

论 著

(临床研究)

中年女性脑卒中的危险因素分析及诊断模型的建立与验证

徐 铖, 史 俊, 陈 科

【摘要】 目的 通过挖掘数据库建模和独立数据验证的方法探索中年女性脑卒中发生的危险因素并建立诊断模型。**方法** 提取美国妇女健康研究(SWAN)数据库中 37 例 42~52 岁女性脑卒中患者作为卒中组,提取数据库中 1818 例无卒中病史的女性作为对照组,收集 2 组的临床资料并采用 logistic 回归筛选卒中相关的危险因素并建立诊断模型。同时,回顾性分析溧阳市人民医院 42~48 岁女性脑卒中患者 74 例及 87 例非卒中对照女性的临床资料,验证诊断模型的有效性。**结果** 卒中组患者的体质指数(BMI)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、载脂蛋白 B(ApoB)及 C-反应蛋白(CRP)水平高于对照组($P<0.05$),雌二醇水平低于对照组($P<0.05$)。同时,多因素分析结果提示 BMI、ApoB 和 CRP 是脑卒中的独立危险因素($P<0.05$)。基于以上指标构建卒中诊断模型并定义为 BELC,其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.734。验证数据集中,上述指标在卒中组和对照组中的差异均有统计学意义($P<0.05$),诊断模型对应的 AUC 为 0.710。**结论** 基于 BMI、雌二醇、ApoB 和 CRP 的多参数模型 BELC 对中年女性脑卒中具有较高的诊断价值,可用于协助临床诊疗。

【关键词】 中年女性;脑卒中;危险因素;诊断模型

【中图分类号】 R743

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)02-0157-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.010

Analysis of risk factors of stroke in middle-aged women and establishment and verification of diagnostic model

XU Cheng¹, SHI Jun², CHEN Ke¹

(1. Department of Emergency Medicine, 2. Department of Neurology, Jiangsu Liyang People's Hospital, Liyang 213300, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of stroke in middle-aged women and establish a diagnostic model by public database analysis and independent data verification. **Methods** 37 female stroke patients aged 42-52 years in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) database were extracted as the stroke group, and 1818 women without stroke history in the database were extracted as the control group. The clinical data of the two groups were collected, the risk factors of stroke were screened by logistic regression method, and the diagnostic model was established. In addition, the clinical data of 74 female stroke patients aged 42-48 years and 87 non-stroke control women in Jiangsu Liyang People's Hospital were collected retrospectively to verify the effectiveness of the diagnostic model. **Results** The body mass index (BMI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), apolipoprotein B (ApoB) and C-reactive protein (CRP) in the stroke group were higher than those in the control group ($P<0.05$), while the estradiol level was lower than that in the control group ($P<0.05$). Meanwhile, multivariate analysis showed that BMI, ApoB and CRP were the independent risk factors for stroke($P<0.05$). Based on the above indicators, the stroke diagnosis model was defined as BELC and the area under the ROC curve (AUC) was 0.734. In the validation data set, the differences of the above variables between the stroke group and the control group were statistically significant ($P<0.05$), and the AUC of the BELC model was 0.710. **Conclusion** The multi-parameter model BELC based on BMI, estradiol, ApoB and CRP has high diagnostic value for stroke in middle-aged women and can be used to assist clinical diagnosis and treatment.

作者单位:213300 溧阳,溧阳市人民医院(江苏省人民医院溧阳分院)急诊医学科(徐 铖、陈 科),神经内科(史 俊)

通信作者:陈 科, E-mail:76976414@qq.com

【Key words】 middle-aged women; stroke; risk factors; diagnostic model

0 引言

脑卒中是一种急性脑血管疾病,包括出血性卒中和缺血性卒中,其中缺血性卒中的发病率高于出血性卒中,占有所有患者的 60% 以上。根据世界卫生组织(WHO)的数据,脑卒中每年约造成全球六百万人死亡,是仅次于缺血性心脏病的第二大健康杀手^[1]。卒中的发病机制复杂,具有高发病率、高死亡率、高致残率的特点。早诊断、早治疗对提高患者生存率、改善患者的预后具有重要意义。目前脑卒中的诊断主要依赖影像学手段,但各级医疗条件限制及影像学变化较病情滞后在一定程度上影响了卒中的诊疗^[2]。探索简单、有效的方法协助早期诊断及治疗具有一定的临床价值。

与男性相比,中年女性卒中的发病率上升与年龄的相关性更强。有研究表明:绝经后女性脑卒中的发病率明显上升并显著高于男性,可能与雌激素保护作用的丧失有关^[3]。45 岁前行子宫切除术的女性,患脑卒中的风险显著增加^[4]。除激素因素外,血脂异常被认为是脑卒中发生的重要独立危险因素。他汀类药物能够降低动脉粥样硬化或其他高危患者的脑卒中风险。氧化型低密度脂蛋白水平(oxLDL)升高可独立预测轻度卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者的复发性卒中^[5]。此外,有文献报道血清脂蛋白 a(Lpa)水平升高不仅是脑卒中发生的危险因素,同时与部分亚型患者的认知功能障碍密切相关^[6]。本研究重点分析激素与血脂变化,结合美国妇女健康研究(the Study of Women's Health Across the Nation, SWAN)公共数据库和本院的数据对中年女性脑卒中发生的危险因素进行探索,建立中年女性脑卒中的诊断模型并加以验证。

1 资料与方法

1.1 研究设计和研究对象 本研究包括探索性分析和验证性分析两个部分,对女性患者脑卒中的危险因素进行评估分析。在探索性分析部分,回顾性收集 SWAN 数据库中的相关资料,该数据库的样本纳入 7 个医学中心的 42~52 岁女性参与者。纳入标准主要包括:①子宫完整,卵巢至少保存一侧;②前 3 个月内无性激素使用史;③目前不处于孕期或哺乳期。排除临床资料不全者,最终纳入 1855 例。根据问卷调查结果,将有脑卒中病史的研究对象纳入卒中组($n=37$),其他研究对象纳入对照组($n=1818$)。在验证性分析部分,回顾性分析 2019-

2020 年在我院就诊的女性脑卒中患者 74 例及 87 例非卒中人群对照女性的临床资料,年龄 42~48 岁,中位数为 46 岁。纳入标准与探索性分析部分一致,对第一部分发现的危险因素进行验证。

1.2 血清学指标检测与临床资料收集 各研究中心收集的血液标本均为空腹 12 h 后采取,抽血后离心取血清。采用免疫透射比浊法、过氧化酶法等检测血脂水平、激素水平等。在探索性分析部分,主要收集的指标包括年龄、体重指数(body mass index, BMI)、脱氢表雄酮、雌二醇(E2)、性激素结合球蛋白、睾酮、促甲状腺激素、纤维蛋白原、脂蛋白 a(LPa)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、载脂蛋白 A1(Apo A1)、载脂蛋白 B(ApoB)、C-反应蛋白(CRP)。以上资料均来自于 SWAN 数据库。验证性分析阶段,收集患者的临床资料主要为探索性分析部分得到的卒中相关因素。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件和 R 语言(4.1.0)进行统计学分析。计量资料采用中位数和四分位数间距表示,根据正态性检验和方差齐性检验结果采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用频数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用多因素 logistic 回归分析与脑卒中独立相关的变量,并建立多参数模型。通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)评价各指标及诊断模型对脑卒中的诊断价值,根据约登指数确定最佳截断值(cut-off value)并计算敏感性、特异性等指标。所有 P 值均为双侧, $P \leq 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于 SWAN 数据库资料的中年女性脑卒中相关危险因素分析 在探索性分析阶段,通过对数据库提取的女性卒中患者与对照人群的临床资料比较发现,卒中组 BMI、PAI-1、t-PA、ApoB 和 CRP 的水平高于对照组($P < 0.05$),而雌二醇的水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表 1。进一步采用多因素 logistic 回归分析上述指标与卒中发生的相关性,结果提示 BMI、雌二醇、ApoB 和 CRP 与中年女性的卒中发生的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 卒中组和对照组临床资料的比较分析

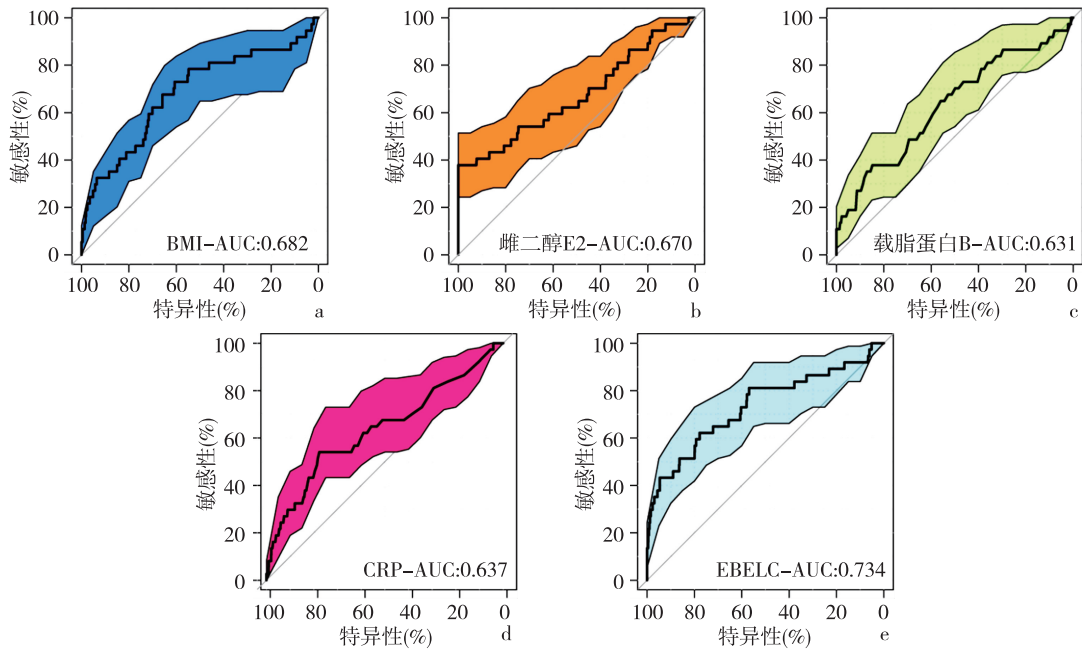
项目	总体 (n=1855)	对照组 (n=1818)	卒中组 (n=37)	P 值
年龄 (岁)	45 (43, 47)	45 (43, 47)	45 (44, 47.5)	0.686
BMI (kg/m ²)	25.22 (22.17, 29.31)	25.16 (22.15, 29.22)	28.84 (25.85, 35.66)	<0.001
脱氢表雄酮 (ng/dL)	117.7 (76.9, 170.4)	117.85 (77.1, 171.03)	105.5 (55.7, 145.25)	0.106
雌二醇 (pg/mL)	74.1 (50.55, 109)	74.45 (51.09, 109.56)	51.05 (26.43, 88.68)	<0.001
性激素结合球蛋白	45.5 (31.35, 62.2)	45.7 (31.5, 62.2)	38.9 (22.5, 55.6)	0.094
睾酮 (ng/dL)	41 (29.8, 54.9)	41 (29.8, 54.7)	44.2 (27.18, 62.6)	0.593
促甲状腺激素 (uIU/mL)	1.88 (1.32, 2.78)	1.89 (1.32, 2.79)	1.64 (1.3, 2.59)	0.313
纤维蛋白原 (mg/dL)	275 (241, 315)	275 (241, 315)	282.5 (244.75, 325)	0.479
Lpa (mg/dL)	16 (6, 39)	16 (6, 39)	25 (12, 48)	0.054
PAI-1 (ng/mL)	17.3 (10.5, 29.1)	17.15 (10.4, 28.8)	32.1 (15.4, 44.45)	0.001
t-PA (ng/mL)	6.7 (4.8, 8.9)	6.6 (4.8, 8.8)	8.9 (5.65, 11)	0.017
ApoA1 (mg/dL)	151 (136, 167)	151 (136, 167)	141 (126, 167)	0.073
ApoB (mg/dL)	103 (87, 120)	103 (87, 119)	113 (96, 137)	0.006
CRP (mg/L)	1.1 (0.5, 3)	1.1 (0.5, 2.9)	3.4 (0.6, 8.1)	0.004

表 2 卒中相关变量的多因素 logistic 回归分析

变量	β	OR (95%CI)	P 值
BMI (kg/m ²)	0.095	1.099 (1.024, 1.18)	0.009
雌二醇 (pg/mL)	-0.011	0.989 (0.98, 0.998)	0.020
ApoB (mg/dL)	0.017	1.017 (1.002, 1.032)	0.031
CRP (mg/L)	0.096	1.101 (1.022, 1.186)	0.012

2.2 中年女性脑卒中多参数诊断模型的建立与诊断价值分析 为提高诊断效能,采用多因素回归法建立基于 BMI、雌二醇 (E2)、ApoB 和 CRP 四个指标的卒中诊断模型,将其定义为 BELC 模型,计算公式为 $BELC = 0.095 \times BMI - 0.011 \times E2 + 0.017 \times ApoB +$

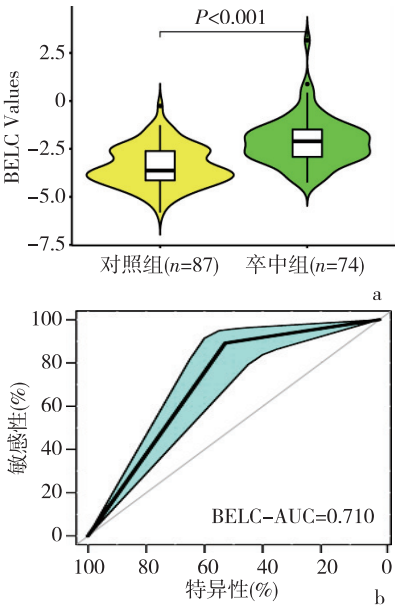
$0.096 \times CRP - 7.833$ 。单因素 Logistic 回归模型分析显示,卒中组患者的 BELC 模型得分为 -3.17 (95% CI: $-4.23 \sim -2.06$),对照组的 BELC 模型得分为 -4.43 (95% CI: $-5.05 \sim -3.68$),2 组间模型得分差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。通过受试者操作特征曲线 (ROC) 分析, BELC 模型对应的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.734 (95% CI: $0.635 \sim 0.832$),敏感性为 72.2% ,特异性为 77.8% 。而 BMI、雌二醇、ApoB 及 CRP 单个指标对应的 AUC 均低于 0.7 ,小于 BELC 模型 ($P < 0.05$),提示 BELC 模型的诊断效力明显优于单个指标。见图 1。



a: 体重指数; b: 雌二醇; c: 载脂蛋白 B; d: C-反应蛋白; e: EBELC 模型

图 1 单个指标和 BELC 模型诊断脑卒中的 ROC 曲线

2.3 BELC 模型对中年女性脑卒中诊断价值的验证性分析 在回顾性收集的用于验证性分析的研究对象中,卒中组($n=74$)与对照组($n=87$)在 BMI、雌二醇、ApoB、CRP 水平及 BELC 模型得分的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。卒中患者的 BELC 模型得分显著高于对照组($P<0.001$),见图 2a;BELC 模型在验证性分析数据集对应的 AUC 为 0.710(95%CI 为 0.630~0.791),表明在验证数据中,该模型依然具有较高的诊断效力,见图 2b。



a:模型得分比较;b:诊断效力
图 2 验证数据中 BELC 模型评价

3 讨 论

脑卒中是全球致残和死亡的主要原因之一,近年来我国卒中的发病率呈持续上升趋势,带来沉重的社会负担^[7]。本研究发现 BMI、雌二醇、ApoB 和 CRP 水平与中年女性脑卒中的发生密切相关。BMI 是常用的描述身体脂肪积累状态的指标,综合考虑身高和体重两项因素,在评价机体因超重而面临高血压、糖尿病等风险时较单纯测量体重更加准确。

大量研究认为超重和肥胖等营养代谢异常是脑卒中的危险因素^[8]。

血管的粥样硬化、狭窄是卒中发生的关键因素之一。脂代谢异常不仅参与了动脉粥样硬化的发生,也促进了易损斑块的形成,因此,血脂及脂蛋白相关检测指标异常对脑卒中的诊断及预后判断具有重要价值^[9]。在一项随访 5 年多、纳入 8500 名 40 岁以上中国人的前瞻性队列研究中,血脂水平的异常是成年人卒中的独立风险因素^[10]。ApoB 是低密度脂蛋白(LDL)的主要结构蛋白,约 90%~95% 的 ApoB 存在于 LDL 中,且其检测不受进食因素的影响。近年来 ApoB 与心脑血管疾病的关系越来越受到重视,除诊断价值外,也将其列为动脉粥样硬化的潜在干预靶点^[11]。除 ApoB 外,ApoB 与 ApoA1 的比值(ApoB/ApoA1)升高也与心血管不良事件的发生密切相关^[12]。作为肝产生的急性时相反应蛋白,CRP 可刺激多种细胞因子分泌,损伤血管内皮,促进斑块形成。CRP 水平的升高可能加重炎症损伤程度,从而促进卒中的发生^[13]。

雌二醇是最重要的雌激素,除与生殖发育有关外,雌激素在神经系统发育中也具有重要作用。同时,雌激素还有维持血管平滑肌和内皮细胞功能、抗血小板聚集及调节脂质代谢等功能,与心脑血管疾病密切相关^[14]。女性绝经后雌激素水平特别是雌二醇水平迅速下降,且绝经后女性的代谢异常的发生也与雌激素水平的下降直接相关,因此,雌激素保护作用的缺乏与代谢异常可能共同促进了围绝经期女性脑卒中的发生^[15]。而在绝经后女性卒中患者中常存在严重的激素失调、脂代谢异常及炎症反应^[16]。此外,绝经后女性雌二醇的降低幅度也与卒中的严重程度呈正相关^[17]。在雌激素替代治疗相关研究中,尽管在动物模型上雌激素对缺血性损伤具有一定的神经保护作用,但部分临床研究得出相反的结论,这可能与激素替代治疗的类型、剂量和时间窗有关,还需进一步深入研究^[18]。

表 3 验证数据中卒中组和对照组相关临床指标的比较分析

变量	总体($n=161$)	对照组($n=87$)	卒中组($n=74$)	P 值
BMI(kg/m^2)	28.78(24.19,36.19)	26.87(22.39,35.19)	30.82(26.18,37.08)	0.019
雌二醇(pg/mL)	28.1(22.78,34.5)	29.2(23.6,34.05)	27.03(20.8,34.9)	0.010
ApoB(mg/dL)	120.5(29.55)	106.54(23.96)	136.92(27.06)	0.021
CRP(mg/L)	2.8(1.1,6.25)	1.5(0.7,3.8)	4.25(2.28,9.25)	0.001
BELC 模型	-2.79(-3.79,-2.02)	-3.63(-4.16,-2.6)	-2.11(-2.93,-1.47)	<0.001

综上,BMI、雌二醇、ApoB 和 CRP 水平与中年女性脑卒中的发生密切相关,综合以上指标构建的多参数模型能够有效诊断脑卒中的发生,对临床医师的诊疗提供一定的帮助。同时,对围绝经期女性卒中的预防与治疗,需要从体质指数、激素、代谢、炎症等多方面开展,以降低卒中的发生率,改善患者的预后。

【参考文献】

- [1] Powers WJ. Acute Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3): 252-260.
- [2] 苏晓芹,程晓青,周长圣,等. 急性缺血性卒中自动化 DWI-ASPECTS 的可行性研究[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(2): 177-181.
- [3] Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence[J]. *Vasc Med*, 2017, 22(2): 135-145.
- [4] Yeh JS, Cheng HM, Hsu PF, *et al.* Hysterectomy in young women associates with higher risk of stroke: a nationwide cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2616-2621.
- [5] Wang A, Xu J, Chen G, *et al.* Oxidized Low-Density Lipoprotein Predicts Recurrent Stroke in Patients with Minor Stroke or TIA[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): e947-e955.
- [6] Li J, Li S, Pan Y, *et al.* Relationship between Lipoprotein (a) [Lp(a)] and Cognition in Different Ischemic Stroke Subtypes[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 736365. doi: 10.3389/fneur.2021.736365.
- [7] 陈晶晶,徐格林. 吸烟与卒中[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(5): 454-459.
- [8] Spence JD. Nutrition and Risk of Stroke[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 647.
- [9] 陈柯霖,王 艺,刘竞争,等. Hcy、CRP、sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(18): 2190-2193.
- [10] Zhang J, Du R, Peng K, *et al.* Serum lipoprotein (a) is associated with increased risk of stroke in Chinese adults: A prospective study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 289: 8-13.
- [11] 张秀敏,王雪蕾,王 丽,等. 以人载脂蛋白 B 为靶点的基因表达下调剂筛选模型的建立与应用[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(10): 922-927.
- [12] Walldius G, de Faire U, Alfredsson L, *et al.* Long-Term Risk of A Major Cardiovascular Event By ApoB, ApoA-1, and The ApoB/ApoA-1 Ratio-Experience From The Swedish AMORIS Cohort: A Cohort Study [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(12): e1003853. doi: 10.1371/journal.pmed.1003853.
- [13] 邵连双,刘国荣,张文丽,等. 炎症指标与老年矽肺合并脑卒中患者颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(3): 280-283.
- [14] Dotson AL, Offner H. Sex Differences in the Immune Response to Experimental Stroke: Implications for Translational Research[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1-2): 437-446.
- [15] 许 峰. 围绝经期与绝经后代谢异常与血清性激素关系研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016(2): 182-184.
- [16] 刘承灵,刘伟民,上官亚菲,等. 绝经后脑梗死患者雌激素水平与超敏 C 反应蛋白和胱抑素 C 及血同型半胱氨酸的相关性[J]. *西部医学*, 2020, 32(6): 849-853.
- [17] 田 蕾. 绝经后女性血浆雌二醇水平与脑梗死的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(21): 65-66.
- [18] Liu F, McCullough LD. Interactions between age, sex, and hormones in experimental ischemic stroke [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(8): 1255-1265.

(收稿日期:2021-11-12; 修回日期:2022-01-10)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)