

无痛胃肠镜中低血压发生的临床预测模型建立与验证

Establishment and validation of the clinical prediction model of the occurrence of hypotension in painless gastroenteroscopy

徐照清 何志宣 杨毅 (通讯作者)

Xu Zhaoqing, He Zhixuan, Yang Yi (corresponding author)

(大理大学临床医学院 云南大理 671000)

(Clinical Medical College of Dali University, Dali, Yunnan Province 671000)

摘要:目的 研究基于临床资料建立并验证无痛胃肠镜中低血压发生的预测模型。方法 纳入行无痛胃镜或肠镜的 240 例患者。根据在无痛胃镜或肠镜检查中是否发生低血压,将患者分为发生组和非发生组;分析比较与无痛胃镜或肠镜中低血压发生的可能相关的 15 项因素。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归来降低数据维度和筛选预测因子,纳入多因素 Logistic 回归建立预测模型并制作列线图。受试者工作特征曲线(ROC)和校准曲线用于验证模型的区分度和拟合优度。决策曲线分析评价预测模型的临床适用性。结果 LASSO 回归筛选出 5 个预测因子(年龄、ASA 分级、高血压病、贫血、镇静药物),纳入 Logistic 回归并形成列线图。经过验证,模型的 ROC 曲线下面积为 0.97;校准曲线显示预测概率与实际概率有很好的-致性;决策曲线分析则显示模型在一定范围内的临床适用性。结论 本研究建立的无痛胃肠镜中低血压发生的预测模型具有良好的区分度、拟合优度和临床适用性,有利于临床个体化的麻醉方案优化。

Abstract: Objective To establish and verify the prediction model of hypotension based on clinical data. Methods Two hundred and forty patients with painless gastroscopy or colonoscopy were included. Patients were divided into occurrence and non-occurrence groups based on the occurrence of hypotension during painless gastroscopy or colonoscopy; analyze and compare 15 factors possibly related to the occurrence of hypotension during painless gastroscopy or colonoscopy. Minimum absolute contraction and selection operator (LASSO) regression was used to reduce the data dimension and screen the predictors, and multivariate Logistic regression was included to establish a prediction model and make nomograms. The receiver operating characteristic curve (ROC) and calibration curves were used to verify the model discrimination and goodness of fit. Decision curve analysis evaluates the clinical applicability of the prediction model. Results Five predictors (age, ASA grade, hypertension, anemia, sedative drugs) were included in Logistic regression and formed a nomogram. After verification, the area under the ROC curve of the model is 0.97; the calibration curve shows the good agreement between the predicted probability and the actual probability; and the decision curve analysis shows the clinical applicability of the model within a certain range. Conclusion The prediction model for the occurrence of hypotension in painless colonoscopy established in this study has good differentiation, goodness of fit and clinical applicability, which is beneficial to the optimization of individualized anesthesia regimen.

关键词: 无痛胃肠镜; 低血压; 预测模型; 危险因素

Key words: painless gastroenteroscopy; hypotension; predictive model; risk factors

相对于普通胃肠镜检查而言,无痛胃肠镜技术很大程度上提高了人们在检查时的舒适感与体验度,降低了检查过程中的焦虑情绪^[1]。但无痛胃肠镜在检查过程中很容易因为病人的生理因素、人为操作、环境、仪器设备或药品管理不当等原因而产生诸多的不良事件,甚至诱发严重的不良反应,影响病人满意度。在行无痛胃镜检查中低血压时常发生,已有众多的研究对无痛胃肠镜中发生低血压的影响因素进行了报道。麻醉诱导后的低血压已被确定为不良结局的主要相关因素,并成为目前研究和干预的目标。有学者指出,短时间(>5min)收缩压较基线下降 41–50mmHg 与心肌梗死几率增加三倍相关^[2]。收缩压<90mmHg 持续 5 分钟被认为是相关心肌和肾损伤的阈值^[3]。MAP 低于 80mmHg 10 分钟或更长时间与死亡率增加相关,暴露时间越长,压力越低,风险越高。建立性能良好的预测模型对临床工作有切实的意义,有助于对无痛胃肠镜检查中可能发生低血压的高风险患者的识别和针对性地预防。本研究通过研究收集 2023 年 3 月–2023 年 5 月大理大学附属医院胃镜中心行无痛胃镜与肠镜患者的临床资料,建立及验证一种基于预测因子的无痛胃肠镜检查中发生低血压的预测模型,为可能发生低血压的高风险患者制定个体化麻醉方案,并为临床提供便捷有效的预测工具。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究共纳入 240 例行无痛胃镜与肠镜患者。其中男 111 例,女 129 例,年龄 19–75 岁;既往有高血压病史者 41 例,糖尿病史

33 例,贫血患者 29 例;均经消化内镜医师确认具有胃肠镜检查指征。低血压定义为测量的最低收缩压低于 90mmHg 或平均动脉压低于 65mmHg 或术中收缩压低于基线水平的 20%以上。根据无痛胃肠镜检查时是否出现低血压,将患者分为发生低血压组与未发生低血压组。

1.2 方法

将 240 名患者随机分为丙泊酚诱导组(68 人)、瑞马唑仑诱导组(74 人)、环泊酚诱导组(52 人)及依托咪酯诱导组(46 人)。所有患者入检查室后开始给予鼻导管吸氧(2L/min),并行心电图、脉氧饱和度及无创上臂血压监测。开放上肢外周静脉通道,给予复方氯化钠注射液静滴,50 滴/分。所有患者均采用一种镇静剂复合芬太尼进行麻醉镇静。其中,丙泊酚组使用丙泊酚复合芬太尼(0.05mg)进行诱导,丙泊酚诱导剂量为 1.5–2.0mg/kg;瑞马唑仑组使用瑞马唑仑复合芬太尼(0.05mg)进行诱导,瑞马唑仑诱导剂量为 0.3–0.4mg/kg;环泊酚组使用环泊酚复合芬太尼(0.05mg)进行诱导,环泊酚诱导剂量为 0.3–0.4mg/kg;依托咪酯组使用依托咪酯复合芬太尼(0.05mg)进行诱导,依托咪酯诱导剂量为 0.2mg/kg;给药 30–60s 后观察患者反应并判断是否给予补充剂量。术中根据患者的疼痛反应继续追加镇静剂,疼痛反应包括呻吟、痛苦表情和体动等。术中严密监测患者生命体征,根据呼吸、循环系统的反应分别给予对症处理,包括阿托品注射提高心率,麻黄碱升高血压,开放气道处理舌后坠,面罩辅助通气纠正呼吸抑制等。检查或操作

结束后，转移患者至术后恢复室，继续监测心电图、脉氧饱和度、无创血压，并给予鼻导管吸氧(2L/min)，Alderete 评分 > 9 分者(表)准予出室。

1.3 数据的记录

数据的记录包括麻醉诱导前患者的心率、收缩压、舒张压、平均动脉压、SpO₂及检查过程中患者的心率、收缩压、舒张压、平均动脉压、SpO₂，并统计患者出现低血压发生情况。

1.4 入选标准

(1) 年龄>18 周岁；(2) ASA 麻醉风险分级 I-II 级；(3) 经消化内镜医师确认具有胃肠镜检查指征的择期患者；(4) 同意签署麻醉风险知情同意书的患者。

1.5 排除标准

(1) 同时行无痛胃肠镜检查的患者；(2) 患有严重的心血管疾病；(3) ASA 麻醉风险 III 级或以上；(4) 睡眠呼吸暂停综合征；(5) 困难气道患者；(6) 明显胃排空障碍；(7) 急性消化道出血；(8) 神经精神功能障碍；(9) 术前存在血压偏低的患者；(10) 妊娠；(11) 对蛋黄或大豆油过敏的患者(可能存在丙泊酚过敏)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 R 软件 3.5.1 版本 (glmnet 和 rms 数据包) 分析数据及作图。计量资料首行正态性检验，服从正态分布的用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间均数比较采用 t 检验；不服从正态分布的则用中位数 (四分位间距) [M (QR)] 表示，组间比较采用非参数检验。计数资料以百分比或率描述，组间比较采用 χ^2 检验。预测因子的筛选采用最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归，最后进行多变量 Logistic 回归分析，建立预测模型并制作列线图 (nomogram)。通过受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 和校准曲线实现 (bootstrap 100 次抽样) 评估预测模型的区分度和拟合优度，决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 评估预测模型的临床价值。以 P < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 发生低血压组与未发生低血压组患者的相关临床因素比较

本组患者行无痛胃肠镜检查中，有 96 例患者发生低血压 (发生组)；144 例患者未发生低血压 (未复发组)。发生组与未发生组患者的年龄、ASA 分级、高血压病、贫血、镇静药物的类别比较，差异均有统计学意义 (P < 0.05)；而性别、BMI、术前收缩压、舒张压、心率、心脏疾病、糖尿病、吸烟、饮酒、胃肠镜操作类型、操作时长差异均无统计学意义 (均 P > 0.05)。见表 1。

表 1 发生组与未发生组患者的相关临床因素比较 (例, %)

临床资料	发生组	未发生组	P
年龄 (岁)	60 (55-66.75)	47 (40.25-51.75)	<0.050
BMI	22.218 ± 3.0384	22.828 ± 3.3239	0.151
性别			0.526
女	54 (56.2%)	75 (52.1%)	
男	42 (43.8%)	69 (47.9%)	
ASA 分级			<0.050
I 级	46 (47.9%)	144 (100%)	
II 级	50 (52.1%)	0 (0%)	
术前收缩压 (mmHg)	132 (117.5-141.5)	130 (121-138)	0.828

术前舒张压 (mmHg)	75.5 (65-82)	72 (68-82.75)	0.462
术前心率(次/分)	76 (70-83)	76 (69-83)	0.621
糖尿病			0.224
无	86(89.6%)	121 (84%)	
有	10 (10.4%)	23 (16%)	
高血压			<0.050
无	43 (44.8%)	135 (93.7%)	
有	53 (55.2%)	9 (6.3%)	
贫血			<0.050
无	72(75%)	139 (96.5%)	
有	24 (25%)	5 (3.5%)	
吸烟			0.135
无	62 (64.6%)	79 (54.9%)	
有	34 (35.4%)	65 (45.1%)	
饮酒			0.641
无	70 (72.9%)	101 (70.1%)	
有	26 (27.1%)	43 (29.9%)	
镇静药物			<0.050
丙泊酚	41 (42.7)	27 (18.8%)	
瑞马唑仑	27 (28.1%)	47 (32.6%)	
环泊酚	24 (25%)	28 (19.4%)	
依托咪酯	4 (4.2%)	42 (29.2%)	
操作类型			0.712
胃镜	47 (49%)	74 (51.4%)	
肠镜	49 (51%)	70 (48.6%)	
操作时长 (min)	6.55 ± 3.418	5.83 ± 2.866	0.081

表 2 无痛胃肠镜检查中发生的低血压影响因素的 logistic 分析

影响因素	P	OR 值 (95% CI)
年龄	<0.001	1.21 (1.13-1.31)
ASA 分级	0.988	1.09x10 ⁸ (3.72x10 ⁻¹⁵ -1.46x10 ⁸)
高血压	0.001	7.70 (2.34-2.90)
贫血	0.026	9.20 (1.51-68.47)
镇静药物	<0.001	0.042 (0.005-0.222)

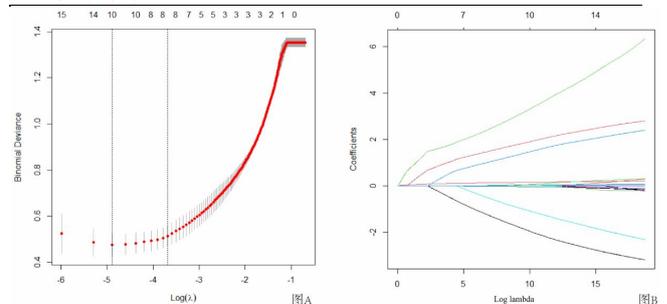


图 A: 利用 10 倍交叉验证和最小化标准识别 LASSO 回归模型中的最优惩罚系数 lambda (λ)，左垂直线表示最小误差 (lambda.min)，右垂直线表示在最小值的 1 个标准误差 (lambda.1SE)；图 B: 变量系数惩罚图，随着惩罚系数 Lambda 增大，越来越多变量的系数被压缩，最后系数被压缩为 0，最终选出 8 个非零系数的变量，从而实现变量的降维和筛选

图 1 使用 LASSO 回归进行变量选择

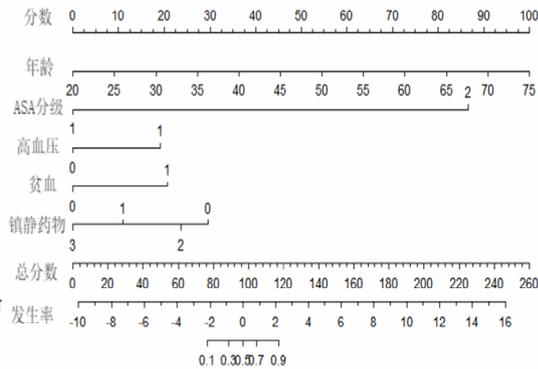


图2 基于5个预测因子建立的无痛胃肠镜中发生低血压的列线图

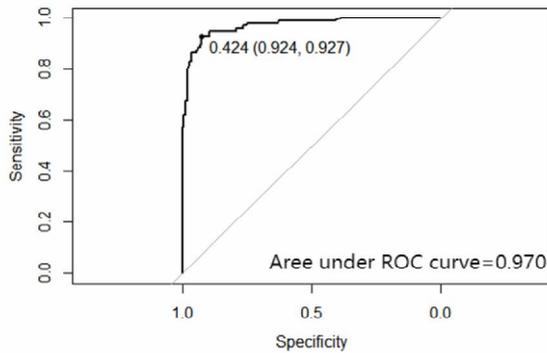


图3 列线图模型的ROC曲线及AUC

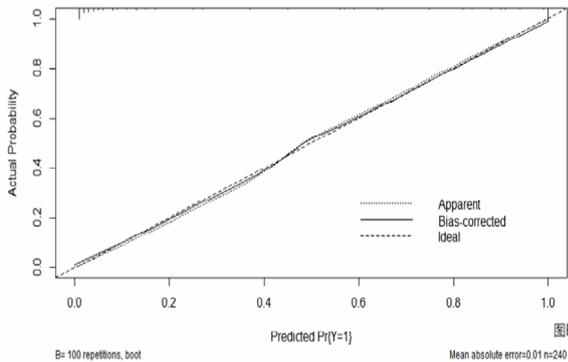


图4 列线图模型的校准曲线

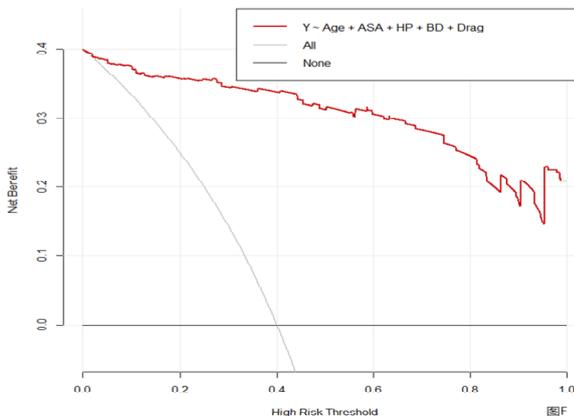


图5 列线图预测低血压发生的决策曲线分析

2.2 预测因子的筛选与模型的建立

本研究首先从单因素分析中选出5个有意义 ($P < 0.05$) 的因子 (表1), 再通过 LASSO 回归进行变量的降维与筛选, 使用一倍标准误 (λ_{1SE}) 从15个相关临床因素中筛选出8个因子 (图1中的图A、图B), 经过双方取交集, 最终筛选出最具潜力的5个预测因子 (年龄、ASA 分级、高血压、贫血、镇静药物) (图1中的图A、图B), 将上述5个预测因子纳入多因素 Logistic 回归并构建列线图 (表2、图2)。列线图不仅呈现出预测因子的种类, 同时也直观地展示模型中每个预测因子的不同亚组的评分权重。

2.3 模型的预测性能评估

通过 bootstrap 100 次抽样, 评估模型的区分度、拟合优度, 了解模型的预测性能。经过 ROC 分析, 列线图的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.97 (95% CI: 0.9515-0.9899), 超过 0.70, 表明该模型对复发与非复发患者之间的区分能力较好 (图3)。校准曲线为斜率接近于1的直线, 表明实际发病率和预测的可能性之间有很好的相关性 (图4)。此外, Hosmer Lemeshow 的检验水准 $P = 0.9541$ (> 0.05) 也表明此次预测模型的拟合优度较高。

2.4 模型的决策曲线分析

通过计算模型的净效益, 应用决策曲线分析评价无痛胃肠镜术中低血压发生的临床适用性 (图5)。决策曲线分析显示, 此模型预测发生比例对于任何风险的病人均试用, 均可以从此模型中获益。

3 讨论

无痛胃肠镜中低血压的发生机制尚未完全清楚, 因此在临床工作中, 对其研究仍有重要的实际意义。关于无痛胃肠镜中低血压发生的相关因素, 近年来的研究逐渐深入^[4]。已报道的与无痛胃肠镜中与低血压的相关因素众多, 大致可以分以下三类。(1) 患者自身因素: 年龄、ASA 分级、高血压、贫血、麻醉前低血压、肠道准备及禁饮禁食时间等^[5]; (2) 麻醉相关因素: 包括镇静深度^[6]、镇静方案、麻醉药物给药时间等^[7-9]; (3) 操作因素包括操作时长^[10]、操作类型等^[11,12]。有研究指出, 混杂因素以及不恰当的统计方法选择可能是各种研究结果相互矛盾的原因。LASSO 回归法可以在统计方法的选择上很好地解决逐步回归法的过度拟合问题。LASSO 回归被认为优于单变量与结局事件的关联强度来选择预测因素的方法, 特别是存在多个变量时应作为优先选择。本研究从15项可能与低血压相关的危险因素中, 最终获得5个潜在预测因子并进行多因素 Logistic 回归。量化的指标则更有利于增加临床评估工作的清晰性。列线图依据各预测因子在模型中的权重, 实现对术中低血压发生风险的图形化、个体化预测。基于所有预测因子回归系数来制定评分标准, 列线图给每个预测因子的所有亚组不同的取值评分, 每个患者可计算得到1个总分, 再通过得分与临床结局事件之间的转换函数来计算结局事件发生的概率。本研究最终筛选了5个在既往研究中被广泛认可的危险因素。从列线图可以看出, 各预测因子的不同亚组的分值不尽相同。如低血压发生概率上, 年龄 (≥ 70 岁) 组患者的明显大于其他年龄组, 这与多数研究报道的相一致^[13]。既往的很多研究也认为年龄增加及 ASA 分级增加与术中发生低血压的相关性较强^[14]。即患者年龄越大, 发生低血压的可能性越大。老年患

者发生血压降低的机制可能与衰老导致动脉血管的结构变化,心脏收缩力降低,相对循环血容量不足以及血流动力学调节能力减弱有关。有研究发现^[5],当患者出现如身体状况差(如贫血)、伴随疾病、肠道准备和禁食等,也容易出现术中低血压。在一些研究发现,高血压患者是全麻诱导后发生低血压的独立危险因素^[16,17],高血压疾病控制不良更容易导致术中低血压,这可能是因为高血压引起了血管内皮细胞的损伤,出现脂质成分的堆积等,长期以往会使得动脉血管硬化,血管弹性减退,血压调节能力降低。另外,很多研究已经对镇静方案在无痛胃肠镜检查中发生低血压的作用进行了报道^[8],且大多数学者认为在无痛胃肠镜检查中发生低血压的危险因素里,镇静药有极为重要的作用^[9]。本研究模型建立后,通过ROC曲线、校准曲线、决策曲线分析三个层面对模型进行了验证。结果显示该模型的AUC为0.97(>0.7),表明在无痛胃肠镜中该模型对于低血压发生的判别能力较强;校准图也显示预测风险与实际风险的一致性较好。本研究的主要目的是建立一种适用于临床的便捷有效的预测工具,而决策曲线分析可以评估基于该模型的决策是否能提高患者的预后。该方法建立在阈值概率的基础上,以观察临床适用性并平衡净效益。本研究同时存在一定的局限性,首先本研究为单中心研究,虽然内部验证试验表明本研究所建立的预测模型是可靠的,但仍有待于进一步的外部验证;其次本研究为回顾性分析,存在一定程度的选择偏差。综上所述,本研究采用LASSO回归筛选无痛胃肠镜中低血压发生的预测因子,构建临床预测模型并制作简单有效的列线图,并从多角度对其进行验证。无痛胃肠镜中发生低血压预测模型有利于提高临床评估的客观性,有利于对发生低血压高风险患者的辨识,有利于医患沟通,并可为个体化治疗方案提供更多的依据。

参考文献:

[1]王延强.对比分析无痛胃肠镜和常规胃肠镜的临床疗效及安全性[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(62):104,106.

[2]Akarsu Ayazo ■ lu T, Polat E, Bolat C, et al. Comparison of propofol based sedation regimens administered during colonoscopy[J].Rev Med Chil,2013,141(4):477-485.

[3]Khan KJ, Fergani H, Ganguli SC, et al. The benefit of fentanyl in effective sedation and quality of upper endoscopy: A double blinded randomized trial of fentanyl added to midazolam versus midazolam alone for sedation[J].J Can Assoc Gastroenterol,2019,2(2):86-90.

[4]Ramsay MA, Newman KB, Jacobson RM, et al. Sedation levels during propofol administration for outpatient colonoscopies[J].Proc (Bayl Univ Med Cent),2014,27(1):12-15.

[5]Koers L, Eberl S, Cappon A, et al. Safety of moderate-to-deep sedation performed by sedation practitioners: A national prospective observational study[J].Eur J Anaesthesiol,2018,35(9):659-666.

[6]Kilgert B, Rybizki L, Grotke M, et al. Prospective longterm assessment of sedation related adverse events and patient satisfaction for upper endoscopy and colonoscopy[J].Digestion,2014,90:42-48.

[7]商泽凯,刘昕,高巨.无痛胃肠镜检查患者镇静相关不良事件研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021,42(12):1330-1334.

[8]Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: A population based analysis[J].JAMA Intern Med,2013,173(7):551-556.

[9]谢淑芳,周巍,俞晨远,等.肠道准备完成时间间隔对无痛胃肠镜检查的影响研究[J].浙江医学,2022,44(16):1759-1763.

[10]Barends C, Driesens MK, van Amsterdam K, et al. Moderate - to - deep sedation using target - controlled infusions of propofol and remifentanyl: Adverse events and risk factors: A retrospective cohort study of 2937 procedures[J].Anesth Analg,2020,131(4):1173-1183.

[11]Lieber SR, Heller BJ, Howard CW, et al. Complications associated with anesthesia services in endoscopic procedures among patients with cirrhosis[J].Hepatology,2020,72(6):2109-2118.

[12]Ramsay MA, Newman KB, Jacobson RM, et al. Sedation levels during propofol administration for outpatient colonoscopies[J].Proc (Bayl Univ Med Cent),2014,27(1):12-15.

[13]Zhao B, Chen X, Chen Q, et al. Intraoperative Hypotension and Related Risk Factors for Postoperative Mortality After Noncardiac Surgery in Elderly Patients: A Retrospective Analysis Report[J].Clin Interv Aging,2021,16:1757-1767.

[14]Lieber SR, Heller BJ, Martin CF, et al. Complications of Anesthesia Services in Gastrointestinal Endoscopic Procedures[J].Clin Gastroenterol Hepatol,2020,18(9):2118-2127.

[15]王晓斌,姚懿.全身麻醉诱导后低血压的发生机制与危险因素[J].西南医科大学学报,2023,46(02):98-102.

[16]HOJO T, KIMURA Y, SHIBUYA M, et al. Predictors of hypotension during anesthesia induction in patients with hypertension on medication: a retrospective observational study[J].BMC Anesthesiol, 2022, 22 (1) :343.

[17]MAITRA S, BAIDYA DK, ANAND RK, et al. Carotid artery corrected flow time and respiratory variations of peak blood flow velocity for prediction of hypotension after induction of general anesthesia in adult patients undergoing elective surgery: a prospective observational study[J].J Ultrasound Med, 2020, 39 (4) :721-730.

[18]Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, et al. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis[J].Br J Anaesth,2022,128(4):610-622.

[19]Li J, Wang X, Liu J, et al. Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: A multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial[J].Basic Clin Pharmacol Toxicol,2022,131(2):138-148.

基金项目: 大理市 2022 年科技计划项目 (2022KBG0442)