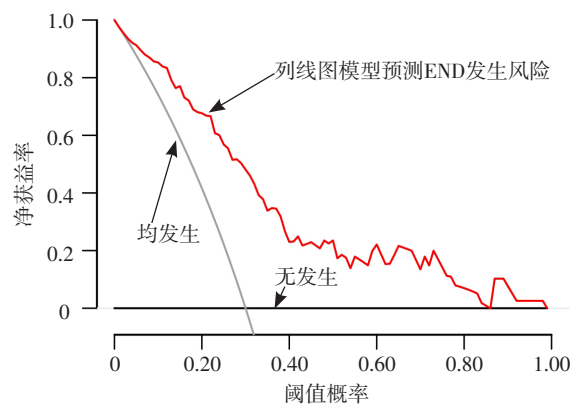


图3 建模集ROC曲线

Figure 3 ROC curve of modeling set



注: END=早期神经功能恶化。

图4 建模集决策曲线

Figure 4 Decision curve of modeling set

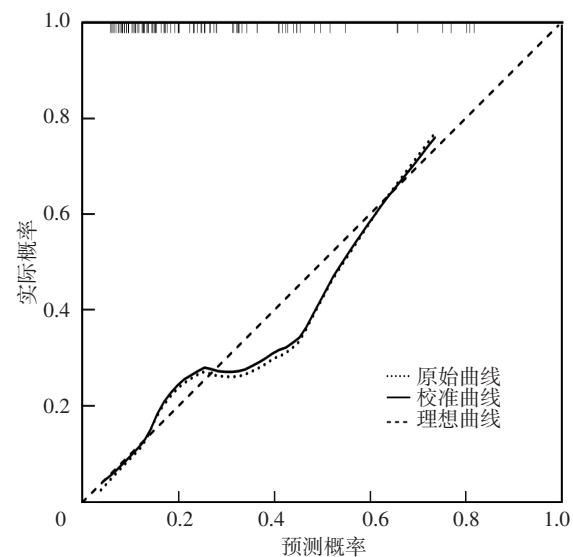


图5 验证集校准曲线

Figure 5 Calibration curve of validation set



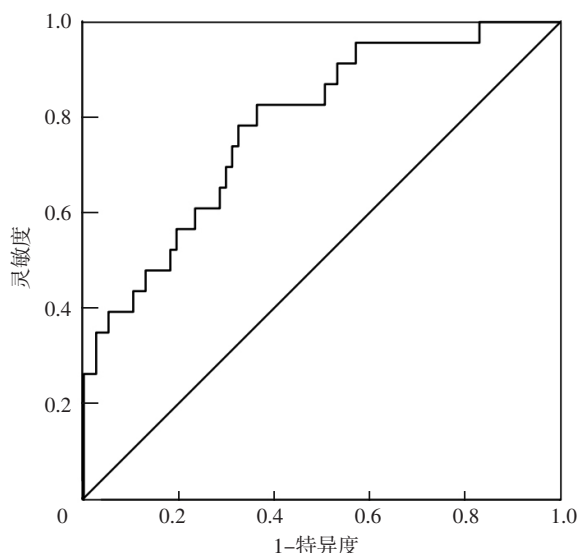


图6 验证集ROC曲线

Figure 6 ROC curve of validation set

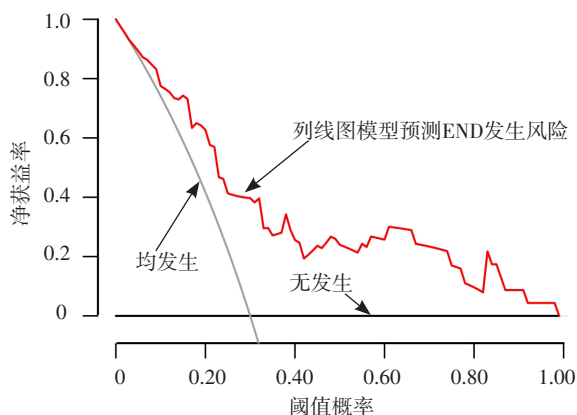


图7 验证集决策曲线

Figure 7 Decision curve of validation set

压合并脑梗死发生END高危患者, 评估其发生END风险具有重要意义。

本研究结果显示, 年龄、入院时NIHSS评分为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素。一项综述显示, 年龄增长、有吸烟史、有高血压史、有心房颤动史、CRP升高、Hcy升高是急性缺血性脑卒中患者发生END的高危因素<sup>[10]</sup>。已有研究表明, 年龄增长是脑梗死后神经功能损伤的主要危险因素<sup>[11]</sup>。ROST等<sup>[12]</sup>研究发现, 基线年龄每增加1岁, 脑梗死后神经功能损伤概率增加17%。这可能是因为高龄脑梗死患者血管更加脆弱, 脑梗死发展过程中, 海马区内嗅皮质和海马结构常受损, 而这些区域与记忆、学习等高级神经活动密切相关, 同时海马区内嗅皮质和海马结构中淀粉样蛋白前体蛋白、总 $\beta$ -淀粉样蛋白和A $\beta$ 42蛋白异常积累, 这可能导致神经元损伤、突触功能障碍, 进而加重神经功能损伤<sup>[13]</sup>。NIHSS评分是一个客观评估脑梗死患者神经功能损伤程度的重要工具。多项研究表明, 入院时NIHSS评分是脑梗死患者早期神经功能恶化的独立预测因素<sup>[14-15]</sup>。入院时NIHSS评分升高提示脑梗死急性期损伤范围更广、梗死体积更大, 导致脑水肿的发生风险增加, 进而增加病情进展风险<sup>[16]</sup>。

本研究结果还发现, Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素。一项纳入16 867例受试者的研究结果显示, Hcy水平下降20%, 卒中风险可下降7%, 且Hcy水平下降可明显降低高血压患者的卒中风险<sup>[17]</sup>。研究显示, 血清Hcy水平与急性脑梗死及其神经功能缺损程度、短期预后有关, 且对急性脑梗死及其短期预后的预测价值较高<sup>[18]</sup>。KOKLESOVA等<sup>[19]</sup>研究报告, Hcy水平升高与氧化应激、线粒体功能障碍相关, 可导致神经退行性疾病, 且Hcy代谢异常还可促进炎症反应, 影响DNA甲基化, 干扰神经递质代谢, 并可导致神经元凋亡, 从而加重神经功能缺损程度。段婷婷等<sup>[20]</sup>认为, 中性粒细胞计数对急性脑梗死患者发生END具有一定预测价值。脑梗死发生时, 中性粒细胞可迅速响应并穿过受损的血脑屏障, 释放大促炎因子, 与其他炎症细胞如单核细胞、巨噬细胞等相互作用, 加剧神经元损伤, 因此中性粒细胞增多也被认为是脑梗死后脑部病变的前兆<sup>[21]</sup>。hs-CRP属于炎症因子, 其水平升高可预测急性脑梗死早期复发风险, 同时还是老年急性脑梗死患者发病7 d内发生END的危险因素<sup>[22]</sup>。D-二聚体水平可反映凝血和纤溶系统的激活程度, 而凝血和纤溶系统过度激活可导致血管内血栓形成, 阻断脑组织的血液供应, 从而引发神经元缺氧和损伤, 造成神经功能缺损, 因此D-二聚体水平常与急性脑梗死严重程度及预后密切相关<sup>[23]</sup>。

MTHFR基因主要参与叶酸和Hcy代谢, 降低机体Hcy水平。而MTHFR基因常见于C677T位点突变, 导致MTHFR酶活性下降, 影响甲基循环, 造成高Hcy血症<sup>[24]</sup>。艾民等<sup>[25]</sup>研究发现, H型高血压合并脑梗死患者TT基因型及T等位基因频率均高于健康者, 认为MTHFR 677C/T基因突变与Hcy水平相关, 其可能是导致脑梗死的遗传因素。本研究结果显示, MTHFR C677T基因型分布为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素, 可能因为TT基因型编码的MTHFR酶活性下降, 导致Hcy水平升高, 从而导致H型高血压合并脑梗死患者发生END的风险升高。

H型高血压合并脑梗死患者发生END受多种因素影响, 综合多种因素建立预测模型能更全面、科学地预测END发生风险。本研究基于年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布7个指标构建列线图模型, 结果显示, 该列线图模型拟合较好, 其预测建模集与验证集H型高血压合并脑梗死患者发生END的AUC分别为0.830、0.784, 提示该列线图模型具有较好的区分能力和校准度。同时, 该列线图预测模型具有良好的临床净获益。

#### 4 结论

综上所述, 年龄和入院时NIHSS评分、Hcy、中性粒细胞计数、hs-CRP、D-二聚体及MTHFR C677T基因型分布为H型高血压合并脑梗死患者发生END的独立影响因素, 基于上述因素构建的列线图模型对H型高血压合并脑梗死患者发生END具有较好的区分能力和校准度及良好的临床净获益。但本研究为单中心研究, 人群代表性可能不足, 结果可能受地域和环境的影响, 故未来将联合多中心、扩大样本量, 进一步提高和完善该列线图模型的临床适用性。

作者贡献: 谢姚屹、黄妍菊、樊敏进行文章的构思与

设计; 谢姚屹、岑花桃、黄志林进行研究的实施与可行性分析, 统计学处理; 谢姚屹、黄志林、李燕丽、卢苗值、吴志武进行资料收集、整理; 谢姚屹、黄妍菊、樊敏、李燕丽、卢苗值进行论文撰写及修订; 谢姚屹负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] DU PLESSIS J P, LAMMERTYN L, SCHUTTE A E, et al. H-type hypertension among black South Africans and the relationship between homocysteine, its genetic determinants and estimates of vascular function [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9 (12): 447. DOI: 10.3390/jcdd9120447.
- [2] FACONTI L, MCNALLY R J, FARUKH B, et al. Differences in hypertension phenotypes between Africans and Europeans: role of environment [J]. *J Hypertens*, 2020, 38 (7): 1278-1285. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002403.
- [3] KHAN M S, SAEEDULLAH A, ANDREWS S C, et al. Adolescent Afghan refugees display a high prevalence of hyperhomocysteinemia and associated micronutrients deficiencies indicating an enhanced risk of cardiovascular disease in later life [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (9): 1751. DOI: 10.3390/nu14091751.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [5] 时兴华, 曲立新, 周君, 等. 首发急性缺血性脑卒中患者神经功能损伤程度及其危险因素分析 [J]. *实用预防医学*, 2022, 29 (7): 861-863. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.07.022.
- [6] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2018年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19 (1): 1-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2019.01.001.
- [7] 孙瑜, 魏爱宣, 王利民, 等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化的影像学特征分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27 (5): 568-571. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2023.05.016.
- [8] 沙吉旦·阿不都热衣木, 宋星明, 哈力沙·艾尔肯江, 等. H型高血压的影响因素及其预测模型构建 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31 (8): 54-58, 65. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.172.
- [9] LI T, ZHU J J, FANG Q, et al. Association of H-type hypertension with stroke severity and prognosis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8725908. DOI: 10.1155/2018/8725908.
- [10] 汪云云, 谢小华. 急性缺血性脑卒中发生早期神经功能恶化影响因素的研究进展 [J]. *护理研究*, 2019, 33 (4): 595-599. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2019.04.011.
- [11] CHIBBER S, ALEXIOU A, ALAMA M N, et al. A synopsis on the linkage between age-related dementias and vascular disorders [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15 (2): 250-258. DOI: 10.2174/1871527315666160202121809.
- [12] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130 (8): 1252-1271. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
- [13] SHEN J, TOZER D J, MARKUS H S, et al. Network efficiency mediates the relationship between vascular burden and cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study in UK biobank [J]. *Stroke*, 2020, 51 (6): 1682-1689. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028587.
- [14] CONG L, MA W N. Early neurological deterioration in cardiogenic cerebral embolism due to nonvalvular atrial fibrillation: predisposing factors and clinical implications [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (2): e01985. DOI: 10.1002/brb3.1985.
- [15] LI Z B, ZHANG H C, HAN J, et al. Time course and clinical relevance of neurological deterioration after endovascular recanalization therapy for anterior circulation large vessel occlusion stroke [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 651614. DOI: 10.3389/fnagi.2021.651614.
- [16] BECKER S, KLEIN F, KÖNIG K, et al. Assessment of dynamic cerebral autoregulation in near-infrared spectroscopy using short channels: a feasibility study in acute ischemic stroke patients [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1028864. DOI: 10.3389/fneur.2022.1028864.
- [17] HUANG X, LI Y B, LI P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke [J]. *Neurology*, 2017, 89 (20): 2101-2107. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004648.
- [18] 王峰. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸、胱抑素C水平与急性脑梗死及其神经功能缺损程度、短期预后的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (6): 24-29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.006.
- [19] KOKLESOVA L, MAZURAKOVA A, SAMEC M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person [J]. *EPMA J*, 2021, 12 (4): 477-505. DOI: 10.1007/s13167-021-00263-0.
- [20] 段婷婷, 叶俊男, 王进华, 等. 溶栓后血清白蛋白、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数预测急性脑梗死早期神经功能恶化的价值 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31 (19): 2391-2394, 2398.
- [21] LI C Q, XING Y, ZHANG Y Q, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate ischemic brain damage [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59 (1): 643-656. DOI: 10.1007/s12035-021-02635-z.
- [22] 顾宝东, 王利, 吴常征, 等. 超敏C反应蛋白对急性非致残性缺血性卒中早期复发风险的相关性及预测价值研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33 (4): 250-253. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2020.04.003.
- [23] MUREŞAN E M, GOLEA A, VESA Ş C, et al. Emergency department point-of-care biomarkers and day 90 functional outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage: a single-center pilot study [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23 (3): 200. DOI: 10.3892/etm.2022.11123.
- [24] 袁蔚, 王娜, 肖耀东, 等. 出血性卒中与MTHFR C677T基因多态性的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23 (7): 1380-1384. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.035.
- [25] 艾民, 颜昌福, 莫晔, 等. H型高血压患者MTHFR677C/T基因多态性、血Hcy与脑卒中的相关性研究 [J]. *四川医学*, 2019, 40 (4): 364-368. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.04.009.

(收稿日期: 2023-10-13; 修回日期: 2024-03-05)

(本文编辑: 陈素芳)