

文章编号:1003-2754(2024)01-0058-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2024.0011

中老年高血压病患者中重度脑白质高信号列线图模型的构建

徐瑞辰, 赵峰, 鄢璐璐, 郭炫汐, 林子贺, 庞华军

摘要: **目的** 分析中老年高血压病患者脑白质高信号(WMH)的影响因素,建立列线图预测模型并验证。**方法** 纳入2022年1月—2023年4月在我院住院的中老年高血压病合并WMH患者198例,分析患者临床资料,记录患者相关数据,采用二元Logistic回归分析WMH的独立危险因素并构建列线图,通过受试者工作特征(ROC)曲线及校准曲线等评估列线图的诊断效能。**结果** 年龄、高血压病程、胱抑素C、同型半胱氨酸、红细胞分布宽度、认知障碍是中老年高血压病患者WMH的独立影响因素,所构建的列线图表现出较高的诊断效能[ROC曲线下面积:0.815(95%CI 0.756~0.874, $P<0.001$)]和校准能力(C指数=0.794)。**结论** 该列线图在预测中老年高血压病患者存在中重度脑白质高信号上显示出良好的预测能力,对临床工作者具有一定的辅助作用。

关键词: 脑白质高信号; MRI; 列线图; 影响因素

中图分类号: R743 **文献标识码:** A

Construction of a nomogram model for predicting moderate-to-severe white matter hyperintensity in middle-aged and elderly patients with hypertension XU Ruichen, ZHAO Feng, YAN Lulu, et al. (Department of Radiology, The 8th Division General Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Shihezi 832000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors for white matter hyperintensity (WMH) in middle-aged and elderly patients with hypertension, and to establish and verify a nomogram prediction model. **Methods** A total of 198 middle-aged and elderly patients with hypertension and WMH who were hospitalized in our hospital from January 2022 to April 2023 were enrolled. Related clinical data were analyzed, and related data were recorded. A binary logistic regression analysis was used to investigate the independent risk factors for WMH and establish a nomogram, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and the calibration curve were used to evaluate the diagnostic efficacy of the nomogram. **Results** Age, course of hypertension, cystatin C, homocysteine, red blood cell distribution width, and cognitive impairment were the independent influencing factors for WMH in the middle-aged and elderly patients with hypertension. The nomogram established showed good diagnostic efficacy ($AUC=0.815$, 95% CI 0.756~0.874, $P<0.001$) and calibration ability (C index=0.794). **Conclusion** The nomogram established in this study has a good predictive ability for moderate-to-severe WMH in middle-aged and elderly patients with hypertension and can provide certain help for clinical workers.

Key words: White matter hyperintensity; Magnetic resonance imaging; Nomogram; Influencing factor

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管疾病的一种主要影像表现,既往称为缺血性脑白质病变(white matter lesions, WMLs)或脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA),于上世纪80年代由加拿大神经病学专家Hachinski等^[1]提出。WMH整体发展缓慢,轻度的WMH在中年相对健康群体中非常常见,其临床意义相对局限,中重度的WMH与卒中、痴呆等关系更密切^[2],常导致患者失能、死亡,有较为重要的临床意义。近年来国内外关于WMH其严重程度的相关因素研究较多,但针对预测中重度WMH的相关研究较少,暂时无法满足基层医院对于预测中重度WMH风险的需要。Nomogram模型是一种将Logistic回归模型可视化的方法,近年来在多个领域展现出良好的效果,被广泛认可^[3]。中老年高血压病患者是WMH的高危人群^[4],我国已进入快速老龄化阶段,且我国高血压人群基数庞大,中老年高血

压病合并WMH的发病率呈升高趋势,因此本研究将以中老年高血压病合并WMH患者为研究对象,构建中老年高血压病患者存在中重度WMH的预测模型,旨在为基层医院临床筛查中重度WMH患者并制定个体治疗方案提供合理、可靠的评估工具。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择2022年1月—2023年4月在我院住院的中老年高血压病合并WMH患者243例进行回顾性研究,其中符合纳入标准患者198例。

收稿日期:2023-08-20;修订日期:2023-11-18

基金项目:新疆石河子市科技计划项目(2022NY05)

作者单位:(新疆生产建设兵团第八师总医院医学影像科,新疆石河子832000)

通信作者:赵峰, E-mail:zhaofeng0823@126.com

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)年龄 ≥ 50 岁;(2)符合 2019 版《高血压基层诊疗指南》^[5]中原发性高血压的诊断标准且符合 2021 版《中国脑小血管病诊治专家共识》^[6]中血管源性脑白质高信号诊断标准的患者;(3)患者一般资料齐全;(4)患者和(或)其家属知情同意且能配合本次研究。排除标准:(1)患者资料不齐全;(2)存在代谢性、中毒、免疫脱髓鞘、感染等其他非血管因素导致的 WMH;(3)患者存在恶性肿瘤、严重感染、心肺功能不全、恶病质等。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集 收集入组患者病历资料:性别、年龄、吸烟史(既往连续或间断吸烟超过半年)、饮酒史(每周饮酒 >1 次,连续饮酒超过 1 年)、高血压病程、冠心病史、糖尿病史、认知障碍(简易智能状态检查量表显示存在轻度及以上认知障碍)、睡眠障碍史、受教育时间、体质指数(BMI)。

1.3.2 WMH 严重程度评估 头部 MRI 平扫采用西门子 Verio 3.0T 超导磁共振成像仪,8 通道相控阵头线圈为接收线圈,基于 MRI T₂WI 和 FLAIR 影像,评估 WMH 的严重程度。根据 Fazekas^[7]评分量表,由 2 名高年资主治医师完成影像学诊断,意见不统一时与 1 名副主任医师共同讨论决定。脑室旁白质与深部白质分别评价:(1)脑室旁白质病变:0 分,未发现病变;1 分,薄层的小帽状病变;2 分,圆滑的晕圈;3 分,延伸至脑深部白质区的不规则高信号。(2)深部白质病变:0 分,未发现病变;1 分,点状病变;2 分,病变开始融合;3 分,病变大面积融合。两部分得分相加计为总分,根据总分设为 2 组:轻度组

(0~2 分);中重度组(3~6 分)。

1.3.3 实验室结果收集 入院次日清晨收集患者空腹外周静脉血进行检测:糖化血红蛋白、总胆固醇、胆汁酸、同型半胱氨酸、C 反应蛋白、甘油三酯、胱抑素 C、红细胞分布宽度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 及 R 软件(版本 4.3.0)进行分析,计量资料中符合正态分布的采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,不符合正态分布的采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分别采用单因素方差分析与两独立样本 t 检验,计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;WMH 严重程度的影响因素采用二元 Logistic 回归分析,诊断效能采用 ROC 曲线分析,采用 R 软件建立 Nomogram 评分模型,采用校准曲线(Calibration Curve)、决策曲线(Decision Curve Analysis, DCA)、Bootstrap 自抽样法内部验证分析,评估 Nomogram 评分模型的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及实验室资料的比较 共纳入 198 例中老年高血压病患者,其中男性 108 例,女性 90 例;年龄 50~95(67.65 $\pm$ 11.06)岁。WMH 分组,其中轻度组 92 例,中重度组 106 例,中重度 WMH 患者占比 53.53%。轻度组与中重度组相比,性别、冠心病史、糖尿病史、睡眠障碍史、受教育时间、吸烟史、饮酒史、BMI 指数、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、胆汁酸、C 反应蛋白均无明显差异($P\geq 0.05$),而年龄、高血压病程、胱抑素 C、同型半胱氨酸、红细胞分布宽度存在明显差异($P<0.05$)(见表 1)。

表 1 临床资料及实验室资料的单因素分析

项目	轻度组($n=92$)	中重度组($n=106$)	统计值	P 值
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	61.50(56, 71)	70.50(60.75, 80)	-5.038 ^c	<0.001
性别[n =男性(%)]	49(53)	59(56)	0.038 ^a	0.845
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.71 $\pm$ 3.97	24.94 $\pm$ 3.12	2.330 ^b	0.128
高血压病程[$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	5.50(2.00, 10.00)	10(6.00, 16.75)	-5.143 ^c	<0.001
糖尿病[n (%)]	32(35)	37(34)	0.079 ^a	0.704
冠心病[n (%)]	18(20)	22(21)	0.043 ^a	0.976
吸烟[n (%)]	29(32)	39(37)	0.607 ^a	0.529
饮酒[n (%)]	27(29)	29(27)	0.096 ^a	0.879
房颤[n (%)]	7(8)	2(2)	2.748 ^a	0.082
睡眠障碍[n (%)]	30(33)	25(24)	1.575 ^a	0.210
认知障碍[n (%)]	4(4)	17(16)	5.919 ^a	0.015
受教育时间[$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	9(6, 9)	9(6, 9)	1.749 ^c	0.090
胆固醇[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	4.28(3.63, 5.07)	4.18(3.42, 4.94)	0.674 ^c	0.539
胆汁酸[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.90(2.20, 6.50)	4.25(2.60, 6.65)	-0.430 ^c	0.576
甘油三酯[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.28(0.94, 1.77)	1.15(0.92, 1.73)	-0.194 ^c	0.551
胱抑素 C[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.81(0.68, 0.92)	0.98(0.82, 1.14)	-4.835 ^c	<0.001
同型半胱氨酸[$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]	13.27(11.07, 16.58)	17.23(13.5, 21.19)	-3.424 ^c	<0.001
C 反应蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	1.82(0.90, 3.42)	2.05(1.5, 4.46)	-2.171 ^c	0.077
糖化血红蛋白[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	5.75(5.38, 6.30)	5.80(5.30, 6.72)	-1.352 ^c	0.739
红细胞分布宽度[$M(P_{25}, P_{75})$, fl]	42(40.15, 44.1)	43.80(41.65, 47)	-4.200 ^c	<0.001

注: BMI=体质指数; a 表示 χ^2 值; b 表示 F 值; c 表示 H 值。

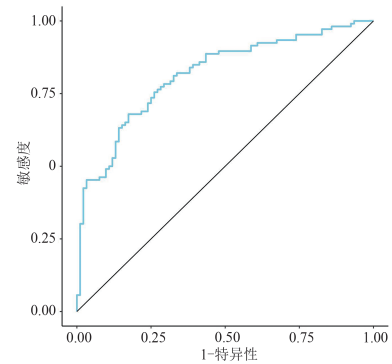
2.2 WMH严重程度的二元Logistic回归分析 以单因素分析有统计学意义的临床相关因素作为自变量,以WMH严重程度作为因变量进一步行二

元Logistic回归分析,分析显示年龄、高血压病程、胱抑素C、血清同型半胱氨酸、红细胞分布宽度是WMH严重程度的独立影响因素($P<0.05$)(见表2)。

表2 不同程度WML的二元Logistic回归分析

变量	β 值	SE	Wald χ^2	P值	OR(95%CI)
年龄	0.040	0.180	4.967	0.026	1.041(1.005~1.078)
高血压病程	0.057	0.260	4.932	0.026	1.059(1.007~1.113)
胱抑素C	1.653	0.720	5.277	0.022	5.222(1.275~21.394)
红细胞分布宽度	0.099	0.050	3.986	0.046	1.104(1.002~1.217)
同型半胱氨酸	0.052	0.022	5.527	0.019	1.054(1.009~1.100)
认知障碍	-1.424	0.669	4.529	0.033	0.241(0.065~0.894)

2.3 各危险因素对WMH严重程度的诊断效能及预测列线图的建立与验证 包含上述独立危险因素,建立联合模型,绘制ROC曲线,结果显示联合模型的诊断效能较好,曲线下面积(AUC)为0.815(95%CI 0.756~0.874, $P<0.001$)(见图1)。通过R软件,将6个变量纳入Nomogram模型建模,构建出列线图(见图2)。每一变量都有相应的预测得分,将得分相加,所得总分即对应列线图下方的预测概率。经校准曲线分析,平均绝对误差为0.014,预测值与实际值之间差异的平方为0.00033,90%的预测误差 ≤ 0.025 (见图3),表明模型的准确性高;经DCA分析(见图4)该模型的临床适用性广;经Bootstrap自抽样法进行内部验证,重复抽样1000次的验证C指数=0.794,表明模型具有可重复性。



注:联合模型的曲线下面积(AUC)为0.815。

图1 联合模型预测中老年高血压人群存在中重度WMH的ROC曲线

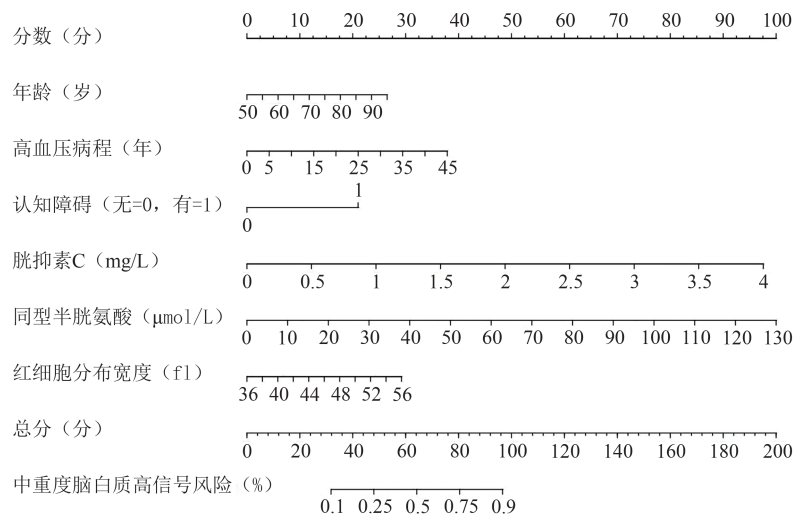


图2 中老年高血压患者发生中重度WMH的列线图模型

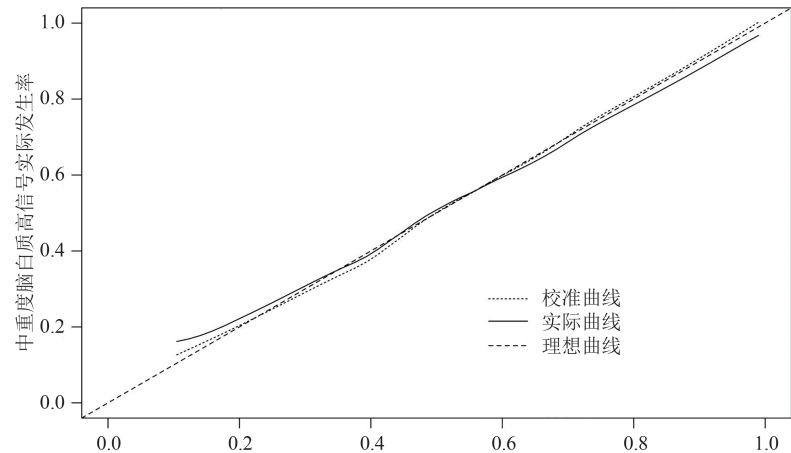


图3 列线图模型预测中老年高血压病患者发生WMH风险的校准曲线

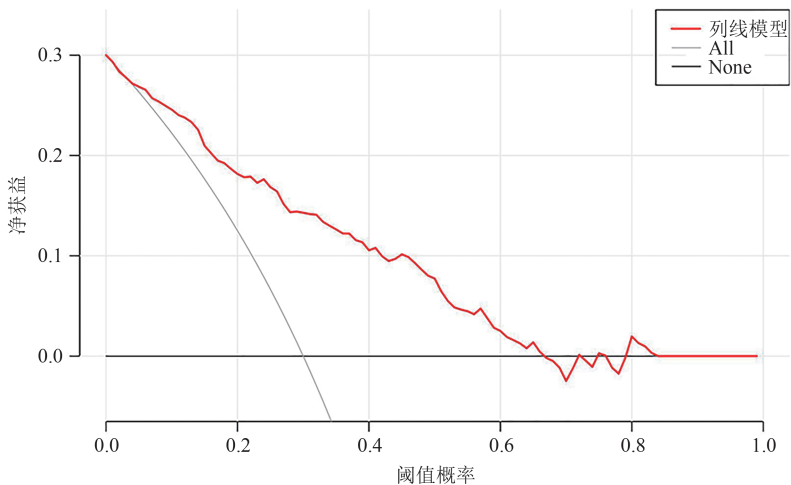


图4 列线图模型预测中老年高血压病患者发生WMH风险的决策曲线

3 讨论

WMH是脑小血管疾病的一种重要亚型,其发病机制及影响因素尚存争议,年龄与高血压是被广泛认可的危险因素^[8],WMH常导致患者致残、死亡,严重影响患者生活质量^[9]。MRI是目前诊断WMH的重要手段与金标准,中老年高血压病患者的长期随诊治疗多在基层医院完成,但基层医院MRI设备普及率低,且MRI存在检查费高、预约时间长等问题。如何对于高危人群进行筛查,是临床关注的焦点之一,若尽快进行针对性干预可能会延缓WMH的发展^[10,11]。本研究探讨了中老年高血压病WMH的独立影响因素,基于影响因素建立了预测模型并绘制出列线图,对于筛查中重度WMH患者有一定临床意义。

本研究通过二元 Logistic 回归分析筛选出中老年高血压病患者WMH的独立影响因素,其中年龄是WMH的保护因素,既往研究也认为年龄是WMH的独立影响因素^[12],有学者研究发现年龄90岁以上

的老年人缺血性WMH的发病率近乎达到100%^[8]。本研究发现高血压病程与WMH严重程度相关,卜云翎等^[13]认为相较于单纯的高血压,血压变异性更容易引起血管壁损伤,杨皓丞等^[14]认为反构型血压节律与WMH相关,笔者推测高血压病程与WMH相关的原因可能与血压变异性控制不好有关。脑白质区由终末小动脉供血,几乎无侧支循环的建立,对于压力波动极为敏感,病理学研究发现长期频繁的血压波动可引起血液流体动力学的改变、血管内皮舒张性减低、血管壁通透性增加等病理改变^[15],使脑组织血流减低、减慢及血脑屏障(BBB)受损^[16],张丽梅等^[17]认为缺血后的炎症反应最终可能加速WMH的进展。临床上高血压患者虽长期治疗,但客观存在漏服药物、用药时间不规律等现象,造成血压变异性相对较大,临床上若能尽量控制血压变异性,可能会延缓WMH的发展,未来还需进一步研究。既往研究认为胱抑素C^[18]、同型半胱氨酸^[19]、红细胞分布

宽度^[20]与WMH存在相关性,本研究也得出了相同的结论,通过监测并干预以上相关指标,可能对于延缓WMH发展有一定的临床价值,未来还需更多前瞻性研究验证。本研究基于上述独立危险因素建立了预测模型,该模型对于中老年高血压病患者存在中重度WMH具有较高的预测价值(AUC=0.815),通过辅助临床进一步诊治,可能会延缓疾病的发展。

以往研究认为传统血脂指标与WMH存在相关性^[21],本研究发现甘油三酯、总胆固醇与WMH无相关性,可能因本研究仅纳入了中老年高血压病患者,这类人群大多有应用他汀类等调脂药物的卒中二级预防经历,造成了结果的偏倚。

近年来部分学者应用影像组学预测WMH的严重程度,显示出较好的预测效果^[22,23]。但影像组学需要专业软件,学习曲线陡峭,在基层医疗机构应用困难。本研究发现的相关指标容易取得,列线图的使用简单便捷。如本研究中当患者年龄为66岁(10分)、高血压病程15年(12.5分)、有认知障碍(21分)、胱抑素C为1 mg/L(25分)、同型半胱氨酸为5 μ mol/L(5分)、红细胞分布宽度为48 fl(18分),预后总分为91.5分,从列线图可知存在中重度WMH的风险大约为85%。由此可见,该列线图模型可作为可靠的评估工具,适宜在基层医疗机构推广应用。

本研究的局限性:第一,本研究为单中心横断面研究,入选对象为中老年高血压病合并WMH的患者,不能代表一般人群的情况,此外不能评价相关实验室异常指标持续时间及程度,所得结论可能较为片面。第二,Fazekas评分量表是一种视觉等级量表,该量表操作简单、易于学习、掌握,却无法评估具体病变体积,无法进行定量分析。第三,本模型仅进行了内部验证,期待未来更大规模的前瞻性研究进行验证。

伦理学声明:本研究方案经由新疆生产建设兵团第八师总医院(石河子市人民医院)伦理委员会审批[批号:(2021)22号],患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:徐瑞辰负责实验方法的设计、实验数据分析、实验结果可视化、论文的撰写并修改;赵峰负责研究概念的生成、实验设计的验证并核实、研究课题监管并指导、论文的审核并修订;鄯璐璐负责资金的获取、资源的采集;郭炫汐负责数据收集、绘制图表;林子贺负责实验数据的整理并管理;庞华军负责实验设计的验证并核实。

【参考文献】

- [1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis[J]. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21-23.
- [2] 周西瑞,喻志源,骆翔. 脑白质高信号的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8): 464-465, 468.
- [3] Cheng H, Gong F, Shen Y, et al. A nomogram model predicting the risk of postpartum stress urinary incontinence in primiparas: a multicenter study [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 61(4): 580-584.
- [4] 徐运. 脑小血管病的诊疗现状和研究新进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(4): 291-296.
- [5] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 高血压基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4): 301-313.
- [6] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [7] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities [J]. Neurology, 1993, 43(9): 1683-1689.
- [8] Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9729.
- [9] 周楚仪, 刘薇薇, 管梓瑶, 等. 养老机构老年人群日常生活能力与认知功能的相关性调查研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(1): 98-102.
- [10] 李文杰, 康小荣, 孙元培. 银杏酮酯滴丸治疗缺血性脑白质病的疗效及部分作用机制研究[J]. 中药材, 2021, 44(2): 465-469.
- [11] 郭大志, 齐亚南, 潘树义. 高压氧对轻度认知障碍的脑白质疏松症患者的疗效和安全性研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(16): 2637-2641.
- [12] 马欣昕, 刘芳, 陈涓, 等. 老年人群无症状脑小血管病影像学特征及其影响因素研究[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(2): 162-167.
- [13] 卜云翎, 李嘉雯, 徐帆, 等. 老年单纯收缩期高血压患者血压昼夜节律异常与晨峰现象对动脉僵硬度的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(1): 1-4.
- [14] 杨皓丞, 苟玉兰. 急性腔隙性卒中患者血压的变异性及节律与脑白质高信号的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(11): 990-994.
- [15] 任腊梅, 郭爱红, 高春燕, 等. 脑白质病变危险因素及发病机制的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 916-919.
- [16] 刘芳芳, 刘自双, 陈珊珊, 等. 脑血流动力学与缺血性脑卒中患者脑白质病变严重程度的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 6-9.
- [17] 张丽梅, 王恺迪. 细胞焦亡在慢性脑缺血中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(11): 1049-1052.
- [18] 史肖锦, 梁彩霞, 赵宾, 等. 血清胱抑素C水平与脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 1011-1013.
- [19] 王磊, 庞洪波, 陈宗胜, 等. 血清同型半胱氨酸、脑白质高信号与颅内微出血相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(10): 1079-1082.
- [20] 田凤, 唐娟. 血RDW、SUA在老年急性脑梗死合并脑白质疏松症患者中的表达及其与认知功能的关系[J]. 农垦医学, 2021, 43(2): 118-121, 125.
- [21] 刘绪魁, 仇发美, 李英, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年人脑白质病变的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 684-687.
- [22] 舒震宇, 方松华, 崔思嘉, 等. 基于全脑白质MR影像组学预测脑白质高信号进展及其相关危险因素分析[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(11): 979-986.
- [23] 邵园. 老年人脑白质高信号的危险因素分析及影像组学应用研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2019.

引证本文:徐瑞辰,赵峰,鄯璐璐,等. 中老年高血压病患者中重度脑白质高信号列线图模型的构建[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(1): 58-62.