

卒中后抑郁风险列线图预测模型的构建及验证

许健^{1,5}, 张驰^{1,5}, 周东阳^{1,5}, 赵艳燕^{1,5}, 张红梅^{2,5}, 姜晓锋³, 冯英璞⁴

摘要:目的 建立早期卒中后抑郁风险列线图预测模型,为临床医护人员筛查卒中后抑郁高危患者提供工具。方法 对建模组 259 例卒中患者在卒中后第 7~14 天收集 10 项相关危险因素,于卒中后 8~10 周采用汉密尔顿抑郁量表和蒙哥马利抑郁量表测评卒中患者抑郁状况。利用 χ^2 检验、Lasso 回归及 logistic 回归筛选危险因素建立列线图预测模型,对模型进行内部及外部验证(验证组有 82 例患者)。结果 卒中后抑郁检出率为 39.38%;性别、婚姻状况、并存疾病数目、卒中部位、神经功能受损程度、日常生活活动能力是卒中后抑郁的独立危险因素(均 $P<0.05$)。基于上述 6 个独立危险因素建立的列线图预测模型具有较好的区分度(AUC 值:内部验证为 0.883,外部验证为 0.849)和准确度(Hosmer-Lemeshow 检验:内部验证 $\chi^2=7.939, P=0.439$,外部验证 $\chi^2=3.538, P=0.896$);决策曲线分析显示预测模型曲线在大于 10% 的阈值概率区间具有临床实用价值。结论 卒中患者发作后 8~10 周即有较高的卒中后抑郁发生率,构建的列线图模型能够有效预测早期卒中后抑郁风险,利于临床给予针对性干预。

关键词:卒中; 卒中后抑郁; 预测因素; 列线图; 预测模型; 神经功能受损; 日常生活活动能力

中图分类号:R473.74;R743.3 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.17.005

Construction and validation of a nomogram prediction model for post-stroke depression Xu Jian, Zhang Chi, Zhou Dongyang, Zhao Yanyan, Zhang Hongmei, Jiang Xiaofeng, Feng Yingpu. Department of Neurosurgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To develop a nomogram prediction model for early screening of post-stroke depression (PSD), and to provide an instrument for screening high risk patients. **Methods** Ten risk factors were collected from 259 stroke patients (the derivative group) within 7—14 days after stroke onset, and depression was measured using the Hamilton Depression Inventory and the Montgomery Depression Inventory in 8—10 weeks after stroke. The risk factors were determined using Chi-square test, Lasso regression and logistic regression to establish a nomogram prediction model, and the model was validated internally and externally (the validation group, 82 patients). **Results** The detection rate of PSD was 39.38% in the derivative group. Gender, marital status, number of coexisting diseases, lesion location, degree of neurological impairment, and ability to perform activities of daily living were independent risk factors for PSD (all $P<0.05$). The nomogram prediction model based on the above-mentioned 6 independent risk factors had good discrimination (AUC value: 0.883 in internal validation and 0.849 in external validation) and accuracy (Hosmer-Lemeshow test: $\chi^2=7.939, P=0.439$ in internal validation, and $\chi^2=3.538, P=0.896$ in external validation). Decision curve analysis showed that the prediction model curve had clinical benefit when the threshold probability value was greater than 10%.

Conclusion There is a high incidence of PSD in stroke patients 8 to 10 weeks after the onset of stroke. The nomogram prediction model can effectively predict the risk of early PSD and facilitate clinical delivery of targeted interventions.

Key words: stroke; post-stroke depression; predictive factor; nomogram; prediction model; neurological impairment; activities of daily living ability

卒中后抑郁(Post Stroke Depression, PSD)是卒中最常见的情感障碍综合征,主要表现为情绪低落、兴趣及愉悦感减退或丧失,并常伴有躯体不适症状^[1]。随着传统的生物医学模式向生物—心理—社会医学模式转变,针对卒中患者的临床治疗及护理越来越重视患者因精神—心理障碍而引发的应激性躯体化症状。卒中后抑郁如未及时发现和治疗干预,不但严重影响患者神经功能及日常生活能力的恢复,而且增加患者家庭及社会负担,甚至导致患者产生自杀

等极端行为^[2]。研究显示,国内卒中后抑郁发生率高达 34%~40%^[3-4]。卒中的高病死率和致残率使患者在发病后大多神经状态低迷,情绪变得脆弱敏感,易在早期阶段并发卒中后抑郁^[5]。对卒中后抑郁的早期识别,有助于及时预防及干预。近年对卒中的治疗取得较大进展,平均住院时间缩短至 9 d 内^[6]。然而主流的精神疾病诊断筛查系统,如精神疾病诊断与统计手册(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)^[7]及中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)^[8]均要求抑郁的症状标准和严重标准至少持续 2 周。如果卒中后抑郁的早期症状在症状频率、持续时间和强度等方面不符合诊断标准,则可能无法通过主流的诊断工具达到有效筛查。列线图可以基于统计手段对多个预测因子进行整合,

作者单位:河南省人民医院 1. 神经外科 2. 护理部 3. 神经内科 4. 脑血管病医院(河南 郑州, 450000); 5. 河南省护理医学重点实验室
许健:女,本科,副主任护师
通信作者:冯英璞,yingpufeng@126.com
科研项目:河南省 2018 年科技发展规划项目(182102310507)
收稿:2022-04-10;修回:2022-05-25

形成可视化图谱提供风险预测概率,帮助医护人员对患者进行精准快捷的评估。本研究建立卒中后抑郁风险列线图预测模型,并进行内部及外部验证,旨在为临床医护人员对卒中后抑郁早期筛查和及早干预提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 便利选取 2018 年 4 月至 2020 年 7 月郑州市某三级甲等医院收治的卒中患者。纳入标准:①符合卒中诊断标准,并经头颅 CT 和/或 MRI 检查确诊;②年龄 ≥ 18 岁;③卒中发作时间 < 2 周;④对本研究知情且同意参与。排除标准:①认知功能障碍;②严重失语障碍;③有精神疾病史,如抑郁症、双相情感障碍等。参照 logistic 回归样本量估计的 EPV 原则(Events Per Variable),为保证回归分析结果的稳健,EPV 应为 10~20^[9],参照国内相关研究^[4],预设卒中后抑郁检出率为 40%,当假设 EPV=10 时,由于本研究共纳入研究因素 10 个,所以所需卒中后抑郁检出者例数为 $10 \times 10 = 100$,总共需要的样本量(卒中后抑郁检出者和未检出者)为 $100 \div 40\% = 250$ 例。综合考虑病例的可得性及结果的稳定性,本研究纳入 268 例患者。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 系统查阅近年有关卒中后抑郁危险因素的综合文献及实证研究^[1,10-11],并咨询卒中临床专家的意见制订预测因素清单,包括性别、年龄、婚姻状况、受教育程度、并存疾病数目(心脏基础疾病、外周血管疾病、血脂异常、慢性肾病、慢性胃肠病、肿瘤、非酒精性脂肪肝、痛风、代谢综合征及呼吸系统疾病等,不含糖尿病、高血压)、高血压病史、糖尿病史、卒中部位、神经功能受损情况及日常生活活动能力。①采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)^[12]评估患者神经功能受损情况。NIHSS 由意识、面瘫、感觉、视野缺失、眼球运动、上下肢运动、语言、协调性、构音障碍及忽视等方面构成,包括 15 个条目,总分 0~42 分,1~4 分为轻度受损,5~15 分为中度受损, > 15 分为重度受损。②采用 Barthel 指数量表评估患者的日常生活活动能力。包括修饰、洗澡、穿衣、进食、大便控制、如厕、小便控制、床椅转移、步行和上下楼梯 10 个方面,总分 100 分。 > 60 分为良,40~60 分为中,代表患者部分依赖; < 40 分为差,代表患者对他人的依赖性较强。③卒中后抑郁诊断。采用汉密尔顿抑郁量表 17 项(Hamilton Depression Scale,HAMD-17)^[13]和蒙哥马利抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale,MADRS)^[14]对卒中后抑郁进行评估。HAMD-17 共包括 17 个条目,采用 0~3 分评分,总分 7~13 分为轻度抑郁,14~19 分为中度抑郁, > 20 分为重度抑郁,以总分 ≥ 7 分作为筛查卒中后抑郁的临界值。MADRS 包含 10 个条目,各条

目采用 0~6 分评分,高分提示高水平的抑郁程度,以总分 ≥ 8 分作为筛查卒中后抑郁的临界值。评估人员对患者进行卒中后抑郁诊断时的病程标准参照 CC-MD-3 的病程标准^[8],即 HAMD-17 和 MADRS 量表各条目症状表述均需符合至少持续 2 周的病程标准,目的是排除患者短期(1 周内)或临时产生的冲动想法,以保证诊断的准确性。患者同时符合 HAMD-17 和 MADRS 量表的抑郁诊断标准判定为卒中后抑郁。

1.2.2 资料收集方法 分为 2 个阶段,第 1 阶段是对预测因子数据的收集,第 2 阶段是对患者卒中后抑郁结局的诊断。预测因子数据收集工作由 2 名具有 4 年以上工作经验的护士负责,在患者卒中发作后第 7~14 天收集。卒中后抑郁诊断由 2 名具有相关工作经验的神经内科主治医师负责,在患者卒中发作后 8~10 周测评。研究开始前对参与评估人员进行系统培训,考核合格后上岗。对卒中后抑郁的诊断如果结果不一致,进一步申请精神科副主任医师评判。评估工作开始后由 1 名护理人员作为联络员负责联络患者,约定时间后由评估人员对患者进行线上或面对面评估。参与第 2 阶段卒中后抑郁诊断的人员不知晓第 1 阶段的数据结果。调查过程均采用统一指导语向患者讲解调查目的和问卷作答方法,其中第 1 阶段的问卷当场作答并回收。共发出问卷 268 份,回收有效问卷 259 份,有效回收率 96.64%。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS26.0 软件和 R4.1.1 进行数据整理及统计分析。采用 χ^2 检验、Lasso 回归及 logistic 回归分析筛选变量,借助 rms 程序包产生卒中后抑郁风险列线图预测模型。采用基于 Bootstrap 的 C-index、ROC 曲线下面积(AUC)、Hosmer-Lemeshow 检验评估列线图模型的区分度和校准度。最后采用 rmda 程序包进行决策曲线分析(Decision Curve Analysis,DCA),以在验证数据中评估模型的临床实用性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 建模组卒中后抑郁发生率及比较 259 例卒中患者均有效随访。卒中后抑郁阳性 102 例(占 39.38%)。不同特征卒中患者卒中后抑郁发生率比较,见表 1。

2.2 预测因子筛选 将单变量分析有统计学意义的预测因子纳入 Lasso 回归作进一步筛选。当 $\lambda = 0.041$ 时模型表现最佳,9 个预测因子全部纳入。

2.3 建模组卒中后抑郁危险因素的 logistic 回归分析 以是否发生卒中后抑郁为结局变量(0=未发生,1=发生),以 Lasso 回归分析筛选出的 9 个预测因子作为自变量,进行 logistic 回归分析。结果显示:性别、婚姻状况、并存疾病数目 ≥ 2 个、卒中部位、神经功能受损程度及日常生活活动能力是卒中后抑郁发生的预测因素,见表 2。

2.4 卒中后抑郁风险列线图预测模型的建立 以进

入 logistic 回归模型的变量构建卒中后抑郁风险列线图预测模型,见图 1。模型 cook 距离最大约 0.05,远低于 1,表明模型数据不存在强影响点;连续型变量神经功能受损得分及日常生活活动能力得分均与结局呈线性关系;性别、婚姻状况、并存疾病数目、卒中部位、神经功能受损程度、日常生活活动能力的方差膨胀因子(VIF)值分别为 1.116、1.034、1.128、1.080、1.133、1.111,表明预测因子间不存在多重共线性。根据列线图模型,各因子评分相加即得模型总分,参照总分对应早期卒中后抑郁风险概率,即为该患者发生早期卒中后抑郁的风险。如 1 例女患者,婚姻状况为在婚、并存疾病数目≥2 个、卒中部位在右半球、NIHSS 得分为 10 分和 Barthel 指数得分为 40 分,该患者在列线图对应的得分分别约为 11、0、17、10、30 和 23 分,总分 91 分,对应的早期卒中后抑郁风险概率为 0.87。

表 1 建模组不同特征卒中患者卒中后抑郁发生率比较				
项 目	例数	卒中后抑郁(例)	χ^2	P
性别			7.445	0.006
男	161	53		
女	98	49		
年龄(岁)			5.535	0.019
43~	172	59		
65~84	87	43		
婚姻状况			9.137	0.003
在婚	207	72		
离异或丧偶	52	30		
受教育程度			4.229	0.121
初中及以下	137	58		
高中或中专	91	37		
大专及以上	31	7		
并存疾病数目(个)			37.669	<0.001
0	50	14		
1	139	39		
≥2	70	49		
糖尿病史			8.153	0.004
无	229	83		
有	30	19		
高血压病史			4.203	0.040
无	122	40		
有	137	62		
卒中部位			5.466	0.019
左半球	80	40		
右半球	279	62		
神经功能受损程度			56.039	<0.001
轻度	49	3		
中度	166	63		
重度	44	36		
日常生活活动能力			21.884	<0.001
良	78	15		
中	120	47		
差	71	40		

表 2 建模组卒中后抑郁影响因素的 logistic 回归分析						
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	0.924	0.364	6.433	0.011	2.519	1.234~5.146
婚姻状况	0.965	0.421	5.254	0.022	2.624	1.150~5.988
并存疾病数目≥2 个	1.581	0.508	9.699	0.002	4.859	1.797~13.139
卒中部位	-0.879	0.370	5.638	0.018	0.415	0.201~0.858
神经功能受损程度	0.256	0.043	35.919	0.000	1.292	1.188~1.404
日常生活活动能力	-0.050	0.012	16.243	0.000	0.951	0.928~0.975

注:自变量赋值,性别男=1、女=2;婚姻状况在婚=1、丧偶或离异=2;卒中部位左半球=1、右半球=2;并存疾病数目以 0 个为参照设哑变量;神经功能受损程度及日常生活活动能力为实际得分。前 3 个变量均以“1”赋值为参照。

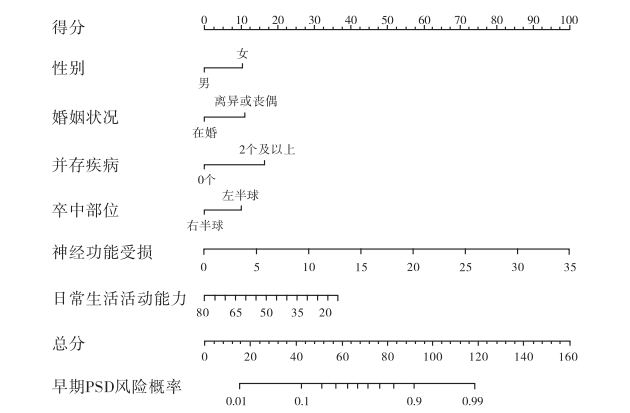


图 1 卒中后抑郁风险列线图预测模型

2.5 卒中后抑郁风险列线图预测模型的验证

2.5.1 内部验证 采用 caret 程序包计算模拟 Bootstrap 进行内部验证,将原始数据进行 1 000 次重复抽样后,计算 C-index 为 0.872,提示模型区分度良好。Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=7.939(P=0.439)$,提示模型校准度良好。绘制 ROC 曲线,AUC=0.883(95%CI:0.838~0.920),灵敏度为 0.824,特异度为 0.854,此时约登指数最大,为 0.677。

2.5.2 外部验证 以 2020 年 7 月至 2021 年 4 月就诊的 82 例卒中患者(纳入、排除标准同建模组)为验证组,对列线图预测模型进行外部验证,其中卒中后抑郁阳性 31 例(37.80%)。模型的 AUC=0.849(95%CI:0.765~0.930),预测正确率为 79.3%,Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2=3.538(P=0.896)$ 。采用验证数据集绘制 DCA,见图 2,其中 A 线假设对所有卒中患者均采取卒中后抑郁干预方案,净获益是斜率为负值的反斜线;B 线假设对所有卒中患者均不采取卒中后抑郁干预方案,净获益为 0。DCA 显示卒中后抑郁风险列线图模型曲线在>0.1 的阈值概率(high risk threshold)区间内,均高于 A 线和 B 线两条极端线,说明当阈值概率大于 10%时使用卒中后抑郁风险列线图模型筛查能使患者在临床中获益,具有一定临床实用价值。

3 讨论

3.1 卒中后抑郁发生率较高 研究显示,87.9%的卒中后抑郁发生在卒中发作后 3 个月内,并且早发型卒中后抑郁患者的残疾与生活质量高度相关[5]。本研究显示,卒中发作后 8~10 周患者卒中后抑郁检出

率为 39.38%，高于一般慢性病老年群体的检出结果^[15-16]。相关研究表明，较高的致残率及病死率是导致卒中患者早期并发卒中后抑郁的重要应激因素，卒中后所产生的神经解剖（如左半球前部损害、皮质或皮质下损害）及生化方面变化（如 5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质分泌降低）是卒中后抑郁产生的主要生理因素^[1]。早期识别卒中后抑郁并及时配合抗抑郁药物治疗对促进功能恢复、减少卒中复发风险具有重要作用。建议医护人员在患者卒中发作 2 周内进行卒中后抑郁筛查，对高风险患者及早给予针对性干预，并在患者出院后积极跟踪随访，以预防卒中后抑郁的发生及降低卒中后抑郁的严重性。

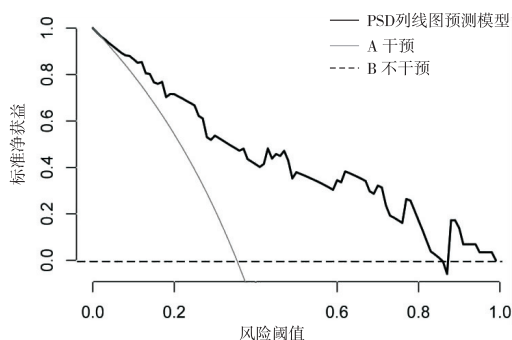


图 2 卒中后抑郁风险列线图预测模型的决策曲线分析

3.2 卒中后抑郁相关危险因素分析 logistic 回归分析表明，性别、婚姻状况、并存疾病数目、卒中部位、神经功能受损程度、日常生活活动能力是卒中后抑郁发生的预测因素。女性患者卒中后抑郁发病率较男性高，可能与女性患者的生理绝经及其独特的心理特点有关^[17]。处于围绝经期的女性心理较敏感脆弱，因此在面对疾病所产生的应激因素，如日常活动能力下降、经济压力、躯体并发症时更容易产生情绪障碍。离异和丧偶的患者更易发生卒中后抑郁，可能与这类群体因长期独居状态而产生的孤独、社交匮乏及应激能力下降有关。相关研究表明，抑郁与老年人独居有着密切的联系，两者互为因果^[18]。由于与家人的沟通减少，独居老年人的心理应激能力更差^[19]，其在面临卒中可能的致残和死亡风险时也较难获得持续的心理支持。并存疾病数目 2 个及以上的患者比无并存疾病患者卒中后抑郁发生风险高。究其原因，并存疾病越多，患者面临的治疗难度就越大，因此需要承受更多的痛苦、经济、社会及家庭等方面的压力，导致其产生心理应激反应。如果应激水平超过个体的心理承受度，则容易导致情绪障碍^[20]。卒中的病理改变在左侧脑区相比右侧脑区发生卒中后抑郁的风险更大，这与近期一项元分析一致，该研究指出左侧脑区前额叶皮层及皮层下的损害，特别背外侧区域与抑郁并发有密切关联^[17]。魏英玲等^[21]同样发现，左脑损伤的患者抑郁得分较右脑损伤患者高。表明抑

郁情绪障碍具有半球偏侧化效应，因而导致左半球病理改变的卒中患者易并发卒中后抑郁。神经功能受损程度较严重的患者更易罹患卒中后抑郁，究其原因，脑组织受损部位较多，与抑郁情绪有关的神经组织及神经递质分泌就更可能受到损害，因而易产生抑郁等情绪障碍。研究表明，日常生活活动能力能够预测老年卒中患者的抑郁状况^[22]，即老年卒中患者的日常生活活动能力越差，其卒中后抑郁发生率越高，与本研究结果一致。究其原因，日常生活活动能力受损严重的患者，其在病发后短时间内所承受心理应激相应较强烈，因而更有可能引发抑郁情绪。年龄、糖尿病史和高血压病史尽管在单因素分析中差异显著，但并未能进入回归方程。尽管一般认为年龄较大的卒中患者容易发生卒中后抑郁^[1]，但也有研究报道卒中后抑郁的发病高峰期在 40~50 岁^[10]，这可能和该年龄段患者的社会责任等有关，说明年龄对卒中后抑郁的影响可能同时受社会经济、文化观念、个体生理心理等因素的共同影响，作用机制较为复杂。张明兴^[23]研究显示，高血压是卒中后抑郁的影响因素，糖尿病未进入 logistic 回归方程；而杨克俊^[24]研究显示，高血压、糖尿病是卒中后抑郁的危险因素。提示尚需更多研究以验证。

3.3 卒中后抑郁风险列线图预测模型的建立 列线图作为一种可视化评估工具，可用于预测某一临床事件的发生概率^[25]。本研究卒中后抑郁风险列线图模型具有良好的临床区分度、预测准确度及临床实用价值。借助该列线图模型，医护人员可通过简单的培训，在患者卒中发作后 1~2 周，根据患者在列线图中所有危险因素上的得分之和来预测卒中后抑郁发生率。这有助于医护人员在卒中患者出院前就能够及早识别卒中后抑郁高危患者，并给予精准的护理及治疗干预，降低卒中后抑郁发生率或严重程度，进而改善患者的精神状态，提高其生活质量。

4 小结

本研究显示，卒中后抑郁检出率较高，性别、婚姻状况、并存疾病数目、卒中部位、神经功能受损程度及日常生活活动能力是卒中后抑郁发生的预测因素，列线图预测模型可有效筛查卒中后抑郁高危患者。本研究为单中心研究，进行模型建立与验证的样本来源单一，纳入模型的影响因素有限。期待未来针对卒中后抑郁预测模型进行多中心、大样本的研究，为临床医护人员提供可靠的早期卒中后抑郁发生风险筛查模型。

参考文献：

- [1] Robinson R G, Spalletta G. Poststroke depression: a review[J]. Can J Psychiatry, 2010, 55(6): 341-349.
- [2] Jin P H, Park S, Ahn S H, et al. Factors associated with post-stroke suicidal death [J]. J Psychiatr Res, 2018, 96(1): 135-137.