

多模态 MRI 联合血清 sRAGE 构建血管性脑白质病变 进展风险预测模型及验证

霍华冉, 杨 扬, 李文惠, 杜嘉宁, 万正国
(邯郸市第一医院CT/核磁室, 河北 邯郸 056000)

[摘要] **目的** 构建多模态 MRI 联合血清可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)的血管性脑白质病变(white matter lesions, WML)进展风险预测模型, 并验证其预测效能。**方法** 采用回顾性队列研究设计, 纳入 2020 年 1 月至 2023 年 10 月邯郸市第一医院确诊的 WML 患者 330 例, 按 7 : 3 比例随机分为建模集($n = 231$)和验证集($n = 99$)。收集患者一般资料、基础疾病、实验室指标(含血清sRAGE)及多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)指标(Fazekas 评分、FLAIR 病变体积等)共18项候选预测因子, 以随访 2 年内病变是否进展为结局事件。经 LASSO 回归筛选核心因子, 采用多因素 Logistic 回归构建列线图预测模型, 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow 检验及决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)分别评估模型的区分度、校准度及临床适用性。**结果** 建模集和验证集病变进展率分别为 21.6%(50/231)和22.2%(22/99)。LASSO 回归筛选出 5 项核心预测因子, 年龄 ≥ 70 岁、糖尿病、血清 sRAGE 水平降低、Fazekas 评分 ≥ 3 分、FLAIR 病变体积 ≥ 5 mL。多因素 Logistic 回归显示, 年龄 ≥ 70 岁、糖尿病、Fazekas 评分 ≥ 3 分、血清 sRAGE 水平降低、FLAIR 病变体积 ≥ 5 mL 为 WML 进展的独立危险因素($P < 0.05$)。建模集 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.912(95%CI: 0.875 ~ 0.949), 灵敏度为 0.840, 特异度为 0.884, 约登指数为 0.724; 验证集 AUC 为 0.885(95%CI: 0.821 ~ 0.949), 灵敏度为 0.818, 特异度为 0.869, 约登指数为 0.687。Hosmer-Lemeshow 检验显示建模集($\chi^2 = 8.762$, $P = 0.363$)与验证集($\chi^2 = 9.541$, $P = 0.308$)模型校准度均良好; DCA 曲线提示模型在临床决策阈值范围内具有高净获益。**结论** 基于多模态 MRI 联合血清 sRAGE 构建的预测模型能有效识别 WML 进展高危患者, 具有优异的预测性能和临床适用性, 可为临床个体化管理和早期干预决策提供直观的量化参考依据。

[关键词] 血管性脑白质病变; MRI; sRAGE; 影响因素; 列线图

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)06-0123-11

Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Cerebral Small Vessel Disease Progression Based on Multimodal MRI Combined with Serum sRAGE

HUO Huaran, YANG Yang, LI Wenhui, DU Jianing, WAN Zhengguo
(CT/MRI Department, Handan First Hospital, Handan Hebei 056000, China)

[Abstract] **Objective** To construct and validate a predictive model for the progression risk of vascular white matter lesions (WML) based on multimodal MRI combined with serum soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). **Methods** A retrospective cohort study design was employed. A total of 330 patients diagnosed with WML diagnosed at the First Hospital of Handan from January 2020 to October 2023 were enrolled and randomly divided into a modeling set ($n = 231$) and a validation set ($n = 99$) in a 7 : 3 ratio. Eighteen candidate predictive factors were collected, including general data, underlying diseases, laboratory indicators (including

[收稿日期] 2026-01-06

[基金项目] 邯郸市科技专项计划(23422083041ZC)

[作者简介] 霍华冉(1991~), 女, 河北邯郸人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事胎儿核磁、胸腹部影像诊断等研究工作。

[通信作者] 万正国, E-mail: 459293709@qq.com

serum sRAGE), and multimodal MRI parameters (Fazekas score, FLAIR lesion volume, etc.). The outcome event was defined as lesion progression within 2 years of follow-up. Core factors were selected using LASSO regression, and a nomogram prediction model was constructed using multivariable logistic regression. The discriminative ability, calibration, and clinical applicability of the model were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves, Hosmer–Lemeshow test, and decision curve analysis (DCA), respectively.

Results The lesion progression rates in the modeling and validation sets were 21.6% (50/231) and 22.2% (22/99), respectively. LASSO regression identified five core predictors: age ≥ 70 years, diabetes mellitus, decreased serum sRAGE level, Fazekas score ≥ 3 , and FLAIR lesion volume ≥ 5 mL. Multivariate logistic regression showed that age ≥ 70 years, diabetes mellitus, Fazekas score ≥ 3 , decreased serum sRAGE level, and FLAIR lesion volume ≥ 5 mL were independent risk factors for WML progression (all $P < 0.05$). In the modeling set, the area under the ROC curve (AUC) was 0.912 (95%CI: 0.875 ~ 0.949), with sensitivity of 0.840, specificity of 0.884, and Youden index of 0.724. In the validation set, the AUC was 0.885 (95%CI: 0.821 ~ 0.949), with sensitivity of 0.818, specificity of 0.869, and Youden index of 0.687. The Hosmer–Lemeshow test showed good calibration in both modeling set ($\chi^2 = 8.762$, $P = 0.363$) and validation set ($\chi^2 = 9.541$, $P = 0.308$). The DCA curve demonstrated that the model provides high net benefit within the clinical decision threshold range.

Conclusion The prediction model constructed based on multimodal MRI combined with serum sRAGE can effectively identify patients at high risk for WML progression, exhibiting excellent predictive performance and clinical applicability. It provides an intuitive quantitative reference for individualized clinical management and early intervention decision-making.

[**Key words**] Vascular white matter lesion; MRI; sRAGE; Influencing factors; Nomogram

血管性脑白质病变(white matter lesion, WML)是由脑小血管病变引发的脑白质损伤性疾病,以脑白质缺血缺氧、脱髓鞘及胶质增生为主要病理特征^[1]。随着人口老龄化加剧,WML发病率呈显著上升趋势,60岁以上人群患病率可达50%以上,80岁以上人群患病率更是超过80%^[2]。该病起病隐匿,早期症状缺乏特异性,一旦进展至中重度,可导致认知功能下降、运动障碍、情绪异常等一系列不可逆的神经功能缺损,显著加重患者家庭及社会医疗负担^[3-4]。目前,临床对WML的干预以控制基础疾病为主,但由于缺乏精准的进展风险预测工具,难以实现个体化风险分层与靶向干预。现有研究多聚焦于单一模态指标预测WML进展,如基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的Fazekas评分、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)病变体积等影像学指标,或血糖、血脂等传统实验室指标,但单一指标预测效能有限,难以全面反映疾病进展的复杂病理生理过程。近年来,筛选能反映脑血管内在病理生理状态的循环生物标志物,已成为弥补影像学不足、提升预测效能的重要方向。可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)作为晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的可溶性

形式,可通过竞争性结合RAGE配体抑制炎症反应、氧化应激及血管损伤,其水平变化与脑血管病变的发生发展密切相关^[5-6]。多模态MRI能从结构、功能等多维度量化脑白质损伤,联合血清sRAGE有望提升预测模型的精准性。基于此,本研究构建多模态MRI联合血清sRAGE的WML进展风险预测模型,筛选并明确核心预测因子,验证模型预测效能,为临床精准识别高危人群、制定个体化干预策略提供量化依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性队列研究,选取2020年1月至2023年10月在邯郸市第一医院神经内科就诊并确诊为WML的患者330例。按照7:3的比例采用随机数字表法分为建模集($n = 231$)和验证集($n = 99$)。样本量采用自变量事件数法(events per variable, EPV)计算确定^[7]。基于文献回顾及临床前期研究,本研究初步纳入15项候选预测因子;参考既往研究报道^[8],WML2年自然进展率约为25%,考虑10%的样本脱落率,按每个自变量需5~10例阳性事件($EPV=5$)计算,所需样本量为: $n = (\text{候选预测因子数} \times EPV) / \text{阳性事件发生率} \times (1 + \text{脱落率}) = (15 \times 5) / 0.25 \times 1.1 = 330$ 例,符合本

研究设计的样本量要求。本研究通过邯郸市第一医院伦理委员会审批(HDYY-LW-25101), 所有研究流程均严格遵循《赫尔辛基宣言》及医学研究伦理相关规范。

纳入标准: (1)符合《中国脑小血管病诊治专家共识(2021)》中 WML 的诊断标准^[9], 且经头颅多模态 MRI 检查确诊; (2)年龄 ≥ 50 岁, 性别不限; (3)临床病历资料、实验室检查结果完整; (4)随访时间 ≥ 2 年, 且随访期间完成至少1次头颅 MRI 复查(含 FLAIR 序列), 可明确脑白质病变进展状态; (5)患者或其法定代理人签署知情同意书, 同意参与本研究并允许使用相关数据。

排除标准: (1)非血管性病因所致脑白质病变(如多发性硬化、视神经脊髓炎谱系疾病、阿尔茨海默病、自身免疫性脑病等); (2)严重肝肾功能不全、凝血功能障碍、恶性肿瘤终末期; (3)存在精神疾病史或蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分 < 10 分, 无法配合临床评估及资料收集; (4)随访期间因意外死亡、失访或转院治疗; (5)基线时存在急性脑血管事件、颅内感染、脑外伤等; (6)近3个月内使用免疫抑制剂、糖皮质激素或参与其他临床研究; (7)MRI 检查禁忌证如体内有金属植入物、幽闭恐惧症等。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 (1)一般人口学资料: 性别、年龄、身高、体重、吸烟史(吸烟 ≥ 10 支/d 且持续 ≥ 1 年定义为“有”, 否则为“无”)、饮酒史(饮酒 ≥ 3 次/周且持续 ≥ 1 年定义为“有”, 否则为“无”)、教育程度、婚姻状况。

(2)基础疾病与健康状况: 高血压(依据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[10])、糖尿病(依据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[11])、高血脂(总胆固醇 ≥ 5.2 mmol/L 或甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 3.4 mmol/L, 或既往确诊高血脂并规律服用调脂药物)、冠心病(经冠状动脉造影、CT 血管成像或心电图负荷试验确诊)、心房颤动(经心电图或动态心电图确诊)、脑血管病史、多病共存(合并2种及以上上述慢性疾病定义为“是”, 否则为“否”)。

(4)神经功能与认知评估: 基线时采用相应量表完成评估, 各量表细节如下: ①简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE): 由 Folstein 等人于 1975 年编制^[12], 用于临床患者的认知状态评定, 共 30 个条目, 总分 0~30 分, 得分越高认知功能越好, Cronbach's $\alpha=0.82 \sim$

0.87, 信效度良好; ②MoCA: 由 Nasreddine 等^[13]于 2004 年编制, 共 30 个条目, < 26 分提示存在认知功能损害, Cronbach's $\alpha=0.83$, 适用于轻度认知障碍的筛查; ③Barthel 指数: 由 Mahoney 和 Barthel 于 1965 年开发^[14], 用于测量个体在日常活动中的功能能力, 共 10 项, 总分 0~100 分, > 60 分提示自理能力良好, ≤ 60 分提示自理能力受损, 重测信度 0.89~0.94; ④改良 Rankin 量表(modified rankin scale, mRS): 由 Rankin 于 1957 年首次提出^[15], 后由 Charles Warlow 等^[16]在 20 世纪 80 年代的英国短暂性脑缺血发作试验中改良成当前广泛使用的形式。van Swieten 等^[17]于 1988 年发表该版本的 mRS 并进行了信度分析, 结果显示观察者间信度良好(加权 Kappa=0.82~0.95), 分值 0~5 分, 得分越高神经功能缺损越严重。

1.2.2 实验室指标检测 所有患者于入院后 24 h 内采集空腹静脉血 5 mL, 置于无抗凝剂真空管中, 室温静置 30 min 后, 以 3000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 分离血清并分装至 EP 管中, 置于 -80°C 超低温冰箱中保存, 避免反复冻融, 集中统一检测。血清 sRAGE 水平采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测, 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(货号: ELH-sRAGE-001), 严格按照试剂盒说明书操作; 检测设备为瑞士 Tecan Spark 多功能酶标仪, 检测前完成波长与吸光度校准, 每批设置高、中、低质控品, 结果符合室内质控标准, 避免检测误差。同时采集患者空腹静脉血检测其他实验室指标, 包括空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、D-二聚体, 所有检测均由我院检验科完成, 采用标准化检测流程及校准品, 符合 ISO15189 医学实验室质量标准。

1.2.3 多模态 MRI 检查与指标提取 所有患者于基线及随访终点(术后2年)均采用西门子 3.0T Prisma MRI 扫描仪完成头颅多模态 MRI 检查, 扫描序列及参数如下: (1)常规序列: ①T1 加权成像(T1-weighted imaging, T1WI): 采用快速自旋回波序列(fast spin echo sequence, FSE), 重复时间(repetition time, TR)=2000 ms, 回波时间(echo time, TE)=20 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 256 $\times$ 256, 视野(field of view, FOV)240 mm $\times$ 240 mm;

②T2 加权成像(T2-weighted imaging, T2WI): FSE 序列, TR=4000 ms, TE=100 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 256×256 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$;

③液体衰减反转恢复序列(FLAIR): TR=8000 ms, TE=120 ms, TI=2000 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 256×256 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$ 。采用 Fazekas 量表对脑白质病变程度进行评分: 侧脑室周围白质病变(0 分=无、1 分=帽状或铅笔样薄层高信号、2 分=光滑的晕环、3 分=不规则的脑室周围高信号延伸至深部白质); 深部白质病变(0 分=无、1 分=点状高信号、2 分=开始融合的高信号、3 分=大面积融合的高信号), 总分 0~6 分, 按 0~1 分、2~3 分、4~6 分分为三个等级;

(2)扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI): 采用单次激发平面回波序列, TR=4000 ms, TE=80 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 128×128 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$, b 值=0、1000 s/mm^2 , 计算表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图。在 ADC 图上, 由两名神经影像医师各自独立选取脑白质病变区域及对侧正常脑白质区域(无高信号改变)各 3 个感兴趣区(region of interest, ROI), 面积约 20 mm^2 , 避开脑室、血管及脑脊液, 分别计算平均值后取两人结果的均值作为最终 ADC 值(单位: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$);

(3)磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI): 采用三维梯度回波序列, TR=28 ms, TE=20 ms, 层厚 1.5 mm, 无层间距, 矩阵 256×256 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$, 翻转角 15° 。由两名医师独立计数脑微出血灶数量(低信号灶直径 2~5 mm, 边界清晰, 无水肿及占位效应), 分为 0 个、1~3 个、 ≥ 4 个三组;

(4)灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWI): 采用动脉自旋标记技术, TR=4000 ms, TE=10 ms, 层厚 5 mm, 层间距 1 mm, 矩阵 128×128 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$, 标记时间 1500 ms, 扫描时间 4 min。采用后处理软件计算脑血流量(cerebral blood flow, CBF)图, 单位为 $\text{mL}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$, 记录病变区域 CBF 值及与对侧正常脑白质区域的比值(relative cerebral blood flow, rCBF);

(5)FLAIR 病变体积测量: 采用 ImageJ 1.8.0 软件对 FLAIR 图像进行后处理, 首先进行灰度阈值分割, 去除脑脊液及正常脑组织信号干扰, 然后由两名医师手动勾勒脑白质病变区域(逐层勾勒, 确保无遗漏), 软件自动计算病变总体积, 按 $< 3 \text{ mL}$ 、3~10 mL、 $> 10 \text{ mL}$ 分为三个等级。

所有 MRI 图像均由两名具有 5 年以上神经影

像诊断经验的医师采用双盲法独立评估, 盲法设置为对患者的临床结局及分组信息设盲, 意见不一致时通过协商或邀请第三方(主任医师)仲裁达成共识, 确保图像评估结果的一致性。

1.2.4 结局指标定义 本研究的结局事件为随访 2 年内 WML 是否进展。参考《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》^[9], 结合临床实践及影像学特征, 病变进展定义为满足以下任一条件: (1)Fazekas 量表总分较基线增加 ≥ 1 分; (2)FLAIR 序列上脑白质病变体积较基线增加 $\geq 20\%$ (通过 ImageJ 软件测量并计算增长率)。

1.2.5 质量控制 (1)人员培训: 参与研究各环节的人员均接受统一标准化培训, 涵盖研究方案、纳入排除标准、指标定义与检测方法、MRI 评估规范等核心内容, 考核合格后方可参与研究; (2)双盲操作与数据校验: 采用 EpiData 3.1 软件建库, 由两名研究者独立录入数据并进行一致性校验, 差异项核对原始资料修正; MRI 图像采用双盲法评估, 避免偏倚; (3)实验室质量控制: 血清 sRAGE 检测每批设置 5 梯度标准品及高、中、低质控品, 确保结果在允许范围; 定期校准酶标仪, 严格控制实验条件; (4)随访管理: 建立随访档案, 通过门诊、电话、住院复查多方式随访(6、12、24 个月), 预留多渠道联系方式并定期提醒, 保障数据完整。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据的描述性统计分析, R 软件 4.5.0 进行变量筛选、模型构建与验证。(1)描述性统计: 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。

(2)变量筛选: 采用 LASSO 回归分析对 18 项候选预测因子进行筛选, 通过 10 折交叉验证确定最优 λ 值(Lambda.1se), 该值在 Lambda.min (最小偏差对应的 λ 值)的一个标准误差范围内, 可平衡模型的复杂度与泛化能力, 避免过拟合, 筛选出具有统计学意义的核心预测因子。将血清 sRAGE 作为连续变量纳入分析, 因目前缺乏公认的用于 WML 风险分层的 sRAGE 临床切点, 因此, 在本研究中, 根据建模集患者血清 sRAGE 水平的中位数(1.82 ng/mL)将其分为两组: 降低组($< 1.82 \text{ ng/mL}$)与正常组($\geq 1.82 \text{ ng/mL}$)进行多因素分析, 明确变

量类型的一致性。

(3)模型构建: 将 LASSO 回归筛选出的核心预测因子纳入多因素 Logistic 回归分析, 采用逐步回归法(进入标准 $\alpha=0.05$, 剔除标准 $\alpha=0.10$), 确定 WML 进展的独立危险因素; 基于回归分析结果, 采用 R 软件 rms 包绘制列线图预测模型。

(4)模型验证: ①区分度验证: 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度及约登指数(约登指数=灵敏度+特异度-1), $AUC \geq 0.75$ 提示模型区分度良好, $AUC \geq 0.85$ 提示区分度优异; ②校准度验证: 采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验($P > 0.05$ 提示模型预测概率与实际发生概率一致性良好)及校准曲线, 通过 Bootstrap 法重抽样 1000 次进行内部验证, 观察预测曲线与理想曲线的重合程度; ③临床适用性验证: 采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA), 计算不同阈值概率下模型的净获益(净获益=真阳性率 $\times$ 患病率-假阳性率 $\times$ (1-患病率)), 净获益 > 0 且高于“全部干预”和“全部不干预”策略提示模型具有临床应用价值。

2 结果

2.1 建模集与验证集基线资料比较

330 例 WML 患者中, 建模集 231 例, 随访 2 年内发生病变进展 50 例, 进展率为 21.6%; 验证集 99 例, 随访 2 年内发生病变进展 22 例, 进展率为 22.2%。两组患者在一般人口学资料、基础疾病、生活方式、实验室指标、神经功能评估及多模态 MRI 相关指标等方面比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 基线资料均衡可比, 见表 1。

2.2 建模集患者 WML 进展的单因素分析

将建模集 231 例患者分为进展组($n=50$)和非进展组($n=181$), 单因素分析结果显示: 年龄 ≥ 70 岁、多病共存、糖尿病、高同型半胱氨酸($Hcy \geq 15 \mu\text{mol/L}$)、Fazekas 评分 ≥ 3 分、血清 sRAGE 水平降低、FLAIR 病变体积 $\geq 5 \text{ mL}$ 、SWI 微出血灶 ≥ 1 个、CBF 值降低($< 30 \text{ mL}/(100\text{g} \cdot \text{min})$)是 WML 进展的潜在危险因素($P < 0.05$); 性别、BMI、吸烟史、饮酒史、教育程度、高血压、高血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白、C 反应蛋白、MMSE 评分、Barthel 指数等指标在两组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 LASSO 回归筛选核心预测因子

将单因素分析中 $P < 0.1$ 的 12 项变量纳入 LASSO 回归分析, 血清 sRAGE 以连续变量形式纳入, 通过 10 折交叉验证确定最优 λ 值($\text{Lambda.1se}=0.028$), 最终筛选出 5 项核心预测因子, 分别为: 年龄 ≥ 70 岁、糖尿病、血清 sRAGE 水平、Fazekas 评分 ≥ 3 分、FLAIR 病变体积 $\geq 5 \text{ mL}$, 排除了冗余变量并避免模型过拟合, 见图 1、图 2。

2.4 多因素 Logistic 回归分析与列线图构建

将 LASSO 回归筛选出的 5 项核心因子纳入多因素 Logistic 回归分析, 基于血清 sRAGE 的临床参考值及本研究数据的中位数, 将连续变量血清 sRAGE 转换为二分类变量(降低组: $< 1.82 \text{ ng/mL}$; 正常组: $\geq 1.82 \text{ ng/mL}$), 结果显示: 年龄 ≥ 70 岁、糖尿病、Fazekas 评分 ≥ 3 分、血清 sRAGE 水平降低、FLAIR 病变体积 $\geq 5 \text{ mL}$ 是 WML 进展的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。基于回归分析结果, 采用 R 软件 rms 包绘制列线图预测模型, 可通过各项因子对应分值叠加计算总分, 进而读取患者 2 年内病变进展风险概率, 见图 3。

2.5 预测模型的验证

(1)区分度验证: ROC 曲线分析显示, 建模集 AUC 为 0.912(95%CI: 0.875 ~ 0.949), 灵敏度为 0.840, 特异度为 0.884, 约登指数为 0.724; 验证集 AUC 为 0.885(95%CI: 0.821 ~ 0.949), 灵敏度为 0.818, 特异度为 0.869, 约登指数为 0.687, 模型区分度优异, 见图 4; (2)校准度验证: Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示, 建模集 $\chi^2 = 8.762$, $P = 0.363$; 验证集 $\chi^2 = 9.541$, $P = 0.308$ (均 $P > 0.05$)。校准曲线显示, 建模集与验证集的预测曲线均与理想曲线(45° 对角线)高度重合, 模型校准度良好, 见图 5。

2.6 临床适用性验证

DCA 曲线分析显示, 结合临床实际决策场景, 当阈值概率在 0.15 ~ 0.60(建模集)和 0.18 ~ 0.55(验证集)范围内时, 本研究构建的预测模型净获益均高于“全部干预”和“全部不干预”策略, 模型临床适用性良好, 见图 6。

2.7 WML Fazekas 分级的多模态 MRI 典型表现

0 级(正常): T1WI、T2WI 及 FLAIR 序列均未显示异常信号, 脑白质结构清晰; 1 级: 双侧脑白质见少许斑点状等 T1WI、长 T2WI、高 FLAIR 信号, 病变范围局限; 2 级: 双侧脑白质见散在斑块状信号(斑点部分融合), 呈稍长

表 1 建模集与验证集基线资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between modeling set and validation set [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

项目	建模集($n=231$)	验证集($n=99$)	χ^2/Z	P
性别			0.012	0.913
男	127(55.0)	54(54.5)		
女	104(45.0)	45(45.5)		
年龄(岁)	68.0(62.0, 75.0)	67.0(61.0, 74.0)	-0.582	0.560
BMI(kg/m ²)	25.3(23.1, 27.8)	25.1(22.9, 27.6)	-0.321	0.748
吸烟史			0.098	0.754
有	89(38.5)	38(38.4)		
无	142(61.5)	61(61.6)		
饮酒史			0.156	0.693
有	76(32.9)	31(31.3)		
无	155(67.1)	68(68.7)		
教育程度			0.524	0.770
小学及以下	65(28.1)	28(28.3)		
中学	112(48.5)	47(47.5)		
大学及以上	54(23.4)	24(24.2)		
多病共存			0.043	0.835
是	107(46.3)	45(45.5)		
否	124(53.7)	54(54.5)		
高血压			0.112	0.737
有	156(67.5)	66(66.7)		
无	75(32.5)	33(33.3)		
糖尿病			0.078	0.780
有	92(39.8)	40(40.4)		
无	139(60.2)	59(59.6)		
高血脂			0.215	0.643
有	109(47.2)	43(43.4)		
无	122(52.8)	56(56.6)		
冠心病			0.035	0.851
有	68(29.4)	29(29.3)		
无	163(70.6)	70(70.7)		
血清sRAGE(ng/mL)	1.82(1.35, 2.41)	1.78(1.32, 2.38)	-0.413	0.680
空腹血糖(mmol/L)	5.8(5.2, 6.7)	5.7(5.1, 6.6)	-0.532	0.595
糖化血红蛋白(%)	5.9(5.6, 6.4)	5.8(5.5, 6.3)	-0.396	0.692
同型半胱氨酸(μ mol/L)	14.2(11.5, 17.8)	13.9(11.2, 17.5)	-0.367	0.713
C反应蛋白(mg/L)	3.1(1.2, 5.8)	2.9(1.1, 5.6)	-0.284	0.776
MMSE评分(分)	26.0(23.0, 28.0)	25.5(22.5, 27.5)	-0.618	0.537
MoCA评分(分)	22.0(19.0, 25.0)	21.5(18.5, 24.5)	-0.489	0.625
Barthel指数(分)	90.0(80.0, 95.0)	88.0(78.0, 95.0)	-0.721	0.471
Fazekas评分(分)	3.0(2.0, 4.0)	3.0(2.0, 4.0)	-0.294	0.769
Fazekas评分(分)			0.187	0.910
0~1	35(15.2)	15(15.2)		
2~3	118(51.1)	51(51.5)		
4~6	78(33.8)	33(33.3)		
ADC值($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.18(1.05, 1.32)	1.17(1.04, 1.31)	-0.216	0.829
FLAIR病变体积(mL)	4.2(2.1, 7.8)	4.0(2.0, 7.5)	-0.385	0.700
SWI微出血灶数量(个)			0.254	0.881
0	146(63.2)	62(62.6)		
1~3	65(28.1)	28(28.3)		
≥ 4	20(8.7)	9(9.1)		
CBF值[mL/(100 g·min)]	32.5(28.6, 36.8)	32.2(28.3, 36.5)	-0.452	0.651
rCBF	0.82(0.71, 0.93)	0.81(0.70, 0.92)	-0.317	0.751

表 2 建模集患者 WML 进展影响因素的单因素分析 [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]
Tab. 2 Univariate analysis of factors influencing WML progression in the modeling set [$M(P_{25}, P_{75})/n(\%)$]

项目	非进展组($n = 181$)	进展组($n = 50$)	χ^2/Z	P
性别			1.025	0.311
男	92(50.8)	35(70.0)		
女	89(49.2)	15(30.0)		
年龄(岁)			32.641	< 0.001*
50 ~ 59	40(22.1)	2(4.0)		
60 ~ 69	86(47.5)	9(18.0)		
≥ 70	55(30.4)	39(78.0)		
BMI(kg/m ²)	25.4(23.2, 27.9)	24.9(22.8, 27.5)	-0.763	0.445
多病共存			18.326	< 0.001*
是	72(39.8)	35(70.0)		
否	109(60.2)	15(30.0)		
高血压			0.957	0.328
有	118(65.2)	38(76.0)		
无	63(34.8)	12(24.0)		
糖尿病			12.458	< 0.001*
有	62(34.3)	30(60.0)		
无	119(65.7)	20(40.0)		
高血脂			1.873	0.171
有	82(45.3)	27(54.0)		
无	99(54.7)	23(46.0)		
血清sRAGE(ng/mL)	2.05(1.52, 2.58)	1.28(0.95, 1.63)	-6.941	< 0.001*
空腹血糖(mmol/L)	5.7(5.2, 6.5)	6.1(5.5, 7.3)	-1.825	0.068
糖化血红蛋白(%)	5.8(5.5, 6.3)	6.1(5.7, 6.7)	-1.934	0.053
同型半胱氨酸(μ mol/L)	13.5(11.2, 16.8)	17.6(14.5, 21.3)	-4.726	< 0.001*
C反应蛋白(mg/L)	3.0(1.1, 5.6)	3.5(1.5, 6.2)	-1.284	0.200
MMSE评分(分)	26.5(23.5, 28.0)	24.0(21.0, 26.5)	-2.987	0.003*
MoCA评分(分)	22.5(19.5, 25.0)	20.0(17.0, 22.5)	-3.864	< 0.001*
Fazekas评分(分)	2.5(2.0, 3.0)	4.0(3.0, 5.0)	-7.215	< 0.001*
Fazekas评分(分)			48.932	< 0.001*
0 ~ 1	32(17.7)	3(6.0)		
2 ~ 3	101(55.8)	17(34.0)		
4 ~ 6	48(26.5)	30(60.0)		
ADC值($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.15(1.03, 1.28)	1.26(1.12, 1.41)	-3.658	< 0.001*
FLAIR病变体积(mL)	3.5(1.8, 6.2)	8.7(5.3, 12.4)	-6.329	< 0.001*
FLAIR病变体积(mL)			36.782	< 0.001*
< 3	78(43.1)	5(10.0)		
3 ~ 10	82(45.3)	21(42.0)		
> 10	21(11.6)	24(48.0)		
SWI微出血灶数量(个)			14.863	< 0.001*
0	125(69.1)	21(42.0)		
1 ~ 3	45(24.9)	20(40.0)		
≥ 4	11(6.1)	9(18.0)		
CBF值(mL/(100 g·min))	33.8(29.5, 37.6)	29.2(25.4, 32.8)	-4.983	< 0.001*

* $P < 0.05$ 。

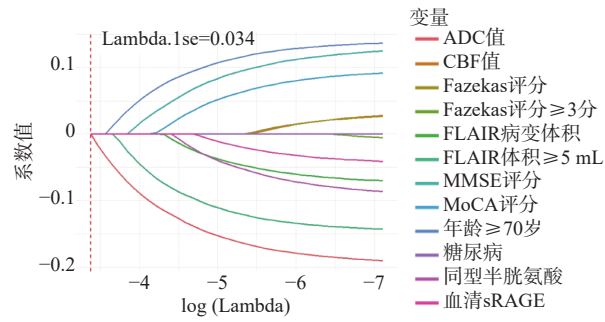


图 1 LASSO 回归系数路径图

Fig. 1 LASSO regression coefficient path plot

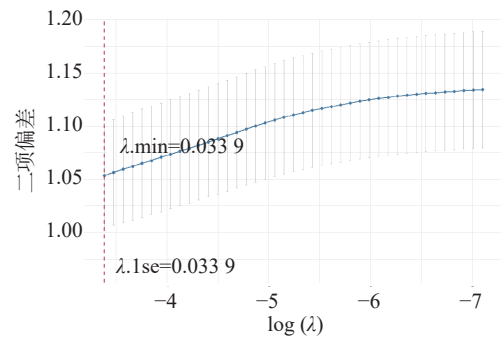


图 2 LASSO 回归交叉验证图

Fig. 2 LASSO regression cross-validation plot

表 3 建模集多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of modeling set

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
常量	-5.236	0.518	102.537	< 0.001*	0.005	—
年龄≥70岁	1.452	0.386	14.329	< 0.001*	4.263	2.158 ~ 8.425
糖尿病	1.055	0.368	8.367	0.002*	2.871	1.453 ~ 5.674
血清sRAGE降低	1.044	0.276	14.283	< 0.001*	1.352	1.198 ~ 1.625
Fazekas评分≥3分	1.366	0.372	13.451	< 0.001*	3.917	1.986 ~ 7.725
FLAIR病变体积≥5 mL	1.148	0.364	10.023	0.001*	3.154	1.608 ~ 6.185

* $P < 0.05$ 。

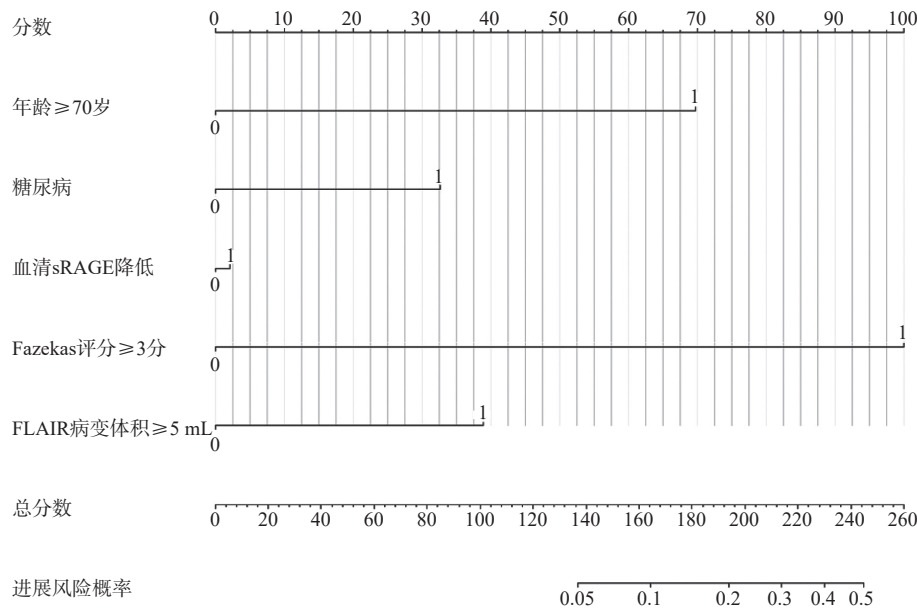


图 3 WML 进展风险列线图预测模型

Fig. 3 Nomogram for predicting the risk of WML progression

T1WI、长 T2WI、高 FLAIR 改变，病变范围较 1 级扩大；3 级：双侧脑白质见多发斑片状信号(病变大片融合)，呈稍长 T1WI、长 T2WI、高 FLAIR 改变，病变累及范围广泛，提示脑白质损伤严重，见图 7 ~ 图 10。

3 讨论

本研究通过 LASSO 回归筛选并构建了基于多模态 MRI 联合血清 sRAGE 的 WML 进展风险预测模型，明确年龄≥70 岁、糖尿病、血清 sRAGE 降

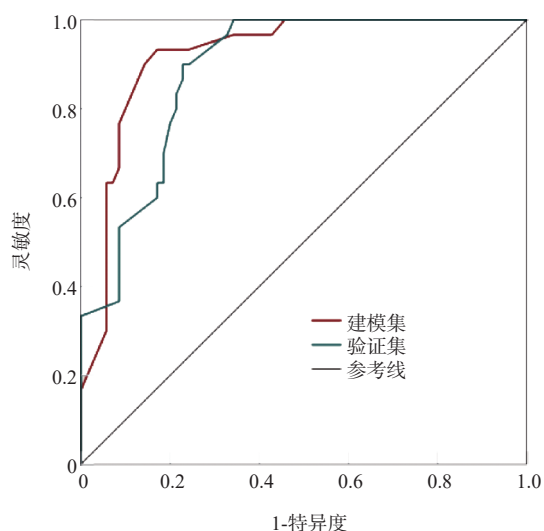


图4 建模集和验证集 ROC 曲线

Fig. 4 Receiver operating characteristic (ROC) curves of the modeling set and the validation set

低、Fazekas 评分 ≥ 3 分、FLAIR 病变体积 ≥ 5 mL 为核心预测因子, 验证结果显示模型兼具优异的区分度与校准度, 临床适用性良好, 实现了局部

脑结构损伤与全身血管分子损伤的有机整合, 突破了单一指标预测效能不足的局限, 为 WML 精准风险分层提供了可靠的量化工具。

年龄 ≥ 70 岁与糖尿病是 WML 进展的核心危险因素, 老年人群脑小血管退行性改变、糖尿病介导的慢性氧化应激与微血管损伤, 可共同加重脑白质缺血性病变^[18-20]。Fazekas 评分与 FLAIR 病变体积直接反映脑白质损伤的范围与严重程度, 是临床最常用的影像学评估指标。血清 sRAGE 可竞争性结合 RAGE 配体发挥血管保护作用, 其水平降低提示血管抗炎、抗氧化能力下降, 进而加速脑小血管病变进展^[21-23]。本研究将 sRAGE 纳入预测模型, 进一步拓展了影像学联合分子标志物在 WML 进展预测中的研究思路。

将本研究筛选出的 5 项核心预测因子与既往同类研究进行比较, 结果呈现高度一致性。年龄和糖尿病作为 WML 进展的危险因素已在多项研究中得到证实, 本研究进一步量化了其风险强度, 与既往 Meta 分析报告的 OR 范围 (3.5 ~ 5.0 和 2.5 ~ 3.5) 基本吻合。影像学指标方面, Fazekas

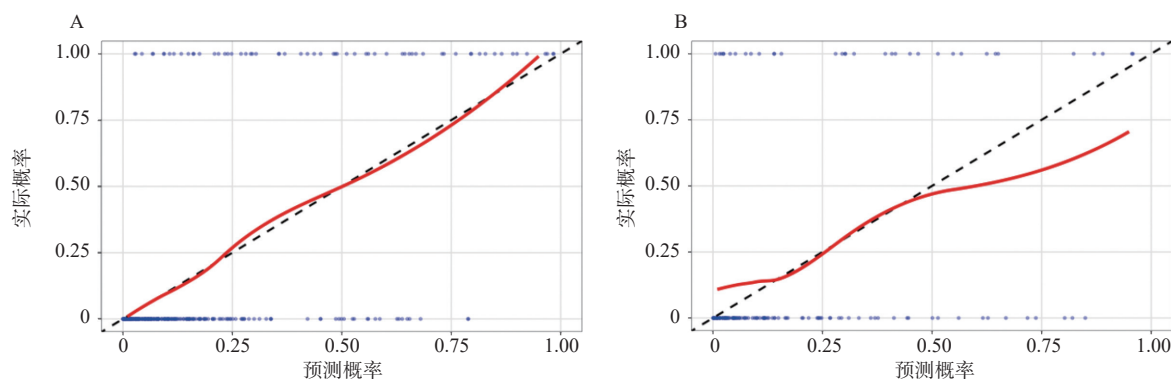


图5 WML 进展风险预测模型的校准曲线

Fig. 5 Calibration curves of the WML progression risk prediction model

A: 建模集校准曲线; B: 验证集校准曲线。

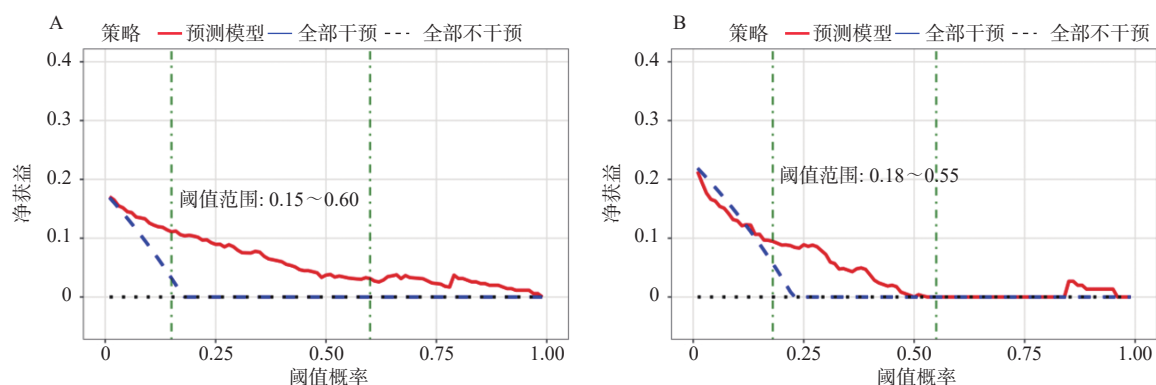


图6 WML 进展风险预测模型的 DCA 曲线分析

Fig. 6 Decision curve analysis (DCA) of the WML progression risk prediction model

A: 建模集 DCA 曲线; B: 验证集 DCA 曲线。

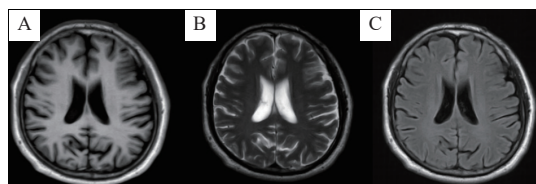


图 7 WML Fazekas 0 级

Fig. 7 Fazekas grade 0 of white matter lesions

A: T1 加权成像; B: T2 加权成像; C: 液体衰减反转恢复序列 FLAIR。

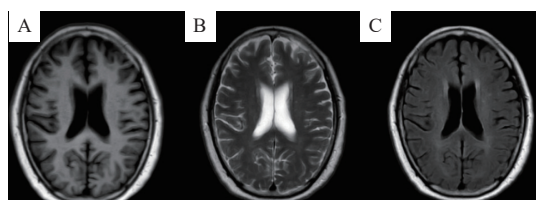


图 8 WML Fazekas 1 级

Fig. 8 Fazekas grade 1 of white matter lesions

A: T1 加权成像; B: T2 加权成像; C: 液体衰减反转恢复序列 FLAIR。

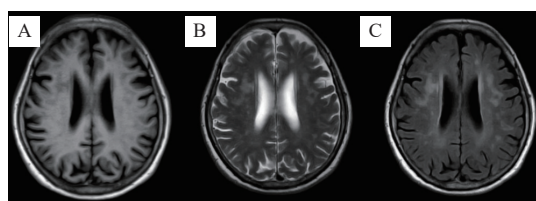


图 9 WML Fazekas 2 级

Fig. 9 Fazekas grade 2 of white matter lesions

A: T1 加权成像; B: T2 加权成像; C: 液体衰减反转恢复序列 FLAIR。

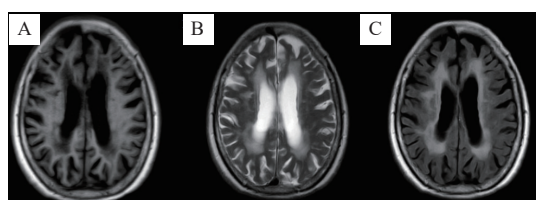


图 10 WML Fazekas 3 级

Fig. 10 Fazekas grade 3 of white matter lesions

A: T1 加权成像; B: T2 加权成像; C: 液体衰减反转恢复序列 FLAIR。

评分和 FLAIR 病变体积的预测价值与 Shu 等^[24]基于影像组学构建的列线图模型结论一致,均证实基线白质损伤负荷是进展的独立预测因子。本研究首次将血清 sRAGE 纳入 WML 进展预测模型,尽管目前尚缺乏直接针对 WML 的 sRAGE 研究,但本结果与 Ttayib 等^[5]在脑血管病领域发现的低 sRAGE 水平与血管损伤加重相关的结论相呼应,进一步拓展 sRAGE 作为血管保护性生物标志物的应用范畴。此外,本研究未发现高血压、高血脂、HCY 等传统因素进入最终模型,这与部分研究^[25]

结果存在差异,分析原因可能为本研究中上述因素在多病共存患者中普遍存在,其效应被更直接的影像和分子指标所稀释;随访周期两年相对较短,长期效应尚未充分显现;单中心样本可能存在选择偏倚,后续需多中心研究进一步验证。

本模型具有三大优势,一是多模态融合,兼顾结构损伤与分子机制,预测更全面;二是 LASSO 变量筛选,剔除冗余因子,模型简洁稳定;三是列线图可视化,便于临床快速计算风险,可直接用于床旁决策。基于本模型的个体化干预方案:(1)低危患者:每 1~2 年复查 MRI,以生活方式干预、基础病控制为主;(2)中危患者:每 6~12 个月复查 MRI,强化血糖、血压管控,定期监测 sRAGE;(3)高危患者:每 3~6 个月密切随访,给予抗炎、抗氧化及改善脑循环干预,联合认知康复训练。但是本研究存在局限性,一是单中心回顾性设计,仅完成内部验证,未开展外部多中心验证,模型在不同人群中的泛化性能仍需进一步证实;二是未纳入基因、脑脊液等潜在指标;三是随访周期仅 2 年,长期预测价值有待验证。未来可开展多中心前瞻性研究,扩大样本并引入外部验证,进一步优化模型并推动临床转化。

综上所述,基于多模态 MRI 联合血清 sRAGE 构建的预测模型能有效识别 WML 进展高危患者,具有优异的预测性能和临床适用性。

[参考文献]

- [1] 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,黄一宁,等.中国脑小血管病诊治指南 2020[J].中华神经科杂志,2022,55(8):807-818.
- [2] 吕小涵,成斯琪,陈杏雨,等.脑白质病变与帕金森病[J].中华行为医学与脑科学杂志,2022,31(4):320-325.
- [3] 洪文娟,黄洁,王从过,等.老年脑白质病变与阿尔茨海默病痴呆的关联研究[J].中华解剖与临床杂志,2021,26(2):197-203.
- [4] 奚继明,左莉,冯丽,等.老年脑白质病变患者 120 例的认知功能障碍状况及其相关性研究[J].解放军预防医学杂志,2019,37(12):79-80.
- [5] Ttayib N A, Ramaiah P, Alshahrani S H, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is associated with obesity rates: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord,

- 2023, 23(1): 275.
- [6] Eke-Gungor H, Sagioglu B, Can-Coskun Z N, et al. Serum sRAGE levels in children with atopic dermatitis: A prospective study[J]. *Pdia*, 2023, 40(6): 766–771.
- [7] van Smeden M, Moons K G, de Groot J A, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria[J]. *Stat Methods Med Res*, 2019, 28(8): 2455–2474.
- [8] 李妍. 甲状腺激素水平及血管性危险因素与脑白质病变关系的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [9] 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.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24–56.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4–67.
- [12] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189–198.
- [13] Nasreddine Z S, Phillips N A, B é dirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, *MoCA*: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695–699.
- [14] Mahoney F I, Barthel D W. Functional evaluation: The barthel index[J]. *Md State Med J*, 1965, 14: 61–65.
- [15] Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. prognosis[J]. *Scott Med J*, 1957, 2(5): 200–215.
- [16] Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54(12): 1044–1054.
- [17] van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. *Stroke*, 1988, 19(5): 604–607.
- [18] 罗倩, 王秀红, 袁平乔, 等. 基于机器学习的 4 种老年脑白质病变患者衰弱风险预测模型的构建与比较[J]. *护士进修杂志*, 2025, 40(13): 1383–1388.
- [19] 金莹, 毛莉, 韦永珠. 老年糖尿病患者缺血性脑白质病变的危险因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(5): 659–662.
- [20] 程健, 闵汇刚, 杨娟, 等. 老年 2 型糖尿病患者脑白质病变严重程度相关因素分析[J]. *西部医学*, 2024, 36(10): 1460–1464.
- [21] 张慧, 刘春艳, 韦丹. S100A6 经 RAGE 介导影响肥胖儿童血管内皮损伤的机制研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(2): 135–138.
- [22] 杨升华, 韩雪洁, 胡宏宇, 等. 可溶性晚期糖基化终末产物受体与心脑血管粥样硬化的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(39): 3062–3067.
- [23] 胡慧宇. HMGB1 和 sRAGE 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑脊液中的表达及其临床意义[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [24] Shu Z Y, Shao Y, Xu Y Y, et al. Radiomics nomogram based on MRI for predicting white matter hyperintensity progression in elderly adults[J]. *J Magn Reson Imag*, 2020, 51(2): 535–546.
- [25] 钦佩, 马建华. 脑白质变性患者认知障碍的相关因素及列线图模型构建[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(9): 1099–1104.