

· 中枢神经影像学 ·

基于 MRI 和临床特征的列线图预测急性缺血性脑卒中近期功能预后

张远,王浩,朱杰,孙玮,宋彬

【摘要】 目的:探讨基于 MRI 和临床特征的列线图对前循环急性缺血性脑卒中(AIS)患者近期功能预后的预测价值。**方法:**回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 12 月在本医院确诊且符合本研究要求的 160 例前循环 AIS 患者的临床和影像资料。根据随访资料,基于发病后 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分,将患者分为预后良好组(60 例, $mRS \leq 2$)和预后不良组(53 例, $mRS > 2$)。由两位影像科医师采用双盲法评估脑梗死区域的 MRI 表现,包括边界、是否伴出血、出血面积比、梗死区体积、DWI 上信号均匀性、ADC 值等,并记录临床基线特征(包括血压、血糖、吸烟史、脑卒中史、心房颤动史、NIHSS 基线及 mRS_{基线} 评分)。采用多元 logistic 回归分析建立包含影像学特征和临床特征的临床-影像列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价列线图的预测效能,采用拟合优度检验(Hosmer-Lemeshow)评价列线图的校准度,并采用决策曲线分析评估列线图的临床实用价值。**结果:**多因素回归分析结果显示 DWI 上信号不均匀、边缘模糊、梗死区体积、平均 ADC 值、mRS_{基线} 评分及房颤是前循环 AIS 患者 90 天功能预后的独立预测因素(优势比分别为 3.54、1.80、4.13、0.46、3.16 和 2.03)。临床-影像列线图在训练集和验证集中预测预后不良的 AUC 分别为 0.94(95%CI:0.90~0.98)和 0.92(95%CI:0.83~1.00)。在训练集和验证集中列线图均具有良好的校准度($P=0.36, 0.25$)。当阈值概率为 0.10~0.98 时,列线图的净收益水平较高。**结论:**临床-影像列线图对前循环 AIS 患者近期功能预后具有良好的预测价值,可为临床决策提供一定的帮助。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;前循环;列线图;磁共振成像;功能预后

【中图分类号】 R445.2;R743.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)04-0389-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.04.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



MRI and clinical features-based nomogram for predicting short-term brain functional prognosis in acute ischemic stroke ZHANG Yuan, WANG Hao, ZHU Jie, et al. Department of Radiology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of MRI and clinical features-based nomogram for predicting short-term brain functional outcomes in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** The clinical and imaging data of 160 patients with anterior circulation AIS diagnosed and met the requirements of this study in our hospital from January 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. Based on the modified Rankin scale (mRS) 90 days after AIS, the patients were divided into good prognosis group ($mRS \text{ score} \leq 2$) and poor prognosis group ($mRS \text{ score} > 2$). The baseline clinical data (blood pressure, blood glucose, cigarette smoking, stroke history, atrial fibrillation history, admission NIHSS score, admission mRS score) and MRI features of infarction areas including margin, hemorrhage, ratio of bleeding area, infarct volume, signal heterogeneity on DWI and ADC value were evaluated by two radiologists with double-blind method. The imaging and clinical features were combined to establish a clinical-image nomogram using multiple logistic regression method. Area under receiver operating characteristic curve (ROC) and Hosmer-Lemeshow test were used to evaluate the predictive efficiency and calibration of nomogram, respectively. Decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical usefulness of the nomogram. **Results:** The results of multivariate regression

作者单位:201199 上海,复旦大学附属闵行医院放射科

作者简介:张远(1992—),男,安徽人,主治医师,硕士在读,主要从事缺血性脑卒中影像学研究。

通讯作者:宋彬, E-mail: songbin@fudan.edu.cn

analysis showed that MRI features including blurred edge, infarction volume, signal heterogeneous on DWI and average ADC value, and baseline clinical findings including mRS score and atrial fibrillation were independent predictors of function prognosis 90 days after AIS in patients with anterior circulation AIS (OR=3.54, 1.80, 4.13, 0.46, 3.16 and 2.03, respectively). The AUC of clinical-image nomogram was 0.94 (95%CI:0.90~0.98) in the training cohort and 0.92 (95%CI:0.83~1.00) in the validation cohort. The good calibration was confirmed in the training and validation cohort ($P=0.36$ and 0.25). When the threshold probability was about 0.10 to 0.98, nomogram's net benefit level was significantly higher. **Conclusion:** Clinical-imaging nomogram shows good performance for prediction of short-term brain functional outcome of patients with anterior circulation AIS, and can provide certain help for clinical decision-making.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Anterior circulation; Nomogram; Magnetic resonance imaging; Function prognosis

脑卒中是世界范围内成年人致死和致残的主要原因之一^[1],其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)在我国最常见,约占脑卒中的 70%^[2]。因此,及时有效地评估预后对决定合适的治疗方案和制订合理的恢复目标至关重要^[3]。

磁共振功能成像不仅可以反映病变形态学的改变,还能提供病变功能学的信息^[4]。DWI 和灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWI)可用于判断梗死缺血半暗带,通过 DWI/PWI 不匹配情况来指导临床溶栓和取栓治疗^[5]。有研究者通过表观扩散系数(ADC)来评价脑卒患者的预后,发现梗死核心(infarct core, IC)和半暗带的 ADC 值有助于评估卒中预后及帮助临床制订治疗方案^[6]。另外, T_2 -FLAIR 图像上动脉高信号被认为与早期神经功能恶化有关^[7]。有研究表明 CT 影像组学特征有助于卒中风险评估、治疗分诊和预后预测^[8]。然而,少有学者采用多模态 MRI(T_2 -FLAIR、DWI 及 ADC 等)结合临床特征来定量评估前循环 AIS 患者的功能预后。

本研究通过回顾性分析前循环 AIS 患者的 MRI 和临床特征,建立基于影像和临床特征的前循环 AIS 功能结局预测模型,旨在为临床治疗和康复方案的制订提供帮助。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 12 月在本院神经内科收治的 446 例前循环 AIS 患者的病例资料。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入院时发病时间超过 6 小时且小于 4 周;③有缺血性梗死导致的神经功能受缺症状;④有完整的治疗前 MRI 检查资料。排除标准:①临床及影像学资料不完整;②伴颅内占位病变;③MR 图像存在伪影,无法满足诊断要求;④静脉溶栓或血管内治疗患者;⑤后循环缺血性卒中。286 例患

者(静脉溶栓治疗 88 例,血管内治疗 158 例,影像资料不全 12 例,后循环卒中 28 例)被剔除,最终入组 160 例。采用分层抽样法,将入组患者按 7:3 的比例随机分配至训练组(113 例)和验证组(47 例)。

2. 头颅 MRI 扫描方案

使用 GE Excite HD 1.5T 超导 MR 扫描仪和 16 通道头颅线圈,扫描范围为枕骨大孔至颅顶水平,扫描序列包括 T_1 WI、 T_2 -FLAIR 和 DWI,扫描层厚及层间距均分别为 5.0 和 1.5 mm,各序列其它扫描参数如下。①横轴面 T_1 WI:TR 2259.0 ms,TE 25.4 ms,带宽 244 Hz/Px,视野 240 mm $\times$ 240 mm;② T_2 -FLAIR:TR 8589.0 ms,TE 88.8 ms,带宽 244 Hz/Px,视野 240 mm $\times$ 240 mm;③DWI:TR 3203.0 ms,TE 83.9 ms,带宽 3906 Hz/Px,视野 240 mm $\times$ 240 mm, b 值取 0 和 800 s/mm²,3 个扩散梯度方向。

3. 基线临床资料及分组

搜集患者的基线临床资料,包括血压、血糖、吸烟史、脑卒中史、心房颤动史、入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分(NIHSS_{基线})和改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分(mRS_{基线})。在发病后 90 天对患者进行门诊或电话随访,并进行 mRS 评分(mRS_{随访})。以 mRS_{随访} 作为预后判断指标, mRS_{随访} ≤ 2 分为预后良好, mRS_{随访} > 2 分为预后不良^[9]。

4. 影像资料后处理及分析

所有影像资料由两位分别具有 7 年和 15 年神经 MRI 诊断经验的放射科医师采用双盲法进行分析和评估,评估结果不一致时经协商达成一致意见,主要评估内容如下。①DWI 信号均匀性:均匀, DWI 序列上病变区呈均匀一致的高信号,未见等或低信号区;不均匀, DWI 序列上病变区高信号内可见等或低信号区域。②ADC 值:参照 DWI 图像,选取梗死区最大层

面,在 ADC 图上沿病灶边缘手动勾画 ROI,获得病灶的平均、最小和最大 ADC 值。③梗死区体积,在 DWI 图像上测量和计算梗死区的体积,公式为 $V=A \times B \times C/2$,其中 A 为梗死区域最大层面的最长径,B 为与 A 垂直的梗死区域最长径,C 表示梗死区域厚度(层数 $\times$ 层厚)。④梗死区域边界(模糊,清楚)。⑤梗死区域是否伴出血:出血的判断标准为 DWI($b=0\text{ s/mm}^2$)序列上梗死区域内明显低信号区;⑥计算出血面积比(出血最大层面上低信号区域(血肿)的面积与梗死区域最大层面上梗死面积的比值)。⑦梗死区域数量,在 DWI ($b=800\text{ s/mm}^2$)序列上观察梗死区的数量。⑧测量和计算 $T_1\text{WI}$ 和 $T_2\text{-FLAIR}$ 图像上梗死区的相对信号强度(relative signal intensity, rSI)和 SI 的标准差(SD_{SI}),rSI 的定义为梗死区的 SI 与同层面皮下脂肪 SI 的比值。⑨测量梗死区的 CT 值及其标准差($SD_{CT\text{值}}$)。rCT 值为梗死区的 CT 值与对侧大脑半球镜像区域 CT 值的比值。每个定量指标均测量 2 次,取平均值,最终数据为两位观察者测量数据的平均值。

5. 统计学分析

使用 R3.5.1(<https://www.r-project.org>)和 IBM SPSS26.0 软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不服从正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P25, P75)]$ 表示,组间比较采用秩和检验。

计数资料以数量(百分比)的形式描述,组间比较采用卡方检验。将单因素分析中 $P<0.05$ 的指标纳入 logistic 多因素回归分析,并建立临床-影像特征列线图。采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价列线图的预测效能,采用拟合优度检验(Hosmer-Lemesshow)评价列线图的校准度,并使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图的临床应用价值。

结 果

1. 一般资料

160 例前循环 AIS 病例中,预后良好 85 例(53.13%),预后不良 75 例(46.87%)。训练集 113 例中,预后良好组和预后不良组基线临床资料及影像学特征的比较见表 1。两组之间 DWI 上病灶信号不均匀和边缘模糊、梗死伴出血、出血面积比、梗死区的 3 项 ADC 值(平均、最小及最大)、梗死体积、 $T_1\text{WI-}SD_{SI}$ 、房颤病史、NIHSS_{基线}和 mRS_{基线}的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2. Logistic 多因素回归分析

将单因素分析中组间差异有统计学意义的变量纳入多因素回归分析,结果见表 2。DWI 上病灶信号不均匀及边缘模糊、梗死体积、平均 ADC 值、mRS_{基线}和

表 1 训练集中不同预后组基线临床资料及影像学特征的比较

特征/指标	预后良好组 (n=60)	预后不良组 (n=53)	t/χ^2 值	P 值
临床资料				
男性/例	41(68.3%)	29(54.7%)	1.673	0.196
年龄/岁	66.3 $\pm$ 12.5	68.2 $\pm$ 13.6	-0.763	0.446
rCT 值	0.61 $\pm$ 0.11	0.61 $\pm$ 0.10	0.309	0.757
$SD_{CT\text{值}}/HU$	4.2 $\pm$ 1.9	4.8 $\pm$ 2.6	-1.551	0.121
高血压/例	23(38.3%)	18(34.0%)	0.082	0.775
糖尿病/例	15(25.0%)	11(20.8%)	0.097	0.756
吸烟史/例	23(38.3%)	16(30.2%)	0.505	0.477
房颤史/例	3(5.0%)	13(24.5%)	7.296	0.007
卒中史/例	8(8.3%)	10(18.9%)	1.875	0.171
NIHSS _{基线}	4(3,6)	9(6,11)	-6.434	0.000
mRS _{基线}	3(2,3)	3(3,4)	-5.585	0.000
MRI 表现				
多发梗死/例	28(46.7%)	23(43.4%)	0.025	0.873
信号不均匀/例	8(13.3%)	35(66.0%)	30.963	0.000
梗死体积/mL	12.1(7.3,22.6)	42.0(16.1,74.9)	-5.991	0.000
边缘模糊/例	14(23.3%)	33(62.3%)	15.991	0.000
出血/例	8(13.3%)	23(43.4%)	11.310	0.001
出血面积比 [*]	0.34 $\pm$ 0.18	0.40 $\pm$ 0.16	-3.628	0.000
SI- $T_1\text{WI}$	0.27 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.07	0.841	0.228
$SD_{SI-T_1\text{WI}}$	9.7(7.7,10.8)	11.3(8.9,13.7)	-2.196	0.028
SI- $T_2\text{-FLAIR}$	0.52(0.47,0.61)	0.55(0.45,0.62)	0.006	0.995
$SD_{SI-T_2\text{-FLAIR}}$	9.2(7.4,10.4)	9.7(8.1,13.6)	-1.373	0.170
平均 ADC 值 [#]	0.37 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.06	3.978	0.000
最小 ADC 值 [#]	0.32 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.08	2.837	0.005
最大 ADC 值 [#]	0.41(0.37,0.45)	0.37(0.31,0.42)	2.012	0.044

注:^{*} 有出血者 31 例。[#] ADC 值的单位为 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 。

房颤是前循环 AIS 患者预后不良的独立预测因素。

表 2 预测前循环 AIS 预后不良的多因素 logistic 回归分析结果

特征/指标	OR 值	95% CI	P 值
DWI 信号不均匀	3.54	1.86~7.54	0.000
DWI 边缘模糊	1.80	0.97~3.47	0.065
梗死体积	4.13	1.78~12.04	0.003
平均 ADC 值	0.46	0.23~0.86	0.018
mRS _{基线}	3.16	1.54~7.50	0.004
房颤史	2.03	1.08~4.15	0.037

注:OR 为优势比(odds ratio, OR);CI 为置信区间(confidence interval, CI)。

3. 临床-影像列线图的构建及其效能

根据 MR 影像特征和临床基线特征构建临床-影像列线图(图 1),并采用 ROC 曲线分析评估列线图对 AIS 患者不良功能结局的预测效能(图 2、表 3)。在训练集和验证集中, AUC 分别为 0.94(95%CI: 0.90~0.98)和 0.92(95%CI: 0.83~1.00)。校准曲线显示列线图的校准度均较好($P=0.36, 0.25$;图 3)。列线图的决策曲线分析见图 4,当 AIS 患者预后的阈值概率处于 0.10~0.98 时,应用列线图的净收益水平明显较高。

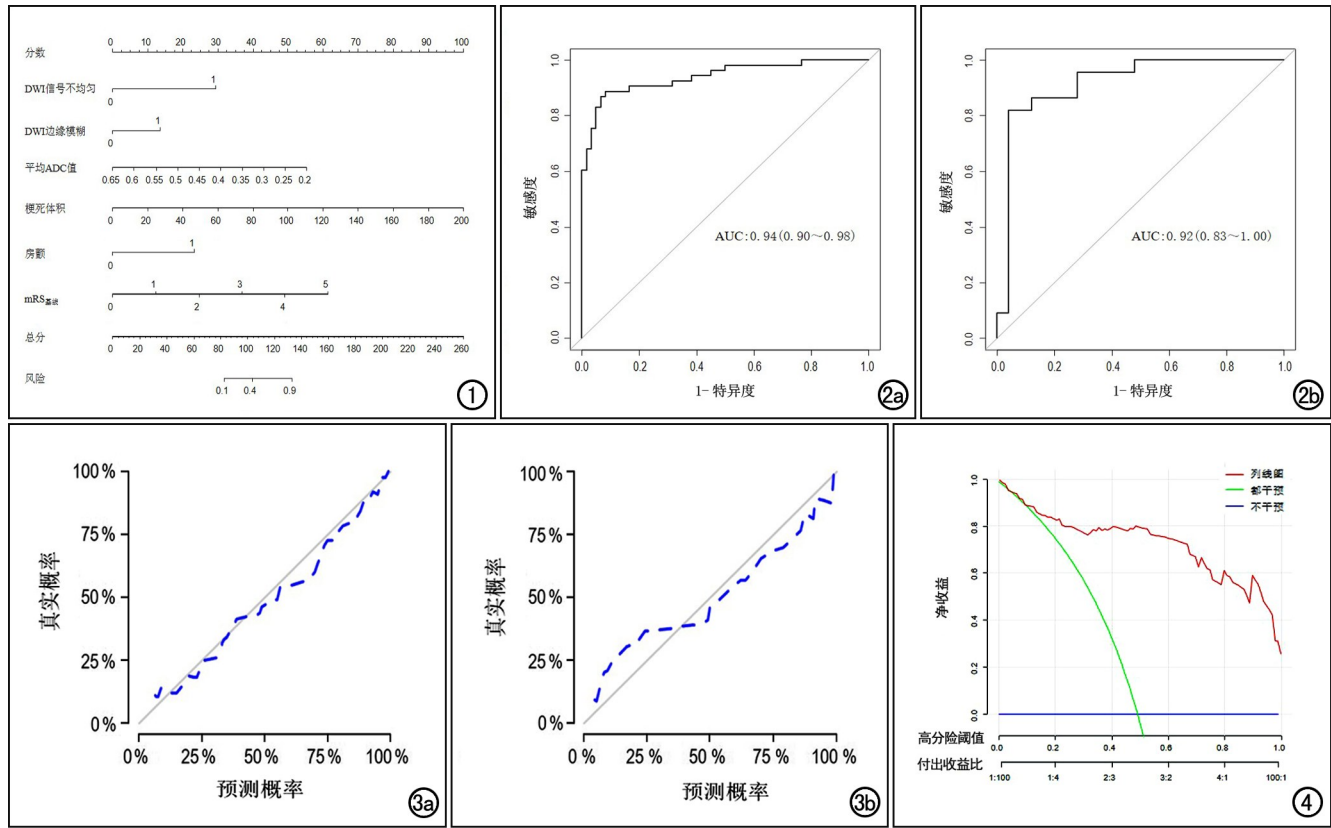


图 1 预测前循环 AIS 患者短期功能预后的临床-影像征象列线图。图 2 临床-影像列线图预测前循环 AIS 患者功能预后的 ROC 曲线。a) 训练集; b) 验证集。图 3 临床-影像列线图的校准曲线, 显示列线图的曲线(蓝色虚线)接近理想曲线(对角线), 表明列线图具有良好的校准度。a) 训练集; b) 验证集。图 4 基于临床-影像列线图的决策曲线, 当预后的阈值概率处于 0.10~0.98 时, 应用列线图的净收益水平较高。

表 3 列线图对前循环 AIS 患者功能预后不良的预测效能

组别	符合率 (95%CI)	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
训练集	0.90(0.83~0.95)	0.90	0.90	0.89	0.92
验证集	0.83(0.69~0.92)	0.75	0.95	0.95	0.72

讨论

AIS 功能结局与诸多因素相关。本研究通过 MR 影像特征与临床特征相结合, 构建临床-影像列线图预测前循环 AIS 患者发病 90 天时的功能预后, 取得了良好的预测效果。

DWI 是目前无创反映活体组水分子扩散的 MRI 技术, 已被广泛应用于 AIS 的诊断。DWI 可显示 IC, 而且其与最终梗死体积具有显著相关性^[10]。研究表明梗死体积可决定 AIS 患者的临床功能预后^[11]。有研究显示梗死核心体积(infarct core volume, ICV)是颅内动脉近端闭塞所致 AIS 患者功能预后的独立预测因子^[12]。另外, ICV 也是决定 AIS 血管内治疗效果的重要变量之一^[13]。本研究结果显示, 与预后不良组相比, 预后良好组梗死体积较小, 该指标的优势比为 4.13(95%CI: 1.78~12.04), 与之前的研究结论基本符合^[14]。

ADC 值作为 DWI 的定量参数,已被广泛应用于各系统疾病的临床研究。Drier 等^[15]的研究显示 ADC 值可用于评价亚急性期梗死灶的体积及其变化(AUC=0.698)。本研究通过 DWI 预测前循环 AIS 患者的功能预后,结果显示 DWI 上梗死灶信号不均匀者中预后不良的概率是均匀者的 3.54 倍,此征象是 AIS 患者功能预后不良的独立危险因素之一。DWI 上脑梗死灶内信号不均匀,部分是因为病灶内有微出血,而脑梗死后出血转化是一种复杂的多种因素导致的结果,往往影响脑组织的血流灌注及患者的功能恢复(如 NIHSS 评分)^[16]。另外,ADC 值的下降程度与细胞毒性水肿呈正相关,ADC 值是间接反映梗死区域神经组织缺血坏死程度的指标之一^[17]。有研究结果显示,经有效治疗后缺血区的平均 ADC 值可明显提高^[18]。本研究结果显示,与预后良好组相比,预后不良组的平均 ADC 值更小,这与既往的研究结果基本一致。

本研究基于 DWI 和 ADC 图像获得 AIS 患者脑梗死区域的形态学、功能学及定量参数,结合临床特征构建了临床-影像特征列线图,在训练集和验证集中,其预测预后不良的 AUC 分别为 0.94(0.90~0.98)和 0.92(0.83~1.00),表明该模型对前循环 AIS 患者的功能预后具有良好的预测价值。

本研究存在一定的局限性:首先,样本量有待增加,前期排除了一部分接受血管内治疗和静脉溶栓的患者,最终仅入组 160 例患者,后期将进一步扩大样本量并进行多中心外部验证;其次,本研究为回顾性研究,可能存在一定的选择偏倚;另外,本研究中对 DWI 上梗死病灶信号均匀性的评价具有一定的主观性,可能会高估模型的诊断效能,接下来会提取影像组学特征等高阶特征进一步定量分析;最后,本研究中预测模型的构建主要基于 DWI,虽然具有一定的实用性,但检查方法相对单一,后续将前瞻性使用 MR 动脉自旋标记、DTI 及 CT 灌注成像等其它成像技术进行多模态研究。

综上所述,MRI 征象结合临床特征的列线图模型对前循环 AIS 患者的近期功能预后具有良好的预测价值,可为临床决策提供一定的帮助。

参考文献:

- [1] Zhao HL, Huang Y. Lifetime risk of stroke in the global burden of disease study[J]. *New Engl J Med*, 2019, 380(14): 1377-1378.
- [2] Mei YX, Zhang ZX, Wu H, et al. Health-related quality of life and its related factors in survivors of stroke in rural China: a large-scale cross-sectional study[J/OL]. *Front Public Health*, 2022, 10; e810185. DOI: 10.3389/fpubh.2022.810185.
- [3] 戴瑶,熊星,宋子阳,等.多模态 CT 预测急性缺血性卒中患者预后研究[J]. *放射学实践*, 2022, 37(6): 769-772.
- [4] 张远,王浩,朱杰,等.扩散加权成像预测单侧大脑前循环缺血性卒中预后的价值[J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(12): 1941-1945.
- [5] 邓得峰,吴英,郭瑞,等.多模式 MRI 在急性缺血性脑卒中溶栓中的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(1): 5-8.
- [6] 姜亦伦,蔡冬梅,吴俊泉.脑梗死正常、病变区 ADC 差值对出血性转化风险的评估价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2017, 15(10): 27-29.
- [7] Zhou Z, Malavera A, Yoshimura S, et al. Clinical prognosis of FLAIR hyperintense arteries in ischaemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2020, 91(5): 475-482.
- [8] 鲁君,张归玲,谢彦,等.RSNA2021 中枢神经影像学[J]. *放射学实践*, 2022, 37(1): 11-19.
- [9] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 46-110.
- [10] Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, et al. Early diffusion-weighted imaging and perfusion-weighted imaging lesion volumes forecast final infarct size in DEFUSE 2[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 681-685.
- [11] Yoo AJ, Chaudhry ZA, Nogueira RG, et al. Infarct volume is a pivotal biomarker after intra-arterial stroke therapy[J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1323-1330.
- [12] Xie Y, Oppenheim C, Guillemin F, et al. Pretreatment lesional volume impacts clinical outcome and thrombectomy efficacy[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 178-185.
- [13] 周辉,杨培全,冯兵,等.急性缺血性卒中患者入院时临床资料对患者短期预后结局的预测模型建立[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(13): 1797-1802.
- [14] Brito-Filho SB, Moura EG, Santos OJ, et al. Effect of Chronic Intoxication of wine on the glycemic, lipid and body weight homeostasis in mice[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2016, 29(3): 146-150.
- [15] Drier A, Tourdias T, Attal Y, et al. Prediction of subacute infarct size in acute middle cerebral artery stroke: comparison of perfusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient maps [J]. *Radiology*, 2012, 265(2): 511-517.
- [16] 高科,艾松涛,罗禹,等.SWI 诊断脑微出血对缺血性脑卒中临床随访价值研究[J]. *放射学实践*, 2020, 35(7): 834-839.
- [17] 卢明聪,符大勇,孟云,等.表观弥散系数及脑血流量值在急性大面积缺血性脑卒中出血转化预测中的应用价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(20): 2205-2211.
- [18] Brown TA, Luby M, Shah J, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke patients with mild symptoms: an opportunity to standardize intravenous thrombolysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(8): 1832-1840.

(收稿日期:2022-06-01 修回日期:2022-10-07)