



Lasso-logistic regression model had the smallest Akaike's information criterion and Bayesian information criterion. The nomogram chart prediction model had the high discrimination, accuracy and clinical utility. **Conclusion** The high frequency of migraine attacks, low levels of 5-HT, VIP,  $\beta$ -EP and high level of TNF- $\alpha$  in serum after surgery are independent influencing factors of clinical efficacy of migraine patients after nerve decompression surgery. The prediction model established based on the above influencing factors has a certain predictive value for clinical efficacy.

**Key words:** migraine; nerve decompression surgery; Lasso-logistic regression model; nomogram chart model

偏头痛是临床常见神经系统疾病,我国偏头痛发病率为 23.8%,其中大部分患者处于焦虑、恐惧状态,严重影响了患者的生活质量<sup>[1-3]</sup>。目前临床常采用非甾体类抗炎药、曲普坦类药物治疗偏头痛,但治疗效果不十分理想,患者容易复发;神经减压术可解除血管、肌肉或筋膜对神经的卡压,从而缓解偏头痛,但不同患者术后疗效不一<sup>[4]</sup>。因此,明确影响术后疗效的相关因素,准确预测偏头痛患者神经减压术后的疗效,有助于临床制定个体化治疗方案。随着精准医学、个体化医疗发展,预测模型已成为临床研究重点,但不同变量间具有多重共线性,仅通过 logistic 回归分析无法构建理想预测模型<sup>[5]</sup>。Lasso-logistic 回归法可降低不同变量特征维度,还可简化模型,提高模型预测的精准度<sup>[6]</sup>。目前,基于多个预测因子建立预测神经减压术后疗效的模型鲜有报道;基于此,本研究采用 Lasso-logistic 回归分析偏头痛患者神经减压术后影响疗效的因素,并构建列线图预测模型,以期为早期评估术后疗效及指导临床医师制定个体化治疗方案提供预测模型。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2023 年 4 月黄河中心医院收治的 124 例偏头痛患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合偏头痛诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)符合神经减压术适应证;(3)近 4 周内未服用治疗偏头痛药物者;(4)头痛影响测定量表评分  $\geq 50$  分;(5)脑部磁共振成像等影像学检查无器质性病变者。排除标准:(1)有药物滥用史者;(2)感染、出血等所致继发性头痛者;(3)正在接受抗抑郁治疗者;(4)伴有精神疾病、感染性疾病、血液系统疾病者;(5)合并严重内科疾病者;(6)因其他疼痛症状接受药物治疗者;(7)伴有紧张性头痛、高血压头痛等其他头痛类型;(8)脑卒中后遗症者。本研究经医院伦理委员会批准,患者知情且签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

患者均给予神经减压术。手术方法:(1)眶上神经减压:沿眉弓内侧眶上切迹处做一 0.5 ~ 1.0 cm 横切口,明确眶上孔、眶上神经,分离眶上神经,游离神经周围血管,使用医用膜包裹眶上神经。(2)枕大神经减压术:于枕后隆凸与乳突连线中上

1/3 处,行纵向切口,分离枕大神经,游离神经周围血管,沿枕大神经向下分离,松解斜方肌肌腱性索带、半棘肌,使用医用膜包裹枕大神经。(3)耳颞神经减压术:于耳屏前上发际内 1 cm 处行纵向切口,分离耳颞神经,游离神经周围血管,使用医用膜包裹耳颞神经。(4)枕小神经减压术:沿乳突肌后缘上方行纵向切口,分离枕小神经,游离神经周围血管,必要时灼烧切断血管,使用医用膜包裹枕小神经。

#### 1.2.2 疗效评估及分组

患者术后随访 6 个月,根据文献[8]中的标准判定疗效:显效:临床症状明显缓解且无需口服镇痛药物;有效:临床症状减轻,偶尔口服镇痛药物,偶尔对工作、日常生活有一定影响;无效:不符合上述标准。将显效、有效患者纳入有效组( $n = 104$ ),无效患者纳入无效组( $n = 20$ )。

#### 1.2.3 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、发病年龄、偏头痛病程、偏头痛程度、偏头痛发作持续时间、偏头痛发作频率、头痛家族史、偏头痛特征、头痛伴随症状、受教育程度、术前服药类型。

#### 1.2.4 患者术前偏头痛程度评估

采用疼痛视觉模拟评分法<sup>[9]</sup>评估患者的偏头痛程度,0 分表示无痛,10 分表示难以忍受的疼痛,得分越高代表疼痛程度越高。

#### 1.2.5 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测患者血清中血管活性物质水平

分别于术前、术后 7 d 采集患者外周静脉血 5 mL, 3 500 r  $\cdot$  min<sup>-1</sup> 离心 10 min,分离血清,采用 ELISA 法检测血清 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平,试剂盒购自北京冬歌博业生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明进行操作。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0、EmpowerStats 软件进行统计学分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验或校正  $t$  检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验,若理论频数  $< 1$  则采用 Fisher 精确检验;采用 Lasso-logistic 回

归法对影响术后疗效的影响因素进行降维,筛选出最优变量,并与全变量 logistic 回归、逐步 logistic 回归进行比较,采用赤池信息量准则 ( Akaike's information criterion, AIC )、贝叶斯信息准则 ( Bayesian information criterion, BIC ) 评价模型拟合优度;应用 R4.0.2 软件绘制预测术后疗效的列线图模型,采用 Graphpad Prism 软件绘制校准曲线;采用决策曲线分析 ( decision curve analysis, DCA ) 评价该模型临床实用性;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响偏头痛患者治疗效果的因素单因素分析

术后 6 个月,124 例患者中显效 24 例,有效 80 例,无效 20 例,总有效率为 83.87% ( 104/124 )。有效组与无效组患者的偏头痛病程、偏头痛程度、偏头痛发作持续时间、偏头痛发作频率及术后血清 5-HT、VIP、 $\beta$ -EP、TNF- $\alpha$  水平比较差异有统计学意义 (  $P < 0.05$  ); 2 组患者的性别、年龄、BMI、偏头痛发病年龄、偏头痛特征、头痛伴随症状、头痛家族史、受教育程度及术前服药类型比较差异无统计学意义 (  $P > 0.05$  )。结果见表 1。

2.2 影响偏头痛患者治疗效果的因素多因素回归分析及回归模型参数评估

全变量 logistic 回归、逐步 logistic 回归和 Lasso-logistic 回归分析结果见表 2。全变量 logistic 回归分析模型的 AIC 和 BIC 分别为 210.937、292.821,逐步 logistic 回归分析结果的 AIC 和 BIC 分别为 197.255、258.364, Lasso-logistic 回归分析结果的 AIC 和 BIC 分别为 187.345、232.172。其中 Lasso-logistic 回归模型的 BIC、AIC 均为最小,说明其拟合和预测效果相对较好。因此,以 Lasso-logistic 回归分析结果判断偏头痛患者神经减压术后临床疗效的影响因素,结果显示,偏头痛发作频率高、术后血清 5-HT、VIP、 $\beta$ -EP 低水平及 TNF- $\alpha$  高水平是偏头痛患者神经减压术后临床疗效的独立危险因素 (  $P < 0.05$  )。

表 2 影响偏头痛患者治疗效果的因素不同多因素回归模型分析结果

Tab.2 Analysis results of factors affecting the treatment effect of migraine patients with different multiple regression models

变量	全变量 logistic 回归		逐步 logistic 回归		Lasso-logistic 回归	
	比值比 (95% 置信区间)	P	比值比 (95% 置信区间)	P	比值比 (95% 置信区间)	P
偏头痛病程	0.423 (0.207 ~ 0.894)	0.000				
偏头痛程度	0.475 (0.327 ~ 0.694)	0.000	0.467 (0.408 ~ 0.520)	0.000		
偏头痛发作持续时间	0.406 (0.227 ~ 0.705)	0.000	0.443 (0.315 ~ 0.627)	0.000		
偏头痛发作频率	0.312 (0.128 ~ 0.759)	0.000	0.395 (0.207 ~ 0.754)	0.000	0.467 (0.315 ~ 0.679)	0.000
术后血清 5-HT	4.517 (1.327 ~ 15.394)	0.000	5.344 (2.225 ~ 12.836)	0.000	6.107 (4.117 ~ 9.047)	0.000
术后血清 VIP	5.134 (1.450 ~ 18.232)	0.000	5.785 (3.024 ~ 11.063)	0.000	5.717 (3.878 ~ 8.432)	0.000
术后血清 $\beta$ -EP	5.549 (1.527 ~ 20.157)	0.000	6.302 (2.528 ~ 15.694)	0.000	6.637 (4.024 ~ 10.943)	0.000
术后血清 TNF- $\alpha$	0.397 (0.223 ~ 0.712)	0.000	0.422 (0.275 ~ 0.657)	0.000	0.435 (0.374 ~ 0.509)	0.000

2.3 列线图模型构建及预测效能评估

根据 Lasso-logistic 回归分析结果筛选出的变量构建列线图模型 ( 图 1 ), 该模型的预测风险能力指数 ( concordance index, C-index ) 为 0.923, 说明模型具有良好的区分度。列线图模型与实际观察结果具有较高一致性, 且列线图模型平均绝对误

表 1 偏头痛患者神经减压术后疗效影响因素单因素分析  
Tab.1 Single factor analysis of influencing factors clinical efficacy of migraine patients after nerve decompression surgery

因素	有效组 (n=104)	无效组 (n=20)	$t/\chi^2$	P
性别				
男/例 (%)	22 (21.15)	6 (30.00)	0.751	0.386
女/例 (%)	82 (78.85)	14 (70.00)		
年龄/岁	48.75 $\pm$ 11.23	49.10 $\pm$ 9.74	0.130	0.897
BMI/(kg $\cdot$ m <sup>-2</sup> )	23.06 $\pm$ 3.15	23.37 $\pm$ 3.26	0.401	0.689
偏头痛发病年龄/岁	40.57 $\pm$ 10.32	42.06 $\pm$ 9.84	0.596	0.553
偏头痛病程/a	9.27 $\pm$ 3.14	12.52 $\pm$ 4.05	4.036	0.000
偏头痛程度 VAS 评分	7.04 $\pm$ 1.05	7.69 $\pm$ 1.11	2.512	0.013
偏头痛发作持续时间/h	13.04 $\pm$ 2.78	15.49 $\pm$ 3.02	3.560	0.001
每日发作频率/次	18.25 $\pm$ 4.03	25.37 $\pm$ 3.12	7.473	0.000
偏头痛特征				
单侧/例 (%)	24 (23.08)	7 (35.00)	1.272	0.259
搏动性/例 (%)	61 (58.65)	11 (55.00)	0.092	0.762
日常活动加重/例 (%)	78 (75.00)	15 (75.00)	0.000	1.000
头痛伴随症状				
恶心/例 (%)	80 (76.92)	17 (85.00)	0.642	0.423
呕吐/例 (%)	45 (43.27)	12 (60.00)	1.890	0.169
畏声和畏光/例 (%)	47 (45.19)	13 (65.00)	2.635	0.105
头痛家族史				
无/例 (%)	59 (56.73)	10 (50.00)	0.308	0.579
有/例 (%)	45 (43.27)	10 (50.00)		
受教育程度				
高中以下/例 (%)	84 (80.77)	15 (75.00)	0.347	0.556
高中及以上/例 (%)	20 (19.23)	5 (25.00)		
术前服药类型				
非甾体类/例 (%)	78 (75.00)	16 (80.00)	0.229	0.633
曲坦类/例 (%)	42 (40.38)	12 (60.00)	2.625	0.105
麦角胺类/例 (%)	45 (43.27)	11 (55.00)	0.932	0.334
其他/例 (%)	30 (28.85)	9 (45.00)	2.030	0.154
5-HT/( $\mu$ g $\cdot$ L <sup>-1</sup> )				
术前	65.77 $\pm$ 16.32	67.94 $\pm$ 15.27	0.550	0.583
术后	107.42 $\pm$ 25.33	85.49 $\pm$ 20.31	3.649	0.000
VIP/(ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )				
术前	117.96 $\pm$ 22.19	115.92 $\pm$ 20.45	0.381	0.704
术后	175.69 $\pm$ 36.19	152.38 $\pm$ 31.44	2.690	0.008
$\beta$ -EP/(ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )				
术前	266.39 $\pm$ 35.17	254.11 $\pm$ 32.87	1.444	0.151
术后	389.26 $\pm$ 50.12	351.64 $\pm$ 41.22	3.155	0.002
TNF- $\alpha$ /(ng $\cdot$ L <sup>-1</sup> )				
术前	9.53 $\pm$ 3.10	9.98 $\pm$ 3.02	0.597	0.552
术后	4.78 $\pm$ 2.15	3.25 $\pm$ 1.06	3.103	0.002

差为 0.01 ( 图 2 ), 提示该模型精确度良好。列线图预测模型在阈概率值为 0.0 ~ 0.7 时, 净收益率均高于 0.03; 阈概率值 0.1 ~ 0.4 时, 净收益率为 0.05 ~ 0.15; 阈概率值为 0.4 ~ 0.6 时, 净收益率为 0.04 ~ 0.06 ( 图 3 ), 提示该列线图模型具有较好的临床实用性。

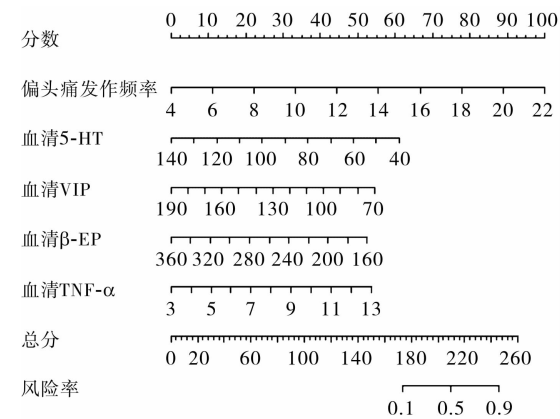


图 1 偏头痛患者神经减压术治疗效果列线图预测模型

Fig.1 Nomogram chart prediction model for the treatment effect of migraine patients after nerve decompression surgery

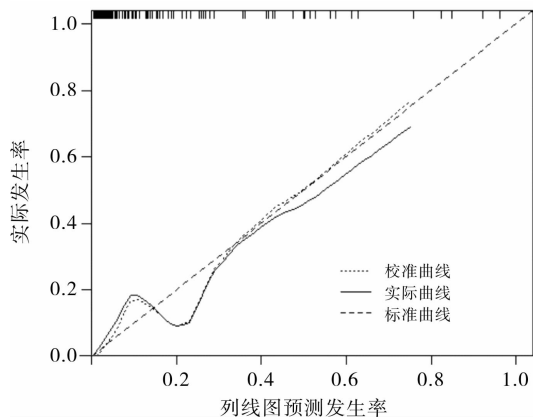


图 2 列线图的校准曲线

Fig.2 Calibration curve of nomogram chart

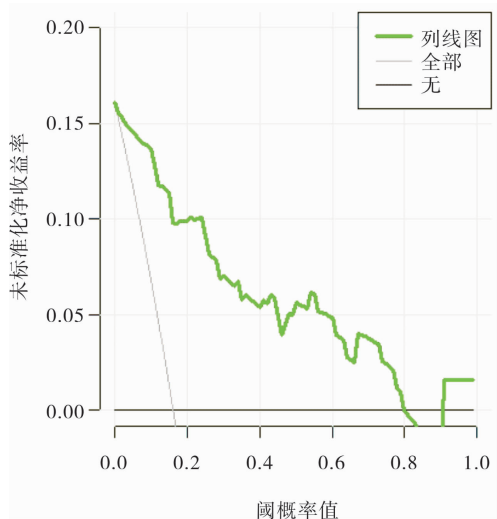


图 3 列线图的 DCA 曲线

Fig.3 DCA curve of nomogram chart

### 3 讨论

偏头痛发病机制可能与神经血管异常接触、血

管扩张、炎症反应、血小板凝集功能增强、脑血流异常、皮质扩散性抑制、血管活性因子水平异常等有关<sup>[10-11]</sup>。针对偏头痛患者,临床多采用外科手术方法解除神经的卡压,但术后疗效尚无明确预测模型。

Lasso-logistic 回归模型适用于筛选共线性、高纬度变量,且随着  $\lambda$  值增大,部分自变量的回归系数可收缩至 0,从而提高预测模型的可解释性<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,偏头痛发作频率高、术后血清 5-HT、VIP、 $\beta$ -EP 低水平及 TNF- $\alpha$  高水平是偏头痛患者神经减压术后临床疗效的独立影响因素,提示临床上应重视上述影响因素,并予以密切关注,及时制定防治措施。偏头痛频繁发作者中枢敏化,加之慢性疼痛,导致治疗困难<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,无效组患者偏头痛发作频率高于有效组,与既往研究相似<sup>[14]</sup>。临床针对偏头痛频繁发作者,应明确其痛点、痛因,并予以针对性治疗措施,以控制偏头痛发作频率。血管活性物质水平异常与偏头痛发作密切相关,5-HT 可调节大脑精神活动,其水平降低可增强颅内小血管收缩,参与偏头痛发生过程<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,无效组患者血清 5-HT 水平显著低于有效组,与上述研究相似。血清 5-HT 水平降低可引起毛细血管扩张,诱发炎症反应,加重头痛严重程度,进而增加治疗难度。VIP 由肠道神经元释放,偏头痛发作时 VIP 水平降低,可引起脑血管出现收缩舒张异常<sup>[16]</sup>。 $\beta$ -EP 可促进生长素释放,增加血管活性物质生成量,提高机体对疼痛的敏感性<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$  可激活中性粒细胞,增强神经炎症反应,引起神经内分泌免疫调节障碍<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,无效组患者血清 VIP、 $\beta$ -EP 水平显著低于有效组, TNF- $\alpha$  水平显著高于有效组;提示,  $\beta$ -EP、VIP、TNF- $\alpha$  水平变化可作为预判术后疗效的潜在指标。分析其原因可能为 VIP、 $\beta$ -EP 与 5-HT 存在交互作用,可调节神经内分泌,激活小胶质细胞,而小胶质细胞过度活化可促进 TNF- $\alpha$  等细胞因子生成,共同影响偏头痛发生和发展进程,其水平降低可加重偏头痛程度,增加病情复杂性,影响术后疗效。

Lasso-logistic 回归可克服过拟合、多重共线性,增强模型预测精度、概化能力及易解释性<sup>[19]</sup>。本研究比较全变量 logistic 回归、逐步 logistic 回归、Lasso-logistic 回归模型的参数,这也是本研究创新之处,结果发现,Lasso-logistic 回归模型的 BIC、AIC 最小,说明其拟合、预测效果相对较好。列线图模型具有可靠性高、实用性强等特点,可通过分析影响疾病发生的相关因素,用于预测疾病发生概率<sup>[20]</sup>。本研究基于 Lasso-logistic 回归筛选因素建立列线图预测模型,

结果发现,列线图预测模型与实际观察结果较为接近,且列线图预测模型净收益率高于 0.03,提示该模型临床应用价值较高。

4 结论

偏头痛发作频率高、术后血清中 5-HT、VIP、 $\beta$ -EP 低水平及 TNF- $\alpha$  高水平是影响偏头痛患者神经减压术后临床疗效的独立影响因素,基于上述影响因素构建的列线图预测模型对术后疗效预测具有一定精确度、区分度及临床效用性,可为临床医师提供有效诊疗参考。

参考文献:

[1] MOJICA J J, SCHWENK E S, LAURITSEN C, *et al.* Beyond the raskin protocol: ketamine, lidocaine, and other therapies for refractory chronic migraine [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25 (12): 77-87.

[2] MARSHALL A, LINDSAY R, CLEMENTI M A, *et al.* Outpatient approach to resistant and refractory migraine in children and adolescents: a narrative review [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(10): 611-624.

[3] SILVESTRO M, TESSITORE A, SCOTTO DI CLEMENTE F, *et al.* Refractory migraine profile in CGRP-monoclonal antibodies scenario [J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(3): 325-333.

[4] CHEN G, YOU H, JUHA H, *et al.* Trigger areas nerve decompression for refractory chronic migraine [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 206(1): 106699-106709.

[5] LI J, LIANG K, SONG X. Logistic regression with adaptive sparse group lasso penalty and its application in acute leukemia diagnosis [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 141(1): 105154-105164.

[6] ZHAO E, XIE H, ZHANG Y. A Nomogram for the prediction of cessation of migraine among patients with patent foramen ovale after percutaneous closure [J]. *Front Neurol*, 2020, 11(1): 593074-593084.

[7] 头面痛学组. 中国偏头痛诊断治疗指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2): 65-86.

HEAD AND FACE PAIN GROUP. Guidelines for the diagnosis and treatment of migraine in China [J]. *Chin J Pain Med*, 2011, 17(2): 65-86.

[8] 冯瑞雪. 加巴喷丁对偏头痛患者疼痛程度、心理状态、血浆 CGRP、PKC 水平的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(5): 665-668.

FENG R X. Effect of gabapentin on pain level, psychological state, plasma CGRP, PKC levels in migraine patients [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2020, 27(5): 665-668.

[9] 林伟, 黄绪尧, 王成喜, 等. 捣鼻通顶散鼻腔给药对风瘀证偏头痛急性发作即时效应不同时间 VAS 评分及总体疗效评定的临床研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1574-1576.

LIN W, HUANG X Y, WANG C X, *et al.* Clinical research on

evaluation of VAS scores and overall effect of different instant effect of nasal administration of Chubi Tongding Powder on acute attack of migraine with wind and blood stasis syndrome [J]. *JETCM*, 2018, 27(9): 1574-1576.

[10] FITZEK M, RAFFAELLI B, REUTER U. Advances in pharmacotherapy for the prophylactic treatment of resistant and refractory migraine [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2022, 23(10): 1143-1153.

[11] ARGYRIOU A A, DERMITZAKIS E V, XIROMERISIOU G, *et al.* OnabotulinumtoxinA add-on to monoclonal anti-CGRP antibodies in treatment-refractory chronic migraine [J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(12): 847-857.

[12] TIAN L, LI X, ZHENG H, *et al.* Fisher discriminant model based on LASSO logistic regression for computed tomography imaging diagnosis of pelvic rhabdomyosarcoma in children [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 15631-15641.

[13] NAPPI R E, TIRANINI L, SACCO S, *et al.* Role of estrogens in menstrual migraine [J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1355-1365.

[14] 卜豪英, 魏新侠, 鲁新月, 等. 前庭性偏头痛患者心理状态及影响因素分析 [J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(4): 723-725.

BU H Y, WEI X X, LU X Y, *et al.* Analysis of psychological state and its influencing factors in patients with vestibular migraine [J]. *Int Psychiatry*, 2021, 48(4): 723-725.

[15] DE VRIES T, VILLALON C M, MAASEN VANDENBRINK A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211(1): 107528-107538.

[16] LUND A M, HANNIBAL J. Localization of the neuropeptides pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, vasoactive intestinal peptide, and their receptors in the basal brain blood vessels and trigeminal ganglion of the mouse CNS; an immunohistochemical study [J]. *Front Neuroanat*, 2022, 16(3): 991403-991413.

[17] FENG X X, HUANG K Y, CHEN L, *et al.* Clinical efficacy of the shallow puncture and more-twirling acupuncture method in migraine treatment and its effects on serum 5-HT and  $\beta$ -EP levels [J]. *Technol Health Care*, 2023, 31(1): 533-540.

[18] HAMAD N, ALZOUBI K H, SWEDAN S F, *et al.* Association between tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha gene polymorphisms and migraine occurrence among Jordanians [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(9): 3625-3630.

[19] YOKOYAMA T, NAKAHARA S, KONDO H, *et al.* Novel score for predicting early emergency endovascular therapy in trauma care using logistic LASSO regression [J]. *Acute Med Surg*, 2022, 9(1): e774-e784.

[20] YUE C Y, GAO J P, ZHANG C Y, *et al.* Development and validation of a nomogram for the early prediction of preeclampsia in pregnant Chinese women [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(4): 417-425.