

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20233819

· 论 著 ·

## 神经外科术后颅内感染 Nomogram 模型的建立与验证

马小菊<sup>1</sup>, 俞英<sup>2</sup>, 卢岩<sup>1</sup>, 李松琴<sup>3</sup>, 刘娟<sup>3</sup>, 王峥<sup>1</sup>, 臧凤<sup>3</sup>, 黄慧萍<sup>1</sup>, 陈友鹏<sup>1,4</sup>, 张永祥<sup>3</sup>, 张卫红<sup>3</sup>, 李占结<sup>3</sup>

(1. 中山大学附属第七医院院感与公卫管理处, 广东 深圳 518107; 2. 南通大学附属常熟医院医院感染管理处, 江苏 苏州 215500; 3. 南京医科大学第一附属医院感染管理处, 江苏 南京 210029; 4. 中山大学附属第七医院感染性疾病科, 广东 深圳 518107)

**[摘要]** 目的 探讨神经外科术后患者颅内感染危险因素, 建立并验证 Nomogram 预测模型。方法 回顾性分析 2019 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日南京某医院 978 例神经外科手术患者资料, 经 logistic 单因素和多因素分析筛选独立危险因素。通过 Lasso 回归筛选建模变量, 采用 logistic 回归构建 Nomogram 模型并进行内部验证, 采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线测评模型效果。**结果** 978 例神经外科手术患者中, 293 例发生术后颅内感染, 医院感染发病率为 29.96%。感染组和非感染组患者的年龄、性别、冠心病、脑梗死、糖尿病和高血压的比例等基本情况比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。logistic 多因素分析结果显示, 术后颅高压、发热、血常规中性粒细胞百分比升高, 脑脊液浑浊、潘氏试验阳性、葡萄糖浓度降低、脑脊液/血清葡萄糖比值异常、微生物培养阳性, 以及未置留脑室外引流管(EVD)、留置腰大池置管引流管(LD)、使用免疫抑制药物和手术时间长是神经外科术后患者颅内感染的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。通过 Lasso 回归筛选 15 个变量, 经共线性筛查、缺失数据插补(随机森林法)、检查两两交互作用项后最终纳入 14 个变量建模。建立 Nomogram 预测模型, 其 ROC 曲线下面积、灵敏度、特异度和准确度分别为 0.885、0.578、0.896、0.704, 对模型进行内部验证, 建模组和验证组效果相近, 校准曲线和决策曲线同时提示模型有良好的预测能力。**结论** 本研究构建的神经外科术后颅内感染 Nomogram 预测模型, 预测指标科学且容易获取, 稳定性与可靠性强, 具有较高的应用价值和较广的适用范围, 可为神经外科术后颅内感染的判定提供参考。

**[关键词]** 神经外科手术; 颅内感染; 危险因素; Nomogram; 预测模型; 手术部位感染

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Construction and validation of a Nomogram model of intracranial infection after neurosurgery

MA Xiao-ju<sup>1</sup>, YU Ying<sup>2</sup>, LU Yan<sup>1</sup>, LI Song-qin<sup>3</sup>, LIU Juan<sup>3</sup>, WANG Zheng<sup>1</sup>, ZANG Feng<sup>3</sup>, HUANG Hui-ping<sup>1</sup>, CHEN You-peng<sup>1,4</sup>, ZHANG Yong-xiang<sup>3</sup>, ZHANG Wei-hong<sup>3</sup>, LI Zhan-jie<sup>3</sup> (1. Department of Healthcare-associated Infection and Public Health Management, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China; 2. Department of Healthcare-associated Infection Management, Changshu Hospital, Nantong University, Suzhou 215500, China; 3. Department of Infection Management, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 4. Department of Infectious Diseases, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors for intracranial infection in patients after neurosurgery, con-

**[收稿日期]** 2023-09-20

**[基金项目]** 江苏省医院协会医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2023-559); 江苏省人民医院第三期优秀中青年人才培养项目(YN-RCQN0314); 南京医科大学第一附属医院青年基金培育计划(PY2022017)

**[作者简介]** 马小菊(1992-), 女(汉族), 广东省清远市人, 主管医师, 主要从事感染预防与控制研究。

**[通信作者]** 李占结 E-mail: 511502052@qq.com

struct and validate a Nomogram prediction model. **Methods** Data of 978 patients who underwent neurosurgery in a hospital in Nanjing from January 1, 2019 to December 31, 2022 were retrospectively analyzed. Independent risk factors were screened through logistic univariate and multivariate analyses. Modeling variables were screened through Lasso regression. A Nomogram model was constructed and internally validated by logistic regression. Effectiveness of the model was evaluated with receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and decision curve.

**Results** Among 978 patients underwent neurosurgery, 293 had postoperative intracranial infection, with an incidence of healthcare-associated infection of 29.96%. There was no significant difference in age, gender, proportion of coronary heart disease, cerebral infarction, diabetes and hypertension between the infected group and the non-infected group (all  $P > 0.05$ ). Multivariate logistic analysis showed that postoperative intracranial hypertension, fever, increased neutrophil percentage in blood routine examination, turbid cerebrospinal fluid, positive Pan's test, decreased glucose concentration, abnormal ratio of cerebrospinal fluid/serum glucose, positive microbial culture, absence of indwelling external ventricular drainage tubes, presence of indwelling lumbar cistern drainage tubes, use of immunosuppressive agents, and long duration of surgery were independent risk factors for postoperative intracranial infection in patients who underwent neurosurgery (all  $P < 0.05$ ). Fifteen variables were screened out through Lasso regression. Fourteen variables were finally included for modeling after collinear screening, missing data imputation (random forest method) and checking pairwise interaction items. A Nomogram prediction model was constructed, with the area under ROC curve, sensitivity, specificity, and accuracy of 0.885, 0.578, 0.896, and 0.704, respectively. Internal validation of the model was conducted. The modeling and validation groups presented similar effects. The calibration curve and decision curve also indicated that the model had good predictive efficacy.

**Conclusion** The constructed Nomogram prediction model for postoperative intracranial infection after neurosurgery is scientific, and the prediction indicators are easy to obtain. The model presents with high stability, reliability, and application value, thus can provide reference for the assessment of postoperative intracranial infection after neurosurgery.

**[Key words]** neurosurgery; intracranial infection; risk factor; Nomogram; prediction model; surgical site infection

颅内感染的发生会增加患者的治疗难度、住院费用<sup>[1-2]</sup>,延长患者的住院时间,导致患者再入院或再次手术<sup>[1-3]</sup>,带来严重的神经系统后遗症<sup>[4]</sup>,并增加患者死亡风险<sup>[5]</sup>。国内外研究<sup>[1, 6-9]</sup>显示,神经外科手术术后颅内感染的发病率达 2.2%~25%。因此,及早识别神经外科手术部位感染高风险因素,正确诊断颅内感染,规范治疗,对患者的预后及降低死亡风险起着重要作用<sup>[10-11]</sup>。然而,因神经外科手术患者自身疾病所致的神经功能受损、发热及脑脊液改变等非感染性脑膜炎的表现较多,术后颅内感染临床表现易被掩盖,准确诊断颅内感染难度较大<sup>[12]</sup>。为解决该问题,已有多项研究探讨颅内感染危险因素,并构建预测模型进行感染预测,但在不同研究<sup>[9, 13-16]</sup>中,颅内感染的危险因素存在差异。此外,目前已发表的颅内感染预测模型,主要针对特定区域或特定操作人群,且纳入的部分因素在临床实际工作中可获得性欠佳,实际应用存在一定的局限性,难以应用于国内神经外科手术术后全人群颅内感染的预测。因此,本研究采取回顾性研究方法,收集术后已进行脑脊液检查的神经外科患者相关数据,探究神经外科手术患者颅内感染的危险因素,同

时考虑脑脊液检查对颅内感染判定的重要性<sup>[17]</sup>,构建适用于国内当前临床实际的颅内感染预测模型,为准确识别神经外科手术患者颅内感染并指导临床及时规范地治疗提供参考依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 非选择性、连续地收集南京某医院 2019 年 1 月 1 日—2022 年 12 月 31 日收治的 8 990 例接受神经外科手术的患者资料,从中筛选出术后有脑脊液检查结果的患者,根据神经外科手术术后是否发生颅内感染(器官腔隙感染)分为感染组( $n = 293$ )和非感染组( $n = 685$ )。纳入标准:(1)接受神经外科手术的患者;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)术后至少进行脑脊液检查 1 次。排除资料记录不全导致变量数据缺失过多的患者。

1.2 研究方法 采取回顾性研究,使用“杏林医院感染实时监控”导出神经外科手术患者感染相关的基本信息,由两名感染控制专职人员通过医院信息系统(hospital information system, HIS)和检验系统(laboratory information system, LIS)逐一

查询患者相关信息,记录并核对。共纳入 26 个自变量,对感染组和非感染组病例进行人口统计学对比分析,单因素和多因素 logistic 回归分析,Lasso 回归分析,建立预测模型,验证预测模型,输出列线图(Nomogram),并评价预测模型效果。

### 1.2.1 疾病种类

本研究中疾病种类分为五类:(1)颅内和椎管内肿瘤,主要包括弥漫性胶质瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤等;(2)脑血管病,主要包括蛛网膜下腔出血、颅内动脉瘤、颅内和椎管内血管畸形、脑底异常血管网症、缺血性脑卒中、脑内出血等;(3)颅脑外伤,主要包括颅骨骨折、脑震荡、脑挫裂伤、脑水肿、脑肿胀和颅内血肿等;(4)神经系统功能性疾病,主要包括面肌痉挛、三叉神经痛、癫痫等;(5)其他,主要包括脑积水、颅骨缺损、脑脊液漏等。

### 1.2.2 颅内感染诊断标准

参照卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[18]</sup>进行术后颅内感染诊断。

### 1.2.3 变量选择

结合神经外科术后颅内感染相关规范、专家共识<sup>[19-20]</sup>和临床经验,选择本研究的自变量。纳入的变量包括患者基本情况(年龄、性别及患冠心病、脑梗死、糖尿病、高血压情况)、术后症状与体征(颅高压、发热、颈项强直)、距脑脊液检查最近一次的术后血常规(白细胞、中性粒细胞百分比)、术后脑脊液检查(性状、潘氏试验、白细胞、葡萄糖、脑脊液/血清葡萄糖比值、蛋白、氯)及微生物培养结果、置管情况[脑室外引流(external ventricular drainage, EVD)、腰大池置管引流(lumbar cistern drainage, LD)、其他置管]、其他可能的危险因素(急诊手术、脑脊液漏、使用免疫抑制药物、手术时长)。脑脊液葡萄糖检查判定标准:脑脊液葡萄糖 $<2.5$  mmol/L 判为异常;脑脊液葡萄糖 $\geq 2.5$  mmol/L,且脑脊液/血清葡萄糖比值 $\geq 0.66$  mmol/L 判为正常;脑脊液葡萄糖 $\geq 2.5$  mmol/L,但脑脊液/血清葡萄糖比值 $<0.66$  mmol/L 判为异常。

### 1.3 统计分析

应用 WPS 2021 软件录入并清理数据,应用 R 语言软件和 Empower Stats (www.empowerstats.com) 分析相关数据。计数资料采用构成比(%)表示,检验采用卡方或 Fisher 确切概率法。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )或  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,正态分布计量资料组间比较采用  $t$  检验;偏态分布计量资料组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。采用

logistic 回归分析神经外科术后颅内感染的单因素和多因素,获取神经外科术后颅内感染的独立危险因素,分析结果采用 OR 及 95% 置信区间(CI) 表示。采用 Lasso 回归筛选全部变量精度最佳的特征变量组合,对特征变量组合进行共线性筛查、缺失数据插补(随机森林法)、检查两两交互作用项和 Bootstrap 内部验证,筛选出最终的建模变量。全部样本按照 7:3 随机分配,其中 70% 作为建模组用于建模,30% 作为验证组用于内部验证,根据预测模型公式输出 Nomogram 进行可视化预测操作。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析神经外科术后颅内感染的预测价值,使用 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、准确度、校准曲线、决策曲线评价其预测效能和临床决策价值。AUC 越接近于 1,说明诊断效果越好; $>0.9$  为准确性较高; $0.7 \sim 0.9$  为有一定准确性; $0.5 \sim 0.7$  为准确性较低。 $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

978 例神经外科手术患者,术后 393 例发生颅内感染,发病率为 29.96%。其中,以颅内和椎管内肿瘤术后颅内感染发病率最高,为 38.33%(174/454),其次为神经系统功能性疾病(29.73%,11/37)、脑血管病(24.92%,77/309),颅脑外伤(13.21%,14/106),其他神经外科手术为 23.61%(17/72)。患者年龄为 55.0(45.0,64.0)岁,感染组和非感染组分别为 53.0(42.0,63.0)、55.0(46.0,65.0)岁;57.7% 的患者为男性,其中感染组和非感染组患者男性占比分别为 58.0%、57.5%。见表 1。

### 2.2 颅内感染危险因素的单因素分析

978 例神经外科手术患者术后颅内感染危险因素单因素分析结果显示,感染组与非感染组患者的年龄及性别、冠心病、脑梗死、糖尿病和高血压的比例等基本情况比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。患者手术时长及术后颅高压、发热、EVD 置管、LD 置管、急诊手术、使用免疫抑制药物的比例,以及术后血常规、脑脊液检查结果两组比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );术后颈项强直、其他置管、脑脊液漏的比例两组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 神经外科患者术后颅内感染危险因素 logistic 单因素分析

Table 1 Logistic univariate analysis of risk factors for intracranial infection in patients after neurosurgery

变量	全体(n=978)	感染组(n=293)	未感染组(n=685)	t/ $\chi^2$	P	OR	95%CI
<b>基本情况</b>							
年龄[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),岁]	55.0(45.0,64.0)	53.0(42.0,63.0)	55.0(46.0,65.0)	1.911	0.056	0.992	0.982~1.001
性别[例(%)]				0.021	0.884		
男	564(57.7)	170(58.0)	394(57.5)			1	
女	414(42.3)	123(42.0)	291(42.5)			0.980	0.743~1.292
冠心病[例(%)]				1.420	0.233		
无	942(96.3)	279(95.2)	663(96.8)			1	
有	36(3.7)	14(4.8)	22(3.2)			1.512	0.763~2.998
脑梗死[例(%)]				0.341	0.559		
无	961(98.3)	289(98.6)	672(98.1)			1	
有	17(1.7)	4(1.4)	13(1.9)			0.715	0.231~2.213
糖尿病[例(%)]				0.471	0.492		
无	881(90.1)	261(89.1)	620(90.5)			1	
有	97(9.9)	32(10.9)	65(9.5)			1.169	0.748~1.829
高血压[例(%)]				0.218	0.641		
无	647(66.2)	197(67.2)	450(65.7)			1	
有	331(33.8)	96(32.8)	235(34.3)			0.933	0.698~1.248
<b>术后症状、体征[例(%)]</b>							
颅高压				32.184	<0.001		
无	766(78.3)	196(66.9)	570(83.2)			1	
有	212(21.7)	97(33.1)	115(16.8)			2.453	1.790~3.362
发热				11.144	<0.001		
无	98(10.0)	15(5.1)	83(12.1)			1	
有	880(90.0)	278(94.9)	602(87.9)			2.555	1.448~4.509
颈项强直				3.446	0.063		
无	884(90.4)	257(87.7)	627(91.5)			1	
有	94(9.6)	36(12.3)	58(8.5)			1.514	0.975~2.352
<b>术后血常规</b>							
白细胞[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),×10 <sup>9</sup> /L]	10.6(8.3,13.5)	11.6(9.1,14.8)	10.2(8.1,13.2)	-4.573	<0.001	1.066	1.034~1.099
中性粒细胞百分比[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),%]	79.9(73.2,85.1)	81.8(76.5,86.8)	78.8(71.9,84.1)	-5.783	<0.001	1.049	1.031~1.067
<b>术后脑脊液检查</b>							
性状[例(%)] <sup>#</sup>				75.057	<0.001		
清澈(透明)	395(40.5)	57(19.6)	338(49.3)			1	
浑浊	581(59.5)	234(80.4)	347(50.7)			3.999	2.886~5.540
潘氏试验[例(%)] <sup>#</sup>				52.992	<0.001		
阴性	164(16.8)	10(3.4)	154(22.5)			1	
阳性	812(83.2)	281(96.6)	531(77.5)			8.150	4.230~15.701
白细胞( $\bar{x} \pm s$ , ×10 <sup>6</sup> /L)	2 453.8 ± 7 850.0	5 098.79 ± 12 104.1	1 330.2 ± 4 618.0	-5.146	<0.001	1.000	1.008~1.015
葡萄糖( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.3 ± 1.5	2.6 ± 1.6	3.5 ± 1.4	8.735	<0.001	0.593	0.523~0.672
脑脊液/血清葡萄糖比值[例(%)] <sup>△</sup>				90.556	<0.001		
正常	368(39.3)	36(14.3)	332(48.5)			1	
异常	568(60.7)	216(85.7)	352(51.5)			5.659	3.857~8.303
蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	2.0 ± 1.0	2.4 ± 0.8	1.8 ± 1.0	-9.75	<0.001	1.957	1.666~2.299
氯( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	119.7 ± 8.1	117.6 ± 7.5	120.7 ± 8.1	5.554	<0.001	0.949	0.931~0.967
微生物培养[例(%)] <sup>**</sup>				80.944	<0.001		
阴性	903(92.6)	235(81.0)	668(97.5)			1	
阳性	72(7.4)	55(19.0)	17(2.5)			9.196	5.233~16.162

续表 1 (Table 1, Continued)

变量	全体 (n = 978)	感染组 (n = 293)	未感染组 (n = 685)	t/ $\chi^2$	P	OR	95%CI
<b>置管情况[例(%)]</b>							
EVD 置管				4.683	0.030		
无	805(82.3)	253(86.3)	552(80.6)			1	
有	173(17.7)	40(13.7)	133(19.4)			0.656	0.447~0.963
LD 置管				59.610	<0.001		
无	495(50.6)	93(31.7)	402(58.7)			1	
有	483(49.4)	200(68.3)	283(41.3)			3.055	2.288~4.079
其他置管				0.414	0.520		
无	432(44.2)	134(45.7)	298(43.5)			1	
有	546(55.8)	159(54.3)	387(56.5)			0.914	0.694~1.203
<b>其他因素</b>							
急诊手术[例(%)]				6.435	0.011		
否	721(73.7)	232(79.2)	489(71.4)			1	
是	257(26.3)	61(20.8)	196(28.6)			0.656	0.473~0.910
脑脊液漏[例(%)]				2.78	0.095		
无	940(96.1)	277(94.5)	663(96.8)			1	
有	38(3.9)	16(5.5)	22(3.2)			1.741	0.901~3.365
使用免疫抑制药物[例(%)]				16.635	<0.001		
否	508(51.9)	123(42.0)	385(56.2)			1	
是	470(48.1)	170(58.0)	300(43.8)			1.774	1.345~2.339
手术时长[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ),h]	3.2(2.3,4.2)	3.6(2.8,4.6)	3.1(2.1,4.1)	-5.651	<0.001	1.208	1.118~1.305

注：#表示检测患者数为 976 例；△表示检测患者数为 936 例；※表示检测患者数为 975 例。

2.3 颅内感染危险因素多因素分析 将所有单因素分析差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) 的因素纳入 logistic 多因素分析,结果显示患者术后颅高压、发热、血常规中性粒细胞百分比增加、脑脊液浑浊、潘氏试验阳性、葡萄糖浓度降低、微生物培养阳性、脑脊液/血清葡萄糖比值异常,以及未留置 EVD 管、留置 LD 管、使用免疫抑制药物和手术时间长是神经外科手术后颅内感染的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

2.4 Lasso 回归变量选择与模型估计 采用 Lasso 回归对预测变量进行筛选,随着惩罚系数 lambda ( $\lambda$ ) 越来越大,筛选变量的惩罚力度也越大,对应的非特征变量系数逐渐精确于零。经分析  $\lambda$  取值为 0.023 时,Lasso 回归模型的精度最佳,所筛选变量结果最佳,见图 1。本研究选择  $\lambda = 0.023$  时为最优模型,此时 Lasso 回归模型纳入的自变量为手术时长、冠心病及术后颅高压、发热、血常规中性粒细胞百分比、LD 置管、使用免疫抑制剂,以及术后脑脊液性状、白细胞计数、葡萄糖浓度、脑脊液/血清葡萄

糖比值、蛋白浓度、氯浓度、潘氏试验、培养结果。

2.5 预测模型构建与验证 将 Lasso 回归筛选的变量组合,进行共线性筛查,结果显示各变量的方差膨胀因子(VIF)均  $< 2$ ,提示变量间共线性差,纳入模型可信度高。经缺失数据插补(随机森林法)、检查两两交互作用项和 Bootstrap 内部验证,最终在 Lasso 回归筛选的变量组合中删除冠心病,其余变量均纳入 logistic 回归构建神经外科手术患者术后颅内感染预测模型,模型为颅内感染 =  $-7.09858 + 0.22711 \times$  手术时长(h) +  $1.07715 \times$  是否术后颅高压(否 = 0,是 = 1) +  $0.74804 \times$  是否术后发热(否 = 0,是 = 1) +  $0.05560 \times$  术后血常规中性粒细胞百分比(%) +  $0.71197 \times$  术后脑脊液性状(清澈 = 0,浑浊 = 1) +  $0.00003 \times$  术后脑脊液白细胞计数( $\times 10^6/L$ ) -  $0.20376 \times$  术后脑脊液葡萄糖浓度(mmol/L) +  $0.79065 \times$  术后脑脊液/血清葡萄糖比值(正常 = 0,异常 = 1) +  $0.06673 \times$  术后脑脊液蛋白浓度(g/L) -  $0.02324 \times$  术后脑脊液氯浓度(mmol/L) +  $1.10150 \times$  术后脑脊液潘氏试验是否阳性(阴性 = 0,阳性 = 1)

表 2 神经外科患者术后颅内感染危险因素 logistic 多因素分析

Table 2 Logistic multivariate analysis of risk factors for intracranial infection in patients after neurosurgery

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
截距	-7.923	1.874	17.876	<0.001	0	0~0.014
术后颅高压	0.995	0.228	19.071	<0.001	2.704	1.730~4.227
术后发热	0.832	0.375	4.928	0.026	2.298	1.102~4.789
术后白细胞	0.019	0.024	0.632	0.426	1.019	0.973~1.068
术后中性粒细胞百分比	0.051	0.014	13.861	<0.001	1.053	1.025~1.082
脑脊液浑浊	0.781	0.251	9.672	0.002	2.184	1.335~3.574
脑脊液潘氏试验阳性	1.110	0.459	5.852	0.016	3.036	1.235~7.464
脑脊液白细胞	0	0	3.226	0.073	1.000	1.000~1.000
脑脊液葡萄糖	-0.171	0.086	3.960	0.047	0.843	0.712~0.997
脑脊液/血清葡萄糖	0.872	0.283	9.517	0.002	2.392	1.375~4.163
脑脊液蛋白	0.103	0.147	0.491	0.484	1.109	0.831~1.479
脑脊液氯	-0.016	0.013	1.442	0.230	0.984	0.960~1.010
脑脊液微生物培养阳性	2.840	0.379	56.205	<0.001	17.123	8.149~35.980
EVD 置管	-0.731	0.294	6.175	0.013	0.482	0.271~0.857
LD 置管	0.931	0.207	20.250	<0.001	2.536	1.691~3.803
急诊手术	-0.216	0.265	0.663	0.415	0.806	0.480~1.355
使用免疫抑制剂	0.555	0.212	6.864	0.009	1.742	1.150~2.638
手术时长	0.185	0.055	11.397	<0.001	1.204	1.081~1.340

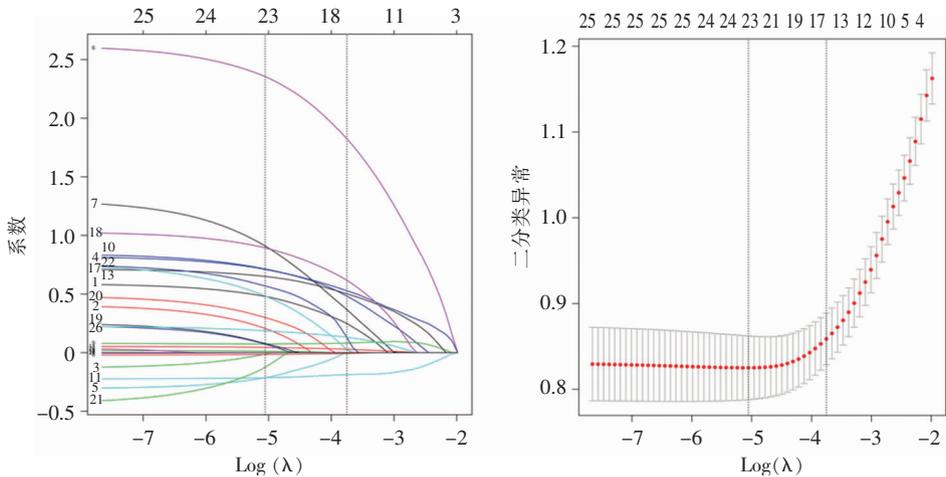


图 1 基于 Lasso 回归的特征性变量选择

Figure 1 Selection of characteristic variables based on Lasso regression

+ 2.711 81 × 术后脑脊液培养是否阳性(阴性 = 0, 阳性 = 1) + 0.840 57 × 患者是否 LD 置管(否 = 0, 是 = 1) + 0.646 23 × 是否使用免疫抑制药物(否 = 0, 是 = 1)。见图 2。

建模组和验证组的 AUC 分别为 0.885、0.868, 灵敏度分别为 0.578、0.621, 特异度分别为 0.896、0.902, 准确度分别为 0.704、0.730, 均提示模型效果较好, 且两模型效果相近, 提示模型有良好的预测

能力, 见图 3A。校准曲线可见该模型预测概率和实际概率线与建模组和验证组数据集中的理想曲线接近, 提示 Nomogram 模型有良好的拟合优度, 即预测感染概率与实际感染概率的一致性较好, 见图 3B 和 3C。通过决策曲线可以看出, 在大部分的临界概率值时, 模型均具有较高的净收益, 证明模型预测能力良好, 见图 3D 和 3E。

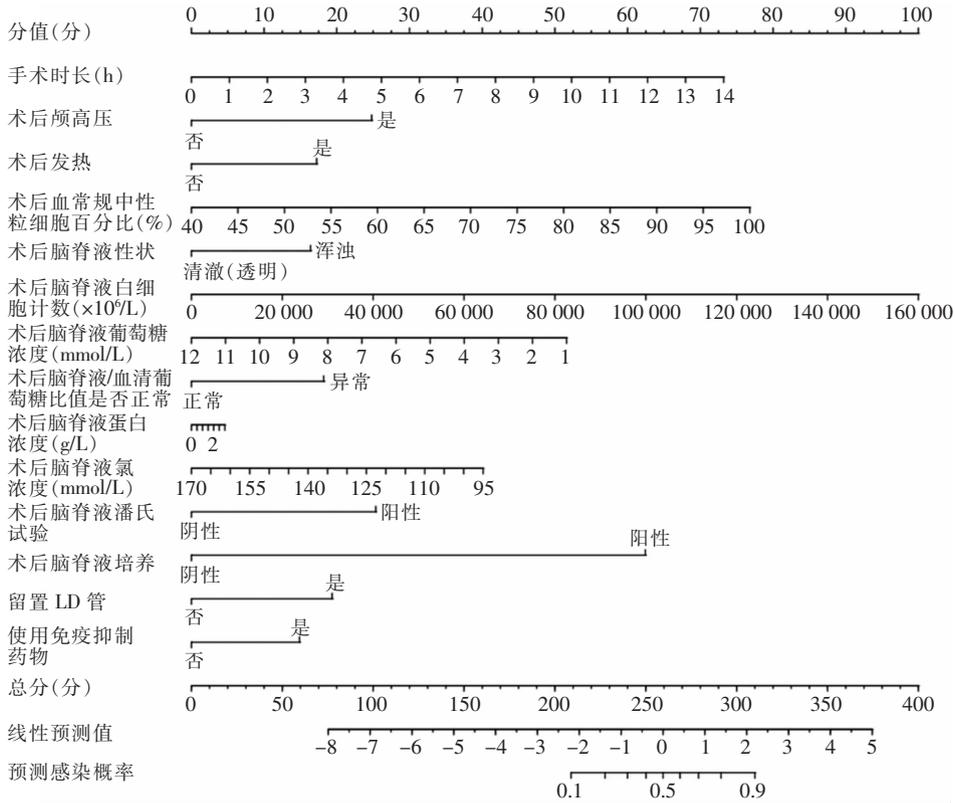
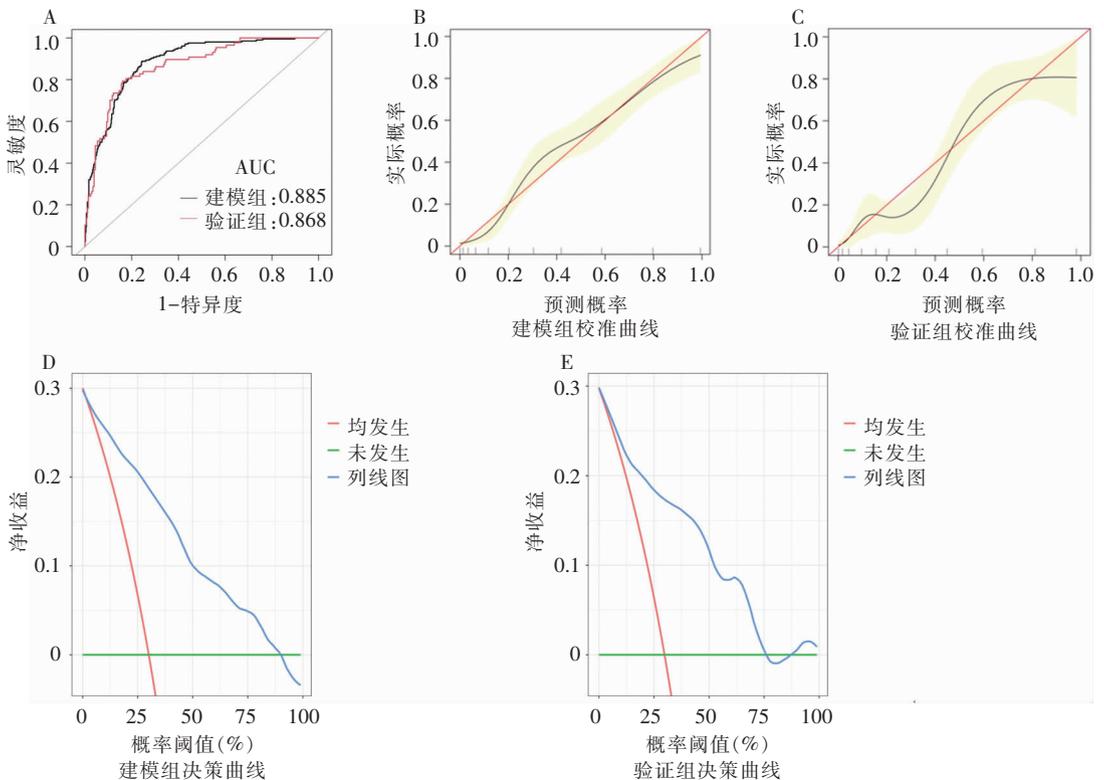


图 2 神经外科患者术后颅内感染风险 Nomogram 预测模型

Figure 2 Nomogram prediction model of intracranial infection risk in patients after neurosurgery



注:A 为建模组和验证组风险模型的 ROC 曲线;B 和 C 分别为建模组和验证组校准曲线;D 和 E 分别为建模组和验证组决策曲线。

图 3 神经外科患者术后颅内感染风险 Nomogram 预测模型效果评价

Figure 3 Effect evaluation of Nomogram prediction model of intracranial infection risk in patients after neurosurgery

### 3 讨论

本研究根据神经外科手术患者基本特征、颅内感染诊断常用的简单临床和实验室变量,确定神经外科手术患者术后发生颅内感染的独立危险因素,并使用 Lasso 回归筛选 15 个变量,经共线性筛查、缺失数据插补(随机森林法)、检查两两交互作用项后最终纳入 14 个变量建立预测模型,应用于颅内感染风险预测,该模型可进行可视化风险计算,AUC 达 0.885,具有良好的预测准确性。

神经外科患者术后各项临床表现和实验室检查结果对颅内感染判定尤为重要<sup>[20]</sup>。术后颅高压被认为是颅内感染的临床表现之一<sup>[19]</sup>;术后发热是神经外科手术患者并发症之一,发热患者更容易出现颅内感染<sup>[21-22]</sup>,本研究中也观察到这两点。从实验室检查结果发现,发生颅内感染的患者术后血常规中性粒细胞百分比每增加 1 个单位,感染风险增加 0.053 倍,与国内专家共识<sup>[19]</sup>(下简称共识)中提到的颅内感染患者实验室检查中中性粒细胞比例相符。在中枢神经系统,脑脊液为脑组织供应营养并转运代谢产物<sup>[23]</sup>,术后脑脊液检查对于感染诊断至关重要<sup>[24]</sup>,本研究发现脑脊液浑浊感染风险增加 1.184 倍,潘氏试验阳性感染风险增加 2.036 倍。正常脑脊液葡萄糖浓度为 2.5~4.5 mmol/L,本研究中,感染组术后葡萄糖浓度每增加 1 个单位,颅内感染风险减少 15.7%,符合细菌感染后脑脊液葡萄糖特点,但不能完全依据脑脊液葡萄糖判断,因为脑脊液葡萄糖浓度会受血清葡萄糖浓度影响<sup>[25]</sup>,因此,结合脑脊液/血清葡萄糖比值判定颅内感染更具诊断价值<sup>[17,26]</sup>。本研究中,感染组脑脊液/血清葡萄糖比值异常感染风险增加 1.392 倍,与共识相关内容一致。既往研究报道脑脊液培养是确定脑膜炎致病微生物的金标准<sup>[27]</sup>,可识别致病微生物和抗菌药物敏感性<sup>[26]</sup>,虽有研究<sup>[28]</sup>报道脑脊液的微生物培养(针对全部脑脊液)阳性率较低(4.35%),但神经系统感染患者脑脊液平均阳性率达 33.75%,表明颅内感染患者的脑脊液培养阳性率仍相对较高,本研究发现微生物培养阳性感染风险增加 16.123 倍(19.0% VS 2.5%),提示在诊断颅内感染过程中,微生物培养具有较高的价值,建议尽可能送检培养,寻找微生物证据,为临床诊疗提供方向。留置 EVD 管和 LD 管是神经外科常见的治疗方法之一<sup>[29]</sup>。本研究发现,留置 EVD 管为颅内感染的保护因素,

与既往研究<sup>[15,30]</sup>不一致,可能与留置 EVD 管的时间相关,留置时间较短( $<5$  d)并不会增加颅内感染的风险,可以解释不能单纯以是否留置 EVD 管判断其颅内感染的风险。手术后用预先放置的 LD 管进行早期脑脊液引流可减少术后脑脊液漏,安全有效地预防术后延迟发热和感染,而长时间留置 LD 管则会增加颅内感染的风险<sup>[31]</sup>,本研究发现感染风险增加 1.536 倍。其他可能的危险因素中,患者使用免疫抑制药物增加颅内感染风险 0.742 倍,与既往报道<sup>[6]</sup>一致。此外,本研究发现,手术时长更长是颅内感染的独立危险因素,手术时长每增加 1 个单位,感染增加 0.204 倍,与既往研究<sup>[10,16,32]</sup>基本一致。

本研究构建的预测模型具有一定创新性和实用性。(1)利用 Lasso 回归方法筛选出变量组合,并采用二元 logistic 回归构建预测模型,模型 AUC 为 0.885,高于多数既往相关研究<sup>[13-15]</sup>。(2)与其他报道相比,本研究增加了内部验证,结果显示模型建模组和验证组之间存在较高的一致性,更加突出了本研究构建模型的可靠性和稳定性。(3)构建的预测模型以 Nomogram 图的形式进行可视化呈现,在使用过程中更具可操作性。(4)与以往研究<sup>[13-15]</sup>相比,本研究所得颅内感染风险预测模型,纳入的是基于目前临床诊疗常见的指标,且较易获取,更有利于模型的推广及实际应用。(5)构建的模型应用对象覆盖全部神经外科手术患者,适用性更广,有助于临床医生预测颅内感染风险并及早诊断颅内感染。同时,本研究也存在一些不足和局限,该模型虽进行了内部验证且显示出良好的预测能力,但数据来源于单个中心,在其他中心的预测效果有待验证,未来需要进行多中心的外部验证,进一步明确其预测效果。

综上所述,本研究构建的神经外科患者术后颅内感染预测模型,预测指标科学且容易获取,稳定性与可靠性强,具有较高的应用价值和较广的适用范围,可为神经外科患者术后颅内感染的判定提供参考。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Jiménez-Martínez E, Cuervo G, Hornero A, et al. Risk factors for surgical site infection after craniotomy: a prospective cohort study[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 69.
- [2] Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, et al. Costs asso-

- ciated with surgical site infections in veterans affairs hospitals [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(6): 575–581.
- [3] Lin M, Min E, Orloff EA, et al. Predictors of readmission after craniotomy for meningioma resection: a nationwide readmission database analysis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(11): 2637–2646.
- [4] Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis[J]. *J Infect*, 2016, 73(1): 18–27.
- [5] Berghmans M, de Ghellinck L, De Greef J, et al. Outcome of patients with surgical site infection after craniotomy[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2022, 23(4): 388–393.
- [6] Maayan O, Tusa Lavieri ME, Babu C, et al. Additive risk of surgical site infection from more than one risk factor following craniotomy for tumor[J]. *J Neurooncol*, 2023, 162(2): 337–342.
- [7] Chen C, Zhang BY, Yu SL, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101961.
- [8] Nair SK, Botros D, Chakravarti S, et al. Predictors of surgical site infection in glioblastoma patients undergoing craniotomy for tumor resection[J]. *J Neurosurg*, 2023, 138(5): 1227–1234.
- [9] Hernández Ortiz OH, García García HI, Muñoz Ramírez F, et al. Development of a prediction rule for diagnosing postoperative meningitis: a cross-sectional study [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(1): 262–271.
- [10] Wang LY, Cao XH, Shi LK, et al. Risk factors for intracranial infection after craniotomy: A case-control study[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(7): e01658.
- [11] Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis[J]. *Neurosurgery*, 2008, 62 (Suppl 2): 532–539.
- [12] Hussein K, Bitterman R, Shofty B, et al. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(9): 621–628.
- [13] Fu PF, Zhang Y, Zhang J, et al. Prediction of intracranial infection in patients under external ventricular drainage and neurological intensive care: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 3973.
- [14] Wang P, Song WZ, Cheng SW, et al. Establishment of a nomogram for predicting lumbar drainage-related meningitis: a simple tool to estimate the infection risk[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(2): 557–565.
- [15] Savin I, Ershova K, Kurdyumova N, et al. Healthcare-associated ventriculitis and meningitis in a neuro-ICU: Incidence and risk factors selected by machine learning approach[J]. *J Crit Care*, 2018, 45: 95–104.
- [16] Fang CY, Zhu T, Zhang P, et al. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Infect Control*, 2017, 45(11): e123–e134.
- [17] Hasbun R. Healthcare-associated ventriculitis: current and emerging diagnostic and treatment strategies[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(8): 993–999.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314–320.
- Ministry of Health of the People’s Republic of China. Diagnostic criteria for nosocomial infections (proposed)[J]. *National Medical Journal of China*, 2001, 81(5): 314–320.
- [19] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(1): 2–15.
- Neurocritical care Expert Committee of Neurosurgeons Branch of Chinese Medical Doctor Association, Neurosurgery Critical Care Group of Beijing Medical Association Neurosurgery Branch. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of central nervous system infection in neurosurgery (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2021, 37(1): 2–15.
- [20] 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. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(21): 1607–1614.
- Chinese Society of Neurosurgery, Chinese Neurosurgery Critical Care Management Collaboration Group. Expert consensus on diagnosis and treatment of infection in severe neurosurgical patients in China [J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(21): 1607–1614.
- [21] Wu YX, Zhang YZ, Wu Y, et al. Postoperative early lumbar drainage can reduce the duration of fever or infection in patients with complicated intracranial tumors after a long operation time[J]. *Neurol India*, 2022, 70(4): 1435–1442.
- [22] Huang JH, Wang TJ, Wu SF, et al. Post-craniotomy fever and its associated factors in patients with traumatic brain injury[J]. *Nurs Crit Care*, 2022, 27(4): 483–492.
- [23] 普布卓玛, 陈焕, 陈文劲, 等. 高原神经重症患者监测管理专家共识[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(1): 24–38.
- Pu BZM, Chen H, Chen WJ, et al. Expert consensus on monitoring and management of patients with critical neurological illness at high altitudes[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2022, 13(1): 24–38.
- [24] McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, et al. Acute bacterial meningitis in adults[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3036–3047.
- [25] Hoen B, Varon E, de Debroucker T, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments[J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(6): 405–441.
- [26] Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal fluid analysis [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 103(7): 422–428.
- [27] Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis[J]. *Am Fam Physician*, 2003, 68(6): 1103–1108.
- [28] 李儒, 张卫红, 李松琴, 等. 1 861 份脑脊液检测特点及临床

分析[J]. 海南医学, 2015, 26(24): 3651-3654.

Li R, Zhang WH, Li SQ, et al. Clinical analysis and characteristics of 1 861 copies of cerebrospinal fluids[J]. Hainan Medical Journal, 2015, 26(24): 3651-3654.

[29] Conen A, Fux CA, Vajkoczy P, et al. Management of infections associated with neurosurgical implanted devices[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(3): 241-255.

[30] Buchanan IA, Donoho DA, Patel A, et al. Predictors of surgical site infection after nonemergent craniotomy: a nationwide readmission database analysis[J]. World Neurosurg, 2018, 120: e440-e452.

[31] Hussein K, Rabino G, Feder O, et al. Risk factors for meningitis in neurosurgical patients with cerebrospinal fluid drains: prospective observational cohort study[J]. Acta Neurochir (Wien), 2019, 161(3): 517-524.

[32] Valentini L, Chiaffarino F, Bonfanti N, et al. Incidence and

risk factors of neurosurgical site infections: results of a prospective multicenter cohort study on 6359 surgeries[J]. J Neurosurg Sci, 2021, 65(1): 24-32.

(本文编辑:文细毛)

**本文引用格式:** 马小菊, 俞英, 卢岩, 等. 神经外科术后颅内感染 Nomogram 模型的建立与验证[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(12): 1483-1492. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233819.

**Cite this article as:** MA Xiao-ju, YU Ying, LU Yan, et al. Construction and validation of a Nomogram model of intracranial infection after neurosurgery[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(12): 1483-1492. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233819.