

接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的慢性硬膜下血肿患者术后复发的影响因素及其风险预测列线图模型构建



季猛¹, 孙吉林¹, 卓健伟², 张闻闻², 王凯², 徐亦农², 季晶¹

【摘要】 目的 探讨接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的慢性硬膜下血肿(CSDH)患者术后复发的影响因素,构建其风险预测列线图模型并进行验证。方法 回顾性收集2015—2021年于泰州市第四人民医院接受单侧微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者145例为研究对象,收集所有患者的临床资料,包括一般资料、入院时格拉斯哥昏迷量表评分、实验室检查指标、影像学检查指标、术中及术后情况,记录患者术后3个月内复发情况。采用LASSO回归法筛选影响因素,采用多因素Logistic回归分析探讨接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素;采用R 4.1.2软件包构建接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的风险预测列线图模型;采用ROC曲线分析该列线图模型对接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的预测价值;采用Hosmer-Lemeshoe拟合优度检验评价该列线图模型的拟合程度;绘制校准曲线以评估该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的性能;绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床有效性。结果 145例患者中,复发19例(13.1%),将其归为复发组;未复发126例(86.9%),将其归为未复发组。两组血肿均匀度、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过LASSO回归模型最终筛选出4个潜在的影响因素,分别为血肿均匀度、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量。多因素Logistic回归分析结果显示,血肿均匀度为混合型、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素($P < 0.05$)。基于多因素Logistic回归分析结果,构建接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的风险预测列线图模型。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的AUC为0.915 [95%CI (0.861, 0.976)]。Hosmer-Lemeshoe拟合优度检验结果显示,该列线图模型拟合较好($\chi^2=4.939, P=0.764$)。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发率与实际复发率基本吻合。决策曲线分析结果显示,当该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发风险阈值概率 $< 65\%$ 时,患者的净获益率大于0。结论 血肿均匀度为混合型、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,基于上述影响因素构建的列线图模型对接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发具有较高的区分度及校准度,有助于临床医生早期识别复发风险高的CSDH患者。

【关键词】 血肿,硬膜下,慢性;微创穿刺引流术;尿激酶;复发;影响因素分析;列线图

【中图分类号】 R 651.155 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.153

Influencing Factors of Postoperative Recurrence in Chronic Subdural Hematoma Patients Treated by Minimally Invasive Puncture Combined with Urokinase and Construction of Nomogram Model for Predicting Its Risk

Ji Meng¹, Sun Jilin¹, Zhuo Jianwei², Zhang Wenwen², Wang Kai², Xu Yinong², Ji Jing¹

1. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2. Department of Neurosurgery, Taizhou Fourth People's Hospital, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Ji Jing, E-mail: jijing@njmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the influencing factors of postoperative recurrence in chronic subdural hematoma (CSDH) patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase, and construct and validate the nomogram model for predicting its risk. **Methods** A total of 145 CSDH patients treated by unilateral minimally invasive puncture combined with urokinase in Taizhou Fourth People's Hospital from 2015 to 2021 were retrospectively collected. Clinical data of patients

基金项目:江苏省自然科学基金杰出青年项目(BK20160047)

作者单位:1.210029江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院神经外科 2.225300江苏省泰州市第四人民医院神经外科

通信作者:季晶, E-mail: jijing@njmu.edu.cn

were collected, including general information, Glasgow Coma Scale score at admission, laboratory examination indexes, imaging examination indexes, intraoperative and postoperative conditions, the recurrence within 3 months after surgery was recorded. LASSO regression analysis was used to screen influencing factors, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase. The nomogram model for predicting the risk of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase was constructed by using the R 4.1.2 software package. ROC curve was used to analyze the predictive value of the nomogram model for postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase. Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was used to evaluate the fitting degree of the nomogram model. Calibration curve was used to evaluate the reliability of the nomogram model for predicting postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase. The decision curve was drawn to evaluate the clinical effectiveness of the nomogram model. **Results** Among the 145 patients, 19 (13.1%) patients had recurrence and were classified as recurrence group; 126 (86.9%) patients had no recurrence and were classified as non-recurrence group. There were significant differences in hematoma uniformity, preoperative hematoma volume, subdural space re-expansion rate, and urokinase dosage between the two groups ($P < 0.05$). LASSO regression model was used to screen out four potential influencing factors, namely hematoma uniformity, preoperative hematoma volume, subdural space re-expansion rate, and urokinase dosage. Multivariate Logistic regression analysis showed that hematoma uniformity of mixed type, preoperative hematoma volume, subdural space re-expansion rate, and urokinase dosage were the influencing factors of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase ($P < 0.05$). The nomogram model for predicting postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase was constructed based on the results of multivariate Logistic regression analysis. The results of ROC curve analysis showed that the AUC of the nomogram model for predicting the occurrence of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase was 0.915 [95%CI (0.861, 0.976)]. The results of Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed that the nomogram model fit well ($\chi^2=4.939, P=0.764$). The results of calibration curve analysis showed that the incidence of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase predicted by the nomogram model was basically consistent with the actual incidence of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase. The results of decision curve analysis showed that when the high risk threshold of the nomogram model for predicting the postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase was $< 65\%$, the standardized net benefit of patients was greater than 0. **Conclusion** Hematoma uniformity of mixed type, preoperative hematoma volume, subdural space re-expansion rate, and urokinase dosage are the influencing factors of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase. The nomogram model constructed based on the above influencing factors has a high degree of discrimination and calibration for the postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase, which is helpful for clinicians to identify CSDH patients at high risk of recurrence in the early stages.

【Key words】 Hematoma, subdural, chronic; Minimally invasive puncture and drainage; Urokinase; Recurrence; Root cause analysis; Nomograms

慢性硬膜下血肿 (chronic subdural hematoma, CSDH) 是神经外科常见疾病之一, 在普通人群中其发病率为 (1.7 ~ 18.0) / 10万, 其中65岁以上老年人的发病率为58/10万, 近年随着人口老龄化进程加剧, CSDH的发病率不断升高, 80岁以上老年人发病率可达127/10万^[1]。近十几年来, 微创穿刺引流术治疗CSDH已逐渐成为最常见的外科治疗方法^[2], 但患者术后复发率仍为5% ~ 30%^[1-2]。近年来, 对CSDH患者微创穿刺引流术后复发的研究较多, 报道了多种危险因素, 但均未对相关危险因素权重进行深入研究。本研究回顾性分析了CSDH患者的临床资料, 采用LASSO回归筛选接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影

响因素, 并构建其风险预测列线图模型, 以个体化预测CSDH患者术后复发风险, 为调整治疗方案、降低术后复发率提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2015—2021年于泰州市第四人民医院接受单侧微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者145例为研究对象。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 经影像学检查、实验室检查结合临床表现确诊为CSDH; (3) 具有微创穿刺引流术指征; (4) 临床记录完整且至少随访3个月。排除标准: (1) 既往有CSDH手术史者; (2) 行钻孔引流术或多孔微创穿刺引流术者; (3) 合并其他严重系统性疾病

者；（4）长期服用类固醇药物者；（5）围术期出现严重并发症者。本研究经泰州市第四人民医院伦理委员会批准（2014-EC/TZFH-003）。

1.2 手术方法及术后治疗 根据颅脑CT定位穿刺点（选择血肿最厚层面作为穿刺点），选用YL-1型一次性颅内血肿粉碎穿刺针进行微创穿刺引流术，术后当天复查颅脑CT以排除新发出血并探查穿刺针位置。术后24 h将20 000~30 000 U尿激酶与0.9%氯化钠溶液经引流管缓慢注入血肿腔，夹闭2~4 h后开放引流管，1~2次/d，每日复查颅脑CT以了解血肿残留情况。引流量<5 ml/8 h，引流液颜色变浅，术后CT硬膜下间隙复张率满意同时结合引流时间，考虑拔除引流管。术后1 d开始服用阿托伐他汀钙片，20 mg/d，1次/d。

1.3 资料收集 收集所有患者的临床资料，包括一般资料（性别、年龄、脑外伤史、是否服用抗凝药物）、入院时格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale, GCS）评分、实验室检查指标〔血型、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、D-二聚体、凝血功能综合评分^[3]〕、影像学检查指标〔血肿位置、是否为双侧血肿、血肿均匀度（分为均匀型、分层型、混合型）^[4-5]、术前血肿量、术前血肿宽度、术前中线移位情况、有无气颅、硬膜下间隙复张率〔（术前血肿宽度-拔管前硬膜下宽度）/术前血肿宽度×100%^[6-7]〕〕、术中及术后情况（引流时间、引流量、尿激酶用量）。

1.4 随访 所有患者进行门诊随访，随访时间为出院后第1、3个月，常规复查颅脑CT，如患者无明显头痛、呕吐等症状，颅脑CT检查未提示复发，则2~3个月后进行下一次随访。复发的定义为：随访期间颅脑CT或MRI检查显示同侧血肿体积增大，并伴有神经系统症状或体征^[8]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 28.0统计学软件进行数据处理。计量资料采用Quantile-Quantile Plots法进行正态性检验，符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用R 4.1.2软件包LASSO回归筛选影响因素，以10倍交叉验证和最小准则得到最优惩罚系数 (λ) ，采用多因素Logistic回归分析探讨接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素；采用R 4.1.2软件包及rms程序包建立接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的风险

预测列线图模型；采用ROC曲线分析该列线图模型对接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的区分度；采用Hosmer-Lemeshoe拟合优度检验评价该列线图模型的拟合程度；绘制校准曲线以评估该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的性能；绘制决策曲线以评价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 两组临床资料比较 145例患者中，19例患者复发，复发率为13.1%，将其归为复发组；126例患者未复发，将其归为未复发组。两组性别、年龄、有脑外伤史者占比、服用抗凝药物者占比、入院时GCS评分、血型、血红蛋白、血小板计数、PT、APTT、FIB、D-二聚体、凝血功能综合评分、血肿位置、双侧血肿者占比、术前血肿宽度、术前中线移位情况、有气颅者占比、引流时间、引流量比较，差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ ；两组血肿均匀度、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量比较，差异有统计学意义 $(P < 0.05)$ ，见表1。

表1 两组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	未复发组 (n=126)	复发组 (n=19)	检验统计量值	P值
性别 [n (%)]			0.766 ^a	0.381
男	106 (84.1)	18/19		
女	20 (15.9)	1/19		
年龄 [n (%)]			2.970 ^a	0.085
≤74岁	73 (57.9)	7/19		
>74岁	53 (42.1)	12/19		
脑外伤史 [n (%)]	92 (73.0)	11/19	1.835 ^a	0.176
服用抗凝药物 [n (%)]	6 (4.8)	3/19	1.815 ^a	0.178
入院时GCS评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	15 (15, 15)	15 (14, 15)	4.532 ^b	0.419
血型 [n (%)]			1.118 ^a	0.773
A型	37 (29.4)	4/19		
B型	38 (30.2)	7/19		
AB型	19 (15.1)	2/19		
O型	32 (25.4)	6/19		
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	124.4 ± 1.8	125.6 ± 1.2	0.616 ^c	0.434
血小板计数 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	141 (110, 192)	135 (105, 177)	-0.513 ^b	0.608
PT [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	11.0 (10.4, 12.1)	11.4 (10.6, 13.4)	-1.201 ^b	0.230
APTT [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	27.6 (25.2, 29.9)	28.6 (26.0, 33.3)	-1.166 ^b	0.244
FIB [M (P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	2.63 (2.25, 3.21)	2.85 (2.36, 3.20)	-0.627 ^b	0.531
D-二聚体 [M (P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	0.50 (0.28, 1.16)	0.40 (0.30, 0.89)	-0.905 ^b	0.365
凝血功能综合评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	1 (0, 2)	0 (0, 1)	1.390 ^b	0.751

(续表1)

项目	未复发组 (n=126)	复发组 (n=19)	检验统计量值	P值
水肿位置 [n (%)]			0.412 ^a	0.521
左侧	63 (50.0)	11/19		
右侧	63 (50.0)	8/19		
双侧水肿 [n (%)]			1.213 ^a	0.271
是	15 (11.9)	4/19		
否	111 (88.1)	15/19		
水肿均匀度 [n (%)]			9.127 ^a	0.010
均匀型	85 (67.5)	6/19		
分层型	7 (5.6)	2/19		
混合型	34 (26.9)	11/19		
术前血肿量 [M (P ₂₅ , P ₇₅), cm ³]	82 (70, 100)	110 (100, 120)	-4.131 ^b	<0.001
术前血肿宽度 [n (%)]			2.858 ^a	0.091
<2 cm	66 (52.4)	6/19		
≥2 cm	60 (47.6)	13/19		
术前中线移位 [n (%)]			2.970 ^a	0.085
≤1 cm	73 (57.9)	7/19		
>1 cm	53 (42.1)	12/19		
气颅 [n (%)]			0.229 ^a	0.632
有	27 (21.4)	5/19		
无	99 (78.6)	14/19		
硬膜下间隙复张率 [n (%)]			6.489 ^a	0.011
≤59%	60 (47.6)	15/19		
>59%	66 (52.4)	4/19		
引流时间 [M (P ₂₅ , P ₇₅), d]	3 (2, 4)	3 (3, 3)	1.610 ^b	0.787
引流流量 [n (%)]			2.511 ^a	0.473
<100 ml	1 (0.8)	0		
100 ~ <200 ml	22 (17.5)	2/19		
200 ~ <300 ml	41 (32.5)	4/19		
≥300 ml	62 (49.2)	13/19		
尿激酶用量 [M (P ₂₅ , P ₇₅), U]	50 000 (20 000, 50 000)	30 000 (20 000, 50 000)	15.244 ^b	0.004

注: GCS=格拉斯哥昏迷量表, PT=凝血酶原时间, APTT=活化部分凝血活酶时间, FIB=纤维蛋白原; ^a表示 χ^2 值, ^b表示Z值, ^c表示t值

2.2 影响因素的筛选 以接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发为结局变量, 共纳入24个自变量。通过LASSO回归模型以10倍交叉验证和最小准则得到 λ , 最终筛选出4个潜在的影响因素, 分别为水肿均匀度、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量, 见图1~2。

2.3 接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发影响因素的多因素Logistic回归分析 以接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发情况为因变量(赋值: 复发=1, 未复发=0), 以LASSO回归筛选出的影响因素[水肿均匀

度(赋值: 均匀型=0, 分层型=1, 混合型=2)、术前血肿量(实测值)、硬膜下间隙复张率(赋值: ≤59%=0, >59%=1)、尿激酶用量(实测值)]为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 水肿均匀度为混合型、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素($P<0.05$), 见表2。

2.4 接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者

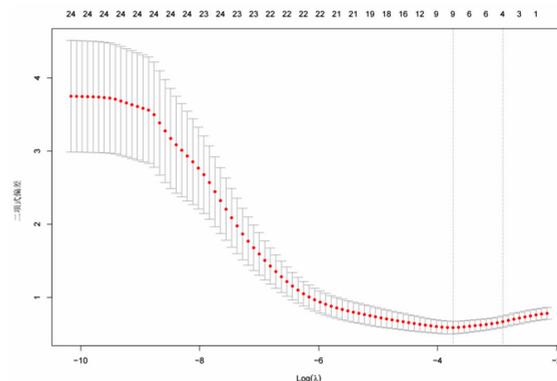


图1 LASSO回归验证结果

Figure 1 LASSO regression cross verification results

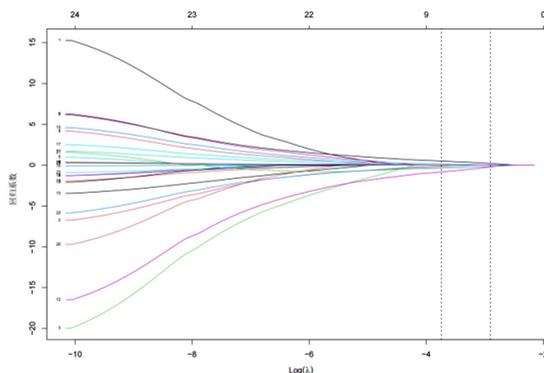


图2 LASSO回归的系数路径

Figure 2 Coefficient path of LASSO regression

表2 接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR (95%CI)
水肿均匀度 (以均匀型为参照)					
分层型	1.208	1.201	1.012	0.315	3.347 (0.318, 35.229)
混合型	1.450	0.662	4.794	0.029	4.264 (1.164, 15.618)
术前血肿量	0.057	0.016	12.684	<0.001	1.059 (1.026, 1.093)
硬膜下间隙复张率	-1.523	0.699	4.743	0.029	0.218 (0.055, 0.859)
尿激酶用量	-0.632	0.204	9.603	0.002	0.531 (0.356, 0.793)
常量	-5.322	1.609	10.944	0.001	0.005 (-)

注: -表示无此项数据

术后复发的风险预测列线图模型构建及验证 基于多因素Logistic回归分析结果,构建接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的风险预测列线图模型,见图3。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的AUC为0.915 [95%CI (0.861, 0.976)] ,见图4。Hosmer-Lemeshoe拟合优度检验结果显示,该列线图模型拟合较好 ($\chi^2=4.939, P=0.764$)。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发率与实际复发率基本吻合,见图5。决策曲线分析结果显示,当该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发风险阈值概率<65%时,患者的净

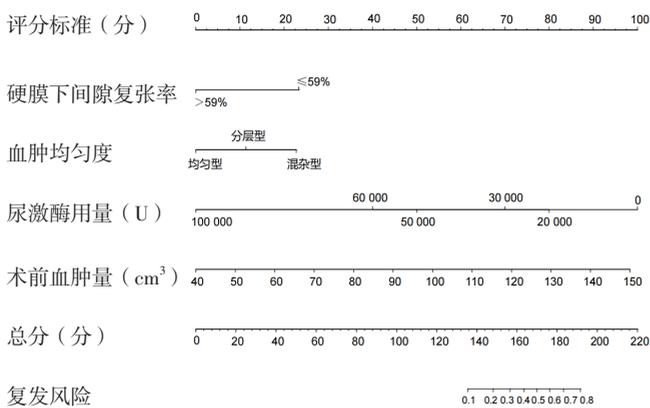


图3 接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的风险预测列线图模型

Figure 3 Risk prediction nomogram model for postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase

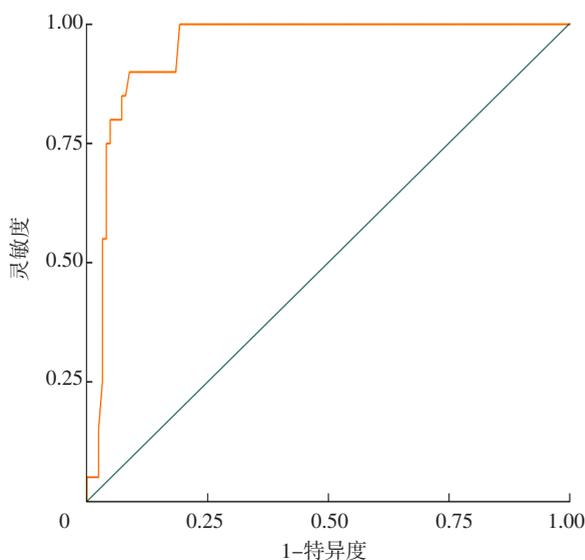


图4 列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的ROC曲线

Figure 4 ROC curve of nomogram model for predicting postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase

获益率大于0,见图6。

3 讨论

CSDH是硬膜下间隙中被包裹的血液降解产物覆盖在大脑表面,其进展相对缓慢。当血肿扩大压迫附近脑组织并引起颅内压增高时,可能会出现各种临床表现,如头痛、恶心或呕吐、精神失常、癫痫发作、感觉障碍、一侧肢体无力及昏迷^[9]。无症状CSDH患者可口服他汀类药物,该药物可抑制血肿包膜上的炎症反应,促进幼稚血管成熟与修复,加速血肿吸收,同时发挥神经保护作用^[10],使部分患者免于手术,也能有效改善CSDH患者的预后^[11]。对于有症状的CSDH患者仍以手术治疗为主,如钻孔引流术、微创穿刺引流术、开颅术和内窥镜手术等。使用YL-1型针穿刺引流术引流血肿时减压缓慢,可以降低由于迅速脑复张所致的脑实质出血等并发症,并且可防止快速减压所致的中线再次移位

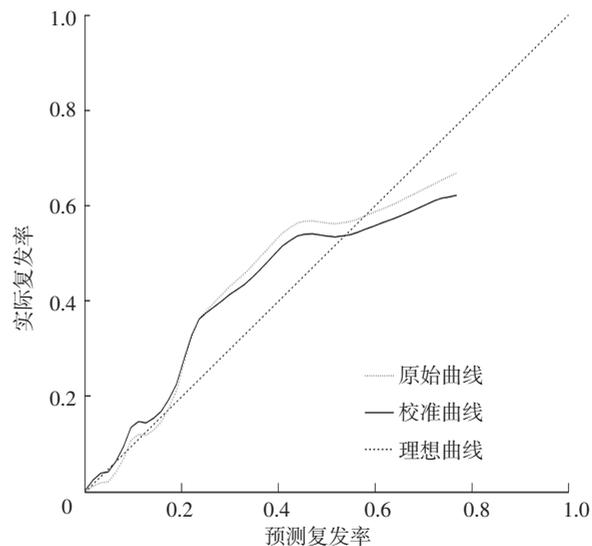


图5 列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的校准曲线

Figure 5 Calibration curve of nomogram model for predicting postoperative recurrence in CSDH patients treated by minimally invasive puncture combined with urokinase

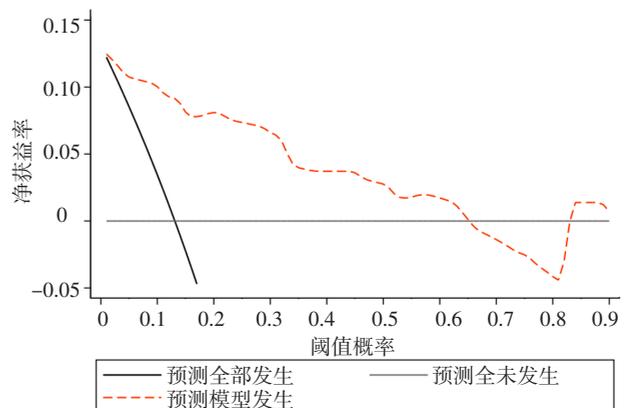


图6 列线图模型的决策曲线

Figure 6 Decision curve of nomogram model

造成的脑组织损伤^[12];此外,手术仅需在局部麻醉下进行,可有效缓解老年患者及家属对麻醉的顾虑,降低患者围术期并发症发生率^[13]。研究表明,微创穿刺引流术与钻孔引流术均能获得良好的治疗效果,可作为CSDH的首选治疗方法^[14]。

由于CSDH通常由急性硬膜下出血转变而来,在血肿发展的初始阶段(即均匀型阶段),急性硬膜下出血主要表现为均匀高密度,且随着血肿液化演变为等密度、低密度直至类似脑脊液密度^[15]。在分层型阶段时,血肿内纤维蛋白发生溶解,血肿分层^[16]。发展至混合型阶段,血肿修复过程中成纤维细胞浸润,有5%~10%的CSDH患者伴随血管外膜及桥静脉破裂,进而发生再出血^[5]。本研究结果显示,血肿均匀度为混合型是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,与既往研究结果一致^[17]。然而也有研究表明,血肿均匀度与CSDH复发有一定关系,但并不是其独立影响因素^[18],这可能与各研究对血肿分类方法及治疗方法不同有关。

目前多项研究认为,术前血肿量是CSDH患者术后复发的重要影响因素之一^[16-17]。本研究结果显示,术前血肿量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素。血肿的扩大与局部血管生成、炎症、凝血功能缺陷和持续的纤维蛋白溶解等因素有关^[9]。血肿体积越大其表面/体积比越小,血肿自我代偿性吸收能力减弱,且较大的血肿也更容易通过微创穿刺引流术被排出。血肿越大血肿腔中含有的血小板活化因子、缓激肽、白介素6和成纤维细胞生长因子等越密集,而这些因子与CSDH患者术后复发相关^[19]。另外,血肿量越大对脑组织的机械压迫越明显,进而影响脑组织复张^[20]。

血肿清除及脑组织复张与CSDH患者术后复发关系密切,本研究采用硬膜下间隙复张率反映血肿清除及脑组织复张情况。血肿厚度不能完全反映术后硬膜下间隙的变化,该空间中同时含有脑脊液、空气和冲洗水等,这些因素均可能导致脑膜受损,从而导致血肿复发^[21]。OU等^[19]研究表明,尽可能缩小血肿腔体积有助于降低CSDH患者术后复发率。本研究结果显示,硬膜下间隙复张率是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,提示术中应彻底引流,促进脑组织回弹,进而降低CSDH患者术后复发率。

尿激酶是一种纤溶酶原激活物,常用于CSDH术后治疗,目前多数学者认为,尿激酶可使血肿腔内的血凝块充分液化,促进血肿清除,有效降解血肿腔内及引流管中的沉积物,保障引流的通畅性,增强引流效果,从而减少复发^[11, 22-24]。另有研究表明,尿激酶能抑制层黏连蛋白、纤连蛋白和细胞外基质分子在蛛网膜下腔沉

积,抑制胶质细胞增殖,进而抑制CSDH的包膜变厚和纤维化及新生血管的形成,通过多途径促进CSDH被吸收,从而减少复发^[6, 25-26]。本研究结果显示,尿激酶用量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,但在临床中并没有合适的量效关系来指导尿激酶用量,未来可进一步研究尿激酶最佳用量及频率。

LASSO回归是在模型估计中引入惩罚项,进而有效处理过拟合和多重共线性问题,可以获得更高的模型预测准确度和概化能力,被越来越多地应用在临床医学研究领域^[27]。本研究采用LASSO回归和多因素Logistic回归模型筛选接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,进而构建其风险预测列线图模型。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的AUC为0.915,区分度较高。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示,该列线图模型拟合较好。校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发率与实际复发率基本吻合。决策曲线分析结果显示,当该列线图模型预测接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发风险阈值概率<65%时,患者的净获益率大于0。临床医生可根据上述影响因素,调整接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者的治疗方式,以改善患者预后;此外,可以采用本研究构建的列线图模型筛选术后复发风险高的CSDH患者。

综上所述,血肿均匀度为混合型、术前血肿量、硬膜下间隙复张率、尿激酶用量是接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发的影响因素,基于上述因素构建的列线图模型对接受微创穿刺引流术联合尿激酶治疗的CSDH患者术后复发具有较高的区分度及校准度。但本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能在患者选择、数据采集等方面存在偏倚;且患者术前和术后管理也可能存在一定差异。今后将联合多中心并扩大样本量,进一步验证该列线图模型。

作者贡献:季猛、季晶进行文章的构思与设计;季猛、张闻闻、徐亦农、季晶进行研究的实施与可行性分析;季猛、孙吉林、卓健伟、王凯进行资料收集、整理;季猛负责论文撰写及修订;季猛、卓健伟进行统计学处理;季晶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] UNO M, TOI H, HIRAI S. Chronic subdural hematoma in elderly patients: is this disease benign? [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57(8): 402-409. DOI: 10.2176/nmc.

- ra.2016-0337.
- [2] 万力源, 秦晓雅, 赵晓平, 等.微创穿刺术与钻孔引流术治疗慢性硬膜下血肿临床效果的Meta分析[J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 20-25.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.005.
- [3] 谢嵘, 李少平, 丁天凌, 等.用凝血功能综合评分法分析高血压脑出血急性期血肿扩大的相关因素[J].中国临床神经科学, 2014, 22(3): 296-300.DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2011.05.018.
- [4] STANISIC M, LUND-JOHANSEN M, MAHESPARAN R. Treatment of chronic subdural hematoma by burr-hole craniostomy in adults: influence of some factors on postoperative recurrence [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147(12): 1249-1256; discussion 1256-1257. DOI: 10.1007/s00701-005-0616-1.
- [5] KWON S M, LEE M H, SEO Y, et al. A radiological assessment of chronic subdural hematomas [J]. *Korean J Neurotrauma*, 2022, 18(1): 12-21. DOI: 10.13004/kjnt.2022.18.e24.
- [6] CHEUNG E Y H, CHAN D Y C, LEE M W Y, et al. Urokinase is safe and effective in reducing recurrence in chronic subdural hematoma after burr-hole drainage [J]. *World Neurosurg*, 2022, 164: e1209-1213. DOI: 10.1016/j.wneu.2022.05.143.
- [7] RO H W, PARK S K, JANG D K, et al. Preoperative predictive factors for surgical and functional outcomes in chronic subdural hematoma [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(1): 135-139. DOI: 10.1007/s00701-015-2625-z.
- [8] TANG R R, SHI J T, LI X G, et al. Effects of atorvastatin on surgical treatments of chronic subdural hematoma [J]. *World Neurosurg*, 2018, 117: e425-429. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.047.
- [9] FEGHALI J, YANG W Y, HUANG J. Updates in chronic subdural hematoma: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment, and outcome [J]. *World Neurosurg*, 2020, 141: 339-345. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.06.140.
- [10] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组.慢性硬膜下血肿药物治疗专家共识[J].中华医学杂志, 2020, 100(8): 566-572. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.08.003.
- [11] 范小璇.慢性硬膜下血肿治疗现状及发病机制的思考、分析[J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.001.
- [12] 洪良春, 樊才瑞, 吉健勇, 等.YL-1型针刺引流术治疗慢性硬膜下血肿32例[J].中国临床神经外科杂志, 2021, 26(6): 463-464. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2021.06.018.
- [13] CHEN L, DONG L, SHE L, et al. Treatment of chronic subdural hematoma by novel YL-1 hollow needle aspiration drainage system (697 cases report) [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(1): 109-113. DOI: 10.1007/s10072-016-2717-4.
- [14] WEIGEL R. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7): 937-943. DOI: 10.1136/jnnp.74.7.937.
- [15] LEE K S, BAE W K, BAE H G, et al. The computed tomographic attenuation and the age of subdural hematomas [J]. *J Korean Med Sci*, 1997, 12(4): 353-359. DOI: 10.3346/jkms.1997.12.4.353.
- [16] STANIŠIĆ M, HALD J, RASMUSSEN I A, et al. Volume and densities of chronic subdural haematoma obtained from CT imaging as predictors of postoperative recurrence: a prospective study of 107 operated patients [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(2): 323-333; discussion 333. DOI: 10.1007/s00701-012-1565-0.
- [17] ANDERSEN-RANBERG N C, DEBRABANT B, POULSEN F R, et al. The Danish chronic subdural hematoma study—predicting recurrence of chronic subdural hematoma [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(5): 885-894. DOI: 10.1007/s00701-019-03858-9.
- [18] 袁磊, 袁方, 张朋奇, 等.慢性硬膜下血肿的CT影像学特征对其术后复发的影响[J].临床神经外科杂志, 2021, 18(3): 338-342. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2021.03.021.
- [19] OU Y W, DONG J Q, WU L, et al. An exhaustive drainage strategy in burr-hole craniostomy for chronic subdural hematoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: e1412-1420. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.111.
- [20] 王凯, 杨永锋, 王欢, 等.慢性硬膜下血肿患者钻孔引流术后复发相关因素的回顾性研究[J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.003.
- [21] LEE K S. Chronic subdural hematoma in the aged, trauma or degeneration? [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(1): 1-5. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.1.1.
- [22] GAN Z, ZHANG W. Meta-analysis of the efficacy of surgery combined with urokinase in chronic subdural hematoma [J]. *J Clin Med Surgery*, 2022, 2(2): 1047.
- [23] 侯梅英, 张蕾, 程刚, 等.慢性硬膜下血肿患者影像学表现及疗效分析[J].河北医药, 2018, 40(19): 2950-2953. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.19.016.
- [24] GABEREL T, MONTAGNE A, LESEPT F, et al. Urokinase versus Alteplase for intraventricular hemorrhage fibrinolysis [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 158-165. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.001.
- [25] 时敬国, 朱战鹏, 曲丽梅, 等.尿激酶对中枢神经系统影响的研究进展[J].中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 381-383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.02.065.
- [26] 曹德茂, 彭爱军, 武永康, 等.微创穿刺联合术中尿激酶腔内注射治疗慢性硬膜下血肿的临床研究[J].中国医师杂志, 2019, 21(3): 428-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.03.028.
- [27] 张沂今, 魏夏琰, 陆嘉琦, 等.Lasso回归: 从解释到预测[J].心理科学进展, 2020, 28(10): 1777-1788, 后插1-后插3.
(收稿日期: 2023-02-22; 修回日期: 2023-05-09)
(本文编辑: 陈素芳)