



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.006>

· 论著 ·

脑小血管病患者认知功能损害特征、影响因素分析及其预测模型的构建与验证

王大敏 邹露娟 边云 冯强龙 郭毅

[摘要] **目的** 探讨脑小血管病(CSVD)患者认知功能损害特征及影响因素,并构建 CSVD 患者认知功能损害风险预测模型。**方法** 根据是否发生认知功能损害将 200 例 CSVD 患者分为发生组(80 例)和未发生组(120 例),按照比例(6:4)将其分为建模组(80 例)及验证组(120 例)。回顾性收集并比较两组患者的一般临床资料、实验室检查指标及影像学相关资料结果。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 CSVD 患者认知功能损害的影响因素,构建列线图预测模型并进行验证;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型预测效能。**结果** 发生组患者年龄、同型半胱氨酸(HCY)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及双侧额叶、双侧基底节的脑白质病变评分均高于未发生组;两组患者文化程度构成比比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,年龄、TC、LDL-C、HCY 均是 CSVD 患者认知功能损害的危险因素,文化程度是其保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,年龄、文化程度、TC、LDL-C、HCY 的曲线下面积(AUC)均 > 0.60 ($P < 0.05$)。构建 CSVD 患者认知功能损害的列线图,其校准曲线的 *C-index* 为 0.992;建模组及验证组的 AUC 分别为 0.990 及 0.881。**结论** 基于年龄、文化程度、TC、LDL-C、HCY 水平构建的 CSVD 患者认知功能损害的列线图模型预测效能良好,有一定参考价值。

[关键词] 脑小血管病; 认知功能损害; 临床特征; 影响因素**[中图分类号]** R743**[文献标识码]** A

Analyzing the characteristics and influencing factors of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease and to construct a prediction model Wang Damin*, Zou Lujuan, Bian Yun, Feng Qianglong, Guo Yi. * Department of Neurology, the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang 615000, China

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics and influencing factors of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease (CSVD), and to construct a risk prediction model of cognitive impairment in patients with CSVD. **Methods** According to the occurrence of cognitive impairment, 200 patients with CSVD were divided into occurrence group (80 cases) and non-occurrence group (120 cases); according to the ratio (6:4), they were divided into modeling group (80 cases) and validation group (120 cases). General clinical data, laboratory examination indexes and imaging data of the two groups were retrospectively collected and compared. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate the influencing factors of cognitive impairment in patients with CSVD, and a nomogram prediction model was constructed and verified. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prediction efficiency of the model. **Results** Age, homocysteine (HCY), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and white matter lesion scores of bilateral frontal lobe and bilateral basal ganglia in occurrence group were higher than those in non-occurrence group; there was statistically significant difference in the proportion of education degree between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that age, TC, LDL-C and HCY were the risk factors of cognitive impairment in patients with CSVD, and education degree was the protective factor ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that area under the curve (AUC) of age, education degree, TC, LDL-C and HCY were all > 0.60 ($P < 0.05$). The nomogram for cognitive impairment in CSVD patients was constructed, and the *C-index* of the calibration curve was 0.992. The AUC of the modeling group and validation group were 0.990 and 0.881 respectively. **Conclusion** The nomogram model based on age, education degree, TC, LDL-C and HCY levels has a good prediction efficiency and certain reference value for cognitive impairment in CSVD patients.

[Key words] Cerebro small vessel disease; Cognitive impairment; Clinical features; Influencing factor

基金项目:四川省医学会(青年创新)科研课题资助项目(S20045)

作者单位:615000 四川西昌,凉山彝族自治州第一人民医院神经内科(王大敏、邹露娟、边云、冯强龙);成都市第六人民医院检验科(郭毅)

脑小血管病(CSVD)属于脑血管疾病的一种,颅内小静脉、微静脉、毛细血管、微动脉及小动脉发生病变均可导致脑血管疾病^[1-2]。CSVD 可导致患者认知功能损害、丧失生活能力,严重影响患者及其家属的生活质量,给家庭带来了沉重的经济负担^[3]。近年来,人口老龄化逐渐加剧,CSVD 患者数量不断上升,关于 CSVD 与认知功能损害成为研究热点。但 CSVD 相关认知功能损害起病隐匿,发病机制尚未明确^[4-7],在疾病早期不易被发现及治疗,故亟需明确 CSVD 认知功能损害的临床特征及其影响因素,确定 CSVD 出现认知功能损害的风险,为临床医师早日采取干预手段提供指导价值。目前已有 CSVD 认知功能损害的临床特征及影响因素的相关研究,但关于上述 CSVD 认知功能损害的列线图预测模型尚未发现。本文探讨 CSVD 认知功能损害的临床特征、影响因素,并构建 CSVD 发生认知功能损害的风险预测模型,有助于临床尽早采取干预措施。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2020 年 1 月~2023 年 1 月于凉山彝族自治州第一人民医院住院治疗的 CSVD 患者 200 例,其中男 93 例、女 107 例,年龄 55~76 岁,平均年龄(62.37±6.38)岁。BMI 22~27 kg/m²,平均 BMI (24.56±1.99)kg/m²;文化程度初中及以下 59 例、高中 93 例、大学及以上 48 例;吸烟史 91 例,饮酒史 54 例;既往高血压史 42 例、糖尿病病史 50 例、冠心病病史 24 例、高血脂症 76 例。纳入标准:(1)均符合《中国 CSVD 诊治共识》^[8]及《CSVD 相关认知障碍中国诊疗指南》^[9]中的相关诊断标准;(2)临床资料完整。排除标准:(1)脑积水及颅内肿瘤;(2)急性脑梗死、脑出血、脑血管畸形;(3)精神类疾病、癫痫。根据是否发生认知功能损害将所有患者分为发生组(80 例)和未发生组(120 例),按照比例(6:4)将其分为建模组(80 例)及验证组(120 例)。本研究经凉山彝族自治州第一人民医院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1)收集一般临床资料、实验室检查指标及影像学相关资料:包括性别、年龄、BMI、文化程度、家族史、吸烟史、饮酒史、既往病史、血糖、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸(HCY)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及 MRI 检查结果(双侧额叶、基底节、顶枕叶、颞叶的脑白质病变评分)。

(2)认知功能评价:采用中文版简易智力状态检查量表^[10]进行评估。该评估工具涵盖 5 个项目:语言能力(9 分)、回忆能力(3 分)、计算力和注意力(5 分)、

记忆力(3 分)以及定向力(10 分)。总分 30 分,评分范围为 27~30 分表示认知功能正常,<27 分表示存在认知障碍。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 CSVD 患者认知功能损害的影响因素;应用 R 软件构建列线图预测模型,采用 *Bootstrap* 自抽样法生成校准曲线以进行一致性验证,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型预测效能。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料、实验室检查指标及影像学相关资料比较:发生组患者年龄、HCY、TC、LDL-C 水平及双侧额叶、双侧基底节的脑白质病变评分均高于未发生组;两组患者文化程度构成比比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组患者其余资料比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2. CSVD 患者认知功能损害的影响因素:将表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 *logistic* 回归分析,结果显示年龄、HCY、LDL-C、TC 均是 CSVD 患者认知功能损害的危险因素,文化程度是其保护因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 影响 CSVD 患者认知功能损害的多因素 *logistic* 回归分析结果

因素	β 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
年龄	0.397	48.493	<0.001	1.487	1.330~1.662
文化程度	-0.548	7.066	0.008	0.578	0.386~0.866
TC	0.865	20.154	<0.001	2.375	1.628~3.466
LDL-C	1.894	38.467	<0.001	6.645	3.652~12.090
HCY	0.434	45.593	<0.001	1.543	1.360~1.750
脑白质病变评分	1.274	3.780	0.052	3.575	0.990~12.913

3. 相关因素对 CSVD 患者认知功能损害影响因素的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,年龄、文化程度、TC、LDL-C、HCY 预测 CSVD 患者认知功能损害的曲线下面积(AUC)均>0.60(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 CSVD 患者认知功能损害影响因素的 ROC 曲线分析结果

因素	AUC	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	特异度	敏感度	约登指数	最佳截断值
年龄	0.854	0.804~0.905	<0.001	0.650	0.813	0.463	66 岁
文化程度	0.605	0.524~0.686	0.012	0.412	0.783	0.195	-
TC	0.672	0.594~0.750	<0.001	0.460	0.725	0.185	5.21 mmol/L
LDL-C	0.783	0.722~0.844	<0.001	0.573	0.813	0.386	3.06 mmol/L
HCY	0.806	0.734~0.878	<0.001	0.433	0.825	0.258	10.15 μ mol/L

表 1 两组患者一般临床资料、实验室检查指标及影像学相关资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	文化程度			家族史	吸烟史
					初中及以下	高中	大学及以上		
发生组	80	35/45	68.33 \pm 6.89	24.23 \pm 1.78	33(41.25)	32(40.00)	15(18.75)	25(31.25)	36(45.00)
未发生组	120	58/62	62.10 \pm 6.73	24.46 \pm 1.39	26(21.67)	61(50.83)	33(27.50)	39(32.50)	55(45.83)
χ^2/t 值		0.405	11.267	1.023		8.983		0.035	0.013
P 值		0.524	<0.001	0.308		0.011		0.853	0.908

组别	例数	饮酒史	既往病史				血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HCY($\mu\text{mol/L},$ $\bar{x} \pm s$)	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
			高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症			
发生组	80	21(26.25)	16(20.00)	21(26.25)	9(11.25)	30(37.50)	6.63 \pm 1.62	10.79 \pm 3.91	5.37 \pm 1.58
未发生组	120	33(27.50)	26(21.67)	29(24.17)	15(12.50)	46(38.33)	6.64 \pm 1.55	9.43 \pm 3.41	4.93 \pm 1.13
χ^2/t 值		0.038	0.080	0.111	0.071	0.002	0.044	10.463	4.955
P 值		0.845	0.777	0.739	0.790	0.970	0.965	<0.001	<0.001

组别	例数	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	脑白质病变评分(分, $\bar{x} \pm s$)			
				双侧额叶	双侧顶枕叶	双侧颞叶	双侧基底节
发生组	80	1.23 \pm 0.29	3.51 \pm 1.20	4.25 \pm 1.60	3.40 \pm 1.72	1.05 \pm 0.11	1.78 \pm 0.38
未发生组	120	1.21 \pm 0.27	2.61 \pm 1.08	3.67 \pm 1.18	2.98 \pm 1.39	0.99 \pm 0.15	0.93 \pm 0.18
χ^2/t 值		0.498	8.304	2.948	1.902	1.708	2.127
P 值		0.619	<0.001	0.004	0.059	0.089	0.035

4. CSVD 患者认知功能损害的列线图模型构建与验证:根据 *logistic* 回归分析结果构建 CSVD 患者认知功能损害的列线图模型,见图 1。采用内部验证列线图模型,获得校准曲线(图 2),*C-index* 为 0.992,提示列线图模型一致性良好。绘制 *ROC* 曲线评价 CSVD 患者认知功能损害的列线图模型,结果显示建模组 *AUC* 为 0.990(95% *CI* 0.980 ~ 1.000),验证组 *AUC* 为 0.881(95% *CI* 0.796 ~ 0.967),提示该列线图模型预测能效好。

讨 论

CSVD 是脑部的一种常见血管疾病,主要影响脑内的小动脉、毛细血管和小静脉系统^[11],能够导致脑组织慢性缺血和损伤,是多种脑血管疾病和神经退行性疾病的重要病理基础。CSVD 认知功能损害是脑血管疾病及血管危险因素所致^[12]。相关研究发现,与认知功能损害有关的各种机制中,CSVD 是最常见的一种,通常可损坏患者的语言能力、记忆力、定向力等认知域,给患者及其家属的生活带来了不便^[13-15]。随着医学水平的提高,人们的平均寿命有所增长,而且人口老龄化也有所加重,患有 CSVD 认知功能损害的老年人群越来越多,该病也成为了一个严重的健康及社会问题^[16-17]。但 CSVD 起病隐匿,依靠目前的神经成像法难以早期发现该病的临床变化^[18]。因此,需要确定某些可早期反映血管异常的临床标记物,有研究发现,微观血流的变化与 CSVD 及认知功能损害有关^[19],评价患者的认知功能可发现患者的临床特征^[20]。

本研究发现,与未发生 CSVD 群体相比,患病群体的平均年龄、TC、LDL-C 及 HCY 水平均显著较高,而患病群体的文化程度相对较低。这些结果表明,年龄、血脂水平和 HCY 水平等生理指标及教育水平等社会因素,可能都是导致 CSVD 引起认知功能损害的重要因素。本研究显示,年龄、高水平 TC、LDL-C、HCY 均是 CSVD 认知功能损害的危险因素,文化程度是其保护因素。究其原因,年龄是 CSVD 危险因子,亦是损害认知功能的独立危险因素,在人们衰老的过程中,出现的动脉硬化、自主神经失调、血脑屏障受损等因素都会影响患者脑血流和局部灌注的动力学,神经血管和胶

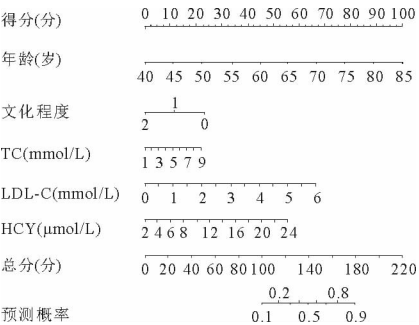


图 1 预测 CSVD 患者认知功能损害的列线图模型

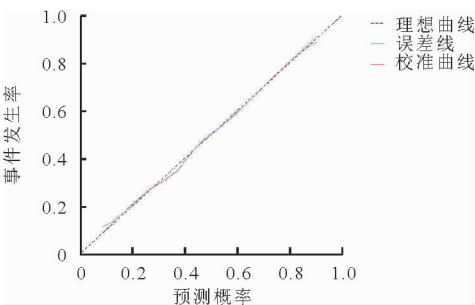


图 2 列线图模型的校准曲线

质血管的完整性受损,导致患者脑微出血等,并最终导致认知障碍;随着年龄增加,患有 CSVD 的概率加大,认知功能损害增强。有学者研究发现,50~90 岁人群发生 CSVD 认知功能损害的概率为 5%,90 岁及以上人群发生 CSVD 认知功能损害的概率为 100%^[21]。文化程度在 CSVD 引起的认知功能损害方面起到一定的保护作用。具体而言,受教育程度越高,可能会减轻这种病理状态导致的认知功能损害。这种保护效应可能源于较高的文化素养和教育背景能增强大脑的认知储备,使其在面对损伤时更具抵御能力。不仅如此,其他学者的研究发现文化程度对 CSVD 的功能结果,特别是在认知方面有显著影响^[22]。这意味着接受更高水平的教育不仅可以提供更强的脑部“缓冲”,还可能通过复杂的认知任务和社交互动,进一步提升神经网络的连通性,促进脑功能的代偿和恢复;而低文化水平患者的大脑容量很容易下降到临界阈值,从而出现认知障碍。本研究发现,较高水平的 LDL-C 是认知功能损害的一个危险因素,LDL-C 水平的升高与多种认知能力的下降存在显著相关性,尤其是在记忆、注意力和执行功能等方面。分析其原因,LDL-C 参与自体炎症过程会进一步损伤血管,加剧 CSVD 的病理过程,造成认知功能的损伤。本研究还发现,HCY 是 CSVD 认知功能损害的危险因素,原因在于其通过调节一氧化氮信号通路、增强氧化与硝化反应,导致内皮细胞损伤。这种内皮功能紊乱与 CSVD 密切关联,是 CSVD 发病的关键因素。不仅如此,HCY 还会加剧脑白质高信号和腔隙性脑梗死的损伤,进一步影响大脑健康。脑白质高信号的严重损伤会导致多个关键大脑区域的萎缩,包括前额叶、外侧裂和舌叶。这些区域的萎缩显著降低了个体的执行功能和记忆功能。此外,腔隙性脑梗死也会导致信息处理速度和执行功能的下降。这些认知功能的损伤证据充分证明,HCY 的升高直接导致认知功能的显著下降,这与刘娜等^[23]的研究结果一致。

本研究基于 CSVD 认知功能损害的多种独立影响因素(年龄、文化程度、TC、LDL-C 及 HCY 水平等),构建预测 CSVD 认知功能损害的列线图模型,给 CSVD 认知功能损害提供了直观的预测价值。验证列线图结果显示,校准曲线 *C-index* 为 0.992,说明该列线图模型区分度较好;*ROC* 曲线分析结果显示,建模组和验证组的 *AUC* 分别为 0.990 和 0.881,说明该列线图模型预测能效较好。

综上,基于患者年龄、文化程度、LDL-C 及 HCY 水平构建 CSVD 发生认知功能损害的列线图模型,有利于直接预测 CSVD 发生认知功能损害的概率,临床判定认知功能损害与防治可以此为依据,具备参考价值。

参 考 文 献

- [1] Kan CN, Huang X, Zhang L, et al. Comorbid amyloid with cerebrovascular disease in domain-specific cognitive and neuropsychiatric disturbances; a cross-sectional memory clinic study [J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 132(2): 47-55.
- [2] Rossi UG, Valdata A, Castaldi A. Giant Internal Carotid Artery Aneurysm of the Cavernous Segment [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2023, 32(4): 226-227.
- [3] Wang YC, Chen IH, Huang P. Pure Sensory Lacunar Infarction in the Thalamus Presented as Bilateral Hypogeusia; A Case Report [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2023, 32(4): 202-206.
- [4] Y MR, Murthy JM, Y SR, et al. First-Ever Ischemic Stroke In Covid-19; How Is It Different? — A Stroke Registry-Based Study From South India [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2023, 32(4): 190-201.
- [5] Jiménez-Ruiz A, Aguilar-Fuentes V, Macías-Ortiz FG, et al. Bilateral and Symmetrical Basal Ganglia Calcifications May Aid in Mitochondrial Disease Diagnosis in Resource-Limited Settings [J]. *Neurohospitalist*, 2023, 13(4): 448-449.
- [6] 姚琳,王雅楠,刘斌,等. 糖调节受损与缺血性脑小血管病患者认知障碍的相关性[J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 526-529.
- [7] 李华,杨华,范雪怡,等. 脑小血管病轻度抑郁与脑内红核铁含量相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(8): 1312-1314, 1373.
- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国 CSVD 诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844.
- [9] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, CSVD 认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组, 彭丹涛. CSVD 相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(4): 345-354.
- [10] 王征宇, 张明园. 中文版简易智能状态检查 (MMSE) 的应用 [J]. *上海精神医学*, 1989, 7(3): 108-111.
- [11] 王鹏, 丁洁, 黄健康, 等. 经颅多普勒超声颅脑血流动力学监测在急性脑梗死患者认知功能评估中的应用观察研究 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(8): 559-560.
- [12] Pyshkina LI, Tyazhelnikov AA, Kabanov AA, et al. Risk factors and adherence to treatment of patients with cerebrovascular diseases [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2023, 123(2): 84-89.
- [13] Dobrynina LA, Shabalina AA, Shantieva KV, et al. Nitric oxide availability in cerebral microangiopathy [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2023, 123(2): 47-54.
- [14] Song C, Liu T, Wang H, et al. Multi-modal feature selection with self-expression topological manifold for end-stage renal disease associated with mild cognitive impairment [J]. *Math Biosci Eng*, 2023, 20(8): 14827-14845.
- [15] Wesselingh R. Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in COVID-19 and post-COVID-19 syndrome; a narrative review [J]. *Med J Aust*, 2023, 219(5): 230-236.
- [16] Mityaeva EV, Kamchatnov PR, Osmayeva ZK. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2023, 123(8): 12-20.
- [17] 何逸博, 黄康玲, 杨苗娟, 等. 脑微出血相关危险因素研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(11): 783-786.
- [18] Wang R, Lu KP, Zhou XZ. Function and regulation of cis P-tauin the pathogenesis and treatment of conventional and nonconventional tauopathies [J]. *J Neurochem*, 2023, 166(6): 904-914.
- [19] Vislayova D, Skoloudik D, Brozman M, et al. Cognitive changes associated with cerebral emboli during coronary intervention [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124(9): 639-646.
- [20] Oliveira FF, Almeida SS, Chen ES, et al. Pharmacogenetics of angiotensin modulators according to APOE-ε4 alleles and the ACE insertion/deletion polymorphism in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2023, 22(2): 1-16.
- [21] Zhu X, Ding L, Zhang X, et al. Association of cognitive frailty and abdominal obesity with cardiometabolic multimorbidity among middle-aged and older adults: A longitudinal study [J]. *J Affect Disord*, 2023, 340(26): 523-528.
- [22] Li YS, Liu YL, Wang JJ, et al. Relationships Between Body Composition and Cognitive Impairment in Hospitalised Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16(2): 2389-2400.
- [23] 刘娜, 王晓, 王培芝, 等. 老年缺血性 CSVD 危险因素及早期预测模型建立 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(8): 1582-1585.

(收稿日期: 2023-10-16)

(本文编辑: 高婷)