

本文引用: 万宏哲, 陈希, 马建华. 椎动脉支架植入术后再狭窄列线图预测模型的构建及验证[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(2): 118-126. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.02.004.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-02-0118-09

## 椎动脉支架植入术后再狭窄列线图预测模型的构建及验证

万宏哲<sup>1,2</sup>, 陈希<sup>3</sup>, 马建华<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学第一附属医院神经内科, 2. 新疆医科大学第一临床医学院, 新疆乌鲁木齐市 830054;  
3. 深圳市宝安区松岗人民医院, 广东省深圳市 518105

**[摘要]** **[目的]** 探讨椎动脉狭窄支架植入术后再狭窄发生的危险因素, 从而构建列线图预测模型并进行验证。**[方法]** 收集2016年6月—2023年6月新疆医科大学第一附属医院收治的272例经数字减影血管造影(DSA)证实椎动脉狭窄并行支架植入术患者的临床资料并进行回顾性研究, 根据行支架植入术的时间划分为建模组(2016年6月—2021年12月, 220例)和验证组(2022年1月—2023年6月, 52例)。在建模组中, 随访期间根据CT血管造影(CTA)或者DSA结果将患者分为支架内狭窄(ISR)组(50例)和非支架内狭窄组(170例)。基于LASSO回归及多因素Logistic回归分析患者所发生ISR的独立危险因素构建列线图预测模型, 并通过ROC曲线下面积(AUC)评价预测模型的预测能力, 通过临床决策曲线评价预测模型的临床应用价值。**[结果]** 建模组中220例行椎动脉支架植入术的患者中有50例发生了ISR, ISR的发生率为22.72%。LASSO回归及多因素Logistic回归分析提示ESSEN卒中风险评分(ESRS)分值高、合并高同型半胱氨酸血症(HHcy)、合并颈内动脉和/或对侧椎动脉中度以上狭窄、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平 $\geq 1.8$  mmol/L、术后椎动脉收缩期峰值流速(PSV)偏低及较小的支架直径是ISR发生的危险因素。基于上述6个变量因素构建列线图预测模型, 列线图预测椎动脉支架植入术后ISR发生建模组的AUC为0.857(95% CI: 0.799~0.915), 验证组的AUC为0.847(95% CI: 0.732~0.961), 提示模型具有较好的区分度。**[结论]** 本研究所建立的列线图预测模型可较好地预测椎动脉支架植入术患者发生ISR的危险程度, 有助于临床医师发现ISR发生的高危患者, 及时做出干预, 使患者得到更大获益。**[关键词]** 椎动脉支架植入术; 支架内再狭窄; 列线图; 预测模型  
**[中图分类号]** R5 **[文献标识码]** A

## Construction and verification of prediction model of restenosis nomogram after vertebral artery stenting

WAN Hongzhe<sup>1,2</sup>, CHEN Xi<sup>3</sup>, MA Jianhua<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi, Xinjiang 830054, China;  
2. The First Clinical College of Medicine, Xinjiang Medical University, Urumuqi, Xinjiang 830054, China; 3. Songgang People's Hospital, Baoan District, Shenzhen, Guangdong 518105, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the risk factors of restenosis after stent implantation in patients with vertebral artery stenosis and construct the prediction model of nomogram. **Methods** The clinical data of 272 patients with digital subtraction angiography (DSA) confirmed vertebral artery stenosis and stent implantation admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2016 to June 2023 were collected and retrospectively studied. According to the time of stent implantation, 272 patients were divided into modeling group (from January 2016 to December 2021, 220 cases) and verification group (from January 2022 to June 2023, 52 cases). In the modeling group, patients were divided into in-stent restenosis (ISR) group (50 cases) and non-ISR group (170 cases) according to CT angiography (CTA) or DSA results. Based on the independent risk factors of ISR analyzed by LASSO regression and multiple Logistic regression, a nomogram prediction model was constructed. The predictive ability of the prediction model was evaluated by

[收稿日期] 2023-09-09

[修回日期] 2023-12-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81060097)

[作者简介] 万宏哲, 硕士研究生, 主要研究方向为脑血管疾病的诊疗, E-mail: 1533291895@qq.com。通信作者马建华, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为脑血管疾病、运动障碍疾病、神经系统遗传病等, E-mail: mjh35@163.com。

the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). The clinical application value of the prediction model was evaluated by clinical decision curve.

**Results** In the modeling group, ISR occurred in 50 of 220 patients undergoing vertebral artery stenting, and the incidence of ISR was 22.72%. LASSO regression and multivariate Logistic regression analysis suggested that high ESSEN stroke risk score (ESRS), hyperhomocysteinemia (HHcy), moderate or higher stenosis of internal carotid artery and/or contralateral vertebral artery, low density lipoprotein cholesterol (LDLC)  $\geq 1.8$  mmol/L, low postoperative peak systolic velocity (PSV) of vertebral artery and small stent diameter were risk factors for ISR. A nomogram prediction model was built based on the above six variable factors. The nomogram predicted that the AUC of ISR after vertebral artery stenting was 0.857 (95% CI: 0.799 ~ 0.915) in the modeling group, and the AUC of the verification group was 0.847 (95% CI: 0.732 ~ 0.961), which suggested that the model had a good degree of differentiation.

**Conclusion** The prediction model established in this study can better predict the risk degree of ISR in patients with metal stent implantation of vertebral artery, which is helpful for clinicians to find high-risk patients with ISR and make timely intervention, so that patients can get greater benefits.

[**KEY WORDS**] vertebral artery stenting; in-stent restenosis; nomograph; prediction model

约 20% 的后循环缺血性脑卒中是由椎动脉狭窄所致,常规内科药物治疗对椎动脉重度狭窄患者疗效不理想,外科手术因技术难度大、风险高而未广泛开展,近年来随着介入治疗技术的成熟和支架材料技术的发展,椎动脉支架植入术已成为改善椎动脉重度狭窄的主要临床手段<sup>[1-2]</sup>。随着支架植入术的大量普及,目前临床上椎动脉支架内狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 发生率也居高不下, SAMMPRIS 研究证实 ISR 为非手术因素脑卒中复发的重要原因<sup>[3]</sup>,且目前针对 ISR 的治疗手段仍以再次介入为主,但其有效性与初次介入治疗相比较差,考虑其主要原因是导丝难以穿过病变位置<sup>[4]</sup>。因此在 ISR 发生前对其危险因素进行早期干预显得尤为重要,目前国内外针对椎动脉 ISR 缺乏早期、有效的预测手段,尽管多数患者定期完善影像学随访明确支架内情况,但因 ISR 引发的脑血管事件仍难以预测,造成了众多患者的不良预后。本研究基于回顾性队列数据分析建立椎动脉支架植入术后 ISR 发生的预测模型,以列线图的形式将其可视化。临床医师可以根据此模型筛选出 ISR 发生的高危人群,针对危险因素给予患者个性化的干预,降低 ISR 发生风险以提高椎动脉支架植入术的治疗效果。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

收集 2016 年 6 月—2023 年 6 月新疆医科大学第一附属医院收治的椎动脉狭窄行支架植入术患者的临床资料并进行回顾性研究。其中男 243 例,女 29 例,平均年龄 (63.23 $\pm$ 9.56) 岁,其中 2016 年 6 月—2021 年 12 月期间行支架植入术的患者纳入建模组,共 220 例。2022 年 1 月—2023 年 6 月期间行

支架植入术的患者纳入验证组,共 52 例。ISR 定义为原支架及其边缘两端 5 mm 以内存在血管直径  $\geq 50\%$  的狭窄<sup>[5]</sup>,狭窄程度计算: (1-支架内最狭窄处血管宽度/同侧椎动脉非狭窄处血管宽度)  $\times 100\%$ 。纳入标准: (1) 经数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 证实椎动脉中、重度狭窄并行支架植入术,其狭窄程度符合北美症状性颈动脉内膜切除术试验标准<sup>[6]</sup>,且不存在串联病变; (2) 随访时间 3 ~ 12 个月; (3) 术前、术后病历资料完整。排除标准: (1) 严重心、肝、肺、肾等器官功能障碍、恶性肿瘤、自身免疫病、急慢性感染、血液系统疾病、出血性脑卒中等; (2) 支架植入失败或发生术后短期严重并发症 (颅内出血、严重脑水肿、支架断裂、椎动脉破裂等); (3) 因外伤等与病情无关的因素死亡的患者。建模组根据随访期间头颈部 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 或 DSA 结果将患者分为 ISR 组 (50 例) 和非 ISR 组 (170 例)。

### 1.2 围术期干预及手术经过

所有患者术前均双联抗血小板达负荷剂量 (即阿司匹林 300 mg, 氯吡格雷 300 mg), 术后均给予低分子肝素钠 4 000 U 每 12 h 皮下注射 1 次, 连续 3 天。术后应同时继续给予双联抗血小板治疗 3 ~ 6 个月, 但因患者出院后服药依从性存在差异, 本研究将术后抗血小板治疗情况纳入研究因素中。介入手术均经股动脉穿刺, 采用 8F 或 6F 导引导管置于锁骨下动脉近端, 微导丝通过狭窄段, 头端置于狭窄远端, 沿微导丝送入球囊扩张式支架, 造影定位准确后, 压力泵缓慢加压扩张球囊释放支架。

### 1.3 资料收集

**1.3.1 病史资料** 收集并分析入组患者入院时的病史资料, 包括年龄、性别、体质指数 (body mass

index, BMI)及基础病史。基础病史主要包括高血压病史(收缩压 $\geq 140$  mmHg和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg)、糖尿病史(空腹血糖 $\geq 7$  mmol/L,或餐后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L,或随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L)、冠心病史(冠状动脉造影显示血管狭窄 $\geq 50\%$ )、脑卒中病史(经头颅MRI明确存在新发或陈旧性缺血灶)、吸烟史(每日吸烟超过10支,连续或累积6个月)、饮酒史(每周饮酒 $\geq 3$ 次,每次饮酒量 $\geq 50$  mL)、术后抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷)使用情况、降脂药物使用情况、术后ESSEN卒中风险评分(ESSEN stroke risk score, ESRS)分值等。其中抗血小板药物使用情况是指术后服用单抗血小板药物或双联抗血小板药物 $>3$ 个月。ESRS评分标准:①年龄60~75岁1分, $>75$ 岁2分;②高血压1分;③糖尿病1分;④既往心肌梗死1分;⑤其他心血管疾病(除心肌梗死和心房颤动)1分;⑥周围血管疾病1分;⑦吸烟史1分;⑧短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或缺血性脑卒中病史1分;共计9分,计算上述评分总和,因ESRS中项目均为客观病史资料,因此所有患者得分依据均从电子病历系统中获取。

**1.3.2 实验室及介入手术相关资料** 收集患者首次入院时及随访时采集静脉血所行临床检验,主要包括首次入院时:(1)炎症相关指标:白细胞(white blood cell, WBC)计数、中性粒细胞(neutrophil, NEU)计数、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)计数、血小板(platelet, PLT)计数、白球比、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW),并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR);(2)代谢相关指标:糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血尿酸(uric acid, UA)、甘油三酯(triglyceride, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, ApoA),并计算甘油三酯/高密度脂蛋白比值(TG/HDL)、载脂蛋白B/载脂蛋白A比值(ApoB/ApoA)、甘油三酯葡萄糖乘积指数(triglyceride and glucose index, TyG) $[\ln(\text{FBG} \times \text{TG}/2)]$ 。监测血脂控制情况及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平:复查时低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、Hcy,并判

断LDLC是否 $\geq 1.8$  mmol/L, Hcy是否 $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ 。介入手术相关资料包括:植入支架长度、支架直径、球囊预扩张情况、支架释放压力、狭窄部位、术前椎动脉内径、术后3个月内椎动脉收缩期峰值速度(peak systolic velocity, PSV)等资料。

#### 1.4 统计学处理

采用统计软件SPSS 26与R4.2.1进行数据处理。计量资料符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;非正态分布数据以中位数和四分位数表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用LASSO回归对研究中的变量因素进行筛选及降维处理。采用多因素Logistic回归分析ISR发生的危险因素,建立ISR发生的Logistic回归模型。基于预测模型及各原始指标绘制ROC曲线,比较预测模型与各原始指标曲线下面积(area under curve, AUC)检验模型对终点事件的预测能力。根据模型中各因素对结局变量的贡献程度(回归系数的大小)进行赋值,将预测模型可视化,绘制列线图。采用Bootstrap重抽样法对模型进行验证,并绘制校正曲线。绘制临床决策曲线评判模型的临床应用价值。

## 2 结果

### 2.1 ISR组与非ISR组患者基线资料比较

在3~12个月的随访期内,建模组220例行椎动脉支架植入术患者中有50例发生了ISR, ISR的发生率为22.73%。在一般资料中,与非ISR组比较,ISR组中吸烟史和脑卒中病史比例及术后ESRS分值升高,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。而性别、年龄、BMI、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、饮酒史、抗血小板药物使用情况在两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。在实验室指标中,与非ISR组比较,ISR组复查LDLC $\geq 1.8$  mmol/L的比例、Hcy $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ 的比例、RDW水平及ApoB/ApoA水平升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。两组间红细胞、WBC、PLT计数及NLR、PLR、PDW、白球比、尿酸、HbA1c、TyG、TSH相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。在介入手术相关指标中,ISR组植入支架长度增大,合并颈内动脉和/或对侧椎动脉中度以上狭窄患者比例增高,而植入支架直径减小,术后椎动脉PSV减小,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。两组间术前血管内径、是否球囊预扩张、支架释放压力均无统计学差异(均 $P > 0.05$ ;表1)。



表 1. ISR 组与非 ISR 组患者基线资料比较  
Table 1. Comparison of baseline data between ISR group and non-ISR group

项目	非 ISR 组 (n=170)	ISR 组 (n=50)	$\chi^2/Z/t$	P
男性[例(%)]	148(87.1)	45(90.0)	0.310	0.577
年龄/岁	62.85±9.91	64.56±8.19	-1.12	0.266
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	25.38±3.22	25.37±3.05	0.019	0.985
高血压病史/[例(%)]	134(78.8)	38(76.0)	0.181	0.671
糖尿病病史/[例(%)]	64(37.6)	26(52.0)	3.293	0.070
冠心病病史/[例(%)]	37(21.8)	10(20.0)	0.078	0.789
吸烟史/[例(%)]	75(44.1)	34(68.0)	8.815	0.003
饮酒史/[例(%)]	52(30.6)	23(46.0)	3.084	0.063
脑卒中史/[例(%)]	70(41.2)	31(62.0)	6.747	0.009
抗血小板药物/[例(%)]	145(85.3)	41(82.0)	0.328	0.836
降脂药物/[例(%)]	165(97.1)	47(94.0)	1.032	0.310
术后 ESRS/分	3(2,4)	4.5(4,5)	5.029	0.001
红细胞计数/( $\times 10^{12}$ L <sup>-1</sup> )	4.59±0.57	4.55±0.58	0.310	0.577
WBC 计数/( $\times 10^9$ L <sup>-1</sup> )	6.76(5.96,7.81)	6.40(5.53,7.82)	-1.419	0.156
PLT 计数/( $\times 10^9$ L <sup>-1</sup> )	210.0(176.8,255.0)	206.0(170.8,264.0)	-0.063	0.950
NLR	2.31(1.74,3.11)	2.20(1.66,3.45)	-0.282	0.778
PLR	117.7(94.4,154.7)	129.7(103.1,157.9)	1.050	0.294
RDW/%	12.85(12.30,13.40)	13.20(12.78,13.50)	2.424	0.015
PDW/%	12.40(10.90,15.36)	13.65(10.88,17.03)	1.418	0.156
白球比	1.53(1.29,1.70)	1.65(1.40,1.86)	1.718	0.086
ApoB/ApoA	0.71(0.55,0.90)	0.81(0.65,1.01)	2.834	0.005
尿酸/( $\mu$ mol/L)	303.1(251.1,372.5)	325.2(277.5,360.0)	1.174	0.240
HbA1c/%	6.37(5.80,7.60)	6.40(5.75,8.35)	0.682	0.495
TyG	7.17(6.69,7.71)	7.25(6.94,7.92)	1.467	0.142
TSH/(mU/L)	2.03(1.43,3.08)	2.02(1.47,3.27)	0.418	0.676
复查 LDLC $\geq$ 1.8 mmol/L/[例(%)]	77(45.3)	41(82.0)	20.933	<0.001
复查 Hcy $\geq$ 15 $\mu$ mol/L/[例(%)]	34(20.0)	23(40.0)	13.606	<0.001
支架长度/mm	15.0(12.0,15.0)	15.0(13.0,16.5)	2.592	0.010
支架直径/mm	4.0(4.0,5.0)	4.0(3.5,4.5)	-2.355	0.019
预先球囊扩张/[例(%)]	80(47.1)	28(56.0)	1.236	0.266
合并狭窄/[例(%)]	134(78.8)	45(90.0)	10.156	0.002
支架释放压力/kPa	12.0(11.3,14.0)	12.0(12.0,14.0)	-0.226	0.821
术前椎动脉内径/mm	3.3(3.1,3.6)	3.2(3.1,3.5)	-1.531	0.126
术后椎动脉 PSV/(cm/s)	47.0(43.5,55.0)	44.5(32.0,48.3)	-2.533	0.011

2.2 ISR 发生风险因素筛选

本研究纳入变量因素共计较多,且出现 ISR 结局的患者较少,考虑到不同变量之间可能存在相关性,因此采用 LASSO 回归对 34 个变量因素进行降维处理,从而筛选出能够准确预测 ISR 发生的风险因素,利用 5 倍交叉验证进行  $\lambda$  验证,计算最小 Lambda 估计值,从而筛选出 LASSO 回归中系数不为 0 的变量,共筛选出 8 个变量:吸烟史、既往脑卒中病史、术后 ESRS、高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)

(Hcy $\geq$ 15  $\mu$ mol/L)、合并狭窄、LDLC $\geq$ 1.8 mmol/L、术后椎动脉 PSV 及支架直径,这 8 个变量可能是椎动脉支架植入术后发生 ISR 的危险因素(图 1 和图 2)。

2.3 发生 ISR 的多因素 Logistic 回归分析

将是否发生 ISR 作为因变量,将 LASSO 回归筛选出的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果共纳入其中 6 个指标,具体如下:ESRS、术后椎动脉 PSV、LDLC $>$ 1.8 mmol/L、合并 HHcy、合并狭窄、支架直径(表 2)。结果提示 ESRS 分值高、



LDLC>1.8 mmol/L、合并 HHcy、合并狭窄、支架直径较小、术后椎动脉 PSV 较小是 ISR 发生的危险因素。

其中 ESRS 预测 ISR 发生的 ROC 曲线下面积最大(AUC=0.729,图3)。

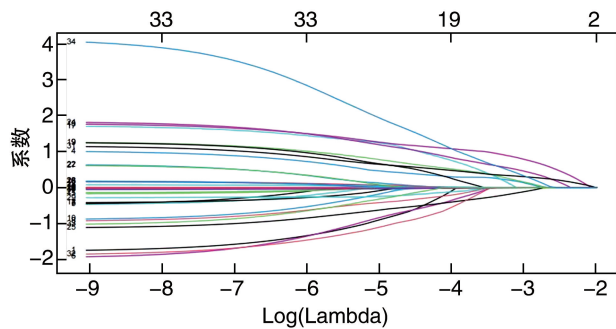


图 1. LASSO 回归系数路径图  
Figure 1. LASSO regression coefficient path diagram

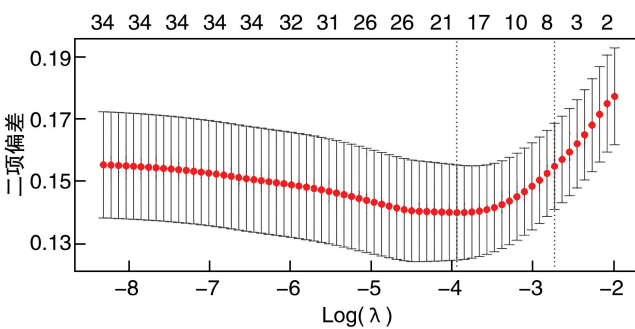


图 2. LASSO 回归交叉验证图  
Figure 2. LASSO regression cross validation diagram

表 2. ISR 发生的多因素 Logistic 回归分析  
Table 2. Multivariate Logistic analysis of ISR occurrence

项目	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
术后 ESRS	0.569	0.153	15.138	<0.001	1.815	1.344 ~ 2.452
术后椎动脉 PSV	-0.029	0.014	4.428	0.035	0.970	0.946 ~ 0.998
支架直径	-0.563	0.245	5.283	0.022	0.569	0.352 ~ 0.920
合并狭窄	1.288	0.648	3.952	0.047	3.626	1.018 ~ 12.911
LDLC $\geq$ 1.8 mmol/L	1.636	0.453	13.051	<0.001	5.136	2.114 ~ 12.477
合并 HHcy	1.292	0.411	9.882	0.002	3.640	1.627 ~ 8.146

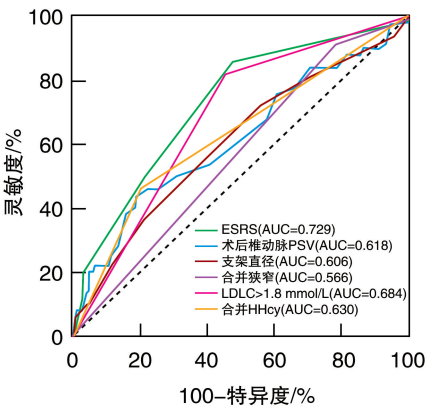


图 3. 不同指标对椎动脉 ISR 发生风险预测的 ROC 曲线  
Figure 3. ROC curve of risk prediction of vertebral artery ISR by different indicators

2.4 椎动脉支架植入术患者 ISR 发生的列线图预测模型

将多因素 Logistic 回归中有意义的 6 个变量均纳入 ISR 发生的列线图预测模型(图 4),分析得出该列线图预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.857(95%CI: 0.799 ~ 0.915),灵敏度为 0.80,特异度为 0.77,提示模

型具有较好的区分度。Hosmer-Lemeshow 检验提示预测模型拟合优度良好( Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 = 5.053$ ,  $P=0.752>0.05$ )。采用 Bootstrap 抽样方法,自采样 1 000 次进行模型内验证来验证模型的稳定性,抽样后的 ROC 曲线下面积为 0.808(95%CI:0.768 ~ 0.848),并绘制校准曲线,预测模型内部验证的平均绝对误差较小,提示预测模型具有较好的校准度(图 5)。预测模型的临床决策曲线提示,在预测阈值在 0.1 ~ 0.9 之间时,该模型的临床决策曲线与全干预及不干预两条极端曲线不相交,提示预测模型具有较好的临床应用价值(图 6)。

2.5 预测模型的外部验证

绘制验证组列线图预测模型的 ROC 曲线,其曲线下面积为 0.847(95%CI:0.732 ~ 0.961),灵敏度为 87.5%,特异度为 77.3%,并绘制验证组患者的校准曲线,提示验证组的原始曲线与校正曲线均在理想曲线附近,绝对平均误差较小,校准度良好。绘制验证组的临床决策曲线提示当阈概率在 0.1 ~ 0.7 之间时,验证组中该模型的临床决策曲线与两条极端曲线不相交,临床有效性良好(图 7)。

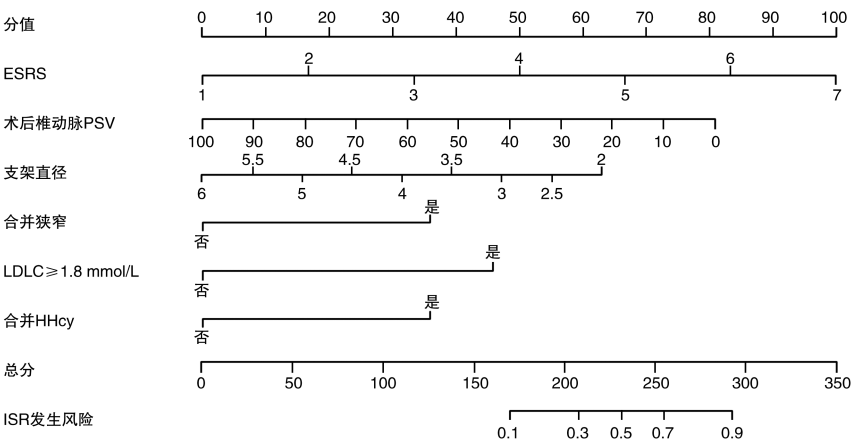


图 4. 椎动脉支架植入术患者 ISR 发生风险的列线图

Figure 4. Nomogram of ISR risk in patients with vertebral artery stenting

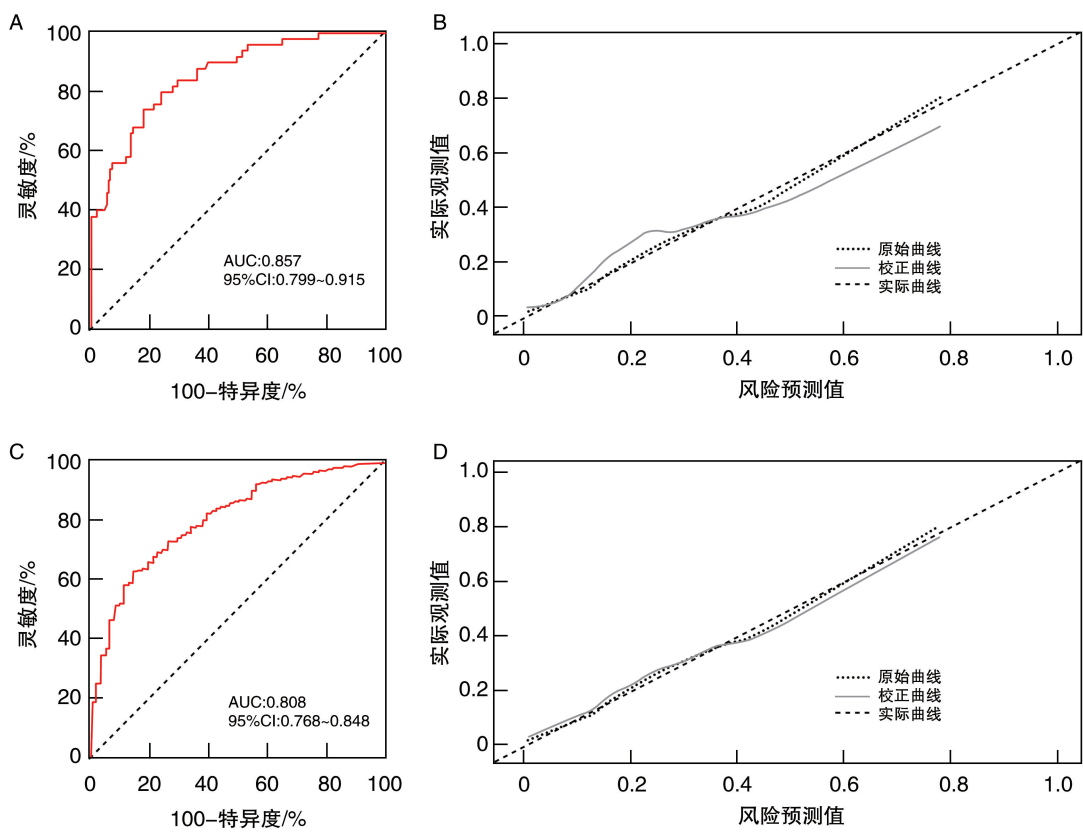


图 5. 内部重抽样前后预测模型的 ROC 曲线及校准曲线

A 为抽样前 ROC 曲线,B 为抽样前校准曲线,C 为抽样后 ROC 曲线,D 为抽样后校准曲线。

Figure 5. ROC curve and calibration curve of prediction model before and after internal resampling

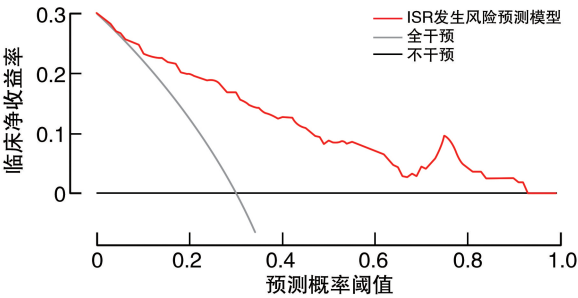


图 6. 预测模型的临床决策曲线

Figure 6. Clinical decision curve of the predictive model

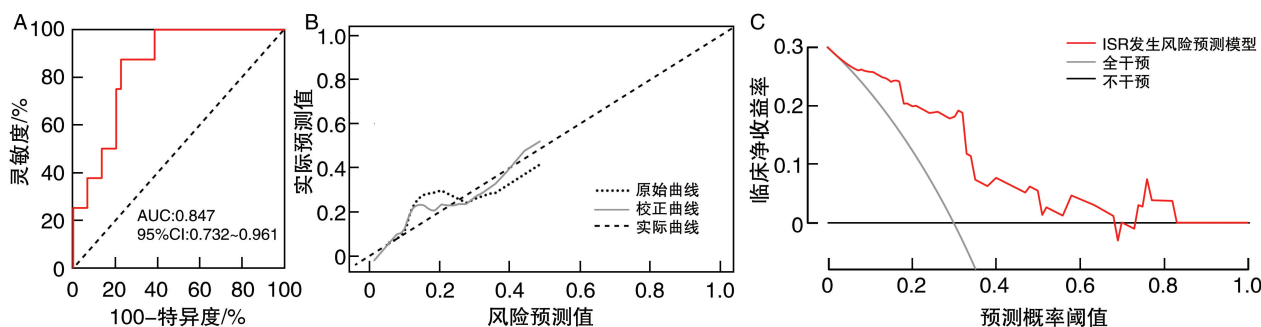


图7. 预测模型外部验证的相关曲线

A为验证组ROC曲线,B为验证组校准曲线,C为验证组临床决策曲线。

Figure 7. Correlation curve for external validation of the prediction model

### 3 讨论

ISR是椎动脉支架植入术后最常见的远期并发症,其发生率在临床上一直居高不下,严重影响了椎动脉支架的疗效,是目前困扰介入医师的一大难题。ISR发生的机制与动脉血管重构和新生内膜增生有关,影响ISR发生的因素众多,欧洲血管外科学会(European society for vascular surgery, ESVS)2023年颈动脉粥样硬化性和椎动脉疾病管理的临床实践指南中指出椎动脉ISR的危险因素包括颅内狭窄、开口狭窄、狭窄 $>10$  mm、较小的支架尺寸、支架类型、较高的残余狭窄、椎动脉迂曲、对侧椎动脉闭塞、糖尿病和吸烟<sup>[7]</sup>。本研究纳入的病例均为椎动脉的单发狭窄,未将合并基底动脉狭窄的串联病变考量在内,是由于基底动脉穿支较多,行支架植入时需考虑侧支循环等诸多因素。2021年发表的WOVEN研究<sup>[8]</sup>中表明椎动脉支架植入术后再狭窄率相较于颈内动脉低,但该研究不主张充分处理靠近穿支较多的基底动脉病变,结局中有合并基底动脉狭窄的串联病变情况的椎动脉支架植入术后再狭窄率升高,由此可见基底动脉病变情况及术中处理与否对椎动脉ISR发生的影响难以预测。此外,目前多数研究认为药物洗脱支架的应用会降低椎动脉ISR的发生,一项纳入了27篇报道药物洗脱支架和金属裸支架ISR率对比文章的系统综述<sup>[9]</sup>提示,使用药物洗脱支架组患者的平均ISR率为11%,使用金属裸支架患者的平均ISR率为30%,考虑由于药物洗脱支架通过抑制内皮细胞增殖的机制从而降低ISR的发生。然而椎动脉药物洗脱支架在临床上尚未全面推广,其价格也相比于传统金属支架高昂,因此目前金属裸支架的使用仍处于主导地位。本研究通过早期易获取的临床指标和患者的基础资料建立良好的预测模型可以帮助临床

医师筛选出ISR的高危人群,从而做出早期干预。

ESRS量表是基于氯吡格雷和阿司匹林预防缺血性不良事件风险试验<sup>[10-11]</sup>所制定的,是临床上常用的预测非心房颤动导致的缺血性卒中复发风险的评价系统。有研究表明,患者1年内脑血管事件复发率随着ESRS分值的增加显著升高,其中6分以上的患者复发风险高达11%<sup>[11]</sup>。2016年发表的《中国缺血性脑卒中风险评估量表专家共识》将ESSEN卒中风险评分列入预测脑卒中患者复发风险的临床推荐量表<sup>[12]</sup>。本研究中,ESSEN卒中风险评分较高作为椎动脉支架植入术后ISR发生的危险因素,是由于该评分系统充分考虑了基础病史及血管相关危险因素,且ESSEN卒中风险评分项目中的糖尿病史、吸烟史及脑卒中病史在本研究两组患者比较中差异也具有统计学意义。本研究显示在术后3个月内复查血流动力学指标PSV偏小的患者更易于发生ISR,考虑由于在支架内狭窄发生初期或因术后残余狭窄过大,致使血管阻力增高,近心端的血流速度较前下降<sup>[13-14]</sup>,血管狭窄所引起的血流动力学的变化往往早于影像中明确观测到的血管狭窄改变,通过随访颈动脉超声中的PSV可以通过血流动力学的改变早期对ISR的发生做出预测。LDLC是临床上常用的对患者血脂水平量化的指标,多项研究提示,LDLC升高会通过促进氧化应激、细胞凋亡、介导血管壁炎症反应等多机制导致动脉粥样硬化性心血管病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发生<sup>[15]</sup>,且ASCVD的易感性是影响血浆LDLC水平的多个基因突变有关<sup>[16]</sup>。LDLC的异常升高在颈部血管动脉粥样硬化的进程中发挥了重要作用,增加了不稳定性斑块的形成风险,最终引起动脉狭窄的发生<sup>[17]</sup>。2019年发布的《中国脑血管病临床管理指南》建议将LDLC $<1.8$  mmol/L作为缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患



者降低胆固醇治疗的参考目标值<sup>[18]</sup>。HHcy 被广泛认为是脑血管疾病的危险因素,Hcy 通过损害血管内皮、促进氧化应激、介导神经毒性等机制直接导致血管狭窄<sup>[19-21]</sup>,同时通过对微小 RNA(microRNA, miRNA)的调控影响高脂血症、高血压等脑血管病高危因素的发生发展<sup>[22]</sup>。HHcy 的发生与遗传、营养状态、吸烟等因素密切相关,目前临床上最常用的诊断标准为血清 Hcy>15  $\mu\text{mol/L}$ ,汪洋等<sup>[23]</sup>的研究提示 HHcy 是颅内动脉支架植入术后缺血性脑卒中复发的独立危险因素。合并狭窄是指合并颈内动脉和/或对侧椎动脉中度以上狭窄,作为在本研究中 ISR 发生的独立危险因素,其导致 ISR 发生的直接机制仍不清楚,推测存在合并狭窄的患者脑血管病高危因素较多,且血管本身条件更差。此外,为了维持脑血流量,植入支架的椎动脉需要承担更多的血流从而代偿其余存在狭窄的血管,增大的血流负荷会冲击支架内壁并造成血管内皮的损伤。临床上在行椎动脉支架植入术时,对于支架直径的选择通常取决于术前椎动脉直径的大小,术后支架表面会被新生的血管内皮所覆盖,较小的支架直径会使得支架内的管腔进一步缩小,此外更易出现贴壁不良,会导致平滑肌细胞迁移与增殖、血小板黏附与聚集,最终促成 ISR 的发生<sup>[24-25]</sup>。

长期以来,国内外多数针对后循环缺血性疾病的介入治疗临床试验得出阴性结果,究其原因后循环缺血性疾病的非特异性症状多,且危害较大。2022 年发表的中国急性基底动脉闭塞血管内治疗临床试验(basilar artery occlusion Chinese endovascular trial,BAOCHE)在国际上为后循环大血管闭塞的血管内治疗提供了高级别循证医学证据<sup>[26]</sup>,从而促使临床上针对后循环血管内治疗更加积极的态度,但同时也会伴随着更多的 ISR 发生。目前针对椎动脉 ISR 少有适合的临床模型,以往的多数研究对于椎动脉 ISR 局限于单个或数个危险因素的分析,通过这种方式并不能对椎动脉 ISR 的发生做出良好的预测,且缺少直观的形式去预测 ISR 的发生,无法给予临床医师有效的指导。本研究中所得出的列线图预测模型,通过合并每个危险因素的加权贡献来预测个体发生 ISR 的危险程度,并转换为简便且可视化的线段,使预测模型更加直观。

本研究的局限性:①本研究为单中心、回顾性研究,结果可能出现偏倚,研究结果需要前瞻性、多样本的队列研究进一步证实。②本研究中患者手术相关信息来源于手术报告,并未对狭窄程度、狭窄长度及术后残余狭窄进行详细分析。③本研究

限于单中心的患者资料收集,病例来源受限,病例数较少。

综上所述,本研究通过多因素 Logistic 回归分析,明确 ESRS 分值高、合并 HHcy、合并狭窄、LDLC $\geq 1.8 \text{ mmol/L}$ 、术后椎动脉 PSV 及支架直径为椎动脉支架植入术后 ISR 发生的独立危险因素,并建立列线图预测模型,ROC 曲线证实模型对于 ISR 的发生具有良好的区分度,校准曲线证实模型具有较好的校准度,临床决策曲线证实模型具有良好的临床应用价值,外部验证证实了该模型对 ISR 的发生具有一定的预测效果。结合模型中早期易获取的临床指标及病史资料,可以帮助临床医师筛选 ISR 发生的高危人群,并针对相应的危险因素给予患者个体化干预,从而实现降低 ISR 发生的目的。

#### [参考文献]

- [1] LIN Y H, HUNG C S, TSENG W Y I, et al. Safety and feasibility of drug-eluting stent implantation at vertebral artery origin: the first case series in Asians[J]. J Formos Med Assoc, 2008, 107(3): 253-258.
- [2] LI J Z, HUA Y, NEEDLEMAN L, et al. Arterial occlusions increase the risk of in-stent restenosis after vertebral artery ostium-stenting[J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11(6): 574-578.
- [3] DERDEYN C P, FIORELLA D, LYNN M J, et al. Nonprocedural symptomatic infarction and in-stent restenosis after intracranial angioplasty and stenting in the SAMMPRIS trial (stenting and aggressive medical management for the prevention of recurrent stroke in intracranial stenosis)[J]. Stroke, 2017, 48(6): 1501-1506.
- [4] QIU Z H, LIU J, HUANG R Y, et al. Incidence, risk, and treatment of binary restenosis after vertebral artery stenting[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 96(2): 404-409.
- [5] CAI X L, CHEN X P, XIANG Y A, et al. Balloon-assisted angioplasty for the treatment of in-stent restenosis after vertebral artery ostium stenting: experiences from one single center[J]. Neurologist, 2022, 27(3): 106-110.
- [6] FERGUSON G G, ELIASZIW M, BARR H W, et al. The North American symptomatic carotid endarterectomy trial: surgical results in 1 415 patients[J]. Stroke, 1999, 30(9): 1751-1758.
- [7] NAYLOR R, RANTNER B, ANCETTI S, et al. Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2023 clinical practice guidelines on the management of atherosclerotic carotid and vertebral artery disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, 65(1): 7-111.
- [8] ALEXANDER M J, ZAUNER A, GUPTA R, et al. The WOVEN trial: wingspan one-year vascular events and neurologic outcomes[J]. J Neurointerv Surg, 2021, 13(4): 307-310.
- [9] STAYMAN A N, NOGUEIRA R G, GUPTA R. A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis[J]. Stroke, 2011, 42(8): 2212-2216.
- [10] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clo-

- pidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. *Lancet*, 1996, 348 (9038): 1329-1339.
- [11] WEIMAR C, DIENER H C, ALBERTS M J, et al. The ESSEN stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events; a validation within the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry[J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 350-354.
- [12] 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. 中国缺血性脑卒中风险评估量表使用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7): 519-525.
- Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Group, Chinese Society of Neurology. Expert consensus on the use of the Chinese ischemic stroke risk assessment scale[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(7): 519-525.
- [13] 李景植, 华扬, 刘然, 等. 椎动脉支架置入术后再狭窄的发生率及血流动力学评价[J]. *中华医学超声杂志*, 2019, 16(10): 756-761.
- LI J Z, HUA Y, LIU R, et al. Incidence of in-stent restenosis and hemodynamics after vertebral artery stenting[J]. *Chin J Med Ultrasound*, 2019, 16(10): 756-761.
- [14] 陈利, 雷波, 吴嘉川, 等. 单侧VA重度狭窄或闭塞部位与后循环缺血症状的相关性分析[J]. *医学临床研究*, 2023, 40(2): 191-194.
- CHEN L, LEI B, WU J C, et al. Correlation between severe stenosis or occlusion of unilateral VA and symptoms of posterior circulation ischemia[J]. *J Clin Res*, 2023, 40(2): 191-194.
- [15] SUN L L, CLARKE R, BENNETT D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 569-574.
- [16] XU X D, DONG Y X, MA N N, et al. MiR-337-3p lowers serum LDL-C level through targeting PCSK9 in hyperlipidemic mice[J]. *Metabolism*, 2021, 119: 154768.
- [17] 朱泽阳, 黄维, 王旭颖, 等. 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块不稳定性的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 65-70.
- ZHU Z Y, HUANG W, WANG X Y, et al. Correlation between triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio and carotid plaque instability in patients with ischemic stroke[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 65-70.
- [18] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)—缺血性脑血管病临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(7): 709-725.
- LIU L P, ZHOU H Y, DUAN W Y, et al. Chinese guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (selected edition): clinical management of ischemic cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Stroke*, 2019, 14(7): 709-725.
- [19] PODDAR R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke[J]. *Exp Neurol*, 2021, 336: 113541.
- [20] SHIRAN A, REMER E, ASMER I, et al. Association of vitamin B12 deficiency with homozygosity of the TT MTHFR C677T genotype, hyperhomocysteinemia, and endothelial cell dysfunction[J]. *Isr Med Assoc J*, 2015, 17(5): 288-292.
- [21] HU F, YU S C, LI J, et al. Association between hyperhomocysteinemia combined with metabolic syndrome and higher prevalence of stroke in Chinese adults who have elevated blood pressure[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934100.
- [22] 李艳, 于永丽, 董子豪, 等. 同型半胱氨酸调控 miRNA 在心血管疾病中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(8): 725-730.
- LI Y, YU Y L, DONG Z H, et al. Research progress on the role of homocysteine regulated miRNA in cardiovascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(8): 725-730.
- [23] 汪洋, 吴磊, 尹博文. 高同型半胱氨酸血症与颅内动脉狭窄支架置入术后再发症状性脑梗死的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(17): 15-17.
- WANG Y, WU L, YIN B W, et al. Relationship between hyperhomocysteinemia and recurrent symptomatic cerebral infarction after stent implantation for intracranial arterial stenosis[J]. *J Clin Med Pract*, 2018, 22(17): 15-17.
- [24] 周峰, 马黎, 傅国萍, 等. 椎动脉支架置入术的临床长期随访[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(5): 517-521.
- ZHOU F, MA L, FU G P, et al. Long-term clinical follow-up outcome of patients after vertebral artery stenting[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vess Dis*, 2018, 20(5): 517-521.
- [25] ZHENG D, MINGYUE Z, WEI S, et al. The incidence and risk factors of in-stent restenosis for vertebrobasilar artery stenting[J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e937-e941.
- [26] JOVIN T G, LI C H, WU L F, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1373-1384.
- (此文编辑 许雪梅)