

急性缺血性脑卒中患者急性肾损伤发生的危险因素分析及 Nomogram 预测模型的构建

张佳琪 管陈 李宸羽 徐道君 徐翎钰 徐岩

(青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的 分析急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生的危险因素并构建 Nomogram 预测模型。方法 以 2020 年 1 月—2021 年 6 月在我院住院的 1 633 例 AIS 患者为研究对象, 根据是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组, 利用 Lasso-Logistic 回归分析 AIS 患者发生 AKI 的危险因素, 构建 Nomogram 预测模型, 采用受试者工作特征曲线 (ROC)、一致性指数 (C-Index)、校准曲线及决策曲线分析 (DCA) 评价模型预测价值。结果 1 633 例 AIS 患者中, 238 例 (14.57%) 患者发生了 AKI。Lasso-Logistic 回归分析结果显示, 中性粒细胞升高、凝血酶原时间延长、乳酸脱氢酶升高、肾小球滤过率降低、有输血史、合并慢性肾脏病、使用抗生素、使用双嘧达莫、使用利尿剂、使用 β 受体阻滞剂是 AIS 患者发生 AKI 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。Nomogram 预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.797 (95% CI = 0.769 ~ 0.866, $P < 0.01$), 内部验证的 C-Index 为 0.762 (95% CI = 0.761 ~ 0.762, $P < 0.01$)。校准曲线显示模型的一致性良好, DCA 提示模型具有一定的临床实用性。结论 本研究明确了 AIS 患者发生 AKI 的危险因素, 并构建了 Nomogram 预测模型, 有助于临床早期识别和防治 AKI, 以改善患者预后。

[关键词] 急性肾损伤; 缺血性卒中; Logistic 模型; 预测; 危险因素

[中图分类号] R692; R743.3 **[文献标志码]** A

RISK FACTORS FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE AND CONSTRUCTION OF A NOMOGRAM PREDICTIVE MODEL ZHANG Jiaqi, GUAN Chen, LI Chenyu, XU Daojun, XU Lingyu, XU Yan (De-

partment of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients with acute ischemic stroke (AIS), and to construct a Nomogram predictive model. **Methods** A total of 1 633 patients with AIS who were hospitalized in our hospital from January 2020 to June 2021 were enrolled as subjects, and according to the presence or absence of AKI, they were divided into AKI group and non-AKI group. Lasso-Logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for AKI in patients with AIS. A Nomogram predictive model was constructed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve, index of concordance (C-Index), calibration curve, and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the predictive value of this model. **Results** Among the 1 633 patients with AIS patients, 238 (14.57%) developed AKI. The Lasso-Logistic regression analysis showed that the increase in neutrophils, prolongation of prothrombin time, the increase in lactate dehydrogenase, the reduction in estimated glomerular filtration rate, history of blood transfusion, comorbidity of chronic kidney disease, and use of antibiotics, dipyridamole, diuretics, and β -receptor blocker were independent risk factors for AKI in AIS patients ($P < 0.05$). The Nomogram predictive model had an area under the ROC curve of 0.797 (95% CI = 0.769 ~ 0.866, $P < 0.01$), and the C-Index of internal validation was 0.762 (95% CI = 0.761 ~ 0.762, $P < 0.01$). The calibration curve showed that the model had good consistency, and DCA showed that the model had certain clinical practicability. **Conclusion** This study clarifies the risk factors for AKI in AIS patients and constructs a Nomogram predictive model, which may facilitate the early identification, prevention, and treatment of AKI and improve patient prognosis.

[KEY WORDS] Acute kidney injury; Ischemic stroke; Logistic models; Forecasting; Risk factors

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是指由多种病因引起的短时间内肾功能突然下降而出现的临床综合征。据研究报道, 有 10% ~ 15% 的住院患者和超过 50% 的重症监护患者会发生 AKI^[1], AKI 患者的远期预后也不乐观, 常会进展为慢性肾脏病

(chronic kidney disease, CKD)、终末期肾病, 甚至死亡^[2], 因此, 早期识别及干预 AKI 对改善患者预后至关重要。

缺血性脑卒中是全球范围内患者死亡和致残的主要原因之一, 严重威胁人类健康和影响患者生活质量。多项研究表明, 缺血性脑卒中的发生、发展与肾功能损伤之间存在密切关联^[3-4]。其中, AKI 在急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者中的患病率为 3.5% ~ 24.7%, 是其常见的并发症

[收稿日期] 2022-11-19; **[修订日期]** 2023-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81770679), 青岛市医疗卫生重点学科建设项目

[通讯作者] 徐岩, Email: xuyan@qdu.edu.cn

之一^[5-8],并且已经明确 AKI 是卒中患者预后不良的预测因素之一^[9-11]。研究表明,包括血液动力学改变、血容量不足、激素水平变化、造影剂的使用及卒中治疗(如溶栓、血管内治疗)等多种原因均可以导致患者 AIS 后 AKI 的发生和发展^[12-13]。为避免 AIS 患者肾功能恶化,明确危险因素并提早干预十分重要,但目前关于 AKI 发生的危险因素尚未达成共识,临床上也缺少可靠的 AKI 预测工具。

本研究通过利用 Lasso-Logistic 回归分析 AIS 患者 AKI 发生的危险因素,并将这些危险因素纳入 Nomogram 构建可视化预测模型,以期临床上能够提前预测 AIS 患者 AKI 的发生情况。

1 资料与方法

回顾性分析 2020 年 1 月—2021 年 6 月于我院 4 个院区住院的 AIS 患者临床资料。所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中 AIS 诊断标准^[14]。排除标准:①年龄<18 岁者;②住院时间<24 h 者;③医源性或颅脑外伤并发脑卒中者,或合并颅内肿瘤、短暂性脑缺血发作等其他颅脑病变者;④合并 CKD 5 期者;⑤正在进行肾脏替代治疗或行肾移植术者;⑥相关资料不全者。本研究最终纳入符合标准的患者 1 633 例,样本量满足 10 EPV 原则要求^[15]。

收集所有患者入院后 1 周内的临床资料:①人口信息学特征:年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、输血史、手术史等;②合并症情况:高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动(房颤)、CKD、高胆固醇血症等;③实验室检查结果:血常规、血凝常规、肾功能、肝功能、血糖、血脂等;④药物的使用情况:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻断剂(ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂、利尿剂、抗血小板药物、抗生素、他汀类及双胍类药物等的使用情况。其中患者的合并症据国际疾病分类第十一次修订中的标准进行诊断,采用 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。

所有的患者根据是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组,AKI 的诊断和分期参考 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南当中的血清肌酐(Scr)标准^[16]。本研究将患者住院时测量的第 1 个 Scr 值视为基线 Scr。

采用 R 4.2.1 软件进行统计学分析。所有变量的缺失值率均小于 10%,缺失值及剔除的异常数据使用多重插补法进行插补。分类变量以例(率)表

示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验;连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Student *t* 检验或者 Mann Whitney *U* 检验。应用 Lasso 回归分析筛选潜在的危险因素,并将筛选后的变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型中,计算 OR 值与 95%CI 以筛选独立危险因素。综合纳入所有具有统计学意义的预测指标构建 AIS 患者发生 AKI 的 Nomogram 预测模型。并采用 Bootstrap 抽样法重复抽取 1 000 次样本进行内部验证。本研究中的预测模型区分度采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)及一致性指数(C-Index)评价,校准度用校准曲线展示,并使用决策曲线分析(DCA)评价模型的临床实用性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 组与非 AKI 患者一般临床资料比较

纳入的 1 633 例患者中,非 AKI 组 1 395 例,AKI 组 238 例,AKI 发生率为 14.57%,其中 1 期 185 例(77.73%),2 期 31 例(13.03%),3 期 22 例(9.24%)。AKI 组与非 AKI 患者比较,红细胞计数、白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、凝血酶原时间、PT 百分活度、白蛋白水平、空腹血糖水平、谷丙转氨酶水平、谷草转氨酶水平、乳酸脱氢酶水平、有输血史、合并 CKD 病史、合并房颤病史、药物使用情况(β 受体阻滞剂、质子泵抑制剂、利尿剂、双嘧达莫及抗生素)差异具有显著意义($t = -7.066 \sim 3.616, \chi^2 = 4.317 \sim 40.587, Z = -8.111 \sim -2.811, P < 0.05$),其他指标比较差异均无显著性($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 AIS 患者 AKI 发生的危险因素分析

将表 1 中所有指标纳入 Lasso 回归进行分析,其中连续变量按照公认阈值转换为分类变量,结果显示,Lasso 回归在 $\lambda_{1se} = 0.029$ 时获得具备优良性能的模型,筛选出与 AKI 发生密切相关的变量为:中性粒细胞、凝血酶原时间、空腹血糖、乳酸脱氢酶、输血史、CKD 病史及使用抗生素、双嘧达莫、利尿剂、 β 受体阻滞剂。

进一步将 Lasso 回归中 λ_{1se} 对应的变量纳入多因素 Logistic 回归,同时将相关研究发现的与结局密切相关的变量,即年龄、性别、eGFR、尿酸^[17-20]也纳入多因素 Logistic 回归,结果显示,中性粒细胞升高、凝血酶原时间延长、乳酸脱氢酶升高、eGFR 降低、有输血史、合并 CKD、使用抗生素、使

表 1 AKI 组与非 AKI 组患者一般临床资料比较

变量	非 AKI 组(n=1 395)	AKI 组(n=238)	t/Z/ χ^2 值	P 值
基本信息				
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.44 \pm 13.21	67.87 \pm 14.46	0.600	0.548
性别[男, 例(χ /%)]	856(61.4)	136(57.1)	1.518	0.218
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.81 \pm 3.58	24.01 \pm 3.67	-0.817	0.414
吸烟史[例(χ /%)]	480(34.4)	77(32.4)	0.382	0.536
饮酒史[例(χ /%)]	384(27.5)	59(24.8)	0.770	0.380
手术史[例(χ /%)]	499(35.8)	80(33.6)	0.413	0.520
输血史[例(χ /%)]	126(9.0)	41(17.2)	14.871	<0.001
收缩压(p /mmHg, $\bar{x} \pm s$)	142.77 \pm 23.23	142.78 \pm 26.61	-0.005	0.996
舒张压(p /mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.30 \pm 13.72	81.26 \pm 15.75	0.044	0.965
合并症[例(χ/%)]				
高血压	948(68.0)	155(65.1)	0.743	0.389
糖尿病	480(34.4)	86(36.1)	0.267	0.605
冠心病	487(34.9)	93(39.1)	1.540	0.215
房颤	36(2.6)	12(5.0)	4.317	0.038
CKD	79(5.7)	36(15.1)	27.811	<0.001
慢性阻塞性肺疾病	35(2.5)	9(3.8)	1.256	0.262
高三酰甘油血症	198(14.2)	42(17.6)	1.934	0.164
高胆固醇血症	253(18.1)	44(18.5)	0.017	0.897
胆石症	79(5.7)	14(5.9)	0.018	0.893
实验室检查				
红细胞($c_{cell}/\times 10^{12} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	4.23 \pm 0.72	4.04 \pm 0.91	3.138	0.002
白细胞($c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	8.08 \pm 5.22	9.92 \pm 5.28	-4.976	<0.001
中性粒细胞($c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	5.58 \pm 3.35	7.73 \pm 4.48	-7.066	<0.001
单核细胞[$c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.52(0.40, 0.68)	0.58(0.41, 0.82)	-2.992	0.003
血红蛋白($\rho/g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	127.07 \pm 23.28	121.39 \pm 28.15	2.949	0.003
血小板计数($c_{cell}/\times 10^9 \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	219.29 \pm 82.02	207.49 \pm 92.94	2.011	0.045
凝血酶时间(t/s , $\bar{x} \pm s$)	16.00 \pm 11.88	16.95 \pm 15.15	-1.090	0.276
凝血酶原时间(t/s , $\bar{x} \pm s$)	11.31 \pm 3.08	11.92 \pm 3.24	-2.785	0.005
纤维蛋白原($\rho/g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	3.61 \pm 1.13	3.74 \pm 1.13	-1.680	0.093
PT 百分活度($\chi/\%$, $\bar{x} \pm s$)	113.00 \pm 33.04	105.21 \pm 31.95	3.382	0.001
空腹血糖($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	6.94 \pm 3.24	8.58 \pm 4.63	-5.262	<0.001
Scr[$c/\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	84.00(70.00, 102.00)	78.00(58.00, 111.75)	-1.943	0.052
EGFR[mL/(min \cdot 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	72.42 \pm 23.75	72.83 \pm 32.91	-0.183	0.855
尿酸($c/\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	287.46 \pm 112.04	303.50 \pm 164.70	-1.447	0.149
总蛋白($\rho/g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	62.85 \pm 7.52	62.16 \pm 8.53	1.186	0.237
白蛋白($\rho/g \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	34.93 \pm 5.79	33.39 \pm 6.12	3.616	<0.001
谷草转氨酶[$z/U \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	18.00(14.00, 27.80)	21.05(15.08, 39.00)	-4.378	<0.001
谷丙转氨酶[$z/U \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	18.00(12.90, 29.00)	21.00(13.95, 37.25)	-2.881	0.004
乳酸脱氢酶[$z/U \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	168.70(140.00, 218.00)	214.35(163.70, 301.60)	-8.111	<0.001
总胆红素[$c/\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.39(10.18, 21.50)	15.54(10.92, 21.53)	-1.643	0.100
谷氨酰转肽酶[$z/U \cdot L^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	21.00(14.00, 39.00)	22.00(14.00, 51.25)	-0.938	0.348
腺苷脱氨酶($z/U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	12.46 \pm 7.28	12.87 \pm 6.55	-0.819	0.413
碱性磷酸酶($z/U \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	80.04 \pm 54.58	82.84 \pm 53.05	-0.736	0.462
三酰甘油($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	1.35 \pm 1.01	1.49 \pm 1.77	-1.126	0.261
胆固醇($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	4.48 \pm 1.43	4.47 \pm 2.19	0.071	0.943
高密度脂蛋白($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	1.18 \pm 0.35	1.15 \pm 0.46	1.229	0.220
低密度脂蛋白($c/mm\text{ol} \cdot L^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	2.56 \pm 1.03	2.46 \pm 1.13	1.388	0.165
药物使用情况[例(χ/%)]				
ACEI/ARB	745(53.4)	137(57.6)	1.415	0.234
钙通道阻滞剂	654(46.9)	121(50.8)	1.278	0.258
β 受体阻滞剂	437(31.3)	122(51.3)	35.886	<0.001
非甾体抗炎药	182(13.0)	21(8.8)	3.331	0.068
质子泵抑制剂	885(63.4)	188(79.0)	21.820	<0.001
利尿剂	885(63.4)	196(82.4)	32.498	<0.001
阿司匹林	877(62.9)	163(68.5)	2.777	0.096
氯吡格雷	446(32.0)	65(27.3)	2.054	0.152
双嘧达莫	199(14.3)	63(26.5)	22.485	<0.001
肝素	855(61.3)	140(58.8)	0.520	0.471
华法林	109(7.8)	20(8.4)	0.097	0.755
他汀类	955(68.5)	164(68.9)	0.019	0.890
抗生素	797(57.1)	188(79.0)	40.587	<0.001
双胍类	207(14.8)	26(10.9)	2.547	0.111

用双嘧达莫、使用利尿剂、使用 β 受体阻滞剂 10 项指标为 AIS 患者发生 AKI 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Nomogram 预测模型的构建及验证

依据多因素 Logistic 回归结果构建 AIS 患者发生 AKI 的可视化 Nomogram 预测模型, 每一个独立预测因素都可垂直于变量轴向评分轴投射一个分值, 将所有预测变量的分值相加后得到一个总分, 总分垂直对应 AKI 风险轴的点即为预测患者 AIS 后 AKI 的发生率, 总分越高, 提示发生 AKI 的风险就越高。该模型的 AUC 为 0.797 (95%CI = 0.769 ~ 0.866, $P < 0.01$), 最佳界值为 0.1, 灵敏度为 81.9%, 特异度为 62.5%, 显示出该模型良好的预测效能。见图 1A。为了进一步评估所构建预测模型的区分度, 采用 Bootstrap 抽样方法重复抽取 1 000 次样本进行内部验证, 获得内部验证组的 C-Index 为 0.762 (95%CI = 0.761 ~ 0.762, $P < 0.01$)。校准曲线显示 Nomogram 模型预测值与实际观测值之间具有良好的 consistency。见图 1B。DCA 显示该模型具有一定的临床实用价值。见图 1C。

3 讨论

AKI 是住院 AIS 患者常见的危及生命的并发症, 常因诊断滞后和缺少特异性治疗药物而导致不良临床结局, 尽早识别并采取适当的预防措施对于改善患者预后至关重要。先前关于 AIS 患者发生 AKI 危险因素的研究较少, 临床上也缺乏可靠的预测模型, 因此, 目前迫切需要建立一个识别率高、易于临床操作、具有个体化的风险评估工具。

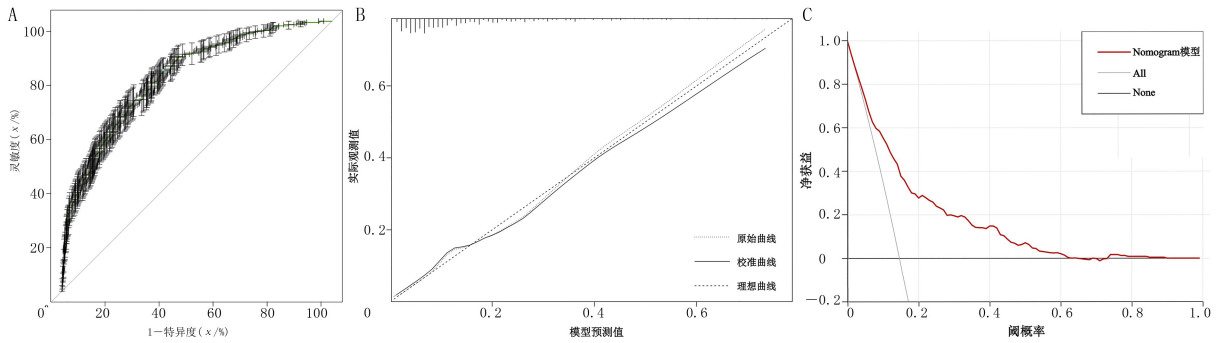
本研究通过对我院住院的 1 633 例 AIS 患者的临床资料进行回顾性分析, 首次将 Lasso 回归与 Nomogram 模型结合用于筛选 AIS 后 AKI 的发生。与传统的逐步回归相比, Lasso 回归通过构造惩罚函数 λ 对数据的过度拟合进行惩罚, 减少了变量间多重共线性的影响, 有助于防止过度拟合, 提高了回归模型预测的准确性^[21]。为提高预测 AKI 的准确率, 本研究利用 Lasso-Logistic 回归将 60 项常用的临床指标进行分析筛选, 最终有 10 项指标纳入 Nomogram 模型, 该模型操作简单, 能准确识别出 AKI 高危患者。

AIS 患者发生 AKI 的机制复杂, 影响因素较多, 各因素间还存在相互作用。本研究临床特征分析及多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并 CKD 的患者更加容易出现 AKI, CKD 也是 AIS 患者发生

表 2 AIS 患者发生 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	标准误	P 值	OR 值	95% CI
年龄					
<66 岁*					
66~79 岁	0.142	0.188	0.452	1.152	0.797~ 1.669
≥80 岁	0.157	0.246	0.524	1.170	0.719~ 1.890
性别					
女性*					
男性	-0.088	0.170	0.605	0.916	0.657~ 1.280
输血史					
否*					
是	0.624	0.233	0.007	1.865	1.171~ 2.924
CKD 病史					
否*					
是	1.030	0.346	0.003	2.802	1.410~ 5.507
中性粒细胞					
<1.80 × 10 ⁹ /L*					
1.80~6.29 × 10 ⁹ /L	1.819	1.093	0.096	6.163	1.080~118.872
6.30~7.49 × 10 ⁹ /L	1.983	1.115	0.075	7.264	1.189~143.258
≥7.50 × 10 ⁹ /L	2.459	1.097	0.025	11.688	2.022~226.076
凝血酶原时间					
<11.00 s*					
11.00~13.99 s	0.432	0.169	0.010	1.541	1.107~ 2.148
≥14.00 s	0.352	0.275	0.199	1.422	0.821~ 2.415
空腹血糖					
<3.90 mmol/L*					
3.90~6.09 mmol/L	0.297	0.597	0.619	1.345	0.460~ 5.022
6.10~6.99 mmol/L	0.383	0.626	0.541	1.466	0.468~ 5.718
≥7.00 mmol/L	1.020	0.593	0.085	2.773	0.958~ 10.283
eGFR					
<15 mL/(min · 1.73 m ²)*					
15~29 mL/(min · 1.73 m ²)	-0.681	0.747	0.362	0.506	0.114~ 2.193
30~44 mL/(min · 1.73 m ²)	-3.059	1.004	0.002	0.047	0.006~ 0.329
45~59 mL/(min · 1.73 m ²)	-2.733	1.091	0.012	0.065	0.007~ 0.543
60~89 mL/(min · 1.73 m ²)	-2.281	1.101	0.038	0.102	0.012~ 0.875
≥90 mL/(min · 1.73 m ²)	-1.473	1.118	0.188	0.229	0.025~ 2.035
尿酸					
<90 μmol/L*					
90~374 μmol/L	0.050	0.515	0.922	1.052	0.394~ 3.045
375~419 μmol/L	0.201	0.587	0.732	1.223	0.393~ 4.012
≥420 μmol/L	0.705	0.568	0.215	2.023	0.680~ 6.438
乳酸脱氢酶					
<120 U/L*					
120~249 U/L	0.752	0.424	0.077	2.121	0.986~ 5.323
≥250 U/L	1.191	0.444	0.007	3.289	1.462~ 8.508
使用 β 受体阻滞剂					
否*					
是	0.482	0.165	0.003	1.619	1.172~ 2.235
使用利尿剂					
否*					
是	0.511	0.212	0.016	1.667	1.108~ 2.547
使用双嘧达莫					
否*					
是	0.820	0.189	<0.001	2.270	1.562~ 3.275
使用抗生素					
否*					
是	0.530	0.197	0.007	1.699	1.162~ 2.515

注: * 为对照



A:ROC 曲线,B:校准曲线,C:DCA

图 1 AIS 患者发生 AKI 的 Nomogram 预测模型及验证

AKI 的独立危险因素,这与先前的研究一致^[22-23],可能因为肾脏和大脑有着共同的病理生理机制^[24],因此,对于 CKD 患者的管理及宣教尤为重要。本研究结果显示,血清乳酸脱氢酶升高是 AIS 患者发生 AKI 的独立危险因素,推测可能是由于乳酸脱氢酶广泛分布于心肌、骨骼肌和肾脏等组织器官中,当肾脏受损时,血清中乳酸脱氢酶浓度显著升高,也与先前研究结果一致^[23]。药物使用方面,本研究发现,利尿剂的使用可能会导致 AIS 后 AKI 的发生,呋塞米等袢利尿剂虽然可以通过增加尿量减轻脑水肿,但在经肾脏代谢过程中可直接作用于肾脏,使肾血管收缩,加重肾缺血,并且造成低血钾等电解质紊乱^[25]。双嘧达莫是临床上常用的抗血小板药物,可有效预防血栓形成,双嘧达莫可通过激动腺苷 A1 和 A2A 受体显著减轻大鼠缺血再灌注性 AKI^[26],但临床上双嘧达莫的过度使用可能导致全身出血风险增加,加重肾脏损伤。因此,医护人员在需要使用袢利尿剂、抗血小板药物、潜在肾毒性抗生素等时,应慎重选择药物和剂量,最大限度地避免 AKI 发生。

本研究存在着一定的局限性。①本研究为单中心回顾性研究,需要进一步在不同地区独立人群中进行外部验证,增加模型的稳定性。②由于对患者尿量的记录主观因素较大,准确性低,本研究未采用 KDIGO 指南中的尿量标准对 AKI 进行诊断和分期,有可能会低估 AKI 的发生情况^[27]。③研究表明,造影剂相关肾损伤发生率较高^[28],但本研究部分患者住院前已经其他医院确诊为 AIS,其确诊时影像学检查所使用的造影剂种类和剂量均不明确。④作为一项回顾性研究,缺少美国国立卫生研究院脑卒中量表评分、modified Rankin Scale 评分等重要的预测指标,且因抗生素、利尿剂等药物的使用频次、剂量等较大程度依赖于患者主观回忆,也未对这部分数据进行收集,这都可能导致结果的偏倚。

综上所述,本研究基于 Lasso-Logistic 回归构建的 AIS 患者发生 AKI 的 Nomogram 预测模型具有良好的预测效能,可以帮助临床工作者早期识别高危人群并及早干预,尽可能地避免 AKI 的发生。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27276)。所有试验过程均遵照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》(2016)的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:张佳琪、管陈、徐岩参与了研究设计;张佳琪、管陈、李宸羽、徐道君、徐翎钰、徐岩参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] RONCO C, BELLOMO R, KELLUM J A. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2019,394(10212):1949-1964.
- [2] VIJAYAN A, ABDEL-RAHMAN E M, LIU K D, et al. Recovery after critical illness and acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021,16(10):1601-1609.
- [3] KUMAI Y, KAMOUCI M, HATA J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke[J]. Neurology, 2012,78(24):1909-1915.
- [4] SAEED F, ADIL M M, PIRACHA B H, et al. Acute renal failure worsens in-hospital outcomes in patients with intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(4): 789-794.
- [5] QURESHI A I, ASLAM H, ZAFAR W, et al. Acute kidney injury in acute ischemic stroke patients in clinical trials[J]. Crit Care Med, 2020,48(9):1334-1339.
- [6] SHIMOYAMA T, SATO T, SAKAMOTO Y, et al. Urinary biomarkers of kidney tubule injury, risk of acute kidney injury, and mortality in patients with acute ischaemic stroke treated at a stroke care unit[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(12): 2463-2472.
- [7] ZHU G G, FU Z X, JIN T A, et al. Dynamic nomogram for predicting acute kidney injury in patients with acute ischemic stroke: A retrospective study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 987684.

- [8] WANG D X, GUO Y D, ZHANG Y, et al. Epidemiology of acute kidney injury in patients with stroke: A retrospective analysis from the neurology ICU [J]. *Intern Emerg Med*, 2018,13(1):17-25.
- [9] COVIC A, SCHILLER A, MARDARE N G, et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(7):2228-2234.
- [10] ZORRILLA-VACA A, ZIAI W, CONNOLLY E S Jr, et al. Acute kidney injury following acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of prevalence rate and mortality risk[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018,45(1-2):1-9.
- [11] KHATRI M, HIMMELFARB J, ADAMS D, et al. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1):25-30.
- [12] MA S B, ZHAO H P, JI X M, et al. Peripheral to central: Organ interactions in stroke pathophysiology[J]. *Exp Neurol*, 2015, 272:41-49.
- [13] SAEED F, ADIL M M, KHURSHEED F, et al. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: Analysis of nationwide inpatient sample[J]. *Stroke*, 2014,45(5):1478-1480.
- [14] 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, 彭斌, 等. 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.
- [15] RILEY R D, ENSOR J, SNELL K I E, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model [J]. *BMJ*, 2020,368:m441.
- [16] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012,120(4):c179-c184.
- [17] CHANG-PANESSO M. Acute kidney injury and aging[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021,36(10):2997-3006.
- [18] CIARAMBINO T, CRISPINO P, GIORDANO M. Gender and renal insufficiency: Opportunities for their therapeutic management? [J]. *Cells*, 2022,11(23):3820.
- [19] JAMES M T, GRAMS M E, WOODWARD M, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015,66(4):602-612.
- [20] EJAZ A A, JOHNSON R J, SHIMADA M, et al. The role of uric acid in acute kidney injury[J]. *Nephron*, 2019,142(4):275-283.
- [21] TIBSHIRANI R. Regression shrinkage and selection via the lasso: A retrospective[J]. *J Royal Stat Soc Ser B Stat Methodol*, 2011,73(3):273-282.
- [22] DEMEL S L, GROSSMAN A W, KHOURY J C, et al. Association between acute kidney disease and intravenous dye administration in patients with acute stroke: A population-based study[J]. *Stroke*, 2017,48(4):835-839.
- [23] GUAN C, LI C Y, XU L Y, et al. Risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury: Development and validation of a perioperative predictive nomogram [J]. *J Nephrol*, 2019,32(6):937-945.
- [24] MIGLINAS M, CESNIENE U, JANUSAITE M M, et al. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020,7:96.
- [25] GRAMS M E, ESTRELLA M M, CORESH J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(5):966-973.
- [26] PURI N, MOHEY V, SINGH M, et al. Dipyrindamole attenuates ischemia reperfusion induced acute kidney injury through adenosinergic A1 and A2A receptor agonism in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016,389(4):361-368.
- [27] KELLUM J A, SILEANU F E, MURUGAN R, et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015,26(9):2231-2238.
- [28] MANDURINO-MIRIZZI A, MUNAFÒ A, CRIMI G. Contrast-associated acute kidney injury[J]. *J Clin Med*, 2022,11(8):2167. (本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 128 页)

- [19] VARELA L, GARCIA-RENDUELES M E R. Oncogenic pathways in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3223.
- [20] EIRA J, SILVA C S, SOUSA M M, et al. The cytoskeleton as a novel therapeutic target for old neurodegenerative disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2016,141:61-82.
- [21] NAMME J N, BEPARI A K, TAKEBAYASHI H. Cofilin signaling in the CNS physiology and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10727.
- [22] KOUNAKIS K, TAVERNARAKIS N. The cytoskeleton as a modulator of aging and neurodegeneration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1178:227-245.
- [23] ALLEN S J, WATSON J J, SHOEMARK D K, et al. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration[J]. *Pharmacol Ther*, 2013,138(2):155-175.
- [24] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022,185(1):62-76.
- [25] YE H C H, BELLON M, NICOT C. FBXW7: A critical tumor suppressor of human cancers[J]. *Mol Cancer*, 2018,17(1):115.
- [26] FAN J Y, BELLON M, JU M Y, et al. Clinical significance of FBXW7 loss of function in human cancers[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):87.
- [27] TRIST B G, FIFITA J A, FRECKLETON S E, et al. Accumulation of dysfunctional SOD1 protein in Parkinson's disease is not associated with mutations in the SOD1 gene[J]. *Acta Neuropathol*, 2018,135(1):155-156.
- [28] LIU C L, FANG J J, LIU W K. Superoxide dismutase coding of gene polymorphisms associated with susceptibility to Parkinson's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2019,18(3):299-303. (本文编辑 耿波 厉建强)