

基于IGF-1及影像评分对伴认知障碍 脑小血管病的预测模型的构建

徐从英^{1,2}, 汤芸竹³, 石雪梅³, 王琰萍^{1,2*}

¹嘉兴大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 嘉兴

²嘉兴市急性缺血性脑血管病脑保护基础与临床研究重点实验室(A), 浙江 嘉兴

³浙江中医药大学研究生院, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月20日

摘要

目的: 探讨胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、脑小血管病(CSVD)负荷及内侧颞叶萎缩(MTA)等多模态指标对CSVD伴轻度认知障碍/痴呆的预测价值。方法: 纳入认知正常(NC) 50例、轻度认知障碍(MCI) 44例及痴呆(DG) 44例。比较三组人口学特征、血管危险因素、血清IGF-1水平及CSVD影像学指标(Fazekas评分、腔隙灶、脑微出血、基底节PVS及CSVD总负荷评分)。采用单因素及多因素Logistic回归分析认知受损的独立相关因素, 并构建多模态预测模型, 采用5折交叉验证评估AUC、灵敏度及特异度。结果: 三组年龄、教育年限与性别构成差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 与NC组相比, MCI组与DG组糖尿病、高血压、高脂血症及冠心病发生率显著升高(均 $P < 0.05$)。随认知损害加重, 血清IGF-1水平逐渐降低($P = 0.003$), MMSE及MoCA评分显著下降(均 $P < 0.001$), HAMD评分升高($P = 0.002$); CSVD总负荷评分及MTA评分呈进行性升高(均 $P < 0.001$)。多因素分析显示, 教育年限(OR = 0.88, 95% CI: 0.80~0.97)、IGF-1 (每增加10 ng/ml, OR = 0.86, 95% CI: 0.76~0.96)为保护因素; 糖尿病(OR = 3.85, 95% CI: 1.42~8.76)、高血压(OR = 2.94, 95% CI: 1.18~6.91)、CSVD总负荷评分(OR = 1.98, 95% CI: 1.24~3.12)及MTA评分(OR = 2.36, 95% CI: 1.34~4.08)为独立危险因素(均 $P < 0.05$)。多模态模型区分认知受损(MCI + DG)与NC的5折交叉验证AUC为 0.661 ± 0.060 (OOF AUC = 0.654), 判别能力中等; 量表模型(MMSE + MoCA) AUC为 0.922 ± 0.054 ; 联合模型(多模态 + 量表)AUC为 0.918 ± 0.039 。结论: CSVD相关认知障碍与血管代谢危险因素负担、IGF-1水平下降及结构性脑损伤程度密切相关。以IGF-1、CSVD总负荷及MTA为核心的多模态模型具有中等判别效能, 结合认知量表可进一步提升早期识别与风险分层能力。

关键词

轻度认知功能障碍, 痴呆, 胰岛素样生长因子-1, 脑小血管病, 内侧颞叶萎缩, 多模态预测模型

*通讯作者。

Development of a Predictive Model for Cerebral Small Vessel Disease with Cognitive Impairment Based on IGF-1 and Imaging Scores

Congying Xu^{1,2}, Yunzhu Tang³, Xuemei Shi³, Yanping Wang^{1,2*}

¹Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Jiaxing University School of Medicine, Jiaxing Zhejiang

²Jiaxing Key Laboratory of Fundamental and Clinical Research on Cerebral Protection in Acute Ischemic Cerebrovascular Disease (A), Jiaxing Zhejiang

³Graduate School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 20, 2026

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of multimodal indicators, including serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cerebral small vessel disease (CSVD) burden, and medial temporal lobe atrophy (MTA), for mild cognitive impairment (MCI) and dementia associated with CSVD. **Methods:** A total of 138 participants were enrolled, including 50 cognitively normal controls (NC), 44 patients with MCI, and 44 patients with dementia (DG). Demographic characteristics, vascular risk factors, serum IGF-1 levels, and neuroimaging markers of CSVD (Fazekas score, lacunes, cerebral microbleeds, basal ganglia perivascular spaces [PVS], and total CSVD burden score) were compared among the three groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent factors associated with cognitive impairment. A multimodal predictive model was subsequently constructed, and its performance was evaluated using five-fold cross-validation to assess the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity. **Results:** There were no statistically significant differences among the three groups in age, years of education, or sex distribution (all $P > 0.05$). Compared with the NC group, the incidences of diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, and coronary heart disease were significantly higher in the MCI and DG groups (all $P < 0.05$). With worsening cognitive impairment, serum IGF-1 levels gradually decreased ($P = 0.003$), MMSE and MoCA scores declined significantly (both $P < 0.001$), whereas HAMD scores increased ($P = 0.002$). Meanwhile, both the total CSVD burden score and MTA score showed a progressive increase (both $P < 0.001$). Multivariate analysis showed that years of education (OR = 0.88, 95% CI: 0.80~0.97) and IGF-1 (per 10 ng/ml increase, OR = 0.86, 95% CI: 0.76~0.96) were protective factors, whereas diabetes mellitus (OR = 3.85, 95% CI: 1.42~8.76), hypertension (OR = 2.94, 95% CI: 1.18~6.91), total CSVD burden score (OR = 1.98, 95% CI: 1.24~3.12), and MTA score (OR = 2.36, 95% CI: 1.34~4.08) were independent risk factors (all $P < 0.05$). The multimodal model yielded a 5-fold cross-validated AUC of 0.661 ± 0.060 (OOF AUC = 0.654) for distinguishing cognitively impaired subjects (MCI + DG) from NC, indicating moderate discriminatory performance. The scale-based model (MMSE + MoCA) achieved an AUC of 0.922 ± 0.054 , while the combined model (multimodal + scales) achieved an AUC of 0.918 ± 0.039 . **Conclusion:** CSVD-related cognitive impairment is closely associated with vascular-metabolic risk burden, decreased serum IGF-1 levels, and the extent of structural brain damage. A multimodal model incorporating IGF-1, total CSVD burden score, and MTA demonstrates moderate discriminative performance, and its integration with cognitive assessment scales may further enhance early identification and risk stratification.

Keywords

Mild Cognitive Impairment, Dementia, Insulin-Like Growth Factor-1, Cerebral Small Vessel Disease, Medial Temporal Lobe Atrophy, Multimodal Predictive Model

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)是正常衰老与痴呆之间的过渡阶段,其临床结局差异显著[1][2]。早期识别认知障碍高风险人群并阐明潜在机制对防治认知下降至关重要。近年来,代谢异常与神经营养因子在认知损害中的作用备受关注。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)参与神经发生、突触可塑性及葡萄糖代谢调控,通过 PI3K/Akt、MAPK 等通路促进神经元存活与脑能量代谢[3]-[5]。流行病学结果存在分歧:部分研究认为低 IGF-1 与认知下降相关[6][7],亦有研究提示高 IGF-1 增加痴呆风险或无显著关联[8]-[10]。糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)、高血压(Hypertension, HBP)等血管代谢危险因素可加速脑小血管病(small vessel disease, CSVD)及脑萎缩进展,促进认知下降,并可能与 IGF-1 信号相互作用[11]-[13]。影像学研究显示,内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)与 CSVD 负荷与认知障碍密切相关[14][15]。相比之下,IGF-1 作为可检测的外周标志物,有望实现早期预测。本研究整合血管代谢危险因素、血清 IGF-1 及影像学指标,构建多模态预测模型,评估其在 MCI 与痴呆早期识别中的价值,并探讨 IGF-1 在认知障碍发生发展中的潜在机制。

脑小血管病(CSVD)是累及脑内小动脉、微动脉及静脉的病理性过程,其特征性神经影像学改变(白质高信号、腔隙性梗死、脑微出血及扩大血管周围间隙)与认知功能下降密切相关,CSVD 是血管性认知损害及老年痴呆的重要病理基础,最新生理学综述指出,CSVD 通过内皮功能障碍、血-脑屏障破坏及慢性脑缺血等机制导致神经网络损伤并最终表现为认知衰退[1]-[3]。随着人口老龄化进程加速,CSVD 在人群中的患病率逐年升高,其影像学标志包括白质高信号、腔隙性脑梗死、脑微出血及扩大的血管周围间隙等。大量研究表明,CSVD 负荷与执行功能下降、信息处理速度减慢及整体认知功能减退密切相关,是老年认知障碍的重要结构学基础[3]。

CSVD 相关认知功能减退通常经历由认知正常向轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)再至痴呆的连续演变过程,但其进展速度和临床结局存在明显个体差异[4][5]。因此,探索影响 CSVD 患者认知转归的关键因素,并建立有效的早期预测模型,对于延缓认知恶化具有重要临床意义。

除结构性脑损伤外,代谢异常及神经营养因子可能在 CSVD 相关认知障碍的发生发展中发挥重要调节作用。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种具有神经营养和血管保护作用的多功能肽类激素,参与神经发生、突触可塑性及脑能量代谢调控,并可通过 PI3K/Akt 及 MAPK 等信号通路促进神经元存活和血管内皮功能稳定[6]-[8]。实验研究提示 IGF-1 可改善脑血流及微血管内皮功能,而这些机制正是 CSVD 病理过程中的关键环节。然而,关于 IGF-1 与认知障碍之间关系的流行病学研究结果尚不一致,既有研究发现低 IGF-1 水平与认知下降相关[9][10],亦有研究提示高 IGF-1 增加痴呆风险或无显著关联[11]-[13]。因此,在 CSVD 背景下探讨 IGF-1 的作用具有重要意义。

与此同时,糖尿病、高血压等血管代谢危险因素是 CSVD 进展的核心驱动因素。长期高血压和慢性高血糖可导致小血管内皮损伤、血管重构及慢性脑低灌注,加速白质损伤和脑萎缩过程,并可能与 IGF-

1 信号相互作用[14]-[16]。影像学研究显示, CSVD 总负荷评分能够综合反映小血管病变程度, 而内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)则代表记忆相关结构的退变程度。近年来研究发现, MTA 不仅见于神经退行性疾病, 在 CSVD 患者中亦较为常见, 提示血管性病变可能通过神经血管单元损伤及继发性退行性改变共同参与认知下降[17] [18]。

鉴于 CSVD 相关认知障碍的病因复杂, 单一指标难以准确预测认知转归。整合血管代谢危险因素、外周可检测的生物标志物及影像学结构指标, 构建多模态预测模型, 或可提高早期识别能力。因此, 本研究基于血管代谢危险因素、血清 IGF-1 水平及 CSVD 影像学负荷指标, 构建多模态预测模型, 评估其对 CSVD 伴 MCI 及痴呆的预测价值, 并探讨 IGF-1 在 CSVD 相关认知功能减退中的潜在作用机制。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

前瞻性纳入 2024 年 1 月至 2025 年 6 月我院神经内科动脉硬化性脑小血管病(CSVD)患者 88 例, 其中轻度认知障碍(MCI)组及痴呆组各 44 例, 痴呆患者执行功能障碍明显, 近事记忆力下降不明显。另招募健康对照组(NC) 50 例。纳入标准: (1) 《中国脑小血管病诊治共识 2021》[19]及 STRIVE-1 标准[20]的动脉硬化性 CSVD, 影像学表现为腔隙性脑梗死、脑微出血等; (2) 年龄 50~85 岁; (3) 能完成神经心理学评估, 排除: 有脑梗死病史, 非动脉硬化性 CSVD (如 CADASIL、Fabry 病), 海马磁共振/血清 AD 生物标记物排除阿尔茨海默病等其他神经退行性疾病、严重精神或系统性疾病及 MRI 禁忌。

2.2. 方法

2.2.1. 认知评估

采用简易智能量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估总体认知功能[21] [22]。MCI 诊断标准参考《中国痴呆与认知障碍诊治指南: 轻度认知障碍的诊断和治疗》[23], 诊断标准包括以下 4 点: (1) 认知功能下降: 主诉或知情者报告的认知损害, 而且客观检查有认知损害的证据; 和(或)客观检查证实认知功能较以往减退; (2) 日常基本能力正常, 复杂的工具性日常能力可以有轻微损害; (3) 无痴呆; (4) 排除其他可引起脑功能衰退的系统疾病; 且简明精神状态评分(MMSE): 文盲 ≤ 17 分, 小学 ≤ 20 分, 中学及以上 ≤ 24 分, 得分越低, 表明患者认知功能越差。轻度认知障碍组(MCI, $n=44$)及痴呆组(DG, $n=44$)。3 组按性别 1:1 匹配。MCI 诊断符合临床主诉及客观认知下降但日常生活无重大影响, 未达痴呆标准。使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD-24 项)评估抑郁程度(<8 无抑郁, $8\sim 20$ 轻度, $21\sim 35$ 中度, >35 重度)。比较 3 组年龄、性别、教育年限及高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史等血管危险因素。所有量表的评定由专门统一训练的量表评定员评定, 保持量表评定的一致性。

2.2.2. 血清 IGF-1 检测

所有受试者清晨空腹采集肘静脉血 5 ml, 静置 30 min 后 3000 rpm 离心 10 min 取血清。采用深圳新产业生物医学工程股份有限公司化学发光免疫夹心法检测试剂盒, 严格依说明书操作。

2.2.3. MRI 与 CSVD 评分

使用 GE 3.0 T MRI 扫描, 包括 T1WI、T2WI、PDWI 及 FLAIR 序列。由两名神经影像科医师按共识标准[3]评估四项影像学标志物并计算 CSVD 总负荷评分: ① 中重度白质高信号(Fazekas ≥ 2), ② ≥ 1 个腔隙灶, ③ ≥ 1 个脑微出血, ④ 中重度基底节血管周围间隙扩大, 各 1 分, 总分 0~4 分。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用方差分析; 计数资料以例(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验。Spearman 分析评估 MMSE 与各指标相关性, 多因素 Logistic 回归分析认知障碍独立危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组一般临床资料比较

三组在年龄、性别、受教育年限、吸烟史和饮酒史方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 基线人口学资料具有可比性。糖尿病、高血压、高脂血症及冠心病在三组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), MCI 组和 DG 组血管危险因素负担高于 NC 组。影像学指标方面, 三组 MTA 评分、Fazekas ≥ 2 、腔隙灶 ≥ 1 个、脑微出血 ≥ 1 个、基底节 PVS 中重度及 CSVD 总负荷评分差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 且总体呈 NC 组最轻、MCI 组次之、DG 组最重的趋势。说明认知功能下降与血管危险因素增多及 CSVD 影像学损害加重密切相关(见表 1)。

总体而言, 认知受损程度越重, 血管危险因素负担越高, 结构性脑损伤指标越明显, 提示 CSVD 相关脑结构改变与认知功能下降密切相关。

Table 1. Comparison of baseline data of the three groups

表 1. 三组基线数据比较

变量	NC 组(n = 50)	MCI 组(n = 44)	DG 组(n = 44)	F/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.9 \pm 7.8	67.4 \pm 7.3	68.2 \pm 7.6	0.48	0.62
男性[n (%)]	25 (50.0%)	22 (50.0%)	22 (50.0%)	0	1
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	8.9 \pm 3.1	8.7 \pm 3.4	8.2 \pm 2.9	0.607	0.546
吸烟史[n (%)]	10 (20.0%)	14 (31.8%)	15 (34.1%)	2.41	0.3
饮酒史[n (%)]	8 (16.0%)	12 (27.3%)	13 (29.5%)	2.32	0.313
糖尿病(DM) [n (%)]	0 (0%)	18 (40.9%)	19 (43.2%)	29.4	0.018
高血压(HBP) [n (%)]	0 (0%)	21 (47.7%)	22 (50.0%)	34.6	0.015
高脂血症[n (%)]	5 (10.0%)	16 (36.4%)	17 (38.6%)	11.8	0.027
冠心病[n (%)]	3 (6.0%)	10 (22.7%)	11 (25.0%)	6.3	0.041
MTA 评分(双侧平均, $\bar{x} \pm s$)	0	0.8 \pm 0.6	1.2 \pm 0.4	106.8	$p < 0.001$
Fazekas ≥ 2 [n (%)]	0 (0%)	9 (20.5%)	15(34.1%)	19.4	$p < 0.001$
腔隙灶 ≥ 1 个[n (%)]	0 (0%)	18 (40.9%)	28 (63.6%)	41.8	0.016
脑微出血 ≥ 1 个[n (%)]	0 (0%)	3(6.8%)	6(13.6%)	7.1	0.028
基底节 PVS 中重度[n (%)]	0 (0%)	3(6.8%)	6(13.6%)	7.1	0.028
CSVD 总负荷评分(分, $\bar{x} \pm s$)	0	1.5 \pm 0.9	2.6 \pm 1.1	61.3	0.011

注: NC 为健康对照; MCI 为轻度认知障碍; DG 为痴呆组。

3.2. 单因素分析

单因素分析显示, 年龄、性别在三组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病和高血压在认知受损组

显著升高(均 $P < 0.01$)。

随着认知损害程度加重, 血清 IGF-1 水平逐渐下降($P = 0.003$); MMSE 和 MoCA 评分显著降低(均 $P < 0.001$); HAMD 评分逐渐升高($P = 0.002$)。影像学指标方面, CSVD 总负荷评分及双侧 MTA 评分均呈进行性升高(均 $P < 0.001$), 见表 2。

Table 2. Results of univariate analysis

表 2. 单因素分析结果

组别	年龄 (岁)	教育年 限(年)	性别 (男%)	DM (%)	HBP (%)	IGF-1 (ng/ml)	MMSE (分)	MoCA (分)	HAMD (分)	cSVD 总负荷 (分)	MTA 右 侧(分)	MTA 左 侧(分)
NC 组	66.9± 7.8	8.9±3.1	50%	8%	18%	132.4± 25.6	27.9± 1.5	26.1± 2.0	5.2±2.1	0.2±0.4	0.3±0.5	0.3±0.5
MCI 组	67.4± 7.3	8.7±3.4	50%	36%	45%	115.8± 30.1	23.1± 2.7	20.3± 3.1	7.9±3.2	1.5±0.9	0.7±0.4	0.9±0.2
DG 组	68.2± 7.6	8.2±2.9	50%	48%	55%	92.3± 22.4	19.8± 5.2	10.4± 4.7	9.4±3.8	2.6±1.1	1.3±0.4	1.1±0.3
<i>P</i>	0.62	0.954	1	0.004	0.006	0.003	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

注: NC 为认知正常; MCI 为轻度认知障碍; DG 为痴呆; DM 为糖尿病; HBP 为高血压; IGF-1 胰岛素样生长因子-1; MMSE 为简易智能评估量表; MoCA 为蒙特利尔认知量表; HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; cSVD 总负荷评分为脑小血管病总负荷评分; MTA 内侧颞叶萎缩评分。

3.3. 多因素分析结果

多因素 Logistic 回归分析显示, 在校正年龄、教育年限及血管危险因素后, 糖尿病和高血压仍为认知受损的独立危险因素。合并糖尿病者认知受损风险增加 3.85 倍(OR = 3.85, 95% CI: 1.42~8.76, $P = 0.009$), 高血压风险增加 2.94 倍(OR = 2.94, 95% CI: 1.18~6.91, $P = 0.021$)。教育年限为显著保护因素(OR = 0.88, 95% CI: 0.80~0.97, $P = 0.011$), 提示每增加 1 年教育, 认知受损风险降低约 12%。血清 IGF-1 水平亦呈保护作用, 每增加 10 ng/ml, 认知受损风险降低约 14%(OR = 0.86, 95% CI: 0.76~0.96, $P = 0.008$)。影像学方面, CSVD 总负荷评分(OR = 1.98, 95% CI: 1.24~3.12, $P = 0.004$)及 MTA 评分(OR = 2.36, 95% CI: 1.34~4.08, $P = 0.003$)均为独立危险因素(见表 3)。

Table 3. Results of multivariable analysis

表 3. 多因素分析结果

变量	OR	95% CI	<i>P</i>
年龄	1.02	0.96~1.08	0.412
教育年限	0.88	0.80~0.97	0.011
糖尿病(DM)	3.85	1.42~8.76	0.009
高血压(HBP)	2.94	1.18~6.91	0.021
IGF-1 (每增加 10 ng/ml)	0.86	0.76~0.96	0.008
cSVD 总负荷评分	1.98	1.24~3.12	0.004
MTA 评分	2.36	1.34~4.08	0.003

注: DM 为糖尿病; HBP 为高血压; MMSE 为简易智能评估量表; MoCA 为蒙特利尔认知量表; HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; cSVD 总负荷评分为脑小血管病总负荷评分; MTA 内侧颞叶萎缩评分。

3.4. 多模态 ROC 曲线

该多模态预测模型 ROC 曲线用于区分认知功能受损人群(MCI + 痴呆)与认知正常人群, 结果显示 AUC 为 0.654, 提示模型具有一定判别能力, 整体效能处于中等水平。曲线位于对角线之上, 模型较随机预测具有优势, 但灵敏度较高时特异度偏低, 存在一定误判风险。该模型在教育水平差异较大、量表受限的情况下可作为客观补充指标, 但单独效能有限, 更适合作为辅助筛查工具, 临床应用中仍需结合传统认知量表以提高预测准确性。见图 1。

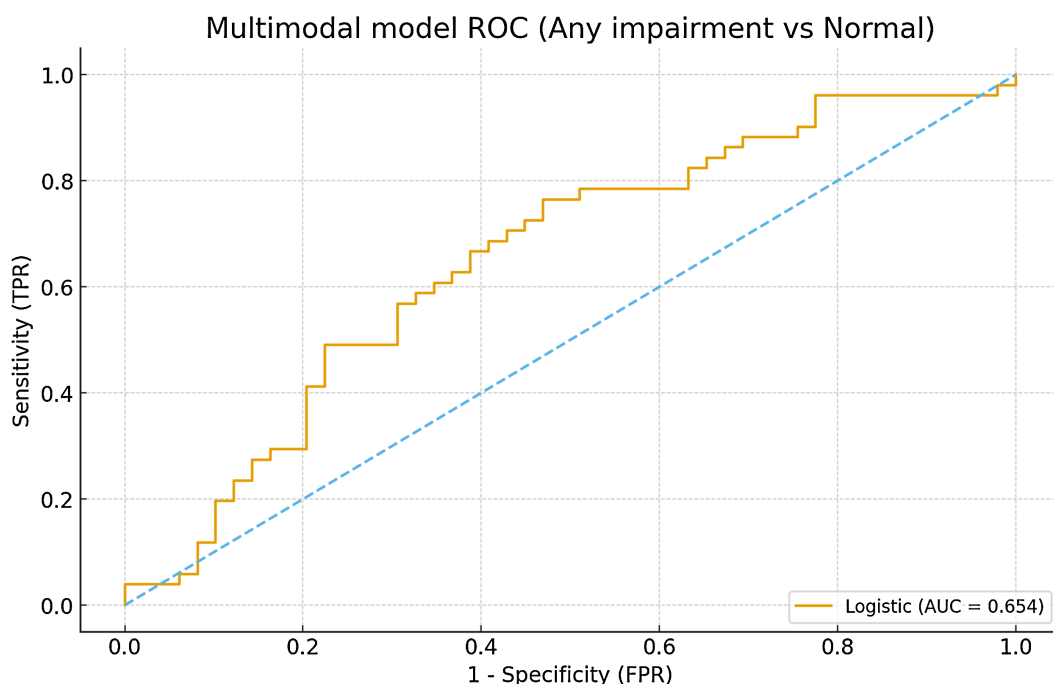


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the multimodal model
图 1. 多模态计算 ROC 曲线

3.5. 模型 AUC 对比(5 折交叉验证)

多模态模型(临床 + IGF-1 + CSVD 总负荷评分 + MTA 评分) AUC = 0.661 ± 0.060 , 仅具中等判别力; 随机森林基于相同特征的表现更差(AUC = 0.591 ± 0.097), 提示传统机器学习在样本量有限时效果不佳。相比之下, 量表模型(MMSE + MoCA) AUC 高达 0.922 ± 0.054 , 具有最佳预测性能。联合模型(多模态 + 量表) AUC = 0.918 ± 0.039 , 与量表模型相近, 量表仍是最强预测工具, 多模态指标可作为一定的补充(见表 4)。

Table 4. Comparison of AUCs across different predictive models (5-fold cross-validation)
表 4. 不同预测模型 AUC 对比结果(5 折交叉验证)

模型	CV AUC (mean \pm SD)	N used
Multimodal (临床 + IGF-1 + CSVD + MTA, 不含量表)	0.661 ± 0.060	100
随机森林(同上特征)	0.591 ± 0.097	100
量表基线(MMSE + MoCA)	0.922 ± 0.054	101
联合(多模态 + 量表)	0.918 ± 0.039	100

3.6. 多模态模型性能

多模态预测模型在 5 折交叉验证下的性能评估结果如表所示。以 0.40 为最佳阈值时, 模型的灵敏度为 76.5%, 提示其对识别轻度认知功能障碍及痴呆患者具有较高检出率; 特异度为 53.1%, 说明其在区分正常人群时存在一定误判, 部分正常受试者可能被归类为高风险个体。进一步分析显示, 阳性预测值(PPV)为 62.9%, 阴性预测值(NPV)为 68.4%, 表明该模型在“阳性”与“阴性”预测方面均具中等可信度。总体准确率为 65%, 与 $AUC = 0.654$ 一致, 见表 5。

Table 5. Performance of the multimodal model in screening for cognitive impairment

表 5. 多模态模型在认知障碍筛查中的性能表现

评价指标	结果
Threshold	0.400
Sensitivity	0.765
Specificity	0.531
PPV	0.629
NPV	0.684
Accuracy	0.650
AUC (OOF)	0.654

3.7. 多因素(含交互项) Logit: DM × CSVD 总负荷评分、HBP × CSVD 总负荷评分

多因素 Logistic 回归进一步纳入交互项(DM × CSVD 总负荷评分、HBP × CSVD 总负荷评分)后, 糖尿病仍为独立危险因素($OR = 8.44$, 95% CI: 1.16~61.62, $P = 0.036$)。IGF-1 仍表现为保护因素($OR = 0.89$, $P = 0.011$)。教育年限呈保护趋势($P = 0.085$), MTA 评分接近显著($P = 0.063$)。DM × cSVD 总负荷评分交互项呈边缘统计学意义($OR = 0.38$, $P = 0.093$), 提示糖尿病可能修饰 CSVD 负荷对认知损害的影响, 而 HBP × cSVD 交互未见显著作用($P = 0.607$), 见表 6。

Table 6. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with cognitive impairment (including interaction terms: DM × total CSVD burden score and HBP × total CSVD burden score)

表 6. 认知障碍相关因素的多因素 Logistic 回归分析(含 DM × CSVD 总负荷评分、HBP × CSVD 总负荷评分交互项)

变量	年龄	教育年限	DM (%)	HBP (%)	IGF-1	MMS E	MoCA	HAMD	cSVD 总负荷 评分	MTA 评分	DM × cSVD 总 负荷评分 交互项	HBP × cSVD 总 负荷评分 交互项
OR	1.005	0.887	8.435	0.674	1.002	27.9 ± 1.5	26.1 ± 2.0	5.2 ± 2.1	1.559	2.554	0.379	1.383
95% CI	0.929~ 1.087	0.774~ 1.016	1.155~ 61.615	0.084~ 5.403	0.994~ 1.009	23.1 ± 2.7	20.3 ± 3.1	7.9 ± 3.2	0.481~ 5.057	0.952~ 6.856	0.122~ 1.176	0.402~ 4.755
<i>P</i>	0.898	0.036	0.006	0.7100	0.011	<0.001	<0.001	0.004	0.460	0.0626	0.093	0.6067

注: DM 为糖尿病; HBP 为高血压; MMSE 为简易智能评估量表; MoCA 为蒙特利尔认知量表; HAMD 为汉密尔顿抑郁量表; cSVD 总负荷评分为脑小血管病总负荷评分; MTA 内侧颞叶萎缩评分。

4. 讨论

本研究围绕脑小血管病(CSVD)相关认知功能减退的危险因素及预测模型构建展开, 结果显示血管代

谢异常、血清 IGF-1 水平下降以及结构性脑损伤指标均与认知受损显著相关，并在多因素模型中表现为独立相关因素。整体结果与既往关于 CSVD 病理机制的研究基本一致，同时在 IGF-1 作用及多模态预测整合方面提供了进一步证据。

在血管危险因素方面，本研究发现糖尿病和高血压在认知受损组中显著升高，并在多因素分析中仍为独立危险因素。这一结果与大量前瞻性研究及综述报道一致。既往研究表明，高血压可通过小动脉硬化、血管壁透明样变及慢性脑低灌注加速白质损伤进展，而糖尿病则通过氧化应激、炎症反应及内皮功能障碍加重微血管病变[24][25]。这些改变最终导致神经血管单元功能失调及脑网络连接受损，从而表现为认知功能下降。本研究结果进一步支持“血管代谢异常 - 微血管结构损伤 - 认知功能减退”这一连续病理链条。

值得注意的是，本研究中 MCI 组与痴呆组之间血管危险因素比例接近，提示血管负担可能在认知障碍的“发生阶段”中发挥更为关键的触发作用，而在进展阶段的影响相对减弱。这一现象与部分纵向研究的结论相符，即血管危险因素更显著地增加认知障碍发生风险，而对已形成认知损害后的进展速度影响有限。然而，该推测仍需在更大样本的随访研究中进一步验证。

关于 IGF-1 与认知功能的关系，既往研究结论存在明显分歧。有研究指出低 IGF-1 水平与认知下降显著相关，而另一些研究未发现明确关联，甚至提示可能存在 U 型关系[25][26]。本研究发现 IGF-1 水平随认知损害程度加重逐渐下降，并在多因素模型中表现为独立保护因素(OR=0.97)，支持“低 IGF-1 增加认知风险”的观点。与既往研究不同的是，本研究将 IGF-1 置于 CSVD 背景下进行分析，而非广义痴呆人群。IGF-1 不仅具有神经营养作用，还可改善血管内皮功能、调节脑灌注及抗炎反应，这些机制与 CSVD 病理过程密切相关。因此，IGF-1 在本研究中呈保护作用，可能反映其对神经血管单元稳定性的支持功能。未观察到高 IGF-1 增加风险的现象，可能与样本量、年龄分布及疾病谱差异有关。未来可通过分层分析或纵向研究进一步探讨其剂量 - 反应关系及动态变化趋势。

在影像学方面，本研究显示 CSVD 总负荷评分及 MTA 评分均随认知损害程度递增，并为独立相关因素。既往研究普遍认为 CSVD 负荷与执行功能和信息处理速度密切相关[27]，主要反映皮层下网络损伤。而 MTA 传统上被视为阿尔茨海默病(AD)的标志，但近年来研究发现，在 CSVD 人群中 MTA 亦较为常见，其病理意义可能更加复杂。

一方面，MTA 可能提示混合性病理，即 CSVD 与 AD 病理共存。尽管本研究通过临床与影像学标准尽量排除典型神经退行性疾病，但在老年人群中，亚临床淀粉样蛋白或 tau 沉积仍难完全排除。另一方面，越来越多研究表明，慢性脑低灌注及白质损伤可通过海马 - 丘脑 - 皮层通路导致继发性神经退行性改变，即“血管驱动的神经营养性”。此外，血脑屏障破坏及炎症反应亦可促进海马区域神经元损伤。因此，本研究中 MTA 的独立作用更可能反映血管性损伤与神经退行性过程的叠加或耦合，而非单一机制。

在预测模型方面，本研究发现多模态模型的判别能力(AUC = 0.661)明显低于认知量表模型(AUC = 0.922)。这一结果提示，尽管影像学 and 生物标志物能够反映潜在病理基础，但在横断面研究中，其区分能力可能受到疾病阶段的影响[28]。

这一结果提示，不同指标在疾病不同阶段的敏感性存在差异。IGF-1 及 CSVD 影像负荷等生物标志物可能更适用于认知损害的早期预测，而在已进入 MCI 或痴呆阶段时，认知量表所反映的功能损害更为直接，因此其区分能力优于病理性指标。另一方面，CSVD 相关认知障碍具有较强异质性，单一时间点的结构或分子指标难以全面反映疾病进展。因而，多模态指标的价值可能更多体现在早期识别、风险分层及进展监测中，尚需纵向研究进一步验证。

交互分析显示 DM × CSVD 负荷存在边缘统计学意义，提示代谢异常可能放大小血管病变对认知功能的影响。这一发现与“代谢 - 血管耦合”理论相符，即代谢紊乱可增强微血管损伤对脑结构和功能的

破坏作用。但由于统计学意义尚未达到显著水平，该结果仍需更大样本验证。

总体而言，本研究的创新之处在于将血管代谢危险因素、IGF-1 及影像学负荷指标进行整合分析，同时评估 MTA 在 CSVD 相关认知损害中的作用，并通过交叉验证构建多模态预测模型，为理解 CSVD 相关认知减退的多维机制提供了新的证据。

本研究亦存在一定局限。首先，本研究为横断面设计，仅能揭示变量之间的相关关系，无法明确因果联系，未来需通过前瞻性随访研究加以验证。其次，样本量相对有限，可能影响模型稳定性及泛化能力。再次，未系统检测淀粉样蛋白或 tau 等神经退行性生物标志物，难以完全排除混合病理影响。最后，多模态模型 AUC 处于中等水平，提示预测能力仍有提升空间，未来可结合更大样本及更多生物学指标进一步优化模型性能。

声 明

本研究获得嘉兴大学医学院附属第二医院伦理委员会批准(审批号：2024 研第 127 号)，患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] Hannawi, Y. (2024) Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Pathophysiological Mechanisms. *Translational Stroke Research*, **15**, 1050-1069. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01195-9>
- [2] Markus, H.S. and Joutel, A. (2025) The Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease and Vascular Cognitive Impairment. *Physiological Reviews*, **105**, 1075-1171. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2024>
- [3] Siddiquee, A.T., Hwang, Y.H., Kim, S., Shin, S.J., Lee, J.S., Kang, J.C., et al. (2025) Middle-Age Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Function in Later Life: A Population-Based Prospective Cohort Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **55**, Article ID: 101284. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101284>
- [4] Salemme, S., Lombardo, F.L., Lacorte, E., Sciancalepore, F., Remoli, G., Bacigalupo, I., et al. (2025) The Prognosis of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, **17**, e70074. <https://doi.org/10.1002/dad2.70074>
- [5] Morozova, I., Zorkina, Y., Berdalin, A., Ikonnikova, A., Emelyanova, M., Fedoseeva, E., et al. (2024) Dynamics of Cognitive Impairment in MCI Patients over a Three-Year Period: The Informative Role of Blood Biomarkers, Neuroimaging, and Genetic Factors. *Diagnostics*, **14**, Article No. 1883. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14171883>
- [6] Miao, J., Zhang, Y., Su, C., Zheng, Q. and Guo, J. (2025) Insulin-Like Growth Factor Signaling in Alzheimer's Disease: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Molecular Neurobiology*, **62**, 3195-3225. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04457-1>
- [7] He, Y., Wang, Q., Wu, H., Dong, Y., Peng, Z., Guo, X., et al. (2023) The Role of IGF-1 in Exercise to Improve Obesity-Related Cognitive Dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, **17**, Article ID: 1229165. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1229165>
- [8] Werner, H. (2023) The IGF1 Signaling Pathway: From Basic Concepts to Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 14882. <https://doi.org/10.3390/ijms241914882>
- [9] Westwood, A.J., Beiser, A., DeCarli, C., Harris, T.B., Chen, T.C., He, X., et al. (2014) Insulin-Like Growth Factor-1 and Risk of Alzheimer Dementia and Brain Atrophy. *Neurology*, **82**, 1613-1619. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000382>
- [10] Vidal, J., Hanon, O., Funalot, B., Brunel, N., Viollet, C., Rigaud, A., et al. (2016) Low Serum Insulin-Like Growth Factor-I Predicts Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **52**, 641-649. <https://doi.org/10.3233/jad-151162>
- [11] Cao, Z., Min, J., Tan, Q., Si, K., Yang, H. and Xu, C. (2023) Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Brain Health: Evidence from 369,711 Participants in the UK Biobank. *Alzheimer's Research & Therapy*, **15**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01288-5>
- [12] He, X., Kuo, K., Yang, L., Zhang, Y., Wu, B., Chen, S., et al. (2022) Serum Clinical Laboratory Tests and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 407,190 Individuals. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02082-x>
- [13] Grasset, L., Frison, E., Helmer, C., Catheline, G., Chêne, G. and Dufouil, C. (2024) Understanding the Relationship

- between Type-2 Diabetes, MRI Markers of Neurodegeneration and Small Vessel Disease, and Dementia Risk: A Mediation Analysis. *European Journal of Epidemiology*, **39**, 409-417. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01080-7>
- [14] Wei, W., Ma, D., Li, L. and Zhang, L. (2024) Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Induced by Hypertension. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1454-1462. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.385841>
- [15] Cui, J., Liu, Z., Tan, W.Y., Chong, J.R., On, S.H., Chong, E.J.Y., et al. (2025) White Matter Hyperintensities Moderate the Association between Diabetes and Non-Ad Brain Atrophy. *Diabetes Care*, dc251162. <https://doi.org/10.2337/dc25-1162>
- [16] Shen, X., Zhang, W., Li, X., Zhang, X., Li, Q., Wu, M., et al. (2025) Cerebral Small Vessel Disease Outperforms Brain Atrophy as an Imaging Biomarker in Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes*, **17**, e70058. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70058>
- [17] Susianti, N.A., Prodjohardjono, A., Vidyanti, A.N., Setyaningsih, I., Gofir, A., Setyaningrum, C.T.S., et al. (2024) The Impact of Medial Temporal and Parietal Atrophy on Cognitive Function in Dementia. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 5281. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56023-3>
- [18] ter Telgte, A. and Duering, M. (2024) Cerebral Small Vessel Disease: Advancing Knowledge with Neuroimaging. *Stroke*, **55**, 1686-1688. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.123.044294>
- [19] 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. 中国脑小血管病诊治共识 2021 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(7): 646-665.
- [20] 叶瑾怡, 陈玮琪, 王伊龙. 脑小血管病国际影像标准 2 更新要点解读[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(10): 1175-1180.
- [21] Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **53**, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- [22] Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) "Mini-Mental State": A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*, **12**, 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- [23] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [24] Yılmaz, H. and Bayraktutan, U. (2025) Cerebral Small Vessel Disease: Therapeutic Approaches Targeting Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction. *Current Issues in Molecular Biology*, **47**, Article No. 232. <https://doi.org/10.3390/cimb47040232>
- [25] van Sloten, T.T., Sedaghat, S., Carnethon, M.R., Launer, L.J. and Stehouwer, C.D.A. (2020) Cerebral Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: Stroke, Cognitive Dysfunction, and Depression. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **8**, 325-336. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30405-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30405-x)
- [26] Pasi, M. and Cordonnier, C. (2020) Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, **51**, 47-53. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.024148>
- [27] Jokinen, H., Laakso, H.M., Arola, A., Paajanen, T.I., Virkkala, J., Särkämö, T., et al. (2025) Executive Functions and Processing Speed in Covert Cerebral Small Vessel Disease. *European Journal of Neurology*, **32**, e16533. <https://doi.org/10.1111/ene.16533>
- [28] Zhang, X., Liu, S., Hou, B., Fan, X., You, H., Li, M., et al. (2025) Cerebral Small Vessel Disease Score Associated with Brain Hypoperfusion Predicts Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *BMC Medical Imaging*, **25**, Article No. 463. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01967-9>