

论 著

急性脑卒中预后预测模型：机器学习与传统回归模型的比较*

张穿洋¹ 朱文莉¹ 李晓冉¹
陈国中² 彭明洋^{2,*}1.南京市高淳人民医院医学影像科
(江苏 南京 211300)

2.南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)医学影像科 (江苏 南京 210006)

【摘要】目的 探讨多模态MRI的机器学习模型在预测急性脑卒中血管内治疗后预后中的价值并与传统回归模型进行比较。方法 对216例在南京市第一医院就诊的急诊脑卒中患者的临床及影像资料进行回顾性分析。应用多元logistic回归分析筛选卒中预后的预测因子，并构建卒中预后模型。提取并筛选多模态MRI图像病变区影像组学特征，通过支持向量机分类器建立预测卒中预后模型。比较传统回归模型及机器学习模型的效能。结果 logistic回归分析显示入院NIHSS评分、HIR、血管完全再通与卒中预后密切相关($P<0.05$)。ROC分析显示logistic回归模型预测急性卒中预后的AUC为0.775。机器学习模型预测训练集患者预后的AUC达0.991；预测测试集患者预后的AUC达0.950。logistic回归模型与机器学习模型效能间存在统计学差异($Z=3.146$; $P<0.001$)。结论 应用机器学习算法可较为准确的预测急性脑卒中血管内治疗后预后，明显优于传统回归模型，可为临床治疗方案制定提供指导。

【关键词】卒中；机器学习；弥散加权成像；灌注加权成像；预后

【中图分类号】TP181

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(82001811)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.008

The Outcome Prediction Model of Acute Stroke: Comparison between Machine Learning and Traditional Regression Model*

ZHANG Chuan-yang¹, ZHU Wen-li¹, LI Xiao-ran¹, CHEN Guo-zhong², PENG Ming-yang^{2,*}.

1.Department of Radiology, Nanjing Gaochun people's Hospital, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of machine learning model of multimodal MRI in predicting outcome of acute stroke after mechanical thrombectomy and compare with the traditional regression model. **Methods** Clinical and imaging data of 216 acute stroke patients in Nanjing First Hospital were retrospectively collected. Multiple logistic regression analysis was used to screen the independent predictors of stroke outcome and construct the prediction model of stroke outcome. The lesion features on multimodal MRI were extracted and screened. Support vector machine classifier was used to construct the prediction model. The performance of two model were compared using statistics analysis. **Results** Logistic regression analysis showed that NIHSS score on admission, HIR and complete recanalization were associated with stroke outcome ($P<0.05$). ROC showed that the AUC of statistical regression model for predicting the outcome of acute stroke was 0.775. The AUC of machine learning model for predicting outcome in the training set was 0.991; and the AUC of machine learning model for predicting outcome in the test set was 0.950. There was statistical difference between statistical regression model and machine learning model ($Z=3.146$; $P<0.001$). **Conclusion** The application of machine learning algorithm can accurately predict the outcome of acute stroke after mechanical thrombectomy, which is significantly better than the traditional regression model, and can provide guidance for the formulation of clinical treatment plan.

Keywords: Stroke; Machine Learning; Diffusion Weighted Imaging; Perfusion Weighted Imaging; Outcome

急性脑卒中是全球第二大死因，同时也是导致全球伤残调整寿命年的第二大常见病因，由于我国人口基数庞大，全球约1/3的脑卒中死亡病例发生在中国^[1]。血管内治疗可在卒中发作后6小时内进行，可减少大血管闭塞卒中患者的残疾。然而，卒中患者的预后受多种因素影响，早期精准预测卒中预后可实现二级预防的目标。目前已有较多关于预后预测的研究，包括临床参数及影像参数(性别、年龄、入院NIHSS评分、入院弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)梗死体积及侧支循环等)^[2-5]，但这些参数构建的多变量预测模型的结果仍存在争议，导致临床应用受限。此外，近年来有研究显示基于临床或影像的机器学习可预测卒中预后^[6]。本研究拟分析基于多模态MRI的机器学习模型在预测急性脑卒中血管内治疗后预后中的价值，并与传统统计回归模型比较，探讨机器学习模型在预测急性脑卒中预后中的优势。

1 资料与方法

1.1 患者资料 回顾性纳入2017年1月-2020年12月在南京市第一医院住院的发病时间在24h之内的急性脑卒中患者。

纳入标准：发病前mRS评分≤2分；前循环卒中且行血管内治疗；治疗前行多模态MRI检查；3个月时随访预后评分。排除标准：颅内存在出血、创伤及肿瘤等影响预后评估的病灶；MRI存在严重的运动伪影致图像无法评估；临床资料不完整。共纳入216例进行分析，其中男性121例，女性95例，平均年龄(67.70 ± 10.24)岁。收集患者的相关临床资料，包括年龄、性别、入院NIHSS评分、高血压、糖尿病、高脂血症、房颤。采用完全随机法按照7:3的比例将患者分为训练集151例，测试集65例。

1.2 MRI扫描方法及影像分析 MRI扫描仪器及扫描参数同本团队前期发表的文章一致^[7]。扫描完成后自动上传至RAPID软件(iSchemiaView, 版本号: 5.0.2)，自动生成DWI梗死体积、Tmax>6s体积及低灌注强度比值(hypoperfusion intensity ratio, HIR)。采用mTICI分级评估血管再通程度^[8]：mTICI 2b-3级为血管完全再通，mTICI 0-2a级为不全血管再通，血管再通程度由1名有6年临床经验的放射介入医师在未告知临床资料的前提下进行评估，并由另外1名有10年临床经验的放射介入医师进行核对，结果不一致时经协商达成一致。预后采用3个月的mRS评分进行评估：0-2分为预后良好；3-6分为预后不良，由1名有5年临床经验的放射医师通过电话随访获得。

1.3 影像组学特征提取 应用ITK-SNAP软件(版本3.4.0, <http://www.itksnap.org>)手动逐层勾画DWI和Tmax图像上整个病灶，应用A.K.软件(版本1.0.3；美国GE公司)，提取形

【第一作者】张穿洋，男，住院医师，主要研究方向：神经影像诊断。E-mail: 1773800772@qq.com

【通讯作者】彭明洋，男，副主任医师，主要研究方向：神经影像诊断。E-mail: pengyang.0000@163.com

态学特征、直方图特征、纹理特征(灰度共生矩阵特征、灰度游程矩阵特征、灰度区域大小矩阵特征以及灰度相关矩阵特征等), 共计396个。

1.4 统计学方法 (1)统计回归模型分析方法: 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($\bar{x} \pm s$)表示并采用独立t检验分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示并采用Mann-Whitney U检验分析; 计数资料采用例数(百分比)表示并采用 χ^2 检验分析。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素二项Logistic回归, 探索急性卒中预后的独立相关因素, 并基于以上因素构建急性卒中预后的回归模型。应用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估该模型的预测效能。(2)机器学习模型分析方法: 应用R 3.6.3软件进行统计分析, 涉及的R包: glmnet包(特征筛选)、e1071包(SVM分类器预测)、pROC包(ROC曲线分析)和ggplot2包(ROC曲线可视化)。通过Z-SCORE标化提取的影像组学特征。采用最低绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)降维并筛选出与卒中预后最相关的影像组学特征及临床特征, 随后纳入应用支持向量机(support vector machine, SVM)分类方法进行建模。两个模型的效能比较采用Delong检验。

2 结果

2.1 不同预后卒中患者临床资料比较 共216例接受血管内治疗的急性卒中患者纳入研究, 预后良好组为136例, 预后不良组为80例。预后良好组的入院NIHSS评分明显低于预后不良组(11(5, 17)vs 16(11, 21); $z=2.276$, $P=0.024$)。与预后不良组相比, 预后良好组入院DWI梗死体积较小(20(11, 37)vs 52(13, 78); $z=7.347$, $P=0.001$)、Tmax>6s体积较小(86(45, 119)vs 127(61, 211); $z=8.942$, $P<0.001$)、HIR值较高(0.3(0.2, 0.4)vs 0.5(0.3, 0.7); $z=7.887$, $P<0.001$)、血管完全再通率较高(72.79% vs 51.25%; $\chi^2=10.252$, $P=0.002$), 然而两组间DWI-PWI不匹配体积无明显差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 统计回归模型结果分析 将表1中 $P<0.05$ 参数纳入多因素二项Logistic回归分析, 结果显示入院NIHSS评分(OR=1.176; 95% CI: 1.019-1.359; $P=0.027$)、HIR(OR=4.687; 95% CI: 5.647-38.892; $P=0.002$)、血管完全再通(OR=2.071; 95% CI: 1.494-14.241; $P=0.031$)为预测卒中预后的独立因素(表2)。基于入院NIHSS评分、HIR及血管完全再通这三个因素的预测概率构建急性卒中预后回归模型, ROC分析显示统计回归模型预测急性卒中预后的AUC为0.775(95%CI: 0.711-0.839), 其敏感度为

80.61%, 特异度为63.00%。

2.3 机器学习模型结果分析 通过LASSO降维后共筛选出4类(6个)影像组学特征及3类临床特征(入院NIHSS评分、HIR及血管完全再通)与卒中预后密切相关(表3、图1)。基于这些因素应用机器学习算法构建急性卒中预后预测模型, 结果显示机器学习模型预测训练集患者预后的AUC达0.991(95%CI: 0.962-1.000), 准确度为0.954, 敏感度和特异度分别为0.945、0.958; 预测测试集患者预后的AUC达0.950(95%CI: 0.921-0.979), 准确度为0.846, 敏感度和特异度分别为0.879、0.852。Delong检验显示统计回归模型与机器学习模型效能间存在统计学差异($Z=3.146$; $P<0.001$)(图2)。

3 讨论

表1 不同预后卒中患者间各参数比较

变量	预后良好(n=136)	预后不良(n=80)	t/2/z	P
性别, 男	80(58.82%)	41(51.25%)	1.173	0.321
年龄, 岁	65.76 $\pm$ 10.51	70.99 $\pm$ 8.86	3.728	<0.001
入院NIHSS	11(5, 17)	16(11, 21)	2.276	0.024
发病至MRI扫描时间, h	3.49 $\pm$ 2.58	4.26 $\pm$ 3.80	0.830	0.425
发病至血管再通时间, h	4.27 $\pm$ 3.19	5.02 $\pm$ 3.64	1.971	0.329
吸烟	25(18.38%)	20(25.00%)	1.337	0.298
饮酒	26(19.12%)	22(27.50%)	2.048	0.176
糖尿病	30(22.06%)	21(26.25%)	0.491	0.510
高血压	108(79.41%)	71(88.75%)	3.094	0.093
房颤	44(32.35%)	27(33.75%)	0.045	0.881
高血脂症	25(18.38%)	19(23.75%)	0.895	0.383
高同型半胱氨酸	20(14.71%)	15(18.75%)	0.607	0.450
治疗前DWI梗死体积, mL	20(11, 37)	52(13, 78)	7.347	0.001
Tmax>6s体积, mL	86(45, 119)	127(61, 211)	8.942	<0.001
DWI-PWI不匹配体积, mL	63(24, 89)	77(37, 113)	-1.284	0.327
HIR	0.3(0.2, 0.4)	0.5(0.3, 0.7)	7.887	<0.001
血管完全再通(mTICI 2b-3)	99(72.79%)	41(51.25%)	10.252	0.002

表2 卒中预后预测因子的多因素二项Logistic回归分析结果

	b	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.058	0.035	2.795	1.060	0.990-1.134	0.095
入院NIHSS评分	0.162	0.074	4.882	1.176	1.019-1.359	0.027*
DWI梗死体积	0.004	0.018	0.065	1.005	0.970-1.040	0.798
Tmax>6s	0.004	0.007	0.271	1.004	0.989-1.018	0.603
HIR	10.755	3.429	9.836	4.687	5.647-38.892	0.002*
血管完全再通	5.342	1.926	3.684	2.071	1.494-14.241	0.031*

表3 提取的预测急性卒中预后的影像组学特征

类型	特征
直方图特征	Skewness_DWI、Variance_PWI
灰度共生矩阵特征	Inertia_AllDirection_offset7_SD_DWI
游程矩阵特征	ShortRunHighGreyLevelEmphasis_AllDirection_offset4_SD_DWI
灰度区域大小矩阵特征	LowIntensityEmphasis_DWI、LowIntensityEmphasis_PWI

在急性缺血性脑卒中发生后, 动物和人类中均存在缺血半暗带, 及时有效的治疗(静脉溶栓治疗、血管内取栓治疗)可有效挽救缺血半暗带, 改善患者的预后。血管内治疗目前仍然是大血管闭塞型卒中患者的最有效的治疗方法, 可明显改善患者预后。然而, 血管内治疗后预后受多种因素影响, 如入院NIHSS评分、侧支循环、血管再通程度、DWI梗死体积等^[2-5]。本研究中发现基于临床及影像资料构建的机器学习模型可很好的预测急性卒中患者的预后, 并优于传统回归预测模型, 该模型可指导临床进行个体化治疗。

以往已有较多研究显示年龄、房颤、糖尿病等临床信息与预后密切相关^[3,9-10]。随着神经影像的发展, 基于DWI和PWI的影像学信息在卒中预后预测中发挥着越来越重要的作用。本研究显示入院NIHSS评分、HIR、血管完全再通为预测卒中预后的独立预测因子。NIHSS评分是临床评估急性卒中神经功能转台的常用指标, 已有较多的研究认为NIHSS评分与卒中功能预后相关^[11]。本研究与以往研究结果一致。尽管有研究认为入院NIHSS评分在3个月预

后评估中的贡献较治疗前24小时NIHSS评分小, 但当应用24小时NIHSS评分评估预后时通常依赖于入院NIHSS评分, 可减少对结果的偏倚^[11]。以往的研究显示治疗前DWI梗死体积与预后相关, 当入院DWI梗死体积>80mL时常预后不良^[12]。此外, 治疗前侧支循环的状态对卒中患者的预后具有重要的预测价值。当大血管闭塞时, 颅内潜在的侧支循环像受损的大脑区域提供营养灌注。具有较好的侧支循环的患者治疗前入院NIHSS评分较低, DWI梗死体积较小且错配体积较大, 3~6个月出现良好功能预后的比较较高。目前评估侧支循环的方法主要有数字减影血管造影、CTA、MRA等。近年来, HIR被证实与血管造影的侧支循环相关, 可被用于急性大血管闭塞患者的侧支循环评估, 以0.4为临界值, 当HIR<0.4时通常侧支循环丰富, 而当HIR $\geq$ 0.4时通常侧支循环不丰富^[13]。此外, 血管再通程度也与预后密切相关, 急性脑卒中治疗的关键在于早期血管再通, 恢复血流灌注。完全的血管再通可促进血栓清除和自发的再灌注, 不全的血管再通后仍有残留的远端闭塞及相关的灌注缺损, 导致神经功能获益减少^[14]。本研究显示基于入

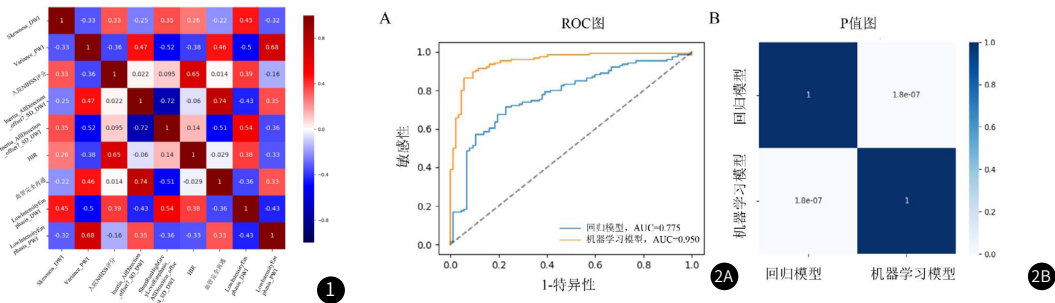


图1 LASSO降维筛选出的预后相关的特征之间的相关性热图。图2 用于预测卒中预后的回归模型 (AUC=0.775)、机器学习模型 (AUC=0.950) 的ROC曲线 (2A) 及两组模型间比较的P值图 (2B)。

院NIHSS评分、HIR、血管完全再通预测因子构建的预测预后的模型AUC为0.775，其敏感度为80.61%，特异度为63.00%，由此可见，回归模型在卒中预后预测中具有一定的价值。

近年来，影像组学的快速发展使临床诊断、预后评估等更为准确。影像组学特征可提取组织和病变特征，如异质性和形状，可单独或与人口统计学、组织学等数据相结合，解决临床问题。在影像图像的应用中，它可从标准医学影像图像中高容量挖掘图像特征，并进行分析、快速训练和验证，为现代医学提供强大的工具^[15-16]。本研究通过LASSO降维后共筛选出4类(6)个影像组学特征及3类临床特征(入院NIHSS评分、HIR及血管完全再通)与急性脑卒中预后密切相关。直方图特征主要基于单像素分析，因此被称为一阶特征，可描述卒中微观结构的变化程度、复杂性和纹理粗细度等信息^[17]。灰度共生矩阵特征是一个二阶灰度直方图，主要捕获具有预定义灰度强度的像素或体素对的空间关系，在不同方向，以及像素或体素间的预定义距离，可反映病变的同质性或顺序，以及对对比度，主要强调体素或像素之间的灰度水平差异。灰度游程矩阵特征主要反映图像纹理的方向性和粗糙程度等信息，可见即使梗死体积相同，梗死灶的纹理方向性不同，其预后也会有差异^[18-19]。灰度区域大小矩阵特征主要量化灰度级区域，为共享相同灰度级强度的连续体素的数量，是纹理特征和形态特征之间的“混合”，可反映卒中病灶内表征纹理一致性、非周期性或斑点状纹理差异^[18-19]。这些影像组学特征可充分深入挖掘和分析隐含在图像中的额外信息^[20-21]。基于以上影像组学特征及临床变量进行机器学习，结果显示机器学习模型预测急性脑卒中预后的AUC达0.950，敏感度和特异度分别为0.879、0.852，明显优于统计回归模型的效能。以往已有部分研究基于机器学习预测急性脑卒中预后^[22-23]，Brugnara等^[22]学者研究显示治疗前mRS是3个月预后的最重要的临床预测指标，而最终梗死体积是最重要的影像学预测指标。基于常规临床和常规成像特征预测卒中预后的AUC为0.740，准确度为0.711，而CT灌注成像并没有改善预测效能(AUC: 0.747,准确度: 0.720)，该研究结果与本研究存在差异的可能原因为本研究除了纳入常规临床特征外，还纳入了肉眼无法观测的影像组学特征，这些特征可能反映更多潜在的病理生理信息。此外，Xie等^[23]学者基于影像、临床资料的Gradient Boosting机器学习算法预测急性脑卒中预后，其准确率为87.7%。但该研究并未纳入PWI成像参数。本研究不同于以往研究的创新点之一为我们纳入了PWI成像参数，PWI影像特征在急性脑卒中诊断、治疗及预后预测中具有重要作用。由此可见，基于机器学习构建的急性脑卒中预后预测模型具有较好的预测效能。

本研究的局限性如下：一是单中心研究，样本量相对较小，二是本研究为回顾性研究，在样本选择时可能存在偏倚。最后，以往的研究显示血管内治疗相关参数如取栓次数也与卒中预后密切相关，本研究未纳入此参数进行分析，后期需进一步纳入相关因素至模型中，以提高模型的预测效能。

综上所述，基于临床及影像资料并应用机器学习算法构建的急性脑卒中预后预测模型，具有较高的预测效能，明显优于传统回归模型，可指导临床个体化方案制定。

[1] Powers WJ. Acute Ischemic Stroke[J]. Engl J Med, 2020, 383 (3): 252-260.

[2] Saber H, Saver JL. Distributional Validity and Prognostic Power of the National Institutes of Health Stroke Scale in US Administrative Claims Data[J]. JAMA Neurol, 2020, 77 (5): 606-612.

[3] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes[J]. Circ Res, 2017, 120 (9): 1501-1517.

[4] Jiang L, Peng M, Chen H, et al. Diffusion-weighted imaging (DWI) ischemic volume is related to FLAIR hyperintensity-DWI mismatch and functional outcome after endovascular therapy[J]. Quant Imaging Med Surg, 2020, 10 (2): 356-367.

[5] 周思超. 颅脑CT血管成像对急性缺血性脑卒中患者诊断及预后判断的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (1): 28-31.

[6] Heo J, Yoon JG, Park H, et al. Machine Learning-Based Model for Prediction of Outcomes in Acute Stroke. Stroke[J], 2019, 50 (5): 1263-1265.

[7] 王薇, 赵静, 彭明洋, 等. 探讨不同时间窗的急性缺血性脑卒中机械取栓术后预后的差异[J]. 磁共振成像, 2021, 12 (3): 39-43.

[8] Deb-Chatterji M, Pinnschmidt H, Flottmann F, et al. Stroke patients treated by thrombectomy in real life differ from cohorts of the clinical trials: a prospective observational study[J]. BMC Neurol, 2020, 20 (1): 81.

[9] Mola-Caminal M, Carrera C, Soriano-Tárraga C, et al. PATJ Low Frequency Variants Are Associated With Worse Ischemic Stroke Functional Outcome. Circ Res, 2019, 124 (1): 114-120.

[10] Ward R, Li W, Abdul Y, et al. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia. Pharmacol Res, 2019, 142: 237-250.

[11] Mistry EA, Yeatts S, de Havenon A, et al. Predicting 90-Day Outcome After Thrombectomy: Baseline-Adjusted 24-Hour NIHSS Is More Powerful Than NIHSS Score Change[J]. Stroke, 2021, 52 (8): 2547-2553.

[12] Raoult H, Lassalle MV, Parat B, et al. Dwi-based algorithm to predict disability in patients treated with thrombectomy for acute stroke[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41 (2): 274-279.

[13] 宋炜, 胡建斌, 穆天池, 等. 基于低灌注强度比值评估的侧支循环状态对急性脑梗死患者预后的预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (11): 1-3.

[14] 李永霞, 马跃虎, 彭明洋, 等. 急性卒中患者血管再通前、后FLAIR血管高信号与侧支循环、预后的相关研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38 (11): 2021-2025.

[15] 金玉梅, 王叶武, 张军, 等. 影像组学在混合型肝癌与肝内胆管细胞癌鉴别诊断中的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (11): 118-122.

[16] Ortiz-Ramon R, Valdes Hernandez MDC, Gonzalez-Castro V, et al. Identification of the presence of ischaemic stroke lesions by means of texture analysis on brain magnetic resonance images[J]. Comput Med Imaging Graph, 2019, 74: 12-24.

[17] Liu HJ, Zhou HF, Zong LX, et al. MRI Histogram Texture Feature Analysis of the Optic Nerve in the Patients with Optic Neuritis[J]. Chin Med Sci J, 2019, 34 (1): 18-23.

[18] Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61 (4): 488-495.

[19] Hatt M, Le Rest CC, Tixier F, et al. Radiomics: Data Are Also Images[J]. J Nucl Med, 2019, 60 (Suppl 2): 38S-44S.

[20] 刘娜, 隋庆兰, 刘学军, 等. 增强MRI影像组学在高级别胶质瘤IDH1基因型预测方面的价值[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54 (5): 445-449.

[21] 吴韵阳, 高健东, 吴及, 等. 人工智能影像技术在卒中诊疗中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16 (7): 649-656.

[22] Brugnara G, Neuberger U, Mahmutoglu MA, et al. Multimodal Predictive Modeling of Endovascular Treatment Outcome for Acute Ischemic Stroke Using Machine-Learning[J]. Stroke, 2020, 51 (12): 3541-3551.

[23] Xie Y, Jiang B, Gong E, et al. JOURNAL CLUB: Use of Gradient Boosting Machine Learning to Predict Patient Outcome in Acute Ischemic Stroke on the Basis of Imaging, Demographic, and Clinical Information[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 212 (1): 44-51.

(收稿日期: 2022-04-25)
(校对编辑: 姚丽娜)