

基于支持向量机模型识别一氧化碳中毒后迟发性脑病研究

陈思颖^{1,2} 杨世俊² 贾敏² 刘群会² (通讯作者)

1.湖北民族大学, 湖北 恩施 445000

2.湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院, 湖北 恩施 445099

摘要:目的 急性一氧化碳(CO)中毒后迟发性脑病(DEACMP)是急性CO中毒的严重并发症。因此,对DEACMP患者的早期识别具有重要意义。方法 回顾性分析120例CO中毒患者并将其分为DEACMP组(n=45)和非DEACMP组(n=75),提取出杏仁核、尾状核、海马、苍白球、壳核、丘脑和脑室区左、右侧的分数各向异性(FA)值和平均扩散系数(MD)值特征以及24个临床特征,然后建立并评估了包括临床特征模型、弥散加权成像(DWI)特征模型以及整合临床与DWI模型在内的三个SVM模型。结果 三个模型的预测准确率分别为0.76、0.94、0.97。其中,联合模型的精度为1.00,灵敏度为0.92,曲线下面积(AUC)为0.97。结论 DWI的FA和MD可能是早期识别DEACMP患者的潜在生物标志物。联合模型在识别DEACMP方面具有良好的准确性和临床实用性。

关键词:一氧化碳中毒;急性一氧化碳中毒后迟发性脑病;弥散加权成像;分数各向异性;平均扩散系数;机器学习

急性一氧化碳(Carbon monoxide, CO)中毒常引发神经和心血管在内的多系统功能障碍,严重危害人类健康^[1]。急性期后,尽管大多数患者在规范治疗后即可恢复,但仍有部分可能出现神经系统后遗症,即急性一氧化碳中毒后迟发性脑病(Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[2]。因此,DEACMP的早期预测在临床上至关重要,这有助于疾病的早期干预、临床决策以及更好的医患沟通。既往研究表明,弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)具有较高的灵敏度和早期检测能力,可以特征性地识别受损白质的细胞毒性水肿,明确病变的数量、对称性及位置^[3]。也有不少研究发现临床资料同样有助于DEACMP的早期识别。但目前尚缺乏能整合多变量并完成定量分析的预测工具,故本研究将通过对新诊断的急性CO中毒患者的DWI特征进行深入研究,同时分析相关临床因素,以便找到有关DEACMP发生的DWI及临床特征,从而建立和验证支持向量机模型(Support vector machine, SVM),最终为临床筛选高风险DEACMP患者和高效管理提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析了2018年1月1日至2023年6月30日CO中毒患者的临床资料和DWI资料。纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)急性CO暴露史;3)中毒后出现中枢神

经系统损伤的症状和体征;4)血中COHb水平 $> 10\%$ 。排除标准:1)无DWI检查结果或只有CO暴露超过72小时后的DWI检查结果;2)未按照7天高压氧规范化治疗的;3)既往有痴呆、癫痫、中风、帕金森病或其他疾病(包括严重肝肾功能不全、恶性肿瘤等)患者。

1.2 定义与结局变量

DEACMP被定义为急性CO中毒后60天内出现的包括认知障碍、构音障碍、运动障碍、帕金森病、记忆障碍、癫痫发作、精神和神经心理障碍等神经系统症状的疾病^[4,5]。简易精神状态检查(Mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)可用于评估一般认知功能和记忆障碍,对DEACMP的预测有很大的帮助^[6]。我们对患者在急性CO中毒60天内进行神经心理学评估,包括注意力、处理速度、工作记忆、学习能力和额叶执行能力^[7]。

1.3 临床数据收集

通过医院信息管理系统与实验室信息系统收集患者临床基础资料,包括年龄、性别、入院血压(收缩压、舒张压)、CO暴露时间、初始格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分、实验室检测数据(白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、羧基丁酸脱氢酶、C反应蛋白、血尿素氮、肌酐、动脉PH值、乳酸、

碳氧血红蛋白、动脉碳酸氢根)、有无糖尿病、有无高血压等既往病史。急性 CO 中毒后 24 小时内采集血样。

1.4 DWI 图像的采集及 DWI 特征的提取

所有患者在急性 CO 中毒后的 3 天内接受 DWI 检查。所有 DWI 序列均通过 Achieva 3.0T MRI 扫描仪 (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) 获得。参数如下: DWI, TR 5067ms, TE 70ms, 扫描野 (Field of view) 240mm × 240mm, 体素 2mm × 2mm × 2mm, 矩阵 144 × 144, 层厚 5mm, 信号平均次数 (Number of signal averaged, NSA) 2, 层间距 0。扩散方向: 全部 (b 值, 1000s/mm², b=0 s/mm²)。

采集 DICOM 格式的 DWI 图像, 将 DICOM 格式转换为 BIDS 格式。使用 python 3.6.5 版本对 DWI 数据进行处理。首先, 利用 “BIDS Layout” 包将指定的 BIDS 格式数据集中的数据加载到 python 中。其次, 对每个会话的 DWI 数据进行处理, 包括读取的 b 值、b 向量以及 DWI 图像。第三, 利用 “DIPY” 包的张量模型拟合扩散张量模型, 计算分数各向异性 (Fractional anisotropy, FA) 和平均扩散率 (Mean diffusivity, MD)。紧接着, 运用大脑特定区域图对所选脑区进行兴趣区 (Region of interest, ROI) 分析。其中, ROI 包括左、右两侧的杏仁核、尾状核、海马、苍白球、壳核、丘脑和脑室, 并计算每个受试者 14 个 ROI 的平均 FA 和 MD 值。

1.5 机器学习模型

我们建立了三个 SVM 模型, 包括临床模型、DWI 模型、临床-DWI 模型。将满足标准的急性 CO 中毒病例按照 7: 3 随机分为训练集 (n=96) 和验证集 (n=24)。随机选取 DEACMP 组的 36 例患者和非 DEACMP 组的 60 例患者作为训练集建立了 3 个 SVM 模型, 剩余 24 例患者作为验证集对模型进行评价。在训练集中选择经蒙特卡罗校正 (Monte carlo correction) 后 $p < 0.05$ 的特征建立模型。我们的评价指标包括准确度 (Accuracy, AC)、精密度 (Precision, PR)、灵敏度 (Sensitivity, SE)、F1 分数、宏均值 (Macro-average, MA)、加权均值 (Weighted-average, WA)、曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 和 10 × 交叉验证来评估模型的预测性能。

公式如下:

$$Accuracy(A) = \frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN}$$

$$Precision(P) = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$Sensitivity(S) = \left(\frac{TP}{TP + FN} \right)$$

$$F1 - score = \left(\frac{2 * P * S}{P + S} \right)$$

1.6 统计分析

采用 SPSS 25 版进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组间比较采用独立样本 t 检验, $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

表 1 我们研究的临床和人口学特征

变量	非 DEACMP 组 (n=75)	DEACMP 组 (n=45)	P 值
性别			0.22
男性	42(56%)	20(44.44%)	
女性	33(64%)	25(55.56%)	
年龄	47.75 ± 20.13	56.47 ± 17.10	0.017
CO 暴露时间, 小时	1.98 ± 1.42	3.65 ± 3.66	0.001
入院 GCS 评分	14.08 ± 1.89	12.49 ± 3.34	0.001
糖尿病			0.925
有	2(2.67%)	1(2.22%)	
无	73(97.33%)	44(97.78%)	
高血压			0.394
有	12(16%)	10(22.22%)	
无	63(84%)	35(77.78%)	
收缩压, mmHg	130.73 ± 20.81	128.44 ± 18.37	0.544
舒张压, mmHg	89.55 ± 95.57	79.00 ± 11.95	0.463
白细胞, 10 ⁹ /L	8.31 ± 3.65	9.54 ± 5.44	0.138
嗜中性粒细胞, x10 ⁹ /L	6.42 ± 3.78	7.73 ± 5.51	0.126
淋巴细胞, 10 ⁹ /L	1.38 ± 0.65	1.23 ± 0.61	0.211
单核细胞, 10 ⁹ /L	0.40 ± 0.19	0.49 ± 0.24	0.032
血小板, 10 ⁹ /L	205 ± 79	209 ± 66	0.794
血尿素氮, mmol/L	6.79 ± 2.87	6.62 ± 2.83	0.725
肌酐, μmol/L	65.9 ± 31.8	75.6 ± 30.5	0.103
肌酸激酶, U/L	742.5 ± 2736.8	2280.1 ± 5895.1	0.055
肌酸激酶同工酶, U/L	41.4 ± 110.6	103.5 ± 267.5	0.078
乳酸脱氢酶, U/L	233.7 ± 153.1	309.1 ± 252.3	0.043
羟丁酸脱氢酶, U/L	163.7 ± 109.5	211.3 ± 154.9	0.052
CRP, mg/L	14.78 ± 39.45	33.13 ± 62.93	0.052
动脉 pH	7.41 ± 0.68	7.40 ± 0.61	0.158
动脉 HCO ₃ ⁻ , mmol/L	22.44 ± 2.67	20.47 ± 3.65	0.001
COHb, %	6.41 ± 7.57	10.21 ± 11.00	0.027
乳酸, mmol/L	2.18 ± 1.31	3.62 ± 2.43	<0.001

本研究回顾性纳入 120 例新确诊急性 CO 中毒的患者, 在 60 天后, 我们根据患者的复诊病历以及 DEACMP 的定义, 将其中 75 人分为非 DEACMP 组, 剩余 45 人分为 DEACMP 组 (图 1)。对临床特征进行的统计分析表明,

24个变量中有8个具有统计学意义并将其纳入SVM模型,包括年龄、CO暴露时间、初始GCS评分、单核细胞、LDH、动脉HCO₃⁻、COHb和乳酸(表1)。

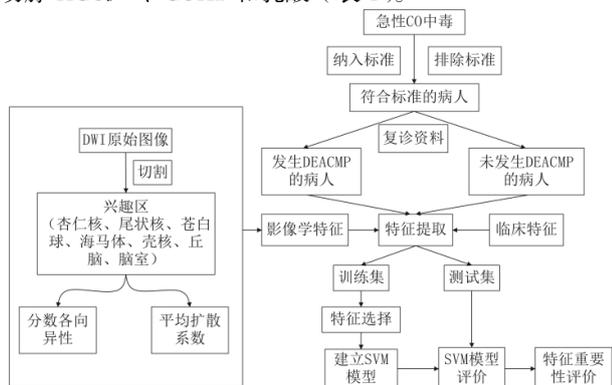


图1 流程图

分类变量用数字(%)表示,连续变量用均值±标准差表示。p值<0.05认为有统计学意义。

缩写: DEACMP: 一氧化碳中毒迟发性脑病; CO: 一氧化碳。

2.2 DWI 特征

我们提取了28个DWI特征,其中23个与DEACMP的发生显著相关,它们分别是:左侧杏仁核、右侧杏仁核、左侧尾状核、右侧尾状核、左侧海马、右侧海马、左侧苍白球、右侧苍白球、左侧壳核、右侧壳核、左侧丘脑、右侧丘脑的平均FA值以及左侧杏仁核、右侧杏仁核、左侧尾状核、左侧海马、右侧海马、左侧苍白球、右侧苍白球、左侧壳核、右侧壳核、左侧丘脑和右侧丘脑的平均MD值(表2)。

2.3 支持向量机模型

DWI: 弥散加权成像。

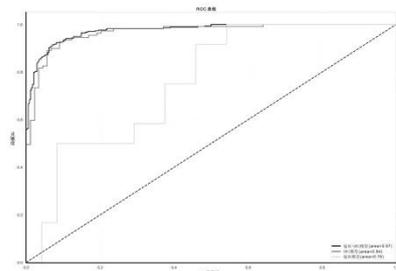


图2 受试者工作特征曲线

临床模型预测准确率为0.76 [95% CI 0.67-0.82], DWI模型准确率为0.94 [95% CI 0.88-0.98], 临床-DWI模型准确率为0.97 [95% CI 0.94-1.00]。此外,临床-DWI模型的表现优于临床或DWI模型,其精度为1.00 [95% CI 0.95-1.00], 灵敏度为0.92 [95% CI 0.86-0.98], F1评分为0.96 [95% CI 0.92-1.00], 宏平均值为0.98 [95% CI 0.883-

1.00], 加权平均值为0.97 [95% CI 0.993-1.00], AUC为0.97 [95% CI 0.94-1.00]。10次交叉验证的结果为0.98 [95% CI 0.92-1.00] (表3和图2)。

3 讨论

3.1 临床特征预测价值

过去有研究表明,初始血中乳酸水平可能与患者预后^[8]和CO中毒的严重程度有关^[9,10]。乳酸水平升高往往提示组织缺氧,在重症监护病房通常被当作危重患者的可靠预后指标^[11,12]。本研究也得出乳酸是一个显著的预测因子(p<0.001)。另外,Zhang等人表明较长的CO暴露时间和入院时较低的GCS评分也是急性CO中毒后发生DEACMP的独立预测因素^[13,14]。我们的研究也得到了与此一致的结果(p<0.001)。

3.2 DWI 特征预测价值

在既往研究的基础上,我们综合确定了7个相关脑区,并分析其FA和MD值。其中,FA能反映白质的完整性,从而定量地推测患者脑部损害的严重程度。我们发现在左侧尾状核、左侧丘脑、右侧苍白球等脑区两组FA值均存在显著差异,这说明DEACMP患者脑白质网络结构发生了特征性改变。另外,MD反映分子整体的弥散水平和弥散阻力的整体情况,本研究发现在左侧丘脑、右侧壳核、左侧壳核等脑区两组MD值均存在显著差异,说明DEACMP患者对应脑区的水分子弥散受限,从而指导后期针对该疾病病理生理的深入探究。

3.3 预测模型

虽然三个模型均具有很高的精确度,但结合临床与DWI特征建立的SVM模型显然更胜一筹。我们经过两组间独立因素的t检验,得出23个DWI特征以及8个临床特征符合p<0.05,并将其纳入了临床-DWI综合模型的建立。受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC curve)分析显示,该预测模型可信度及灵敏度高,初步验证后其预测效能良好,可为临床急性期预测DEACMP提供思路。

3.4 本研究的优缺点

本研究结合临床和DWI特征联合构建的SVM模型所需的临床和DWI数据均可从临床记录和入院检查中轻松获得,具有较强的临床实用性。再者,我们纳入研究的病例数高达120例之多,是该疾病的独特大样本量研究。但我们的研究也有一些局限性。首先,本研究是基于回顾性数据的单中心设计,因此结果可能无法推广到其他中心,需要进一步多中心研究的验证和评价。其次,CO暴露浓

表 2 本研究提取的 DWI 特征

特征	脑区	非 DEACMP 组 (n=75)	DEACMP 组 (n=45)	P 值	
分数各向异性	左侧杏仁核	0.43(0.45±0.30)	0.78(0.75±0.31)	< 0.001	
	右侧杏仁核	0.45(0.47±0.25)	0.67(0.70±0.32)	< 0.001	
	左侧尾状核	0.43(0.49±0.29)	0.88(0.85±0.25)	< 0.001	
	右侧尾状核	0.48(0.50±0.29)	0.81(0.76±0.30)	< 0.001	
	左侧海马	0.52(0.52±0.29)	0.76(0.76±0.33)	< 0.001	
	右侧海马	0.42(0.44±0.26)	0.66(0.71±0.31)	< 0.001	
	左侧苍白球	0.52(0.51±0.29)	0.65(0.69±0.32)	0.002	
	右侧苍白球	0.43(0.48±0.30)	0.82(0.79±0.32)	< 0.001	
	左侧壳核	0.40(0.48±0.29)	0.58(0.68±0.31)	< 0.001	
	右侧壳核	0.51(0.51±0.30)	0.79(0.78±0.31)	< 0.001	
	左侧丘脑	0.44(0.46±0.30)	0.86(0.76±0.34)	< 0.001	
	右侧丘脑	0.55(0.50±0.30)	0.67(0.71±0.29)	< 0.001	
	左侧脑室	0.52(0.52±0.24)	0.61(0.56±0.29)	0.076	
	右侧脑室	0.47(0.51±0.30)	0.46(0.49±0.28)	0.675	
	平均扩散系数	左侧杏仁核	0.58(0.55±0.28)	0.66(0.69±0.29)	0.012
		右侧杏仁核	0.51(0.53±0.29)	0.75(0.71±0.31)	0.002
左侧尾状核		0.53(0.53±0.29)	0.70(0.65±0.25)	0.026	
右侧尾状核		0.65(0.64±0.30)	0.66(0.63±0.30)	0.226	
左侧海马		0.41(0.46±0.30)	0.74(0.67±0.33)	< 0.001	
右侧海马		0.57(0.57±0.27)	0.74(0.73±0.26)	0.002	
左侧苍白球		0.45(0.46±0.29)	0.60(0.66±0.30)	< 0.001	
右侧苍白球		0.55(0.52±0.31)	0.76(0.74±0.29)	< 0.001	
左侧壳核		0.47(0.48±0.27)	0.74(0.70±0.27)	< 0.001	
右侧壳核		0.46(0.46±0.27)	0.56(0.65±0.29)	< 0.001	
左侧丘脑		0.40(0.41±0.26)	0.70(0.71±0.25)	< 0.001	
右侧丘脑		0.47(0.48±0.28)	0.65(0.66±0.30)	0.001	
左侧脑室		0.41(0.46±0.29)	0.55(0.54±0.28)	0.155	
右侧脑室		0.36(0.45±0.29)	0.37(0.43±0.29)	0.692	

连续变量用均值±标准差表示 p 值< 0.05 认为有统计学意义

注: DEACMP: 一氧化碳中毒迟发性脑病; FA: 分数各向异性; MD: 平均扩散系数。

表 3 三种模型对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的鉴别效果

		准确性	精确性	敏感性	F1 分数	宏平均	加权平均	AUC	10×交叉验证
临床模型	训练集	0.78	0.60	0.67	0.65	0.70	0.74	0.76	0.72
	验证集	0.76	0.62	0.67	0.64	0.72	0.75	0.76	
DWI 模型	训练集	0.92	0.92	0.95	0.90	0.89	0.93	0.92	0.93
	验证集	0.94	0.92	0.92	0.92	0.94	0.94	0.94	
临床-DWI 模型	训练集	0.94	0.94	0.91	0.95	0.99	0.97	0.98	0.98
	验证集	0.97	1.00	0.92	0.96	0.98	0.97	0.97	

度、院前干预措施的差异均构成了可能影响预后的潜在混杂因素。最后,在提取 DWI 特征时,我们只选取了部分脑区以及 FA 和 MD 两个参数,这提示我们急性 CO 中毒的影像学相关研究还有待进一步探索,从而更全面地评估预后。

4 结论

我们得出在 CO 中毒急性期,DEACMP 组和非 DEACMP 组的 DWI 在部分脑区中 FA 和 MD 值有所不同。因此,DWI 的利用可以帮助识别具有 DEACMP 发生风险的个体。这种结合 DWI 特征和临床参数的 SVM 模型已被证明可以有效预测 DEACMP 的发生,也是临床上对 CO 中毒急性期的病人进行病情评估和预后预测的实用工具。

参考文献:

[1]LIU F, JIANG X, ZHANG M. Global burden analysis and AutoGluon prediction of accidental carbon monoxide poisoning by Global Burden of Disease Study 2019[J].

Environmental science and pollution research international, 2022,29(5):6911-6928.

[2]WEAVER L K. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning [J]. The New England journal of medicine, 2009,360(12):1217-1225.

[3]SÖNKSEN S E, KÜHN S, BASNER M, et al. Brain structure and neurocognitive function in two professional mountaineers during 35 days of severe normobaric hypoxia [J]. European journal of neurology,2022,29(10):3112-3116.

[4]JEON S B, SOHN C H, SEO D W, et al. Acute Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Delayed Neurological Sequelae in Carbon Monoxide Poisoning [J].JAMA neurology,2018,75(4):436-443.

[5]KIM Y J, SOHN C H, SEO D W, et al. Clinical Predictors of Acute Brain Injury in Carbon Monoxide Poisoning Patients With Altered Mental Status at Admission to Emergency

- Department [J]. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 2019,26(1):60-67.
- [6]KIM S H, LEE Y, KANG S, et al. Derivation and Validation of a Score for Predicting Poor Neurocognitive Outcomes in Acute Carbon Monoxide Poisoning [J].JAMA network open,2022,5(5):e2210552.
- [7]HACHINSKI V, IADECOLA C, PETERSEN R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards [J].Stroke,2006,37(9): 2220-2241.
- [8]何明丽,万祥慧.颅脑 CT 及磁共振弥散峰度成像对急性一氧化碳中毒迟发性脑病的预测价值研究[J].影像研究与医学应用, 2022,6(15):38-40.
- [9]张馨,王文岚,李娅,等.DTI 及 DKI 在急性一氧化碳中毒后迟发性脑病中的研究进展[J].临床放射学杂志, 2022,41(07):1384-1387.
- [10]王需雯,滕登科,谭诚,等.急性一氧化碳中毒迟发性脑病预测方法的现状及进展[J].长春中医药大学学报, 2024,40(05):581-585.
- [11]YANG S, LIU H, PENG Q, et al. Predicting scale of delayed neuropsychiatric sequelae in patients with acute carbon monoxide poisoning: A retrospective study [J]. The American journal of emergency medicine,2022,52:114-118.
- [12]MAZO J, MUKHTAR E, MAZO Y, et al. Delayed brain injury post carbon monoxide poisoning [J].Radiology case reports,2020,15(10):1845-1848.
- [13]WANG T, ZHANG Y, GU Y, et al. Neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning: A prospective observational study with MRI data [J].Acta neurologica Scandinavica,2022,145(5):590-598.
- [14]KOKSEL Y, MCKINNEY A M. Potentially Reversible and Recognizable Acute Encephalopathic Syndromes: Disease Categorization and MRI Appearances [J].AJNR American journal of neuroradiology,2020,41(8):1328-1338.
- 作者简介:** 陈思颖 (1999-), 女, 汉, 重庆市人, 硕士研究生, 湖北民族大学, 湖北恩施土家族苗族自治州中心医院, 无职位, 一氧化碳中毒后迟发性脑病。
- 基金项目:** 湖北省恩施土家族苗族自治州科技局 2023 年度项目 (授权号: D20230077)。