

·短篇论著·

基于Lasso回归分析卒中后认知障碍危险因素初步研究*

王千也¹ 王丹阳¹ 赵幸娜¹ 李 一¹ 曾 西^{1,2}

随着卒中治疗技术的不断发展和普及,卒中致死率在世界范围内均有所下降^[1]。然而,卒中并发症严重影响患者的预后转归和生存质量。卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是卒中后患者在6个月内出现并达到认知障碍诊断标准的一系列临床综合征,是卒中后常见并发症之一。一项基于中国社区的横断面研究显示,中国PSCI的发病率高达80.97%^[2]。PSCI患者可出现不同程度的整体认知障碍、执行障碍、语言障碍和视空间功能障碍等,导致患者的病死率较非PSCI患者显著增高^[3-5]。对于PSCI患者而言,早识别、早诊断、早干预尤为重要^[6]。本研究主要通过回顾性研究卒中后伴/不伴PSCI患者的常见临床资料,利用LASSO回归筛选重要预测因素,通过Logistic建立独立预测因素评估模型,通过列线图进行风险评估,探索卒中后认知障碍危险因素,提高临床资料可用性,为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集于2019年6月1日—2020年12月31日在郑州大学第一附属医院惠济院区康复医学科住院的卒中患者。

纳入标准:①符合第四届全国脑血管会议脑卒中的诊断标准,并经CT或MRI确诊;②符合《中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价》中关于脑卒中后认知障碍的相关诊断标准,能配合完成简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分测定者;③患者有完整的研究资料(包括人口学特征资料和临床资料)。

排除标准:①脑卒中发病前已具有严重的痴呆、失语症状和认知障碍;②患者临床资料不完整。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料:收集患者临床资料,包括年龄、性别(sex)、卒中类型(type)、卒中侧(lesion side)、卒中史(history)、卒中部位、高血压(hypertension)、糖尿病(diabetes)、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)、冠心病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)、吸烟史(smoking)、饮酒史(drinking)、白蛋

白(albumin)、甘油三酯(triglyceride)、总胆固醇(total cholesterol)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白A1(Apolipoprotein-A1, ApoA1)、PHQ-9评分。

1.2.2 认知障碍判定标准分组:患者在入院后3天内病情稳定情况下进行MMSE测定,文盲≤17分、小学文化≤20分、初中及以上文化程度≤24分被认定为PSCI。根据患者MMSE评分和文化程度,最终将患者分为PSCI组和认知功能正常组。

1.2.3 样本量估算:设定检验水准 $\alpha=0.05$,设定检验效能 $1-\beta=0.90$;预估PSCI的发生率为0.33^[7];采用R(4.0.3)软件“power Mediation”程序包进行样本量计算,最终所需样本量为88例。

1.3 统计学分析

本试验通过SPSS 25.0 软件对患者的一般资料进行统计分析,计量资料进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数±标准差的形式表示, t 检验分析;不符合正态分布的数据,秩和检验分析;定性资料以构成比表示, χ^2 检验分析。采用R(4.0.3)软件进行模型构建,Lasso回归筛选重要预测性因素,logistic回归进一步选出独立危险因素并建立预测模型,绘制列线图(Nomogram)。绘制受试者工作曲线、决策曲线和校准曲线评估模型的预测能力。 $P<0.05$ 差异有显著性意义。

2 结果

2.1 研究资料

本研究最终纳入卒中患者共计171例。其中PSCI患者共计75例,认知功能正常患者共计96例。两组患者的人口学资料和临床资料见表1。

2.2 相关性分析

对纳入研究的各变量进行相关性分析,结果如图1。从图中可以看出,甘油三酯、HDL、LDL、总胆固醇和载脂蛋白A1之间,性别与吸烟史和饮酒史之间,卒中类型与血脂水平之间有显著的相关性,变量间存在多重共线性。

2.3 影响因素筛选

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.019

*基金项目:河南省科技攻关项目(1821023101)

1 郑州大学第一附属医院惠济院区康复医学科,河南省郑州市,450000; 2 通讯作者

第一作者简介:王千也,女,硕士研究生;收稿日期:2021-07-11

表1 认知功能正常组和卒中后认知障碍(PSCI)组人口资料和临床资料的差异 ($\bar{x}\pm s$)

因素	认知功能正常组 (n=96)	PSCI组 (n=75)	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄	56.0(49.0,66.0)	60.1±1.5	-1.732	0.083
性别			0.004	0.948
男	67(69.8)	52(69.3)		
女	29(30.3)	23(30.7)		
白蛋白(g/dL)	40.0(36.8,43.2)	38.6±0.5	-1.918	0.550
甘油三酯(mmol/L)	1.3(1.0,1.8)	1.33(1.1,1.7)	-0.016	0.988
HDL(mmol/L)	1.2(1.1,1.4)	1.08(0.9,1.3)	-2.723	0.006 ^①
LDL(mmol/L)	2.0(1.5,2.5)	2.0±0.9	-0.724	0.496
总胆固醇(mmol/L)	4.1±0.12	3.9±0.1	1.101	0.272
载脂蛋白A1(g/L)	1.3±0.03	1.2±0.03	2.640	0.009 ^①
MMSE评分	27.0±2.9	14.8±5.1	-10.94	0.000 ^①
抑郁			0.034	0.854
否	50(52.1)	38(50.7)		
是	46(47.9)	37(49.3)		
分型			1.378	0.240
出血	35(36.5)	34(45.3)		
梗死	61(63.5)	41(54.7)		
卒中侧			0.745	0.388
左侧	41(42.7)	37(49.3)		
右侧	55(57.3)	38(50.7)		
卒中部位			7.148	0.008 ^①
大脑皮层				
是	69(71.9)	39(52.0)		
否	27(28.1)	36(48.0)		
基底节			12.355	0.000 ^①
是	54(56.3)	22(29.3)		
否	42(43.8)	53(70.7)		
丘脑			8.940	0.003 ^①
是	87(90.6)	55(73.3)		
否	9(9.4)	20(36.7)		
小脑			5.237	0.220
是	90(93.8)	62(82.7)		
否	6(6.3)	13(17.3)		
脑干			0.028	0.868
是	74(77.1)	57(76.0)		
否	22(22.9)	18(24.0)		
卒中史			0.001	0.981
是	28(29.2)	22(29.3)		
否	68(70.8)	53(70.7)		
高血压			0.061	0.805
是	24(25.0)	20(26.7)		
否	72(75.0)	55(73.3)		
糖尿病			1.538	0.208
是	77(80.2)	54(72.0)		
否	19(19.8)	21(28.0)		
阻塞性睡眠呼吸暂停综合征			0.411	0.522
是	87(90.6)	70(93.3)		
否	9(9.4)	5(6.7)		
冠心病			0.013	0.908
是	80(83.3)	62(82.7)		
否	16(16.7)	13(17.3)		
吸烟			1.288	0.257
是	64(66.7)	56(74.7)		
否	32(33.3)	19(25.3)		
饮酒			0.814	0.367
是	67(69.8)	57(76.0)		
否	29(30.3)	18(24.0)		

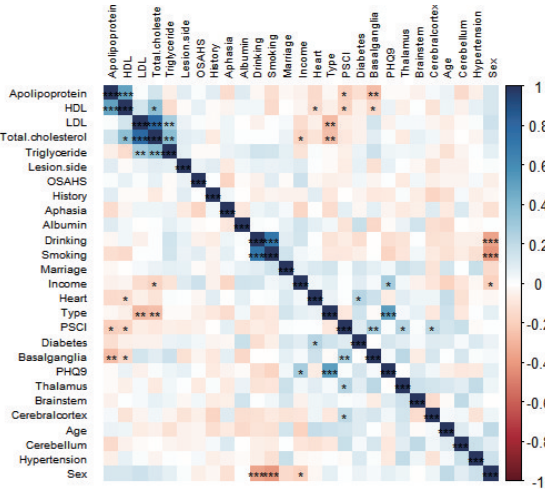
注:① $P<0.05$

患者是否有认知障碍作为结局变量指标,采用LASSO回归分析从26个可能的影响因素中进行筛选。共纳入171例患者数据。随着惩罚系数 λ 变化,影响因素系数逐渐被压缩避免过度拟合(见图2)。最终选择交叉验证误差为最小化时的 $\lambda(\lambda=0.0577368)$ 值作为模型的最优解。此时回归系数非0的因素将被筛选出,共计7个重要预测因素:年龄、大脑皮层损伤、基底节损伤、丘脑损伤、小脑损伤、高密度脂蛋白和载脂蛋白A1(见图3)。

2.4 二元Logistic分析实现预测模型构建

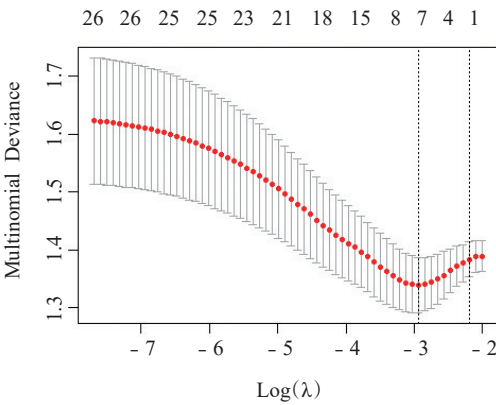
将Lasso回归筛选的7个重要预测因素纳入二元Logis-

图1 相关性分析 heatmap



注:① $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$;②相关性矩阵说明参数之间的相关性:每个正方形表示两个变量之间的相关性。相同的变量在行和列中表示,对角线显示每个变量与其自身完全相关。矩阵是对称的,主对角线下的相关性用颜色表示。颜色越深,两个变量之间的相互依赖性越强,以深红色表示的负相关性强($r=-1$),即一个变量随着另一个变量的减少而增加,以深蓝色表示的正相关性强($r=+1$),即一个变量随着另一个变量的增加而增加。

图2 Lasso 回归模型中最佳惩罚系数(λ)变化过程



tic 回归模型,通过逐步回归法筛选卒中后认知障碍危险因素。结果显示,大脑皮层损伤($P<0.05$)、基底节损伤($P<0.05$)、丘脑损伤($P<0.05$)和低水平载脂蛋白 A1($P<0.05$)对卒中患者而言属于危险因素,可能会导致卒中后认知障碍的发生,差异具有显著性意义,结果见表2。同时绘制受试者工作(receiver operating characteristic,ROC)曲线,曲线下面积为0.738,结果见图4。

2.5 绘制列线图(Nomogram图)

根据二元 Logistic 回归模型拟合的结果,将大脑皮层、基底节、丘脑和载脂蛋白 A1 四个独立预测因素纳入列线图,见图5,实现预测模型结果可视化,帮助临床工作者简单快速的识别 PSCI 患者。随机筛选数据库中第 50 行患者数据(大脑

皮层损伤、基底节损伤、丘脑未损伤、载脂蛋白 A1 1.40g/ml)标注在图中,患者发生 PSCI 的可能性为 54.8%。

2.6 模型效能检验

决策曲线(decision curve analysis,DCA)如图6所示,当 PSCI 发生风险的阈概率在 22%—92%之间时,使用列线图预测 PSCI 患者的风险能得到较高收益。校准(calibration)曲线如图7所示,当预测概率在 0.42—1.0 之间时模型可能会低估 PSCI 的发生风险,但总体预测风险发生率和实测风险发生率较为接近。

3 讨论

本研究通过 Lasso 回归筛选卒中后认知障碍患者的重要预测因素,避免了高维低样本情况下出现过度拟合的情况,同时减少各因素之间由于共线性存在对结果产生影响的可能性。将筛选出的 7 个重要预测因素纳入 Logistic 回归模

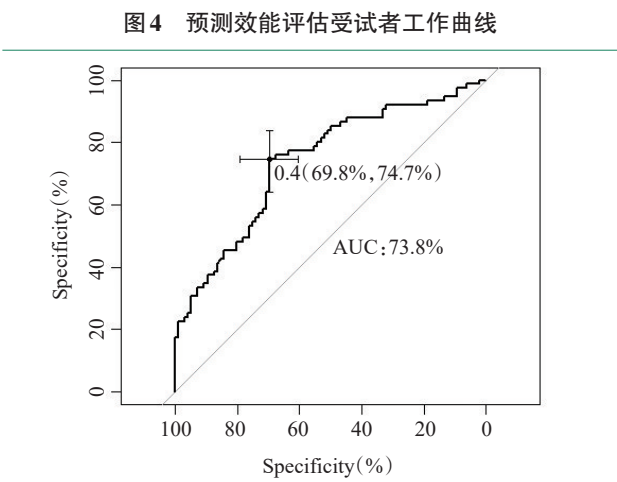
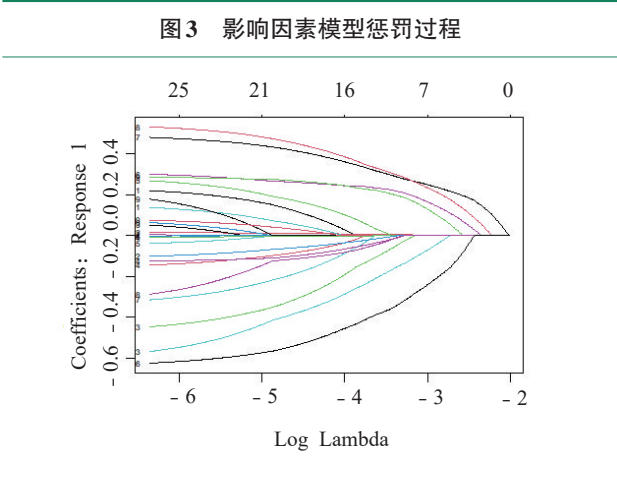
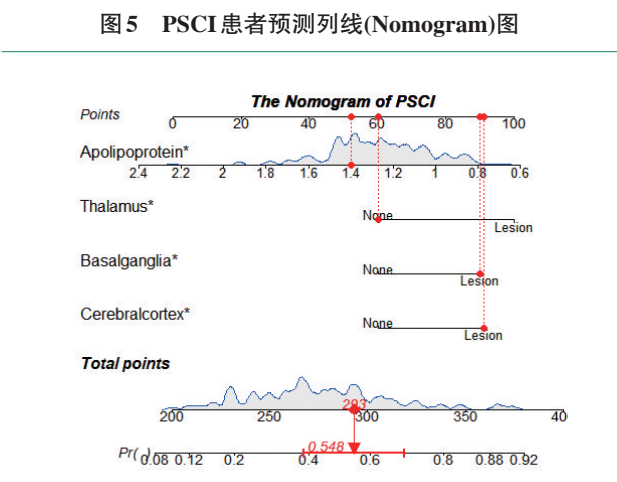


表2 Logistic 回归模型分析 PSCI 的危险因素

变量	Wald	OR	95% CI	β 值	P 值
大脑皮层	0.746	2.230	1.12—4.42	0.8	0.023
基底节	5.205	2.157	1.09—4.28	0.769	0.028
丘脑	4.833	2.811	1.11—7.12	1.033	0.029
载脂蛋白 A1	4.747	0.200	0.05—0.89	- 1.609	0.035



注:随机抽取数据中第 50 行患者的数据将其标注于列线图中,该患者大脑皮层损伤,基底节损伤,载脂蛋白 A1(1.4g/ml),丘脑未损伤。最终结果显示该患者 PSCI 发生的概率为 54.8%。

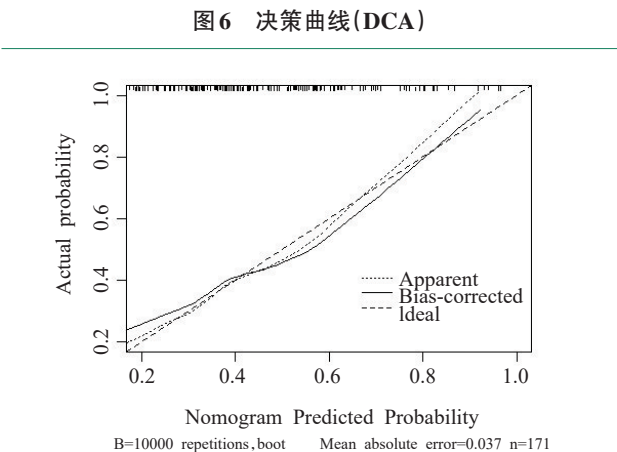
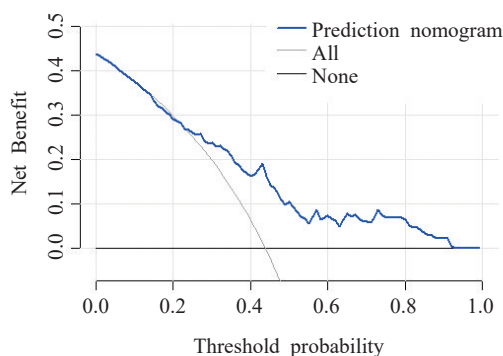


图7 校准(calibration)曲线



型。结果提示,低水平ApoA1、大脑皮层损伤、丘脑损伤和基底节损伤是PSCI的独立危险因素。

既往研究认为年龄是PSCI的预测因素,老年患者多伴有年龄相关性认知功能减退,年龄不仅是脑卒中的危险因素,也是认知能力下降的危险因素^[8-9]。但本次研究年龄未作为独立预测因素纳入最终模型,一方面是统计方法的选择差异,年龄同其他变量间多存在复杂的交互作用,若单纯通过二元Logistic回归分析存在过度拟合的可能性,Logistic分析结果年龄被纳入方程中(OR=1.023, 95% CI: 0.996—1.051)。另一方面可能由于本次研究总样本量较小而纳入研究的对象中老年卒中患者占比较高,无法进一步明确年龄在PSCI中的具体作用。血清胆固醇和吸烟状况不能预测患者的认知情况,这一结论与Pascoe M等^[10]研究结果相同。糖尿病是导致痴呆发生的危险因素,会引起血管基膜增厚,脑部缺血缺氧性损伤^[11-12],但本研究结果未证实糖尿病是PSCI的独立危险因素。研究差异可能基于个体基因差异,Cai R等^[13]研究显示,ABCA1介导的胆固醇代谢参与糖尿病认知功能损害的发生,上调ABCA1的表达对认知功能起到保护作用。高血压是常见的卒中危险因素,但其与认知功能之间的关系暂无明确研究,本次研究结果提示高血压并非PSCI的独立危险因素。

ApoA1是HDL的重要组成部分,被认为是老年人认知功能下降、AD和PD的潜在血浆生物标记物^[14-16]。本研究结果显示,高水平ApoA1对于PSCI患者而言是保护性因素。Lewis TL^[17]等研究证实ApoA1具有广泛的神经保护作用,体内炎症因子MCP-1和IL-6水平显著降低,帮助神经元细胞修复再生,同时可以阻止学习和记忆缺陷的发展。APOA1水平与认知功能关系密切,RVX-208是促进apoA1生成的强效口服药,未来可以多角度思考APOA1靶向治疗PSCI的新思路^[18]。

列线图显示若大脑皮层、丘脑和基底节三个部位均损伤,卒中患者发生PSCI的风险超过50%。认知,是人们获得

知识和应用知识的过程,是人体高级功能之一。大脑皮层与高级神经活动有关,各个脑叶与认知密切相关,因此皮层损伤易引发认知障碍。基底节区的神经元与整个大脑皮层联系,通常与奖励的(强化)学习有关。基底神经节从整个大脑皮层(特别是额叶)接收传入信号对患者额叶皮质下和顶叶皮质下循环产生影响^[19]。基底神经节的主要传出信号来自内侧苍白球,依次投射到丘脑的腹外侧核,腹前核和背侧核。基础实验证实,啮齿类动物的丘脑前核(Atn)损伤降低额叶皮层的活性^[20]。Leisman G等^[21]认为皮质-纹状体-丘脑-皮质环主要负责机体的认知功能。认知行为由脑内不同神经环路负责,各个脑区间长神经环路和脑区内的局部神经环路共同作用是认知功能得以正常表现的基础。大脑皮层、基底节和丘脑参与认知相关的各类环路组成,任一部位损伤均会导致认知功能的损伤,进而影响患者的日常生活能力。神经环路是由神经元之间形成的复杂而精确的网络连接,有研究认为脑网络功能连接的恢复对PSCI患者认知功能的影响优于单纯的损伤区域神经元的恢复。常用的康复治疗除了常规的认知功能训练,还有新兴的神经调控技术,如:重复经颅磁刺激治疗和经颅直流电刺激,可以实现脑网络连接功能的恢复^[22-23]。神经调控技术在患者不能配合的情况下也可有效完成治疗,利于早期康复介入改善患者的认知功能。

PSCI是卒中后常见的并发症,发病初期较为隐匿,可能仅表现为情绪改变或者是轻度的记忆力下降,后期则会影响患者的日常生活能力、心理健康状况和生活质量,其死亡率明显高于认知功能正常的患者^[25]。PSCI患者的认知功能在卒中发生后3个月内改善较快,早期干预将有机会防止其发展为痴呆,也可以一定程度上逆转已有的认知障碍。大脑皮层、基底节和丘脑损伤发生后不可逆转,提示临床医生重点针对血管相关危险因素进行干预,例如:避免肥胖、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸血症等^[24]。尽管高血压、糖尿病和吸烟等因素被排除在本研究预测模型之外,这只能说明这些因素并非PSCI的危险因素,但是卒中的主要危险因素,而预防卒中复发对于PSCI患者而言有重要意义。临床医生除了治疗之外,应该做好预防工作,鼓励患者日常生活中坚持继续教育和体育锻炼,保持良好的生活作息和饮食习惯。药物治疗除了上文提到的可以考虑RVX-208的治疗新思路外,另有研究表明卒中24h后安排患者服用胆碱酯酶抑制剂盐酸多奈哌齐,6个月后试验组认知功能明显优于对照组。另有使用加兰他敏的研究,但与盐酸多奈哌齐相比临床不良反应多见。更加高效和特异性的治疗药物有待研发^[26-27]。

4 结论

单独使用Logistic回归模型可能因多重共线性问题对模型稳健性造成一定影响,因此本研究基于Lasso回归对卒中

后认知障碍危险因素行初步探索研究。大脑皮层损伤、基底节损伤、丘脑损伤和载脂蛋白A1水平较低是PSCI患者的独立预测因素。临床工作中对有PSCI独立危险因素的患者主要在于早发现、早诊断和早治疗,提高患者预后同时改善患者的生活质量。本研究的局限性在于:样本数据量偏小;所有数据均来自单中心、回顾性数据,可能会存在选择偏倚。未来需要大样本、多中心数据和前瞻性试验进一步发现和证实PSCI的危险因素。

参考文献

- [1] Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management[J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2017, 23 (1, Cerebrovascular Disease): 15—39.
- [2] Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in China: a community-based, cross-sectional study[J]. PLoS One, 2015, 10 (4): e0122864.
- [3] 孙胜楠, 徐耀, 马灿灿, 等. 急性缺血性脑卒中后认知障碍患者精神行为症状的特征性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22 (4): 348—351.
- [4] Oksala NK, Jokinen H, Melkas S, et al. Cognitive impairment predicts poststroke death in long-term follow-up[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80 (11): 1230—1235.
- [5] Torres VL, Rosselli M, Loewenstein DA, et al. Types of errors on a semantic interference task in mild cognitive impairment and dementia[J]. Neuropsychology, 2019, 33(5): 670—684.
- [6] 由健, 姜恒蔚, 毕可萍. 评价早期康复治疗应用于脑卒中患者对其认知功能障碍、日常生活活动能力的影响价值[J]. 中国保健营养, 2020, 30 (28): 155—156.
- [7] Mijajlovic MD, Pavlovic A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia: A comprehensive review[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11.
- [8] Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment: results from a 4-year follow-up of the arcos-iv study[J]. Neuroepidemiology, 2017, 49(3—4): 129—134.
- [9] Zhang Y, Zhang Z, Yang B, et al. Incidence and risk factors of cognitive impairment 3 months after first-ever stroke: A cross-sectional study of 5 geographic areas of China[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32 (6): 906—911.
- [10] Pascoe M, Ski CF, Thompson DR, et al. Serum cholesterol, body mass index and smoking status do not predict long-term cognitive impairment in elderly stroke patients[J]. J Neurol Sci, 2019, 406: 116476.
- [11] Mogi M, Horiuchi M. Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus[J]. Circ J, 2011, 75 (5): 1042—1048.
- [12] Marzegli A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, et al. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15 (1): 25—33.
- [13] Cai R, Han J, Sun J, et al. Effects of ABCA1 R219K polymorphism and serum lipid profiles on mild cognitive impairment in Type 2 diabetes mellitus[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 257.
- [14] Song F, Poljak A, Crawford J, et al. Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals[J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e34078.
- [15] Reynolds CA, Gatz M, Prince JA, et al. Serum lipid levels and cognitive change in late life[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58 (3): 501—509.
- [16] Chen CCW, Erlich AT, Hood DA. Role of Parkin and endurance training on mitochondrial turnover in skeletal muscle[J]. Skelet Muscle, 2018, 8 (1): 10.
- [17] Lewis TL, Cao D, Lu H, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease[J]. J Biol Chem, 2010, 285 (47): 36958—36968.
- [18] Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP, et al. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24 (10): 1389—1398.
- [19] Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19 (6): 338—350.
- [20] Jenkins TA, Dias R, Amin E, et al. Fos imaging reveals that lesions of the anterior thalamic nuclei produce widespread limbic hypoactivity in rats[J]. J Neurosci, 2002, 22 (12): 5230—5238.
- [21] Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R. Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development[J]. Front Syst Neurosci, 2014, 8: 16.
- [22] Cantone M, Lanza G, Fisicaro F, et al. Evaluation and treatment of vascular cognitive impairment by transcranial magnetic stimulation[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8820881.
- [23] Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review[J]. Front Psychol, 2019, 10: 135.
- [24] De Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study[J]. BMC Med, 2015, 13: 132.
- [25] Rohde D, Gaynor E, Large M, et al. The impact of cognitive impairment on poststroke outcomes: A 5-year follow-up[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2019, 32 (5): 275—281.
- [26] Barrett KM, Brott TG, Brown RD, et al. Enhancing recovery after acute ischemic stroke with donepezil as an adjunct therapy to standard medical care: results of a phase IIA clinical trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20 (3): 177—182.
- [27] Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD004746.