

本文引用: 贾蕾蕾, 张标. 预测高血压合并冠心病 PCI 术后支架内再狭窄 nomogram 模型的建立与验证[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 148-156. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.007.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0148-09

预测高血压合并冠心病 PCI 术后支架内再狭窄 nomogram 模型的建立与验证

贾蕾蕾, 张标

(阜阳市第二人民医院心血管科, 安徽省阜阳市 236000)

[摘要] **[目的]** 分析高血压合并冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的危险因素, 并构建 nomogram 预警模型。**[方法]** 选取阜阳市第二人民医院 2020 年 6 月—2022 年 3 月收治的 182 例高血压合并冠心病 PCI 术后患者作为研究对象, 根据术后是否发生 ISR 将其分为 ISR 组($n=42$)和非 ISR 组($n=140$)。分析所选患者的临床资料, 采用单因素分析、LASSO 和 Logistic 回归分析筛选高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的危险因素, 根据危险因素构建 nomogram 预警模型并进行拟合优度检验。**[结果]** 本研究共纳入 182 例高血压合并冠心病 PCI 术后患者, 发生 ISR 有 42 例, 发生率为 23.08%; 单因素分析、LASSO 回归分析显示, 两组糖尿病、长期吸烟、支架直径、支架长度、高尿酸、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)及脂蛋白(a)水平差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 糖尿病($OR=4.464, 95\% CI: 1.733 \sim 11.498, P=0.002$)、长期吸烟($OR=4.648, 95\% CI: 1.812 \sim 11.921, P=0.001$)、支架直径 ≤ 3 mm($OR=4.304, 95\% CI: 1.692 \sim 10.947, P=0.002$)、高尿酸($OR=2.730, 95\% CI: 1.092 \sim 6.826, P=0.032$)、hs-CRP >10 g/L($OR=3.973, 95\% CI: 1.493 \sim 10.574, P=0.006$)、SAA ≥ 10 mg/L($OR=6.498, 95\% CI: 2.394 \sim 17.640, P=0.000$)及脂蛋白(a) ≥ 300 mg/L($OR=2.975, 95\% CI: 1.209 \sim 7.319, P=0.018$)是高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的独立危险因素。基于 7 项独立危险因素建立高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 预警模型验证结果显示, C-index 为 0.864(95% CI: 0.831~0.897), 校正曲线的预测值与实测值基本一致, AUC 为 0.834(95% CI: 0.806~0.862), 决策曲线显示阈值概率在 3%~100% 范围内时, 具有较高的净获益值。**[结论]** 糖尿病、长期吸烟、支架直径 ≤ 3 mm、高尿酸、hs-CRP >10 g/L、SAA ≥ 10 mg/L、脂蛋白(a) >300 mg/L 是高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的独立危险因素, 基于上述危险因素建立的 nomogram 模型可准确评估和量化高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的风险。

[关键词] 冠心病; 高血压; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄; nomogram 模型

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Establishment and validation of a nomogram model for predicting in-stent restenosis after PCI in patients with hypertension and coronary heart disease

JIA Leilei, ZHANG Biao

(Cardiovascular Division, Second People's Hospital of Fuyang City, Fuyang, Anhui 236000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the risk factors of hypertension with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI) and construct a nomogram warning model for in-stent restenosis (ISR). **Methods** A total of 182 patients with hypertension and coronary heart disease after PCI in the Second People's Hospital of Fuyang City from June 2020 to March 2022 were selected as the research subjects, and they were divided into ISR group ($n=42$) and non-ISR group ($n=140$) according to whether ISR occurred after operation or not. The clinical data of the selected patients were analyzed. Univariate, LASSO and Logistic regression analysis were used to screen the risk factors for ISR after PCI with breast hypertension and coronary heart disease. According to the risk factors, a nomogram early warning model was constructed and a goodness-of-fit test was performed. **Results** A total of 182 patients with hypertension and coronary heart disease after PCI were included in this study, and 42 cases of ISR were confirmed by relevant tests, and the incidence

[收稿日期] 2022-07-23

[修回日期] 2022-10-23

[作者简介] 贾蕾蕾, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠状动脉介入治疗, E-mail: jialeilei1536@126.com。通信作者张标, 副主任医师, 研究方向为冠心病, E-mail: 1085903759@qq.com。

rate was 23.08%. There were differences in smoking, stent diameter, stent length, high uric acid, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, serum amyloid A (SAA) level, and lipoprotein(a) level in the two groups ($P < 0.05$).

Logistic regression analysis showed that diabetes (OR=4.464, 95% CI: 1.733 ~ 11.498, $P=0.002$), long-term smoking (OR=4.648, 95% CI: 1.812 ~ 11.921, $P=0.001$), stent diameter ≤ 3 mm (OR=4.304, 95% CI: 1.692 ~ 10.947, $P=0.002$), high uric acid (OR=2.730, 95% CI: 1.092 ~ 6.826, $P=0.032$), hs-CRP >10 g/L (OR=3.973, 95% CI: 1.493 ~ 10.574, $P=0.006$), SAA ≥ 10 mg/L (OR=6.498, 95% CI: 2.394 ~ 17.640, $P=0.000$) and lipoprotein(a) ≥ 300 mg/L (OR=2.975, 95% CI: 1.209 ~ 7.319, $P=0.018$) were the incidences of hypertension complicated with coronary heart disease after PCI independent risk factors for ISR. The nomogram early warning model for ISR after PCI for hypertension and coronary heart disease was established based on 7 independent risk factors. The validation results showed that the C-index was 0.864 (95% CI: 0.831 ~ 0.897), the predictive value of the calibration curve was basically consistent with the measured value, the area under curve (AUC) was 0.834 (95% CI: 0.806 ~ 0.862), and the decision curve showed that when the threshold probability was in the range of 3% to 100%, there was a higher net benefit value.

Conclusions Diabetes mellitus, long-term smoking, stent diameter ≤ 3 mm, high uric acid, hs-CRP >10 g/L, SAA ≥ 10 mg/L, lipoprotein(a) >300 mg/L are independent risks of ISR after PCI with hypertension and coronary heart disease. The nomogram model established based on the above risk factors can accurately assess and quantify the risk of ISR after PCI with hypertension and coronary heart disease.

[KEY WORDS] coronary heart disease; hypertension; percutaneous coronary intervention; in-stent restenosis; nomogram model

冠心病是指因冠状动脉粥样硬化引起血管堵塞或狭窄,导致心肌出现缺氧缺血性病变,常合并高血压等基础病变,以长期高血压为动脉粥样斑块形成的病理基础,而血脂状态与内皮功能对斑块的产生也具有较大影响^[1]。随着我国社会经济的发展,居民物质生活水平和行为方式也发生了巨大改变,目前冠心病的发病率及死亡率呈逐年递增趋势,是一种威胁人类生命健康的慢性疾病^[2]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗冠心病的主要术式,据文献报道^[3],PCI术后1年内支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率可高达10%~30%。ISR以复发性心绞痛为临床主要表现症状,但也会发生心肌梗死,是影响PCI术后疗效的重要原因之一,并且没有标准化的治疗方案^[4]。当前随着诊疗技术不断创新与发展,抗血小板治疗与支架类型也取得重大突破,ISR的发生率也降至10%左右,但ISR的防治仍是临床医生们关注的重点^[5]。ISR的发生伴有复杂的病理过程,涉及危险因素众多,故早期有效预测高血压合并冠心病PCI术后发生ISR的危险因素,对指导临床早干预、早治疗尤为重要。当前关于高血压合并冠心病PCI术后发生ISR的研究大多集中在影响因素等方面,缺乏量化预测相关风险的模型。nomogram是一种可视化平面模型,由一簇互不相交的线段将多因素回归分析结果展示在同一平面上,凭借着可视可读、简捷实用的优势,在预测临床结局事件中广泛应用^[6]。基于此,本研究拟在单因素分

析、LASSO和Logistic回归分析的基础上建立高血压合并冠心病PCI术后发生ISR的nomogram预警模型,旨在为今后临床预防ISR工作提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性选取阜阳市第二人民医院2020年6月—2022年3月收治的182例高血压合并冠心病PCI术后8个月至1年半再次入院行冠状动脉造影的患者作为研究对象,以冠状动脉造影发现ISR为结局事件,支架置入段血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 判为再狭窄, $<50\%$ 判为未狭窄。根据术后是否发生ISR将其分为ISR组和非ISR组。纳入标准:①符合《冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识》中冠心病诊断标准^[7];②经查体、心电图或冠状动脉CT等检测确诊为冠心病;③均行PCI手术治疗;④收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;⑤年龄 ≥ 18 岁;⑥患者及家属均知悉同意本研究。排除标准:①合并全身免疫性疾病、肾功能衰竭、血液系统疾病等;②心功能不全、心肌炎、心脏瓣膜、心包炎等;③合并肝、肾功能不全者;④存在严重心律不齐、心源性休克、心源性晕厥病史者;⑤未遵循医嘱服药者;⑥合并其他恶性肿瘤疾病者;⑦未完成随访或临床资料不齐全者。样本量计算公式 $n = [(Z_{\alpha/2})^2 \times P \times (1-P)] / (\delta^2 \times \text{deff})$ ^[6], $Z_{\alpha/2}$ 为1.96, δ 为最大允许误差, P 为阳性率估计值, $P \times (1-P)$ 最大

为 0.25, d_{eff} 为设计效应值。在 90% 置信度下, 绝对误差为 10%, 取总比例为 40%, 则抽样估算样本量应为 154 例, 考虑 10% 的脱落率, 则应纳入样本量为 170 例, 本研究纳入 182 例患者, 纳入样本量充足。本研究通过阜阳市第二人民医院伦理委员会审批(批号:20190716024)。

1.2 研究方法

参考既往文献^[5,8-9]关于 PCI 术后发生 ISR 的危险因素, 并结合医院系统信息、随访信息等收集资料, 其中包含: (1) 基线资料: 性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、糖尿病、长期吸烟、长期饮酒、高脂血症、支架数、支架植入原因、支架位置、支架直径、支架长度以及术后是否规律服用抗血小板药物; (2) 实验室指标: 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)、尿酸 (uric acid, UA)、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)、血小板计数 (platelet count, PLT)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp(a)]。

1.3 标本采集和检测

清晨空腹状态下抽取所有患者术前肘部静脉血 5 mL, 置入抗凝负压管, 3 000 r/min 离心 30 min, 取血浆, 检测血常规等指标。采用全自动生化分析仪 (奥林巴斯 AU640 型) 检测 FIB、D-D、UA、hs-CRP、SAA、PLT、Lp(a) 水平。将 FIB、D-D、hs-CRP、SAA、PLT、Lp(a) 临界值分别设为 4 g/L、0.5 mg/L、10 g/L、10 mg/L、 $300 \times 10^9 L^{-1}$ 、300 mg/L。

1.4 相关定义

ISR 诊断标准^[10]: 经冠状动脉造影证实支架置入段和支架近、远端各 5 mm 节段管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 。BMI^[11]: 超重为 BMI $> 24 kg/m^2$, 肥胖为 BMI $> 28 kg/m^2$ 。糖尿病^[12]: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0 mmol/L$ 或随机血糖 $\geq 11.1 mmol/L$ 。长期吸烟^[13]: 吸烟 ≥ 10 支/天, 且持续时间 ≥ 2 年。长期饮酒^[14]: 摄入酒精量 $> 45 g$ /天, 且连续时间 ≥ 2 年。高脂血症^[15]: ①甘油三酯 (triglyceride, TG) $\geq 2.3 mmol/L$; ②总胆固醇 (total cholesterol, TC) $\geq 6.2 mmol/L$; ③高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) $< 1.0 mmol/L$; ④低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) $\geq 4.1 mmol/L$; 上述任意一项指标或以上符合均可诊断。高尿酸^[16]: 在嘌呤饮食正常状态下, 非同一天两次空腹检测血尿酸女性 $> 360 \mu mol/L$, 男性 $> 420 \mu mol/L$ 。

1.5 统计学分析

数据分析采用 SPSS 22.0 软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 采用 LASSO 回归分析筛选非零系数的预测因素, Logistic 回归分析筛选影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 R (4.1.0) 软件包和 rms 程序包制作列线图, 采用 rms 程序包计算一致性指数 (C-index), 并绘制校正曲线、ROC 曲线和决策曲线评估模型的预测效能。

2 结果

2.1 ISR 发生情况

经相关检测确认, 182 例高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 有 42 例, 发生率为 23.08%。

2.2 患者资料比较

对比两组患者的临床资料, 结果发现, 两组间不同性别、年龄、BMI、长期饮酒、高脂血症、FIB、D-D、支架数、支架植入原因、支架位置、PLT 以及术后规律服用抗血小板药物资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而两组间糖尿病、长期吸烟、支架直径、支架长度、高尿酸、hs-CRP、SAA 以及 Lp(a) 资料差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 高血压合并冠心病 PCI 术后患者的临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data of patients with hypertension and coronary heart disease after PCI
单位: 例 (%)

变量	ISR 组 (n=42)	非 ISR 组 (n=140)	χ^2	P
性别				
男	26 (61.90)	81 (57.86)	0.218	0.640
女	16 (38.10)	59 (42.14)		
年龄				
>60 岁	11 (26.19)	32 (22.86)	0.199	0.656
≤ 60 岁	31 (73.81)	108 (77.14)		
BMI				
$> 24 kg/m^2$	24 (57.14)	83 (59.29)	0.061	0.804
$\leq 24 kg/m^2$	18 (42.86)	57 (40.71)		
糖尿病				
是	23 (54.76)	39 (27.86)	10.412	0.001
否	19 (45.24)	101 (72.14)		
长期吸烟				
是	24 (57.14)	45 (32.14)	8.578	0.003
否	18 (42.86)	95 (67.86)		
长期饮酒				
是	27 (64.29)	83 (59.29)	0.338	0.561
否	15 (35.71)	57 (40.71)		

续表

变量	ISR 组 (n=42)	非 ISR 组 (n=140)	χ^2	P
血脂血症				
是	25(59.52)	60(42.86)	3.605	0.058
否	17(40.48)	80(57.14)		
FIB				
>4 g/L	23(54.76)	57(40.71)	2.588	0.108
≤4 g/L	19(45.24)	83(59.29)		
D-D				
>0.5 mg/L	26(61.90)	66(47.14)	2.816	0.093
≤0.5 mg/L	16(38.10)	74(52.86)		
支架数				
>2 个	12(28.57)	49(35.00)	0.599	0.439
≤2 个	30(71.43)	91(65.00)		
支架植入原因				
急性心肌梗死	22(52.38)	87(62.14)	1.299	0.522
稳定型心绞痛	5(11.91)	14(10.00)		
不稳定型心绞痛	15(35.71)	39(27.86)		
支架位置				
右冠状动脉	8(19.05)	17(12.14)	1.338	0.512
左前降支	14(33.33)	53(37.86)		
左回旋支	20(47.62)	70(50.00)		
支架直径				
≤3 mm	24(57.14)	39(27.86)	12.234	0.000
>3 mm	18(42.86)	101(72.14)		
支架长度				
>20 mm	22(52.38)	49(35.00)	4.402	0.043
≤20 mm	20(47.62)	91(65.00)		
高尿酸				
是	27(64.29)	49(35.00)	11.393	0.001
否	15(35.71)	91(65.00)		
hs-CRP				
>10 g/L	28(66.67)	51(36.43)	12.025	0.001
≤10 g/L	14(33.33)	89(63.57)		
SAA				
≥10 mg/L	27(64.29)	48(34.29)	12.002	0.001
<10 mg/L	15(35.71)	92(65.71)		
PLT				
>300×10 ⁹ L ⁻¹	27(64.29)	88(62.86)	0.028	0.866
≤300×10 ⁹ L ⁻¹	15(35.71)	52(37.14)		
Lp(a)				
≥300 mg/L	25(59.52)	46(32.86)	9.656	0.002
<300 mg/L	17(40.48)	94(67.14)		
术后规律服用 抗血小板药物				
是	34(80.95)	125(89.29)	2.032	0.154
否	8(19.05)	15(10.71)		

2.3 高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的预测因素筛选

基于 182 例高血压合并冠心病 PCI 术后的临床资料进行 LASSO 回归分析,通过交叉验证筛选最优 λ 值(图 1)。图 1 纵坐标表示目标参量,下横坐标表示 $\log_{10}(\lambda)$,上横坐标表示模型中非零系数变量的个数。两条虚线代表 λ_{1se} 值和 λ_{min} 值。 λ_{min} 是指在全部 λ 值中,获得一个最小目标参量均值; λ_{1se} 是指在 λ_{min} 一个方差范围内得出最精简模型的 λ 值,本研究 λ_{1se} 的值为 0.024。图 2 中每一条曲线代表了每一个自变量系数的变化轨迹,上横坐标是模型中非零系数的个数,下横坐标是 $\log_{10}(\lambda)$,纵坐标是系数的值。随着模型压缩程度增大, λ 值变大,模型选取变量的功能就会增强,从而进入模型的自变量个数也会越来越少。结果显示,20 个自变量最终产生了 8 个具有非零系数的特征的预测因素,即糖尿病、长期吸烟、支架直径、支架长度、高尿酸、hs-CRP、SAA 及 Lp(a) 水平。

2.4 高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析和 LASSO 回归分析筛选 ($P < 0.05$) 的因素[糖尿病、长期吸烟、支架直径、支架长度、高尿酸、hs-CRP、SAA 及 Lp(a) 水平]为自变量,以高血压合并冠心病 PCI 术后是否发生 ISR 为因变量(赋值:发生=1,未发生=0),进行 Logistic 回归分析,结果显示,糖尿病、长期吸烟、支架直径 ≤ 3 mm、高尿酸、hs-CRP > 10 g/L、SAA ≥ 10 mg/L、Lp(a) > 300 mg/L 是高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的独立危险因素 ($P < 0.05$; 表 2)。

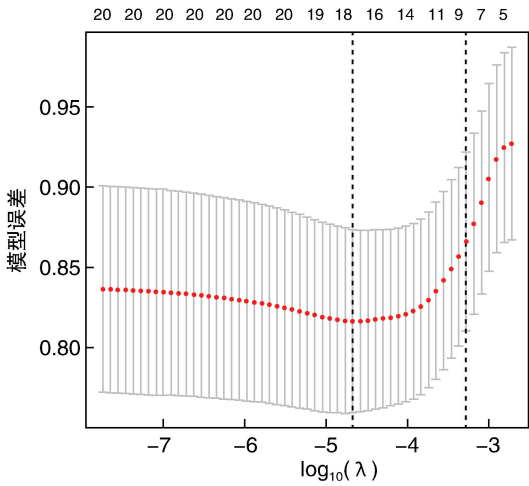


图 1. Lambda 与模型误差

Figure 1. Lambda and model error

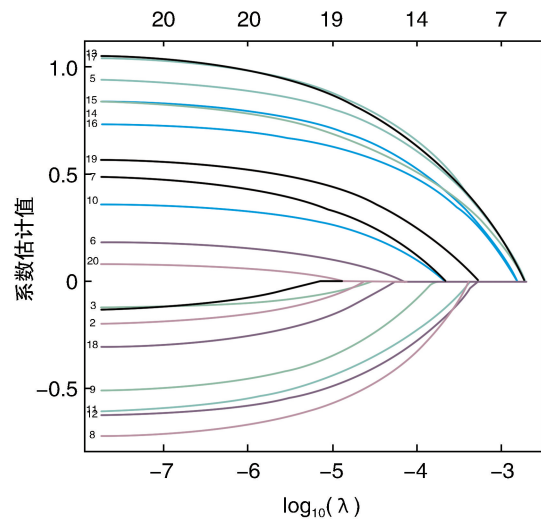


图 2. Lambda 与变量的解路径
Figure 2. Solution paths of lambda and variables

表 2. 多因素 Logistic 回归分析的变量赋值表
Table 2. Variable assignment table of multivariate Logistic regression analysis

项目	赋值说明
因变量	高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 为 1, 高血压合并冠心病 PCI 术后未发生 ISR 为 0
自变量	
糖尿病	是为 1, 否为 0
长期吸烟	是为 1, 否为 0
支架直径	≤3 mm 为 1, >3 mm 为 0
支架长度	>20 mm 为 1, ≤20 mm 为 0
高尿酸	是为 1, 否为 0
hs-CRP 水平	>10 g/L 为 1, ≤10 g/L 为 0
SAA 水平	≥10 mg/L 为 1, <10 mg/L 为 0
Lp(a) 水平	≥300 mg/L 为 1, <300 mg/L 为 0

表 3. 高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of ISR in patients with hypertension and coronary heart disease after PCI

因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间	
						下限	上限
糖尿病	1.496	0.483	9.608	0.002	4.464	1.733	11.498
长期吸烟	1.536	0.481	10.221	0.001	4.648	1.812	11.921
支架直径≤3 mm	1.460	0.476	9.389	0.002	4.304	1.692	10.947
高尿酸	1.004	0.468	4.613	0.032	2.730	1.092	6.826
hs-CRP>10 g/L	1.379	0.499	7.627	0.006	3.973	1.493	10.574
SAA≥10 mg/L	1.872	0.510	13.491	0.000	6.498	2.394	17.640
Lp(a)≥300 mg/L	1.090	0.459	5.634	0.018	2.975	1.209	7.319
常数	-5.772	0.865	44.563	0.000	0.003		

注:空白表示不适用。

2.5 预测高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 模型的建立与拟合优度检验

基于 7 项独立危险因素建立高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 预测模型(图 3),各条评分线自糖尿病指标起依次为 80 分、82 分、78 分、54 分、73 分、100 分、59 分,总分 526 分。使用方法:例如,1 位高血压合并冠心病 PCI 术后患者有糖尿病,又长期吸烟,同时支架直径≤3 mm,那么发生 ISR 的风险是 80+82+78=240 分,与之对应发生 ISR 的风险约在 22% 左右。

高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 预测模型的拟合优度检验结果显示, C-index 为 0.864(95% CI:0.831~0.897),提示模型辨别度良好;校正曲线趋近于理想曲线,提示模型准确性良好

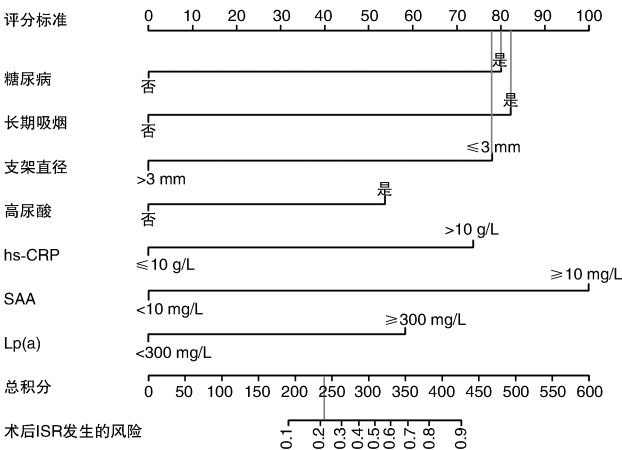


图 3. 预测高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 模型
Figure 3. Nomogram model to predict ISR after PCI for hypertension combined with coronary heart disease

(图 4);ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.834(95% CI:0.806~0.862),提示模型区分度良好(图 5);决策曲线显示阈值概率在 3%~100% 范围内时,具有较高的净获益值(图 6)。以上均表明本模型预测能力良好。

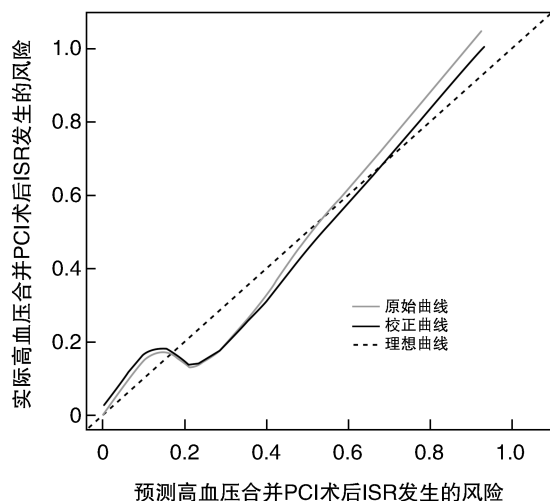


图 4. 校正曲线验证

Figure 4. Calibration curve verification

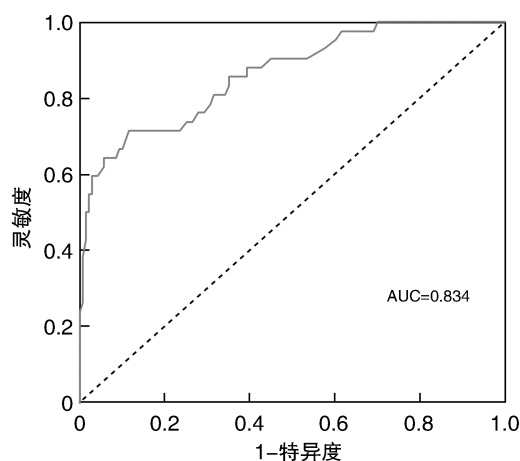


图 5. ROC 曲线验证

Figure 5. ROC curve verification

3 讨论

自 1986 年在治疗冠心病开展 PCI 术后,PCI 术已成为治疗冠心病最有效的措施之一,在重建血运、降低不良心血管事件的发生方面发挥了重要的作用,目前广泛应用于临床^[17]。但术后 ISR 的发生仍是 PCI 术后远期主要并发症之一,是一个始终困扰着临床医生的难题。ISR 是指置入支架后原冠状

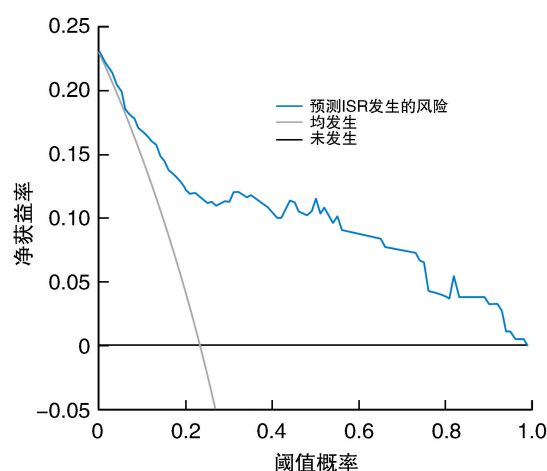


图 6. 决策曲线验证

Figure 6. Decision curve validation

动脉病变由于动脉损伤和新生内膜组织增生而逐渐形成再狭窄,当前大部分学者认为,ISR 的发生是各种危险因素通过作用于内皮细胞引起内皮损伤或功能失调,从而出现炎症反应及局部血栓形成,在多种细胞因子参与下促使平滑肌细胞增殖、细胞外基质过度产生并沉积于血管壁,导致内膜不断增生^[18-19]。尽管第二代药物洗脱支架的使用进一步降低了 ISR 的发生,但有研究表明^[20-21],冠心病 PCI 术后 ISR 的发生率仍高达 10%。阎志等^[22]研究表明,125 例冠心病 PCI 术后发生 ISR 有 43 例,发生率为 34.4%;熊家瑞等^[23]研究表明,107 例冠心病 PCI 术后发生 ISR 有 33 例,发生率为 30.84%。本研究结果显示,182 例冠心病 PCI 术后发生 ISR 有 42 例,发生率为 23.08%,与上述文献存在差异,可能与样本量选取和病情状况等不同有关。因此,早期识别诱发 ISR 的危险因素并加以控制对于临床防治工作具有重要的价值意义。

本研究基于 LASSO 和多因素 Logistic 回归分析筛选出了糖尿病、长期吸烟、支架直径 ≤ 3 mm、高尿酸、hs-CRP >10 g/L、SAA ≥ 10 mg/L、Lp(a) >300 mg/L 是高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的独立危险因素。姜阳等^[24]研究证实合并糖尿病是 PCI 术后 ISR 发生的危险因素,分析原因:一方面合并糖尿病患者机体内血糖浓度长期过高,会影响置入支架的血管修复;另一方面,大多 2 型糖尿病患者体内存在胰岛素抵抗,而胰岛素是一种生长因子,能够引起支架内血管内膜脂质沉积,出现新的动脉粥样硬化,从而刺激血管壁发生炎症反应,促进血栓形成,加速 ISR 发生。罗江宾等^[25]研究证实吸烟是 PCI 术后 ISR 发生的危险因素之一,可能是烟草中含有

的尼古丁、煤焦油等多种有害成分会加剧置入支架血管内膜损伤,促使血管内发生炎症反应,从而形成支架内血栓;另外,吸烟不仅会增加机体内细胞黏性,降低血管 HDLC 浓度,而且还可以推动炎症细胞聚集,损伤动脉内皮,增加 ISR 发生风险。阎志等^[22]研究表明支架直径 <3 mm 是 PCI 术后发生 ISR 的危险因素,其原因与 PCI 术的特点有关,一般直径较小的支架是植入较细的冠状动脉内,而此处通常血流量少,阻力大,在支架置入的过程中往往需要较大的压力,因此,更容易对血管内膜造成损伤,导致内膜增生,诱发 ISR。陆蕙等^[26]研究表明血清尿酸水平与 PCI 术后发生 ISR 密切相关,其发生机制可能与尿酸盐结晶沉积于血管壁,损伤血管内膜;促血小板聚集和黏附,引发炎症反应以及促脂质过氧化等多重作用有关。周永刚^[27]研究表明 hs-CRP 水平与 PCI 术后发生 ISR 密切相关,炎症因子 hs-CRP 在动脉粥样硬化进展中具有重要功能,高水平 hs-CRP 能够调节单核巨噬细胞的黏附及趋化作用,促进动脉粥样硬化的发生与发展,间接推动 ISR 发生。颜培冉等^[28]研究表明 SAA 水平与 PCI 术后发生 ISR 密切相关,究其原因,SAA 能够与高密度脂蛋白相结合,一方面可促使未被清除的胆固醇脂质沉积在血管内皮下,加剧粥样斑块形成;另一方面能够降低高密度脂蛋白抗氧化能力,导致胆固醇沉积于动脉斑块中,加速泡沫细胞形成,诱发 ISR。张琳赞等^[29]研究表明 $Lp(a) > 300$ mg/L 是 PCI 术后发生 ISR 的危险因素,究其原因, $Lp(a)$ 在结构上与纤溶酶原高度相似,能够与纤溶酶原激活剂竞争,降低纤溶酶原活性及表达,造成凝血功能亢进,促使血栓形成,加剧动脉粥样硬化病变的发展。上述各文献佐证了本研究对 PCI 术后发生 ISR 危险因素的研究结论。

nomogram 模型主要由变量名称、刻度线段和赋分值三个部分组成,每项变量均有对应的赋分数线段,变量的每个分类具有对应的得分值,整体简洁直观,便于理解应用^[30]。nomogram 模型无需传统数学模型的复杂运算,仅通过作辅助线和简单的求和计算即可快速得到高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的风险评分。本研究构建预测高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 模型显示,糖尿病为 80 分、长期吸烟为 82 分、支架直径 ≤ 3 mm 为 78 分、高尿酸为 54 分、hs-CRP >10 g/L 为 73 分、SAA ≥ 10 mg/L 为 100 分、 $Lp(a) > 300$ mg/L 为 59 分。为了防止模型过度拟合以及保障其准确性,本研究进行了多方面验证,结果显示,C-index 为 0.864

(95% CI:0.831~0.897),校正曲线与理想曲线走势基本一致,AUC 为 0.834(95% CI:0.806~0.862),另外,决策曲线显示阈值概率在 3%~100% 范围内时,具有较高的净获益值,以上均表明高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的 nomogram 模型具有良好的预测效能。

医务人员可以通过高血压合并冠心病 PCI 术后患者各变量得分情况预测 ISR 发生概率,尽早识别高风险患者并将其列为重点监护对象。同时,对可以控制的危险因素给予一定的预防措施:(1)术后严格禁烟,同时给予饮食及健康指导;(2)加强血糖、尿酸、hs-CRP、SAA 和 $Lp(a)$ 水平的监测,评估其危险程度,并采取相应治疗措施预防 ISR 发生;(3)加强工作责任心,密切关注针对支架数量较多、长度较长,直径较小的术后患者,预防性准备相关心肌保护药物;(4)加强心理护理,对患者积极开展健康宣教,不可忽视教育所带来的积极意义。

综上所述,糖尿病、长期吸烟、支架直径 ≤ 3 mm、高尿酸、hs-CRP >10 g/L、SAA ≥ 10 mg/L、 $Lp(a) > 300$ mg/L 是高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的独立危险因素,基于上述危险因素建立的 nomogram 模型可准确评估和量化高血压合并冠心病 PCI 术后发生 ISR 的风险。本研究的局限性:样本量均来自于同一医院,数据选择可能会存在一定的偏倚,同时也没有进行模型外部验证;另外,纳入变量不全面,可能存在遗漏有价值的指标。

[参考文献]

- [1] 于丽丽,廉炜,余晓英,等. 氨氯地平联合阿托伐他汀钙治疗高血压合并冠心病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2734-2737.
YU L L, LIAN W, YU X Y, et al. Clinical trial of amlodipine combined with atorvastatin calcium in the treatment of patients with hypertension and coronary heart disease [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(20): 2734-2737.
- [2] KADOTA A. The estimated absolute risk of coronary artery disease and subclinical atherosclerosis [J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(12): 1260-1262.
- [3] 邹璐,唐敏,戴琰. TGF- $\beta 1$ 基因多态性与老年冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系[J]. 山东医药, 2020, 60(25): 6-9.
ZOU L, TANG M, DAI Y. Relationship between TGF- $\beta 1$ gene polymorphism and in-stent restenosis in elderly patients with coronary heart disease after PCI [J]. Shandong Med, 2020, 60(25): 6-9.
- [4] 杜丹,董利平. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动

- 脉介入术后血清 microRNA-224 水平变化及与支架内再狭窄的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(4): 317-321.
- DU D, DONG L P. Changes of serum microRNA-224 level after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and its relationship with in-stent restenosis[J]. Chin J Atheroscler, 2021, 29(4): 317-321.
- [5] 张珂瑞, 李 勇. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄危险因素的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(1): 105-111.
- ZHANG K R, LI Y. Research progress in risk factors of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention[J]. Med Rev, 2022, 28(1): 105-111.
- [6] MAZZUCCHI E. Both the nomogram and the score system can represent an useful tool especially in those cases where the complication is foreseen by the surgeon[J]. Int Braz J Urol, 2022, 48(5): 828-829.
- [7] 中华医学会心血管病学分会基础医学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组, 等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(5): 421-430.
- BASIC RESEARCH GROUP OF THE CHINESE SOCIETY OF CARDIOVASCULAR DISEASES, INTERVENTIONAL CARDIOLOGY GROUP OF THE CHINESE SOCIETY OF CARDIOVASCULAR DISEASES, WOMEN'S HEART HEALTH GROUP OF THE CHINESE SOCIETY OF CARDIOVASCULAR DISEASES, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. Chin J Circ, 2017, 32(5): 421-430.
- [8] 任晓园, 王慧峰, 郝 佳, 等. PCI 术后发生支架内再狭窄的危险因素及预防措施研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1834-1836.
- REN X Y, WANG H F, HAO J, et al. Research progress on risk factors and preventive measures for in-stent restenosis after PCI[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2021, 19(11): 1834-1836.
- [9] 王路瑶, 张露苗, 李俊楠, 等. 冠心病病人经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄发生危险因素的 Meta 分析[J]. 护理研究, 2021, 35(10): 1711-1719.
- WANG L Y, ZHANG L M, LI J N, et al. Meta-analysis of risk factors for the occurrence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease[J]. Nursing Res, 2021, 35(10): 1711-1719.
- [10] 李东华, 刘 征, 王春生, 等. 64 排螺旋 CT 血管成像评价冠状动脉 PCI 后支架内再狭窄的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(4): 493-495.
- LI D H, LIU Z, WANG C S, et al. Review of in-stent restenosis after coronary PCI by using 64-slice spiral computed tomography angiography[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(4): 493-495.
- [11] 陈春明. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 22-23.
- CHEN C M. Guidelines for the prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2006: 22-23.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- CHINESE MEDICAL ASSOCIATION DIABETES BRANCH. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chin J Diab Mellit, 2021, 13(4): 315-409.
- [13] 张孟哲, 黄荟玉, 高昕宇, 等. 长期吸烟者大脑半球水平动态功能连接密度改变的磁共振成像研究[J]. 中华精神科杂志, 2022, 55(2): 98-105.
- ZHANG M Z, HUANG H Y, GAO X Y, et al. Altered inter and intrahemispheric functional connectivity dynamics in long-term smokers[J]. Chin J Psych, 2022, 55(2): 98-105.
- [14] 张建锋, 邢春花, 王 迪, 等. 长期饮酒对肿瘤患者术后镇痛效果的影响: 大样本、回顾性分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(11): 1291-1293.
- ZHANG J F, XING C H, WANG D, et al. Effect of chronic alcohol intake on postoperative analgesia in cancer patients: a large sample, retrospective analysis[J]. Chin J Anesthesiol, 2019, 39(11): 1291-1293.
- [15] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 15-35.
- JOINT COMMITTEE ON REVISION OF THE CHINESE GUIDELINES FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN ADULTS. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in adults in China (2016 revised edition)[J]. Chin J Gen Pract, 2017, 16(1): 15-35.
- [16] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- CHINESE MEDICAL ASSOCIATION ENDOCRINOLOGY BRANCH. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China(2019)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(1): 1-13.
- [17] 陈士芳, 李 恩, 刘智华, 等. 冠心病经皮冠状动脉介入治疗患者对心脏康复认知现状的调查分析[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 85-87.
- CHEN S F, LI E, LIU Z H, et al. A survey of cognitive

- status of cardiac rehabilitation in patients with percutaneous coronary intervention[J]. *J Pract Hosp Clin*, 2020, 17(1): 85-87.
- [18] 王聪霞, 贾 珊. 冠状动脉支架内再狭窄发生机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 303-309.
- WANG C X, JIA S. Advances in the mechanism of restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Ed)*, 2018, 39(3): 303-309.
- [19] 盛 耀, 侯静波. 冠状动脉支架内再狭窄治疗策略研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(2): 234-237.
- SHENG Y, HOU J B. Research progress of therapeutic strategy of coronary in-stent restenosis[J]. *J Cardiovasc Rehabil Med*, 2021, 30(2): 234-237.
- [20] LEE C H, AHN J M, LEE K S, et al. Prevalence, predictors, prognostic significance, and effect of techniques on outcomes of coronary lesion calcification following implantation of drug-eluting stents: a patient-level pooled analysis of stent-specific, multicenter, prospective IRIS-DES registries[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(1): 42-50.
- [21] 张代民, 李小波, 左广锋, 等. 冠心病患者药物洗脱支架置入术后支架内再狭窄危险因素分析[J]. *中国医药*, 2020, 15(11): 1672-1675.
- ZHANG D M, LI X B, ZUO G F, et al. Risk factors of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Chin Med*, 2020, 15(11): 1672-1675.
- [22] 阎 志, 邢小卫, 刘玉胜, 等. 冠心病患者 PCI 术后冠状动脉药物支架内再狭窄的危险因素分析[J]. *山东医药*, 2019, 59(17): 47-50.
- YAN Z, XING X W, LIU Y S, et al. Analysis of risk factors for in-stent restenosis of coronary artery drugs after PCI in patients with coronary artery disease[J]. *Shandong Med*, 2019, 59(17): 47-50.
- [23] 熊家瑞, 黎明江, 黄亚敏, 等. 冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的临床特点及危险因素分析[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(8): 760-764.
- XIONG J R, LI M J, HUANG Y M, et al. Clinical characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after PCI[J]. *J Doubt Dis*, 2019, 18(8): 760-764.
- [24] 姜 阳, 董 鹏, 李 宇, 等. 冠心病患者 PCI 术后感染病原菌分布特征及支架内再狭窄的影响因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2528-2532.
- JIANG Y, DONG P, LI Y, et al. Characteristics of the distribution of infectious pathogens after PCI in patients with coronary artery disease and analysis of factors influencing in-stent restenosis[J]. *Mod Biomed Adv*, 2020, 20(13): 2528-2532.
- [25] 罗江宾, 王天松, 何喜民, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的相关危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(15): 2966-2969.
- LUO J B, WANG T S, HE X M, et al. Analysis of risk factors associated with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease[J]. *Mod Biomed Prog*, 2019, 19(15): 2966-2969.
- [26] 陆 蕙, 胡东南, 王 蓉. 经皮冠状动脉介入治疗后抑郁及血清尿酸水平与支架内再狭窄的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1118-1121.
- LU H, HU D N, WANG R. Depression, level of serum uric acid and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: a correlation study[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2020, 12(9): 1118-1121.
- [27] 周永刚. 影响冠心病患者支架植入后支架内再狭窄的 Logistic 多因素回归分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(S2): 101-103.
- ZHOU Y G. Logistic multifactorial regression analysis of in-stent restenosis affecting patients with coronary artery disease after stent implantation[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2019, 27(S2): 101-103.
- [28] 颜培冉, 高明军, 邱立彬, 等. SAA, SFRP-5 水平与 PCI 术后发生支架内再狭窄的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(31): 71-73.
- YAN P R, GAO M J, QIU L B, et al. Relationship between SAA and SFRP-5 levels and the occurrence of in-stent restenosis after PCI[J]. *Shandong Med*, 2021, 61(31): 71-73.
- [29] 张琳赞, 刘 杰, 吴皖灵, 等. 列线图模型预测冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后因严重支架内再狭窄导致再次血运重建的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(5): 281-287.
- ZHANG L Y, LIU J, WU W L, et al. A study on the prediction of severe in-stent restenosis leading to repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease by Nomogram model[J]. *Chin J Interv Cardiol*, 2021, 29(5): 281-287.
- [30] 柯绪芬, 张 晗. 脑梗死患者卒中后抑郁风险预测列线图模型的建立与验证[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(8): 34-40.
- KE X F, ZHANG H. Establishment and verification of nomogram model for predicting the risk of post-stroke depression in patients with cerebral infarction[J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2021, 29(8): 34-40.
- (此文编辑 文玉珊)