

急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后早期神经功能改善的预测模型

谢笃杰¹, 龙攀遥¹, 胡舜通¹, 黄娟¹, 袁毅¹, 朱安定²

(1. 中南大学湘雅三医院神经内科, 长沙 410013; 2. 中南大学湘雅三医院护理部, 长沙 410013)

[摘要] 目的: 早期神经功能改善(early neurological improvement, ENI)对接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者预后意义重大。本研究旨在开发并验证基于机器学习的ENI风险预测模型, 以期早期、准确评估AIS患者接受静脉溶栓治疗后出现ENI的概率, 为临床决策提供参考。**方法:** 收集305例接受静脉溶栓治疗的AIS患者的临床资料并进行回顾性分析。比较逻辑回归、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归、支持向量机(support vector machine, SVM)、极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)和随机森林5种机器学习算法的性能以筛选最优模型。采用性能最优算法从候选变量中筛选与ENI相关的关键预测因子, 并据此构建可视化列线图预测模型。通过受试者操作特征曲线、校准曲线、Hosmer-Lemeshow检验和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的预测准确性和临床实用性。**结果:** 在5种算法中, LASSO回归模型表现出最佳的综合性能, 测试集曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.843(95% CI 0.760~0.926)。该模型筛选出性别、入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、入院至溶栓时间、白细胞计数、淋巴细胞计数、D-二聚体水平、体重指数、血栓部位及发病至治疗时间共9个ENI的关键预测因子。基于上述因子构建的列线图校准度良好(Hosmer-Lemeshow检验 $P>0.05$)。DCA结果表明, 在较宽的阈值概率范围内, 该列线图模型具有显著的临床净获益。**结论:** 基于LASSO回归构建的列线图模型对AIS患者溶栓后ENI具有较好的预测效能, 可为临床个体化治疗提供辅助参考。

[关键词] 急性缺血性卒中; 早期神经功能改善; 机器学习; LASSO回归; 列线图

A prediction model for early neurological improvement after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

XIE Dujie¹, LONG Panyao¹, HU Shuntong¹, HUANG Juan¹, YUAN Yi¹, ZHU Anding²

(1. Department of Neurology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013;

2. Department of Nursing, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

收稿日期(Date of reception): 2025-11-07

第一作者(First author): 谢笃杰, Email: 602264@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-1800-3536

通信作者(Corresponding author): 朱安定, 副主任护师, Email: 420638680@qq.com, ORCID: 0009-0005-6497-4503

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2023JJ30861)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province, China (2023JJ30861).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

ABSTRACT

Objective: Early neurological improvement (ENI) is an important prognostic indicator in patients with acute ischemic stroke (AIS) receiving intravenous thrombolytic therapy. This study aims to develop and validate a machine learning-based prediction model for ENI, enabling early and accurate estimation of the probability of ENI after intravenous thrombolysis in AIS patients and providing support for clinical decision-making.

Methods: Clinical data from 305 AIS patients who underwent intravenous thrombolytic therapy were retrospectively collected and analyzed. The performance of 5 machine learning algorithms, including Logistic regression, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression, support vector machine (SVM), extreme gradient boosting (XGBoost), and random forest, was compared to identify the optimal predictive model. The best-performing algorithm was then used to select key predictors associated with ENI from candidate variables and to construct a visualized nomogram prediction model. Model performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curves, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and decision curve analysis (DCA) to assess predictive accuracy and clinical utility.

Results: Among the 5 algorithms, the LASSO regression model demonstrated the best overall performance, with an area under the curve (AUC) of 0.843 (95% *CI* 0.760 to 0.926) in the testing set. The model identified nine key predictors of ENI: sex, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, admission-to-thrombolysis time, white blood cell count, lymphocyte count, D-dimer level, body mass index (BMI), thrombus location, and onset-to-treatment time. The nomogram constructed based on these predictors showed good calibration (Hosmer-Lemeshow test, $P>0.05$). DCA demonstrated that the nomogram provided significant net clinical benefit across a wide range of threshold probabilities.

Conclusion: The nomogram model based on LASSO regression exhibited good predictive performance for ENI following intravenous thrombolysis in patients with AIS. It may serve as a useful tool for individualized clinical decision-making.

KEY WORDS

acute ischemic stroke; early neurological improvement; machine learning; LASSO regression; nomogram

缺血性脑卒中是指由各种原因引起的脑部血液供应障碍, 导致局部脑组织发生缺血、缺氧性坏死或软化, 并伴随相应神经功能缺损的临床综合征。据统计, 2020年中国约有1 780万成年人罹患脑卒中, 其发病率和致残率居高不下^[1]。重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓治疗的应用显著改善了急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的治疗效果, 已成为急性期血管再通的标准治疗方案^[2]。然而, 临床实践中发现, 即使在推荐的时间窗内接受标准化溶栓治疗, 仍有相当比例的患者未能获得理想的治疗效果^[3]。

溶栓后早期神经功能改善作为评估溶栓治疗有

效性的重要指标, 通常定义为溶栓后24 h内美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale of the United States, NIHSS) 评分较基线改善 ≥ 4 或完全恢复。这一指标不仅反映了血管再通的即时效果, 更与患者的长期功能预后密切相关^[4]。研究^[4-7]表明, 溶栓后早期神经功能改善受多种因素影响, 包括血栓组成成分、血管解剖特征、侧支循环状态以及患者的个体生物学特征。

目前, 临床医师主要依据患者的基线特征、影像学表现和实验室检查结果来评估溶栓治疗的适应证, 但缺乏准确预测溶栓后早期神经功能改善的有效工具。虽然多模态影像技术在评估血管状态和预测治疗效果方面显示出良好的应用前景^[8], 但其复杂

的技术要求和昂贵的设备成本限制了其在基层医疗机构的推广应用。因此,迫切需要开发基于常规临床资料的简便、准确的预测模型,以指导临床决策的制订。

机器学习技术凭借其强大的数据处理能力和模式识别优势,在医学预测建模领域展现出巨大潜力^[9]。与传统统计方法相比,机器学习算法能够处理高维复杂数据,识别变量间的非线性关系,并在大样本数据中发现潜在的预测模式^[10]。近年来,已有研究^[11]尝试将机器学习技术应用于脑卒中预后预测等临床问题,取得了令人鼓舞的结果。然而,现有关于溶栓后早期神经功能改善预测的研究相对有限,且多数研究样本量较小、预测变量选择不够全面,模型的临床适用性有待进一步验证。此外,如何在保证预测准确性的前提下,构建适用于不同医疗资源条件的简化预测模型,仍是亟待解决的重要问题。

基于上述背景,本研究旨在构建基于机器学习技术的溶栓治疗后早期神经功能改善的预测模型,通过整合患者的人口学特征、临床表现和实验室指标等多维度信息,为临床医师提供准确、便捷的预测工具。该模型的建立有助于优化患者筛选策略,提高溶栓治疗的精准性,并为后续桥接治疗的时机选择提供科学依据,最终改善AIS患者的临床预后。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得中南大学湘雅三医院伦理委员会批准(审批号:快25989)。

1.2 对象

本研究为回顾性队列研究,纳入2020年1月至2025年1月中南大学湘雅三医院卒中中心收治的接受静脉溶栓治疗的AIS患者305人。采用基于二分类结局事件的样本量计算方法进行样本量估算。假设AIS患者静脉溶栓后早期神经功能改善的发生率为47%。采用样本量计算公式 $n = \frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 \times P \times (1 - P)}{d^2}$,其中 $\alpha=0.05$, $Z_{\frac{\alpha}{2}}=1.96$,允许误差 $d=0.10$,计算得出所需最小样本量为96例。此外,本研究严格按照临床预测模型构建的方法学要求对样本量进行评估。依据预测模型构建中广泛遵循的EPV(events per variable)原则,为保证多因素模型的稳定性并防止过拟合,纳入模型的每个自变量通常需要至少10个结局事件。本研究实际纳入305例AIS患者,满足了统计学最低样本量要求。

1.3 纳入与排除标准

为确保研究人群的同质性,制订了严格的纳入标准:1)确诊为AIS;2)年龄 ≥ 18 岁;3)在症状出现或最后已知正常时间4.5 h内接受rt-PA静脉溶栓治疗;4)接受单纯静脉溶栓治疗,未行后续血管内治疗;5)基线临床资料、实验室指标和神经功能评估数据完整;6)已签署溶栓治疗和研究参与知情同意书;7)具备完整的溶栓后24 h神经功能评估资料。

排除标准:1)其他卒中病因,包括出血性脑血管病(如:脑出血、蛛网膜下腔出血)、混合性脑梗死出血性转化达PH-2级(欧洲急性卒中协作研究分型)及以上、脑静脉血栓形成;2)合并神经系统疾病,如活动性中枢神经系统感染(脑炎、脑膜炎、脑脓肿)、原发性或转移性脑肿瘤、近3个月内外伤性脑损伤、脱髓鞘疾病(如多发性硬化、视神经脊髓炎)、影响基线功能状态的神经退行性疾病;3)合并严重全身性疾病,如近2周内需住院治疗的活动性全身感染、血液系统恶性肿瘤或凝血功能障碍、需要透析的终末期肾病、严重肝功能不全(Child-Pugh C级)、正在治疗的活动性恶性肿瘤或预期生存期 < 6 个月等;4)神经精神因素,如既往有严重认知功能障碍或痴呆、卒中后谵妄或意识状态改变导致无法进行可靠的神经功能评估、存在影响临床评估配合度的精神疾病;5)神经影像学检查不完整。研究流程图见图1。

1.4 数据收集与质量控制

所有数据均由经过培训的研究人员收集,并实施系统性质量保证程序。通过双重数据录入和与病历交叉验证确保数据准确性。临床变量包括基线人口学和临床特征:1)人口学参数,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI);2)血管危险因素,包括高血压、糖尿病、吸烟状态、心房颤动;3)卒中特征与治疗信息,包括发病至治疗时间、入院至溶栓时间、入院收缩压和舒张压、入院NIHSS评分、闭塞血管部位。此外,本研究还收集了溶栓前实验室检查结果,包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数和血小板计数,纤维蛋白原、D-二聚体、血糖、血清肌酐、血尿素氮、总胆固醇和C反应蛋白水平。缺失率超过20%的变量从最终分析中排除,缺失率 $< 5\%$ 的变量,连续变量使用中位数插补,分类变量使用众数插补。缺失率在5%~20%之间的变量,采用多变量链式方程进行多重插补。经过上述严格的缺失值质控与处理后,最终保留的基线人口学信息、临床特征及实验室检查指标共24个,均作为候选预测因子纳入后续模型构建,未进行任何主观的选择性排除。

1.5 结局定义与评估

本研究以溶栓后早期神经功能改善为主要结局指标, 判定标准为: $[(\text{基线 NIHSS 评分}-24 \text{ h NIHSS 评分})/\text{基线 NIHSS 评分} \times 100\%]>30\%^{[11]}$ 。所有神经功

能评估均由经过认证的神经科医师采用标准化方案进行。NIHSS 评估在入院时和溶栓后 24 h 进行, 尽可能由同一评估者完成, 以减少测量偏倚。

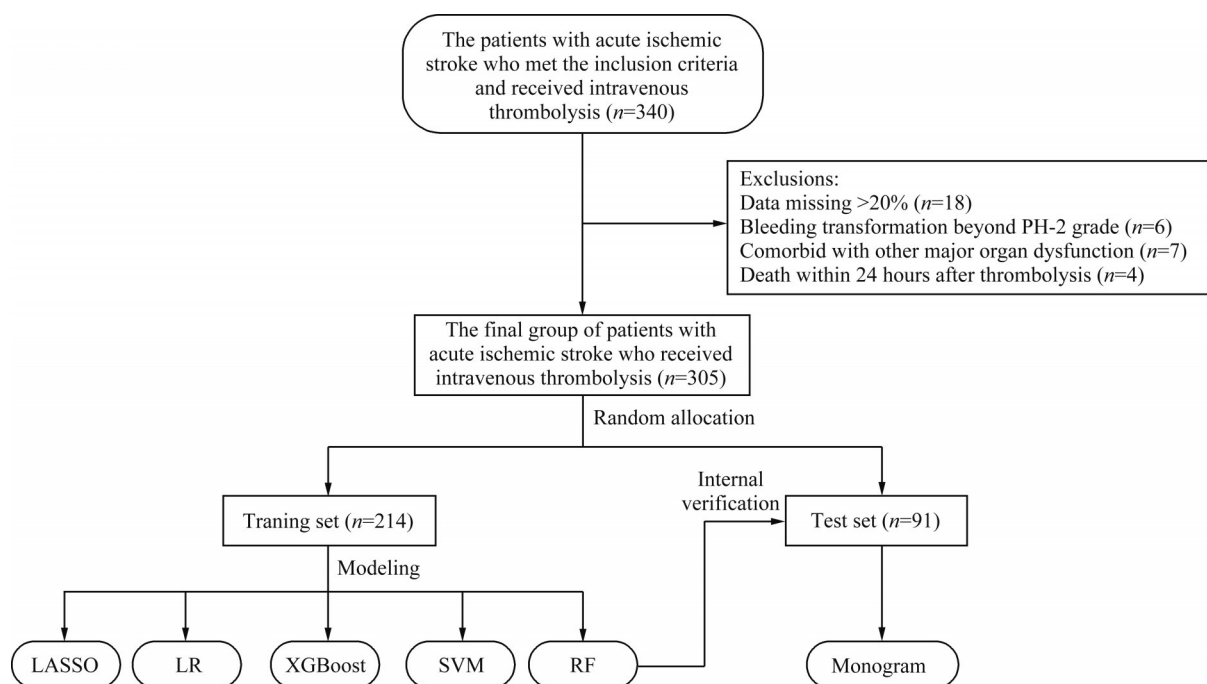


图1 研究人群纳入排除流程图

Figure 1 Flow chart of inclusion and exclusion of the study population

LR: Logistic regression; LASSO: Least absolute shrinkage and selection operator; SVM: Support vector machine; XGBoost: Extreme gradient boosting; RF: Random forest.

1.6 统计学处理

统计分析使用R软件(4.1.1版本)完成。不符合正态分布的连续变量采用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 非参数检验; 分类变量以频数(率)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, 将数据按7:3的比例随机分为训练集和测试集。使用训练集确定模型的最佳参数, 并通过测试集评估其性能。本研究共采用5种广泛应用的机器学习算法: 逻辑回归(logistic regression, LR)、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归、极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)、支持向量机(support vector machine, SVM)和随机森林(random forest, RF)。针对这5个模型, 分别绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 并基于曲线下面积(area under the curve, AUC)、特异度、敏感度、准

确度、阳性预测值、阴性预测值、精确度、召回率和F1值综合评估模型性能。采用性能最优算法从候选变量中筛选关键预测因子, 并构建可视化列线图预测模型。最后, 在测试集上采用ROC曲线、校准曲线和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估该模型的区分度、校准度和临床适用性。

2 结果

2.1 人群基线资料

本研究共纳入305例患者(训练集214例, 测试集91例)。2组患者在年龄、性别、BMI、血管危险因素、卒中特征与治疗信息及各项实验室检查指标等基线资料的比较中, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$, 表1)。这表明训练集与测试集的数据分布具有良好的 consistency。

2.2 机器学习模型性能比较

5种机器学习模型在训练集和测试集中的详细预测性能见表2与图2。结果显示, LASSO回归模型在测试集中展现出最优的综合预测效能与泛化能力(测试集 AUC=0.843), 且其敏感度最高(0.879)。相比之

下, LR(测试集 AUC=0.796)与 RF(测试集 AUC=0.807)表现尚可; SVM、XGBoost表现出一定程度的性能下降。本研究最终选择LASSO回归作为核心预测模型。

表1 训练组与测试组的基线资料

Table 1 Baseline data of training and test groups

Variables	Training set (n=214)	Test set (n=91)	Z/χ^2	P
Age/Years	62.50(55.41, 72.37)	59.31(53.69, 69.70)	1.041	0.299
Male/[No.(%)]	142(66.4)	65(71.4)	0.540	0.463
BMI/(kg·m ⁻²)	24.13(22.54, 26.36)	24.78(22.58, 27.99)	1.282	0.201
Hypertension/[No.(%)]	168(78.5)	70(76.9)	0.020	0.878
Diabetes mellitus/[No.(%)]	63(29.4)	27(29.7)	0.000	1.000
Atrial fibrillation/[No.(%)]	17(7.9)	8(8.8)	0.000	0.985
Smoking/[No.(%)]	122(57.0)	51(56.0)	0.001	0.977
Admission NIHSS score	5.64(4.62, 7.61)	5.37(4.63, 7.10)	0.494	0.628
Door-to-needle time/h	0.39(0.29, 0.61)	0.37(0.27, 0.49)	1.170	0.243
Onset-to-needle time/min	108.06(85.49, 148.65)	111.48(87.86, 171.88)	-0.521	0.604
Admission systolic blood pressure/mmHg	141.32(128.00, 163.00)	141.93(131.00, 165.00)	-0.639	0.522
Admission diastolic blood pressure/mmHg	84.24(75.93, 97.45)	87.62(76.66, 103.21)	-0.970	0.334
Serum creatinine/(μmol·L ⁻¹)	65.42(60.25, 75.63)	64.56(60.30, 73.62)	0.752	0.452
Blood urea nitrogen/(mmol·L ⁻¹)	6.25(5.68, 7.28)	6.27(5.70, 7.51)	-0.154	0.881
C-reactive protein/(mg·L ⁻¹)	6.53(4.53, 9.79)	6.65(4.57, 8.86)	0.622	0.538
Total cholesterol/(mmol·L ⁻¹)	3.66(3.23, 4.34)	3.91(3.29, 4.51)	-1.380	0.168
Fasting blood glucose/(mmol·L ⁻¹)	7.28(6.48, 8.04)	7.05(6.47, 8.27)	-0.072	0.949
D-dimer/(mg·L ⁻¹)	0.43(0.29, 0.86)	0.40(0.31, 0.72)	0.373	0.714
Fibrinogen/(g·L ⁻¹)	3.33(2.51, 4.29)	3.07(2.41, 4.08)	1.621	0.104
White blood cell count/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	7.16(6.25, 9.05)	7.07(6.37, 8.76)	-0.554	0.581
Lymphocyte count/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.13(1.05, 1.42)	1.14(1.04, 1.46)	-0.072	0.944
Monocyte count/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	0.35(0.32, 0.42)	0.36(0.33, 0.42)	-0.805	0.426
Neutrophil count/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	5.64(5.10, 6.75)	5.57(5.07, 7.10)	-0.333	0.745
Platelet count/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	224.92(171.86, 308.30)	207.10(163.00, 289.90)	1.082	0.281
Clot location/[No.(%)]			3.389	0.184
Internal carotid artery	61(28.5)	33(36.3)		
Middle cerebral artery	88(41.1)	39(42.9)		
Other	65(30.4)	19(20.9)		

1 mmHg=0.133 kPa. Continuous variables are expressed as median (25th percentile, 75th percentile), and between-group comparisons were performed using the Mann-Whitney *U* test (corresponding to *Z* values). Categorical variables are expressed as frequencies (percentages), and between-group comparisons were performed using the χ^2 test (corresponding to χ^2 values). BMI: Body mass index; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

表2 5种机器学习模型的性能指标对比

Table 2 Comparison of performance indicators among 5 machine learning models

Model	Dataset	AUC (95% CI)	Sen	Spe	PPV	NPV	Acc	Pre	Rec	F1
LR	Training	0.845(0.789 to 0.901)	0.779	0.803	0.690	0.866	0.794	0.690	0.779	0.732
	Test	0.796(0.693 to 0.899)	0.667	0.845	0.710	0.817	0.780	0.710	0.667	0.688
LASSO	Training	0.818(0.761 to 0.874)	0.701	0.788	0.651	0.824	0.757	0.651	0.701	0.675
	Test	0.843(0.76 to 0.926)	0.879	0.690	0.617	0.909	0.758	0.617	0.879	0.725
SVM	Training	0.935(0.892 to 0.977)	0.104	0.095	0.061	0.159	0.098	0.061	0.104	0.077
	Test	0.780(0.674 to 0.885)	0.333	0.172	0.186	0.312	0.231	0.186	0.333	0.239
XGBoost	Training	0.873(0.827 to 0.919)	0.909	0.664	0.603	0.929	0.752	0.603	0.909	0.725
	Test	0.778(0.681 to 0.877)	0.788	0.690	0.591	0.851	0.725	0.591	0.788	0.675
RF	Training	0.936(0.907 to 0.966)	0.883	0.810	0.723	0.925	0.836	0.723	0.883	0.795
	Test	0.807(0.715 to 0.899)	0.727	0.793	0.667	0.836	0.769	0.667	0.727	0.696

LR: Logistic regression; LASSO: Least absolute shrinkage and selection operator; SVM: Support vector machine; XGBoost: Extreme gradient boosting; RF: Random forest; AUC: Area under the curve; Sen: Sensitivity; Spe: Specificity; PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value; Acc: Accuracy; Pre: Precision; Rec: Recall; F1: F1 score.

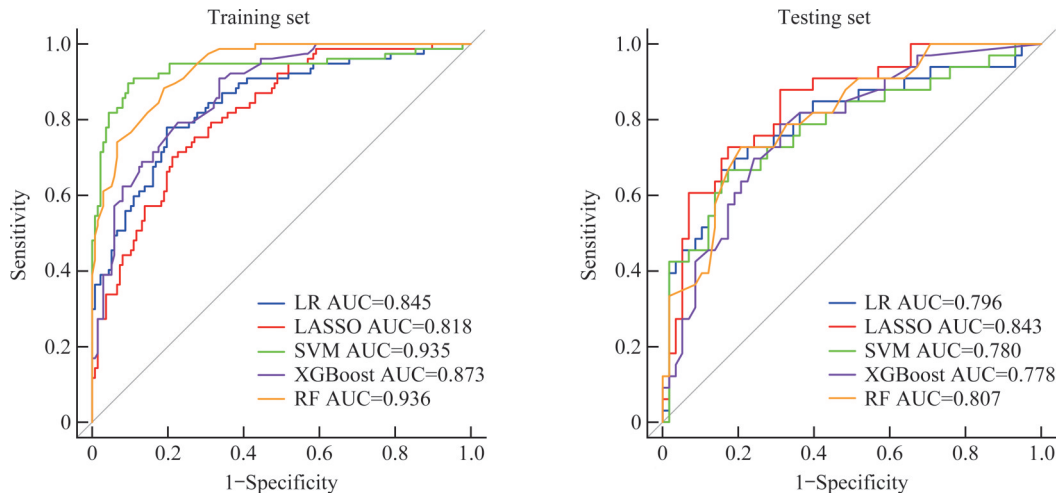


图2 5种机器学习模型的AUC对比图

Figure 2 Comparison of AUCs among 5 machine learning models

AUC: Area under the curve.

2.3 基于LASSO模型的特征选择

采用LASSO回归对初始的24个候选变量进行筛选(图3A),交叉验证结果显示,当惩罚参数取 $\lambda(\min)$ 时,模型的二项式偏差达到最低(图3B),筛选出9个非零系数的关键预测因子:性别(男)、BMI、入院NIHSS评分、入院至溶栓时间、发病至治疗时间、白细胞计数、淋巴细胞计数、D-二聚体以及血栓部位(其他)。相比之下, $\lambda(1SE)$ 对应的模型仅包含6个变量,虽然更加简约,但其二项式偏差高于 $\lambda(\min)$,且未纳入入院NIHSS评分、入院至溶栓时间和发病

至治疗时间等具有重要临床意义的变量。因此,综合模型预测性能和临床解释性,本研究最终选择 $\lambda(\min)$ 下筛选出的9个变量用于后续模型构建。

2.4 LASSO构建用于临床预测的列线图模型

基于LASSO筛选出的9个关键预测因子,本研究构建了用于预测AIS患者早期神经功能改善概率的列线图模型(图4)。列线图直观显示,在所有预测因子中,入院NIHSS评分和ONT对应的分值范围最广,是该预测模型中权重最高、对结局影响最大的2个预测因子。

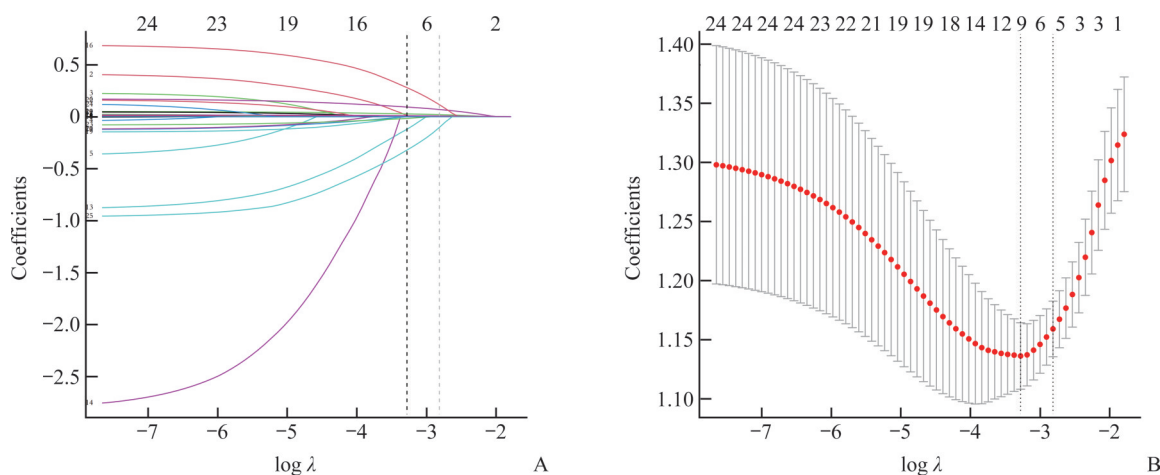


图3 基于LASSO模型的特征选择

Figure 3 Feature selection based on the LASSO model

A: Determination of the optimal penalization coefficient λ in the LASSO model. B: Selection of the tuning parameter in the LASSO model via 10-fold cross-validation.

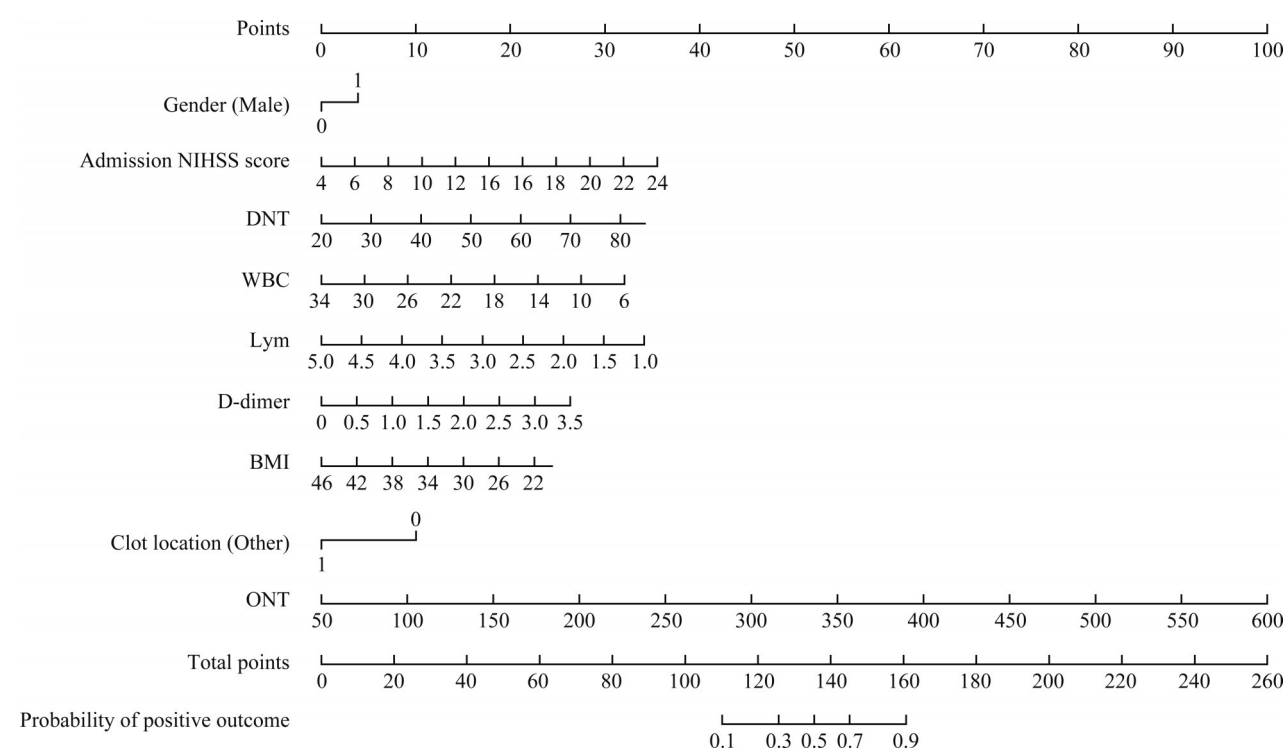


图4 预测早期神经功能改善概率的列线图

Figure 4 Nomogram for predicting the probability of early neurological improvement

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; DNT: Door-to-needle time; WBC: White blood cell count; Lym: Lymphocyte count; BMI: Body mass index; ONT: Onset-to-treatment time.

2.5 LASSO列线图的性能验证

DCA结果显示, 无论在训练集(图5A)还是测试集(图5B)中, 该LASSO列线图模型均可在较宽的临床适用阈值概率范围内提供显著的临床净获益, 明显优于“全治疗”或“不治疗”的极端策略。此外,

校准曲线(图5C、5D)显示, 模型预测概率与实际观测发生率之间高度契合, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果进一步证实该模型具有良好的校准度(训练集与测试集均 $P>0.05$)。

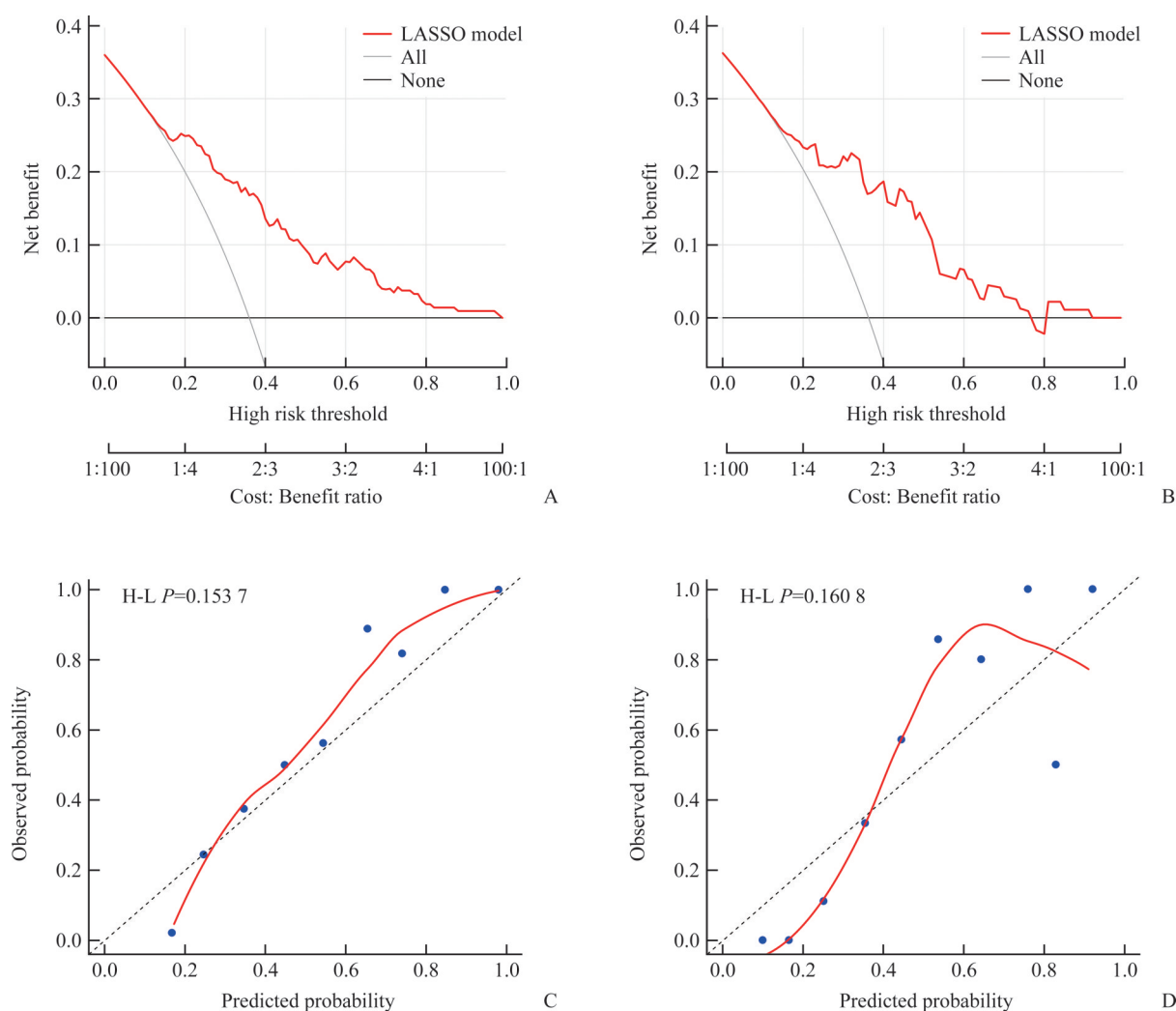


图5 预测早期神经功能改善的LASSO列线图模型性能验证

Figure 5 Performance validation of the LASSO nomogram model for predicting early neurological improvement

A: Decision curve analysis curve of the training group. B: Decision curve analysis curve of the testing group. C: Calibration curve of the training group. D: Calibration curve of the testing group.

3 讨论

本研究成功开发并验证了一个基于机器学习算法的临床预测模型,旨在早期识别接受静脉溶栓治疗的AIS患者发生早期神经功能改善的可能性。本研究比较了5种主流的机器学习算法,最终通过LASSO回归筛选出9个关键预测因子,并将其整合为一个直观、易用的列线图。该模型在内部验证中表现出较好的预测性能和临床实用性,有望为临床医师的个体化诊疗决策提供有力支持。

目前临床上评估AIS患者早期神经功能改善的标准尚不统一。有研究^[12]比较基线NIHSS评分与静脉溶栓治疗后24 h内的评分,用减少或增加 ≥ 4 分来评估患者的早期溶栓疗效。然而,对于入院时NIHSS

评分不同的患者,单纯评分的改变并不能代表相同程度的改善或恶化,使用NIHSS百分比变化能更好地解释患者入院评分的巨大差异。既往研究^[13]表明,溶栓结束时NIHSS评分改善超过30%是一个可靠的预后预测指标。因此,本研究将溶栓治疗后24 h NIHSS评分较入院时下降 $>30\%$ 定义为早期神经功能改善。

本研究纳入了305例接受静脉溶栓的AIS患者。与传统的LR相比,现代机器学习算法在处理高维、复杂的临床数据方面展现出显著优势。在本研究中,LASSO回归和RF的综合表现优于其他模型。特别是LASSO回归,它不仅在测试集中获得了最高的AUC值(0.843)和敏感度(0.879),还通过其内在的正则化机制,实现了特征的自动筛选,构建了一个仅包含9个

变量的简约模型。该建模策略与采用多种机器学习模型进行比较的方法论一致^[1],证实了在复杂的临床预测任务中,进行多模型比较并选择最优算法的重要性。本研究选择LASSO模型构建列线图,正是因为该算法在保证高预测效能的同时,也提供了最佳的模型解释性和临床可操作性。既往研究证明了LASSO模型在AIS诊断^[4]、识别AIS的预后^[15]及预测AIS患者是否会发生溶栓抵抗^[11]方面都具有良好能力。

在LASSO变量筛选过程中, $\lambda(\min)$ 和 $\lambda(1SE)$ 代表了模型预测性能与模型简约性之间的不同取舍。本研究中, $\lambda(\min)$ 对应的模型包含9个非零系数变量,且二项式偏差最低;相比之下, $\lambda(1SE)$ 对应的6变量模型虽然更加简约,但未纳入入院NIHSS评分、DNT和ONT等具有明确临床意义的变量。入院NIHSS评分能够反映患者神经功能缺损严重程度,而DNT和ONT分别反映院内救治效率和治疗时效性,均是AIS静脉溶栓患者评估中的常规且关键的指标。因此,若仅基于模型简约性而排除这些变量,可能会削弱模型对临床实际情境的解释能力。基于交叉验证误差最低及临床可解释性的综合考虑,本研究最终选择 $\lambda(\min)$ 下筛选出的9个变量构建预测模型。

本研究通过LASSO回归识别出的9个预测因子,均具有充分的临床和病理生理学依据。其中,入院时NIHSS评分和发病至治疗时间是模型中权重最高的2个变量,这与卒中领域“时间就是大脑”和“症状严重程度决定预后”的核心共识完全一致。此外,模型还纳入了反映机体炎症与免疫状态的指标(白细胞计数、淋巴细胞计数)及凝血激活状态的指标(D-二聚体)。既往研究^[16]发现,卒中后的全身性炎症反应和凝血功能紊乱是影响神经功能恢复的关键因素,本研究结果进一步强调,这些易于获取的实验室指标对于预测短期神经功能改善同样具有重要价值。一项研究^[17]利用LASSO回归构建了AIS患者的预后模型,发现NIHSS评分、收缩压、淋巴细胞百分比、中性粒细胞与淋巴细胞比率、血小板与中性粒细胞比率及血小板与淋巴细胞比率可以独立预测早期神经功能恶化;通过加入复合炎症指数后,测试集的AUC值从0.635显著提高到0.816,这提示纳入反映机体炎症与免疫状态的复合指标可以进一步提升模型的预测效能,并且提示全身炎症及免疫状态对患者预后具有重要的影响。最后,入院至筛选为核心预测变量进一步凸显了院内流程优化对改善患者预后的关键作用。

本研究通过构建一个列线图,将9个预测因子进

行可视化整合。该列线图使用简单,临床医师只需根据患者的9项指标进行评分和加总,即可快速得到其发生早期神经功能改善的概率。这为临床实践提供了极大的便利,有助于医师在治疗早期与患者及家属进行更精准的预后沟通,并识别可能无法从标准溶栓治疗中获得理想早期获益的“高危”患者,从而考虑更密切的监护或及早启动强化康复治疗。性能验证显示,该模型在训练集和测试集中均具有一定判别能力,Hosmer-Lemeshow检验均未提示显著校准不良。然而,需要注意的是,测试集校准曲线与理想线仍存在一定偏离,尤其是在中高预测概率区间,提示模型在独立测试样本中的概率预测稳定性仍有不足。该现象可能与测试集样本量有限、阳性事件数不足、高预测概率区间样本较少及训练集与测试集之间病例构成或变量分布差异有关。

DCA结果显示,在较宽的临床阈值概率区间内,依据本列线图进行临床决策所带来的净获益,均显著优于“全治疗”或“不治疗”的传统策略,提示该模型可能具有一定临床实用价值。尽管如此,DCA结果仍需结合模型校准表现综合解读。特别是在测试集校准曲线存在局部偏离的情况下,模型预测概率不宜被直接视为绝对风险值,而更适合作为早期风险分层和临床决策辅助工具。未来仍需通过更大样本量、多中心及前瞻性外部验证进一步评估该模型的稳定性、校准性能和临床适用性。

本研究也存在一些局限性。首先,作为一项单中心、回顾性研究,其结论需要在更大规模、多中心的外部队列中进行验证,以确认模型的泛化能力。其次,本研究纳入的变量有限,一些新兴的生物标志物或先进的神经影像学信息(如灌注成像、血栓影像学特征等)可能会进一步提升模型的预测性能。第三,虽然本研究基于 $\lambda(\min)$ 筛选变量,并保留了入院NIHSS评分、DNT和ONT等具有重要临床意义的指标,但该模型相较于 $\lambda(1SE)$ 模型变量数更多,仍存在一定的过拟合风险。未来的研究应前瞻性地验证该列线图的临床效用,并探索融合更多新型标志物来优化和完善预测模型。

综上,本研究初步构建并内部验证了一个基于LASSO回归的列线图模型,该模型在预测AIS患者溶栓后发生早期神经功能改善概率方面展现出了较好的临床价值与潜力。

作者贡献声明: 谢笃杰 研究设计,数据分析,论文撰写与修改;龙攀遥、胡舜通、黄娟、袁毅、朱安定 论文设计、指导及修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Feigin V, Stark B, Johnson C, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- [2] Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J/OL]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418[2025-11-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- [3] He L, Zhang M, Xu F, et al. A predictive model for early neurological deterioration after intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1477286. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1477286>.
- [4] Lai Y, Mofatteh M, Baizabal-Carvallo J, et al. Identifying the predictors of ultra early neurological improvement and its role in functional outcome after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1492013. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1492013>.
- [5] Li F, Sui X, Pan X, et al. The predictive value of triglyceride-glucose index on early neurological functional improvement in non-diabetic patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis[J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1626196. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1626196>.
- [6] Wrona P, Wróbel D, Popadynets V, et al. Predictors of good functional outcome in ischaemic stroke patients without delayed neurological improvement after mechanical thrombectomy[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2024, 58(2): 185-192. <https://doi.org/10.5603/pjnns.98219>.
- [7] Liaptsi E, Merkouris E, Polatidou E, et al. Targeting neutrophil extracellular traps for stroke prognosis: a promising path[J]. *Neurol Int*, 2023, 15(4): 1212-1226. <https://doi.org/10.3390/neurolint15040076>.
- [8] Yang H, George Y, Mehta D, et al. Multimodal CT perfusion – based deep learning for predicting stroke lesion outcomes in complete and No recanalization scenarios[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2026, 47(4): 920-928. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a9016>.
- [9] Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2019, 19(1): 64. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>.
- [10] Pfob A, Lu S, Sidey-Gibbons C. Machine learning in medicine: a practical introduction to techniques for data pre-processing, hyperparameter tuning, and model comparison[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2022, 22(1): 282. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01758-8>.
- [11] Wang XR, Luo S, Cui X, et al. Machine learning-based predictive model for the development of thrombolysis resistance in patients with acute ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 296. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03781-2>.
- [12] Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02090-6>.
- [13] Agarwal S, Scher E, Lord A, et al. Redefined measure of early neurological improvement shows treatment benefit of alteplase over placebo[J]. *Stroke*, 2020, 51(4): 1226-1230. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027476>.
- [14] Yang W, Wang F, Pan Y, et al. Comparison of ischemic stroke diagnosis models based on machine learning[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1014346. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1014346>.
- [15] Meng Z, Wang M, Guo S, et al. Development and validation of a LASSO prediction model for better identification of ischemic stroke: a case-control study in China[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 630437. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.630437>.
- [16] Kim MS, Heo MY, Joo HJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of short-term functional outcomes in acute ischemic stroke patients[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(2): 898. <https://doi.org/10.3390/ijerph20020898>.
- [17] Yang H, Lv Z, Wang W, et al. Machine learning models for predicting early neurological deterioration and risk classification of acute ischemic stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29: 10760296231221738. <https://doi.org/10.1177/10760296231221738>.

(责任编辑 吴旭芳)