

本文引用: 古丽尼尕尔·吾斯曼, 姜卫萍, 滕雅琴, 等. 基于 LASSO-机器学习结合 CT-FFR 构建冠状动脉支架内再狭窄的诺模图预测模型[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(11): 971-980. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.11.007.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-11-0971-10

· 临床研究 ·

基于 LASSO-机器学习结合 CT-FFR 构建冠状动脉支架内再狭窄的诺模图预测模型

古丽尼尕尔·吾斯曼^{1,2}, 姜卫萍², 滕雅琴², 于集虹², 王振祥², 姚亮²

1. 新疆人工智能影像辅助诊断重点实验室, 新疆喀什市 844000; 2. 巴音郭楞蒙古自治州人民医院影像中心, 新疆库尔勒市 841000

[摘要] **[目的]** 基于冠状动脉 CT-血流储备分数(CT-FFR)联合机器学习(ML)方法, 构建冠状动脉支架内再狭窄(ISR)的诺模图预测模型, 以评估 ISR 发生风险。**[方法]** 回顾性分析 2022 年 1 月—2025 年 1 月期间于本院行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后复查的患者。依据排除标准共纳入 210 例患者, 其中 ISR 患者 100 例, 非 ISR 患者 110 例。按 7:3 的比例随机将其分为训练集和测试集, 经单变量分析筛选潜在预测因子后, 通过 LASSO 回归获取非零系数特征变量, 再经随机森林(RF)、支持向量机(SVM)、极限梯度提升算法(XGB)三种 ML 算法对显著因素进行重要性排序, 取各算法前 10 的变量交集作为输入, 再经双向逐步多因素 Logistic 回归筛选后构建 ISR 风险评分, 并以诺模图可视化。**[结果]** 经 LASSO 回归筛选出 14 个预测因子, 分别为舒张压、C 反应蛋白、甘油三酯(TG)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、最小支架直径<3 mm、收缩压、 Δ CT-FFR、CT-FFR、白细胞介素 6(IL-6)、体质指数、糖化血红蛋白(HbA1c)、高血压史以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。进一步通过 3 种 ML 算法及 Logistic 回归逐步筛选, 最终确定 6 个 ISR 危险因素: 高 Δ CT-FFR、IL-6、NT-proBNP、TG 和 CT-FFR 值以及最小支架直径<3 mm; 训练集和测试集曲线下面积分别为 0.995(95% CI: 0.989~1.000)和 0.965(95% CI: 0.927~1.000), 决策曲线显示其分别在 0~1.00 及 0~0.92 范围内净收益高, 整合 6 个预测因子的诺模图准确度高, 临床实用性强。**[结论]** 基于 LASSO-ML 结合 CT-FFR 技术的 ISR 诺模图预测模型对 ISR 具有较高的准确性和临床实用性。

[关键词] LASSO 回归; 机器学习; CT-血流储备分数; 支架内再狭窄

[中图分类号] R5; R81

[文献标识码] A

Construction of a nomogram prediction model for coronary in-stent restenosis based on LASSO-machine learning combined with CT-FFR

GULINIGAER Wusiman^{1,2}, JIANG Weiping², TENG Yaqin², YU Jihong², WANG Zhenxiang², YAO Liang²

1. Xinjiang Key Laboratory of Artificial Intelligence Imaging Assisted Diagnosis, Kashgar, Xinjiang 844000, China; 2. Imaging Center, Bayingol Mongolian Autonomous Prefecture People's Hospital, Korla, Xinjiang 841000, China

[ABSTRACT] **Aim** Based on coronary CT-fractional flow reserve (CT-FFR) combined with machine learning methods, a nomogram prediction model for coronary in-stent restenosis (ISR) was developed to assess the risk of ISR.

Methods Retrospective analysis was performed on patients who underwent re-examination after PCI at our hospital from January 2022 to January 2025. According to the exclusion criteria, a total of 210 patients were enrolled, including 100 cases of ISR and 110 cases of non-ISR. The dataset was randomly divided into training and test sets at a 7:3 ratio. After univariate analysis to screen potential predictors, LASSO regression was applied to identify feature variables with non-zero coefficients. Subsequently, three machine learning (ML) algorithms including random forest (RF), support vector machine (SVM), and extreme gradient boosting (XGB) were used to rank the importance of the significant factors. The

[收稿日期] 2025-03-10

[修回日期] 2025-07-03

[基金项目] 新疆人工智能影像辅助诊断重点实验室开放课题资助项目(XJRGZN2024020)

[作者简介] 古丽尼尕尔·吾斯曼, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为心胸疾病诊断、人工智能临床研究, E-mail: 1700757751@qq.com。共同第一作者姜卫萍, 主任医师, 研究方向为心脏疾病诊断及研究, E-mail: 1723018728@qq.com。通信作者姚亮, 副主任医师, 研究方向为胸部疾病诊断, E-mail: 149818983@qq.com。

intersection of the top 10 variables from each algorithm was used as input for bidirectional stepwise multivariate Logistic regression. An ISR risk score was then constructed and visualized using a nomogram. **Results** A total of 14 predictive factors were identified through LASSO regression, including diastolic blood pressure, C-reactive protein, triglycerides (TG), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), minimum stent diameter < 3 mm, systolic blood pressure, Δ CT-FFR, CT-FFR, interleukin-6 (IL-6), body mass index, glycosylated hemoglobin (HbA1c), history of hypertension, and high density lipoprotein cholesterol (HDLc). Following stepwise screening using three ML algorithms and Logistic regression, six independent risk factors for ISR were identified: elevated Δ CT-FFR, IL-6, NT-proBNP, TG and CT-FFR values, and minimum stent diameter < 3 mm. The area under the curve for the training set and test set were 0.995 (95% CI: 0.989 ~ 1.000) and 0.965 (95% CI: 0.927 ~ 1.000), respectively. Decision curve analysis demonstrated high net benefit across threshold probabilities of 0 ~ 1.00 in the training set and 0 ~ 0.92 in the test set. The nomogram integrating these six predictors exhibited high accuracy and clinical utility. **Conclusion** The ISR nomogram prediction model based on LASSO-ML combined with CT-FFR technology has high accuracy and clinical utility for ISR.

[**KEY WORDS**] LASSO regression; machine learning; CT-fractional flow reserve; in-stent restenosis

冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)作为冠心病治疗的重要手段,虽显著改善患者的生活质量与预后,但其后再狭窄(in-stent restenosis, ISR)这一关键并发症仍制约着长期疗效^[1]。ISR的发生机制复杂,涉及炎症反应、内膜增生、血管重构等多种病理生理过程,并受患者个体差异、病变特征、手术操作等多种因素的共同影响^[2]。早期精准预测ISR风险对优化治疗决策、改善临床结局具有重要意义。

当前,ISR预测研究主要依赖于解剖学指标(如狭窄程度)或单一功能学参数[如传统的血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)]^[3]。然而,这类方法存在明显的局限性:解剖学评估难以揭示血流动力学的变化,而传统的FFR检测不仅需要进行侵入式操作,且仅限于评估局部病变。近年来,基于冠状动脉CT血管造影(computer tomographic angiography, CTA)的冠状动脉CT-FFR技术,通过无创方式计算FFR,实现了对狭窄生理意义的精准量化^[4-5]。此外,多项研究显示,CT-FFR在预测PCI术后心脏不良事件方面,具备无创、便捷且诊断效能高的优势,显著优于传统的解剖学评估方法^[6-7]。然而,当前研究大多聚焦于CT-FFR的单阈值判断,存在灵敏度和准确度不理想的问题。如何有效提升ISR预测效能,已成为亟待突破的技术瓶颈。

机器学习(machine learning, ML)算法在医学预测模型中的潜力已逐步显现,然而,传统ML模型常因特征冗余而引发过拟合或可解释性不足的问题^[8]。LASSO回归通过L1正则化实现特征筛选,不仅能提升模型的泛化性能,还能保留关键临床变量^[9]。诺模图作为一种可视化预测工具,能够将复杂的算法转化为临床友好的风险分层工具^[10]。尽

管LASSO-ML框架已在心血管疾病预测领域初步得到应用^[11],但目前尚无研究将其与CT-FFR技术相结合,以构建针对ISR的诺模图预测模型。

鉴于现有研究中功能学动态评估的缺失以及特征选择的主观性显著等问题,本研究创新性地构建了LASSO-ML与CT-FFR相结合的ISR预测模型,通过LASSO回归自动从多维度的临床及影像数据中筛选关键特征,进而构建出具有可解释性的机器学习模型,并将其进一步转化为诺模图。该模型将整合CT-FFR的功能学评估优势与多源数据的全局特征,打破传统预测工具的单维度限制,为ISR风险分层及个体化治疗策略的制定提供全新视角。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析自2022年1月至2025年1月在巴音郭楞蒙古自治州人民医院行PCI术后3~6个月内复查的364例冠心病患者。入选标准:①符合冠状动脉微血管疾病的规范化诊治^[12];②年龄 ≥ 18 岁;③医疗记录和随访记录完整(至少包括基线特征、手术过程和术后管理)。排除标准:①存在非动脉粥样硬化性动脉狭窄、自身免疫性疾病;②在6个月的随访期内患有严重心、肺、肾疾病或恶性肿瘤等严重疾病,且可能导致死亡;③妊娠或哺乳期女性;④对碘造影剂过敏;⑤具有分叉病变及慢性完全闭塞病变等复杂病变者。根据排除标准共纳入210例患者,其中ISR患者100例,非ISR患者110例。按7:3的比例,随机将其分为训练集和测试集。研究方案已通过本院伦理委员会的审批,伦理批号:BZRMYY(2024)42号。

1.2 CT-FFR 数据采集与处理

采用第三代双源 CT 扫描仪 (SOMATOM Force CT) 进行冠状动脉 CTA 检查,扫描前控制心率 ≤ 65 次/分,屏气训练确保呼吸伪影最小化。参数设置:管电位 110 kV,管电流 288 mA,准直为 $2.0\text{ mm} \times 192.0\text{ mm} \times 0.6\text{ mm}$,螺距为 3.2,切片厚度 0.5 mm ;使用西门子高级模拟迭代重建 (advanced modeled iterative reconstruction, ADMIRE) 技术,其中 ADMIRE 固定为 3 级;碘海醇 (每毫升 350 mg 碘) 经双筒高压注射器以 4.5 mL/s 速率注射,总量 45 mL,后续 40 mL 生理盐水冲刷。采用团注追踪技术,触发阈值为主动脉根部 100 HU,延迟 5 s 启动扫描。扫描范围从主动脉根部至颅骨上方 3 cm,造影剂注射前后均进行扫描。

原始数据在 Syngo. via VB40 工作站 (Siemens Healthineers) 进行三维重建,包括轴位、冠状位及矢状位图像,并应用深瑞心脑血管辅助诊断系统计算 CT-FFR 值。由两名经验丰富的心脏影像医师 (具有 6 年以上冠状动脉 CTA 诊断经验) 独立进行数据分析,测量跨病变的 CT-FFR 差值 ($\Delta\text{CT-FFR} = \text{近端 CT-FFR} - \text{远端 CT-FFR}$),结果不一致时由第三位主任医师仲裁。

1.3 观察指标

通过审查病历,收集患者以下临床数据:①人口统计学特征:年龄、性别和体质指数 (body mass index, BMI)、心率、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等。②心血管危险因素:吸烟史^[13] (目前或既往每日吸烟 ≥ 1 支,持续 ≥ 6 个月)、中风^[14] (经头颅 CT/MRI 证实的缺血性或出血性脑卒中病史)、高血压^[15] (收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$,或正在服用降压药物)、糖尿病^[16] [空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) $\geq 7.0\text{ mmol/L}$,餐后 2 h 血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$,或有糖尿病病史且正在接受降糖治疗]、冠状动脉疾病^[17] (coronary artery disease, CAD) 家族史 [一级亲属 (父亲或兄弟 ≤ 55 岁、母亲或姐妹 ≤ 65 岁) 经冠状动脉造影证实血管狭窄 $\geq 50\%$] 和急性冠脉综合征^[18] (acute coronary syndrome, ACS) 等。③生物化学指标:炎症及免疫指标包括 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEU)、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-

proBNP);肝功能指标包括丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TB)、非结合胆红素 (unconjugated bilirubin, UCB) 和结合胆红素 (conjugated bilirubin, CB);血糖及代谢指标包括 FBG、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c);血脂指标包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)]、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC);肾功能指标包括血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和尿酸 (uric acid, UA)。④治疗药物:他汀类药物、 β 受体拮抗剂、钙通道阻滞剂和阿司匹林。⑤心功能指数:左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心房直径 (left atrial diameter, LAD)、左心室收缩末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD) 及左心室舒张末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVESD)。⑥术前狭窄部位:左前降支 (left anterior descending branch, LAD)、左回旋支 (left circumflex, LCX)、右冠状动脉 (right coronary artery, RCA)。⑦支架:支架长度、最小支架直径 $< 3\text{ mm}$ 人数。⑧功能学评估参数:跨病变的 CT-FFR 差值 ($\Delta\text{CT-FFR}$)、CT-FFR。

1.4 模型构建

采用单变量分析来识别观察指标中潜在的预测因子,并通过 LASSO 回归筛选出具有非零系数的特征变量。将经过 LASSO 回归筛选出的显著因素,采用生物信息学领域广泛认可的三种机器学习算法:随机森林 (random forest, RF)、支持向量机 (support vector machine, SVM) 以及极限梯度提升算法 (extreme gradient boosting, XGB),对所筛选的变量进行重要性排序。并选取各排名前 10 的变量,取其交集作为输入,采用双向逐步多因素 Logistic 回归进行进一步筛选,从而构建 ISR 风险评分,最终通过诺模图模型实现可视化。

1.5 统计学分析

所有统计分析均使用 SPSS 24.0 和 R4.4.2 (ggplot2, rmda) 软件进行。对于连续变量,采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数和四分位数表示,并分别采用 Student *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验来比较组间差异性。对于

分类变量,运用卡方检验或 Fisher 精确检验来进行分析,结果以频率表示。通过 ROC 曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)来评估诺模图的性能。使用 Hosmer-Lemeshow 检验和校准曲线评估风险评分的预测准确性。使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估风险评分的临床应用价值。采用包含 1 000 个 bootstrap 重样本的 bootstrap 方法来校正高估现象。对连续变量进行 Z-score 标准化,消除量纲差异对模型的影响,标准化公式为 $z=(x-\mu)/\sigma$,其中 μ 为训练集变量均值, σ 为训练集变量标准差。 $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

在临床特征中,与非 ISR 相比,ISR 组男性比例降低,心率加快,BMI 增加,SBP、DBP 以及糖尿病

史、高血压史、CAD 家族史患者比例升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。在生物化学指标方面,与非 ISR 相比,ISR 组 FBG、HbA1c、TG、Lp(a)、LDLC、CRP、IL-6、NT-proBNP 升高,HDLC、CB 降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。年龄、吸烟史、中风、ACS 类型、WBC、NEU、ALT、AST、TB、UCB、TC、ApoA1、ApoB、肾功能以及药物使用在两组间差异无显著性($P>0.05$;表 1)。

2.2 冠状动脉病变情况

与非 ISR 组相比,ISR 组支架长度显著增加,最小支架直径 <3 mm 患者比例升高,CT-FFR 显著降低,而 Δ CT-FFR 显著升高($P<0.001$)。术前狭窄部位、超声心动参数在两组间的差异无显著性($P>0.05$;表 2)。图 1 显示了 ISR 患者 CT-FFR 测量结果,图 1A-C 冠状动脉体积渲染技术图像显示支架远端 CT-FFR 为 0.65,LAD 支架置入术后支架管腔通畅;图 1D-F 冠状动脉体积渲染技术图像显示支架远端 CT-FFR 值为 0.89,RCA 支架置入术后支架管腔通畅。

表 1. 患者的一般资料
Table 1. General information of the patients

项目	所有队列($n=210$)	非 ISR($n=110$)	ISR($n=100$)	统计值	P
年龄/岁	62.40 $\pm$ 8.59	61.93 $\pm$ 8.33	62.92 $\pm$ 8.87	-0.84	0.404
BMI/(kg/m ²)	26.08 $\pm$ 2.59	25.39 $\pm$ 2.48	26.85 $\pm$ 2.51	-4.24	<0.001
SBP/mmHg	122.81 $\pm$ 16.56	116.99 $\pm$ 14.48	129.22 $\pm$ 16.41	-5.74	<0.001
DBP/mmHg	79.79 $\pm$ 9.79	76.09 $\pm$ 8.36	83.86 $\pm$ 9.67	-6.24	<0.001
心率/(次/分)	81.65 $\pm$ 11.02	80.08 $\pm$ 11.38	83.38 $\pm$ 10.40	-2.18	0.030
男性/[例(%)]	161(76.67)	91(82.73)	70(70.00)	4.74	0.029
吸烟史/[例(%)]	106(50.48)	57(51.82)	49(49.00)	0.17	0.683
中风/[例(%)]	16(7.62)	9(8.18)	7(7.00)	0.10	0.747
糖尿病史/[例(%)]	58(27.62)	21(19.09)	37(37.00)	8.40	0.004
高血压史/[例(%)]	58(27.62)	21(19.09)	37(37.00)	8.40	0.004
CAD 家族史/[例(%)]	60(28.57)	25(22.73)	35(35.00)	3.87	0.049
ACS 类型/[例(%)]				0.03	0.863
急性心肌梗死	66(31.58)	35(32.11)	31(31.00)		
不稳定型心绞痛	143(68.42)	74(67.89)	69(69.00)		
CRP/(mg/L)	15.58(10.73,18.70)	14.05(9.75,15.62)	18.12(15.66,21.82)	-7.26	<0.001
IL-6/(pg/L)	6.00(5.00,8.50)	5.10(4.50,5.60)	8.60(7.70,9.53)	-12.39	<0.001
WBC/($\times 10^9$ L ⁻¹)	6.50(5.50,7.40)	6.50(5.43,7.38)	6.50(5.68,7.40)	-0.58	0.560
NEU/($\times 10^9$ L ⁻¹)	3.60(2.90,4.40)	3.55(2.90,4.20)	3.70(2.98,4.43)	-0.98	0.325
NT-proBNP/(ng/L)	5.73(3.50,7.65)	5.29(3.15,7.12)	6.05(4.19,7.99)	-2.27	0.023
ALT/(U/L)	35.70(28.70,43.27)	36.05(28.70,43.45)	35.50(28.82,43.05)	-0.05	0.962
AST/(U/L)	30.80(25.52,35.77)	31.05(25.30,36.00)	30.65(25.88,35.65)	0.00	1.000
TB/(μ mol/L)	11.60(10.10,13.17)	11.20(9.80,13.30)	11.75(10.97,13.00)	-1.26	0.208

续表					
项目	所有队列(<i>n</i> =210)	非 ISR(<i>n</i> =110)	ISR(<i>n</i> =100)	统计值	<i>P</i>
UCB/(μmol/L)	5.85(4.70,7.68)	5.90(4.43,9.30)	5.80(4.80,7.40)	-0.34	0.737
CB/(μmol/L)	4.90(4.23,5.50)	5.10(4.80,5.60)	4.30(4.07,4.93)	-6.18	<0.001
FBG/(g/L)	7.00(5.73,8.17)	6.70(5.43,7.90)	7.25(6.10,8.20)	-2.09	0.037
HbA1c/%	6.00(4.90,7.10)	5.70(4.80,6.80)	6.25(5.18,7.30)	-2.45	0.014
TC/(mmol/L)	4.23(3.48,5.00)	4.10(3.40,4.80)	4.37(3.61,5.15)	-1.81	0.070
TG/(mmol/L)	1.86(1.49,2.11)	1.66(1.45,2.11)	1.94(1.75,2.11)	-2.53	0.011
Lp(a)/(nmol/L)	242.14(208.27,314.80)	232.69(184.40,266.70)	303.44(215.13,396.24)	-4.97	<0.001
ApoA1/(g/L)	1.30(1.03,1.57)	1.33(1.04,1.60)	1.27(1.02,1.53)	-0.84	0.400
ApoB/(g/L)	0.85(0.68,1.02)	0.86(0.70,1.02)	0.84(0.68,1.02)	-0.39	0.693
HDLc/(mmol/L)	1.23(1.03,1.35)	1.26(1.17,1.39)	1.10(0.80,1.28)	-5.17	<0.001
LDLC/(mmol/L)	3.13(2.54,3.77)	2.88(2.43,3.46)	3.38(2.91,3.99)	-3.89	<0.001
SCr/(μmol/L)	76.00(68.00,87.00)	75.50(70.25,84.00)	78.00(63.00,92.25)	-0.66	0.509
BUN/(mmol/L)	4.80(4.10,5.80)	4.75(4.10,5.70)	4.90(4.10,5.82)	-0.71	0.481
UA/(μmol/L)	321.50(259.25,355.75)	308.00(272.25,346.75)	326.00(250.50,368.00)	-0.34	0.733
治疗药物/[例(%)]					
他汀类药物	201(95.71)	105(95.45)	96(96.00)	0.00	1.000
β受体拮抗剂	51(24.29)	29(26.36)	22(22.00)	0.54	0.461
钙通道阻滞剂	77(36.67)	40(36.36)	37(37.00)	0.01	0.924
阿司匹林	194(92.38)	103(93.64)	91(91.00)	0.52	0.472

表 2. 患者冠状动脉病变情况
Table 2. The coronary artery lesion status of the patients

项目	所有队列(<i>n</i> =210)	非 ISR(<i>n</i> =110)	ISR(<i>n</i> =100)	统计值	<i>P</i>
术前狭窄部位/[例(%)]				2.42	0.299
LAD	123(58.57)	59(53.64)	64(64.00)		
LCX	38(18.10)	23(20.91)	15(15.00)		
RCA	49(23.33)	28(25.45)	21(21.00)		
支架长度/mm	28.16±6.48	26.37±6.13	30.13±6.31	-4.37	<0.001
最小支架直径<3 mm/[例(%)]	91(43.33)	34(30.91)	57(57.00)	14.52	<0.001
超声心动参数					
LVEF/%	59.69±7.44	60.10±7.39	59.25±7.52	0.83	0.410
LAD/mm	37.94±4.09	37.80±3.77	38.10±4.42	-0.53	0.595
LVESD/mm	29.80±2.62	29.54±2.78	30.07±2.42	-1.47	0.142
LVESD/mm	45.98±4.91	45.67±5.20	46.32±4.57	-0.95	0.342
功能学评估参数					
CT-FFR	0.79±0.05	0.83±0.03	0.76±0.04	14.03	<0.001
ΔCT-FFR	0.13±0.05	0.09±0.04	0.16±0.03	-13.98	<0.001

2.3 LASSO 回归分析

为优化预测因子的选择,所有在上述基线特征上表现出统计学显著差异的变量均被纳入 LASSO 回归分析。共计 22 个具有统计学意义的变量纳入 LASSO 回归分析,从中筛选出 14 个预测因子的非

零系数特征,其对应的最大 λ 值位于平均误差的一个标准差范围内。预测因子分别为 DBP、CRP、TG、NT-proBNP、LDLC、最小支架直径<3 mm、SBP、ΔCT-FFR、CT-FFR、IL-6、BMI、HbA1c、高血压史以及 HDLC(图 2)。

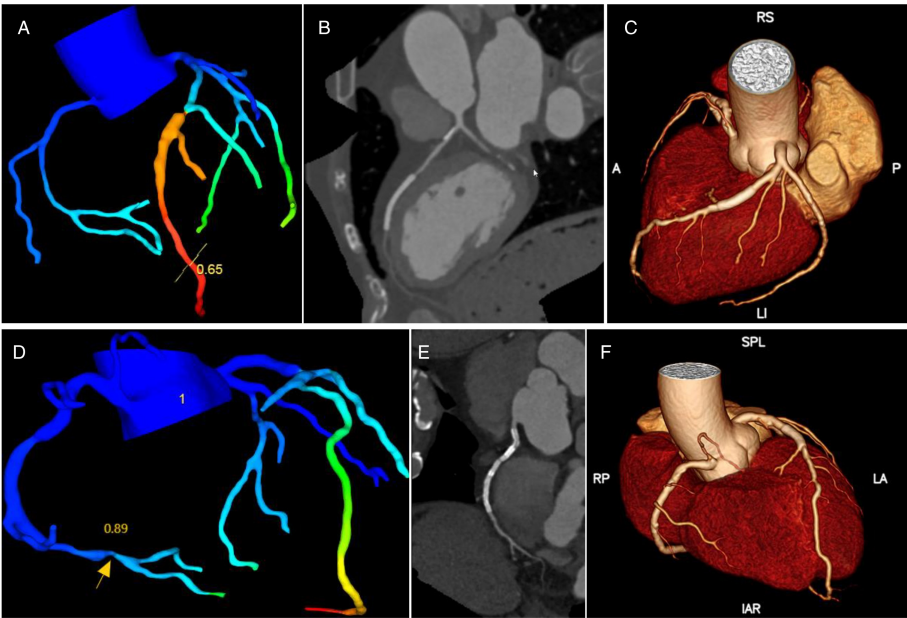


图 1. ISR 患者 CTA 图像采集

A-C:患者 1,男,54 岁,冠状动脉体积渲染技术图像显示支架远端 CT-FFR 为 0.65,接受对比增强冠状动脉 CTA 弯曲平面成像,显示 LAD 支架置入术后 ISR 情况。D-F:患者 2,女,60 岁,冠状动脉体积渲染技术图像显示支架远端 CT-FFR 值为 0.89,接受对比增强冠状动脉 CTA 弯曲平面成像检查,显示 RCA 支架置入术后 ISR 情况。

Figure 1. CTA image acquisition of ISR patients

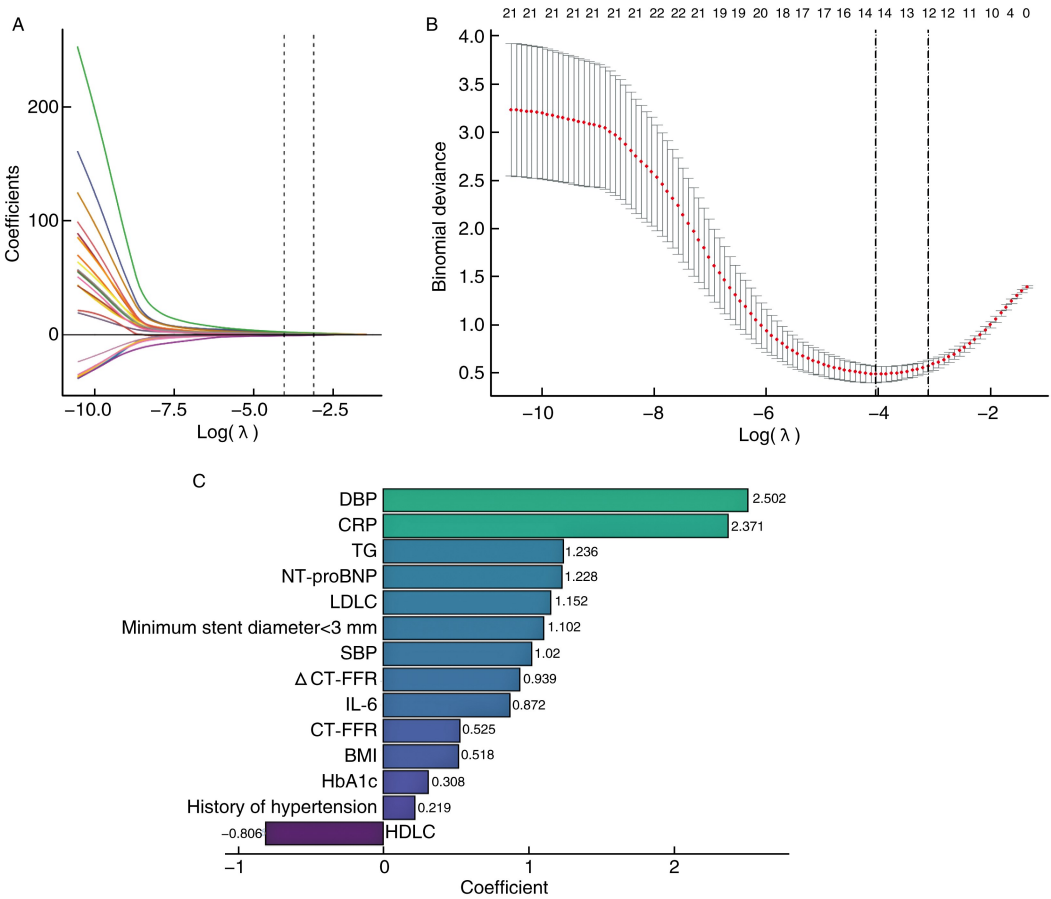


图 2. 通过 LASSO 回归筛选最佳预测因子

A 为 LASSO 回归路径图,B 为通过 10 倍交叉验证方法筛选的最佳预测因子图,C 为模型选择的 14 个特征及其权重图。

Figure 2. Screening of best-fit factors by LASSO regression

2.4 预测变量的筛选

相关性热图分析显示,LASSO 回归分析筛选得到的 14 个临床特征与冠状动脉病变参数中的大多数变量均蕴含独特的信息,彼此之间并未出现显著的信息重叠或冗余;采用三种 ML 算法对所筛选的变量进行重要性排序,取排名前 10 的变量;利用维恩图对排名前的 10 变量取交集得到 7 个模型预测因子,分别为 Δ CT-FFR、IL-6、NT-proBNP、TG、LDLC、CT-FFR 及最小支架直径<3 mm(图 3)。将

筛选得到的 7 个预测因子进行多因素 Logistic 回归,NT-proBNP($OR = 6.072, 95\% CI: 2.459 \sim 30.620$)、TG($OR = 18.611, 95\% CI: 5.671 \sim 44.024$)、CT-FFR($OR = 6.398, 95\% CI: 1.485 \sim 10.630$)、最小支架直径<3 mm($OR = 19.356, 95\% CI: 8.706 \sim 46.140$)、 Δ CT-FFR($OR = 1.994, 95\% CI: 1.326 \sim 2.469$)及 IL-6($OR = 2.665, 95\% CI: 1.297 \sim 8.150$)共 6 个预测因子具有统计学意义($P < 0.05$;表 3)。

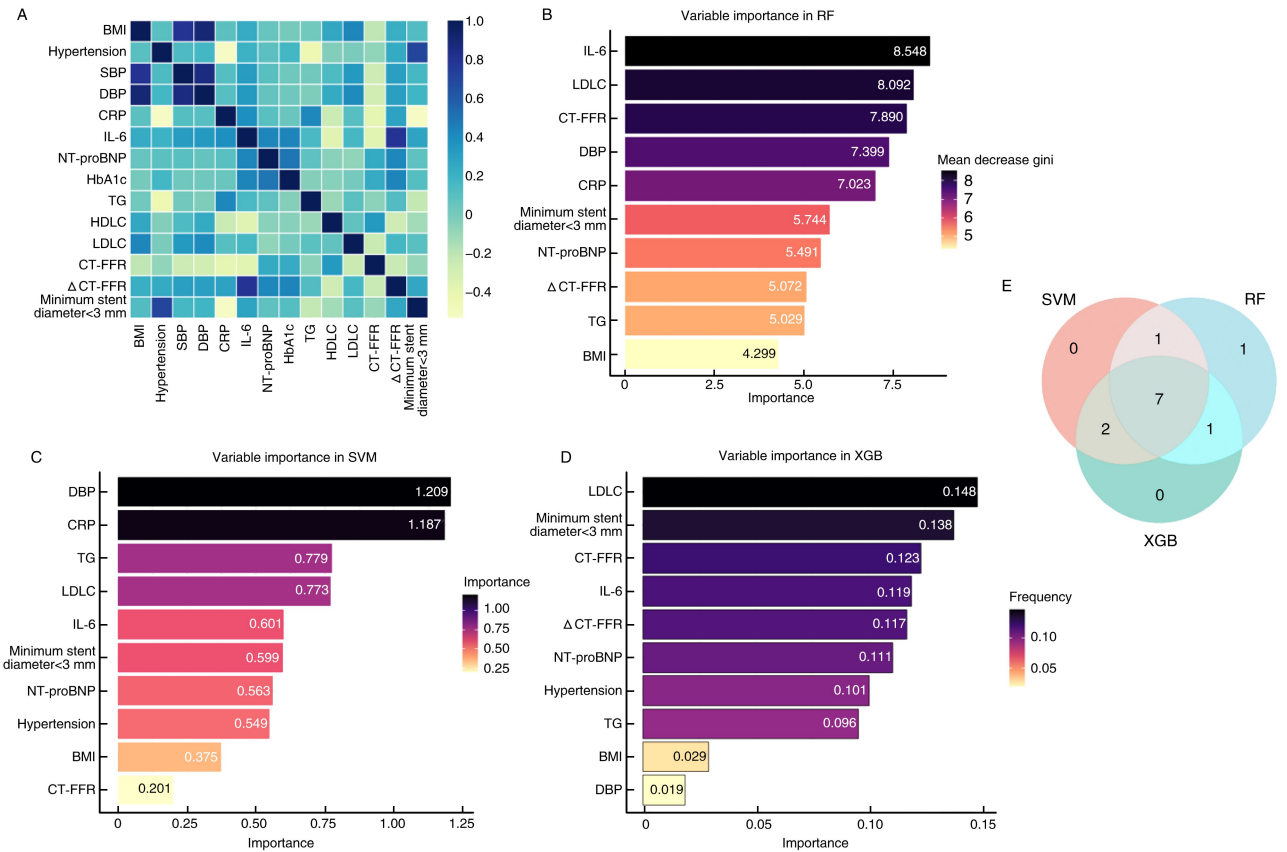


图 3. 预测模型变量的筛选

A 为临床特征与冠状动脉病变参数之间的相关性热图,B-D 分别为 RF、SVM 及 XGB 对所筛选的变量进行重要性排序,E 为维恩图。

Figure 3. Variable screening of predictive model

表 3. 多因素 Logistic 回归
Table 3. Multifactor Logistic regression

变量	β	SE	OR(95% CI)	P
常数	-18.548	27.083	—	0.004
NT-proBNP	1.804	0.612	6.072(2.459 ~ 30.620)	0.003
TG	5.226	2.149	18.611(5.671 ~ 44.024)	0.015
CT-FFR	4.815	2.469	6.398(1.485 ~ 10.630)	0.015
最小支架直径<3 mm	5.266	2.067	19.356(8.706 ~ 46.140)	0.011
Δ CT-FFR	3.488	1.258	1.994(1.326 ~ 2.469)	0.030
IL-6	0.98	0.436	2.665(1.297 ~ 8.150)	0.025

2.5 诺模图的构建与验证

为验证模型在临床应用中的实际价值,构建了一个整合6个预测因子的诺模图,通过使用刻度线段来表示各变量的取值,并计算总得分,从而预测ISR的发生概率。ROC分析表明,该模型在预测PCI术后ISR发生的准确性极高,其AUC值分别为0.995(95% CI: 0.989 ~ 1.000)和0.965(95% CI:

0.927 ~ 1.000)。经Hosmer-Lemeshow检验验证,模型在训练集和测试集中的拟合度均表现良好($P > 0.05$)。校准曲线紧贴45°线,进一步验证了模型的准确性。决策曲线分析表明,其分别在概率范围为0 ~ 1.00及0 ~ 0.92内,该模型对指导ISR风险评估及制定治疗策略具有显著的临床价值(图4)。综上所述,该模型准确度高,临床实用性强。

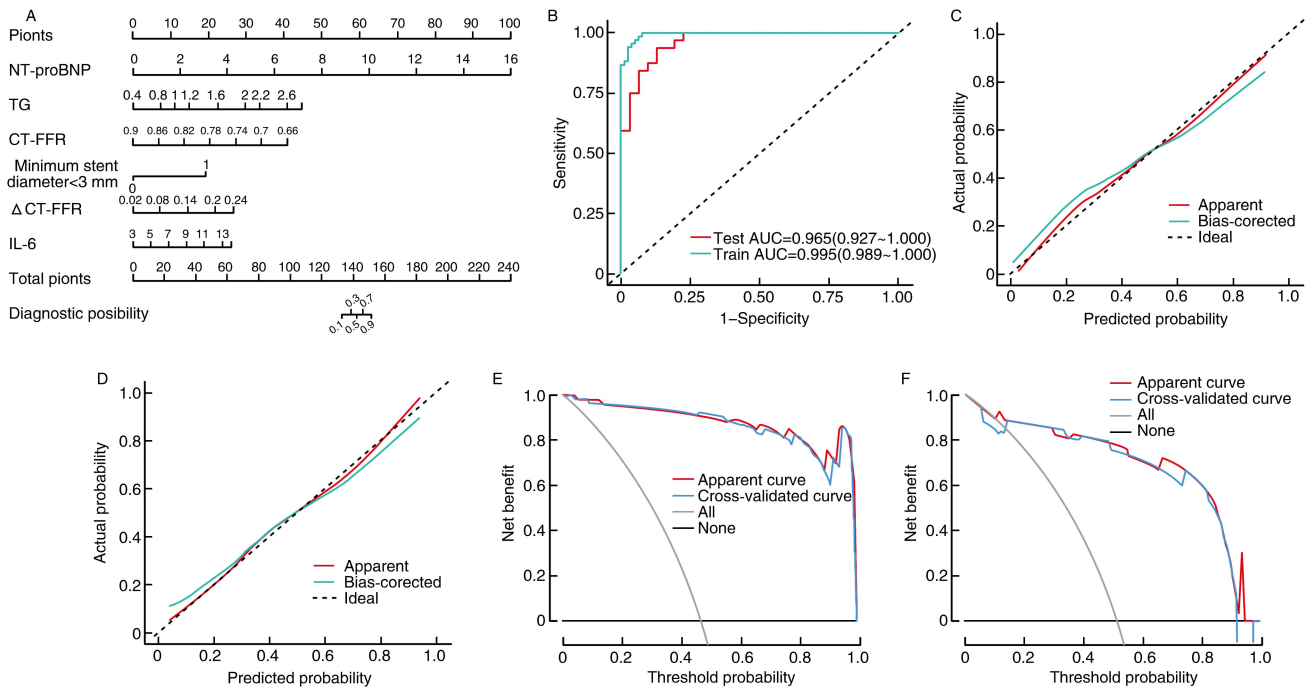


图4. 预测模型的构建与评价

A 为训练集的列线图, B 为训练集与测试集的 ROC 曲线, C 为训练集的校准曲线, D 为测试集的校准曲线, E 为训练集的 DCA 曲线, F 为测试集的 DCA 曲线。

Figure 4. Construction and evaluation of predictive models

3 讨论

ISR 是 PCI 术后常见的并发症,对患者的长期预后具有显著影响。因此,精确预测 ISR 的发生对于优化治疗策略、降低重复介入治疗的需求以及改善患者预后至关重要。近年来,CT-FFR 作为一种无创的血流动力学评估工具,结合 ML 技术,为 ISR 的预测提供了新的途径^[19]。

利用单变量分析对观察指标进行初步筛选,确定与 ISR 风险密切相关的关键预测因子。针对高维数据中的多重共线性问题,采用 LASSO 回归方法,筛选出非零系数特征变量,既简化模型,又增强模型解释性与泛化能力^[20]。在本研究中,通过 LASSO 回归方法从众多候选因子中初步筛选出 14 个与 ISR 显著相关的预测因子,这些因子涵盖患者的全

身代谢状态(如 DBP、SBP、TG、LDLC、HDLc、BMI、HbA1c)、炎症状态(如 CRP、IL-6)、血流动力学特征(如 NT-proBNP、 Δ CT-FFR、CT-FFR)以及冠状动脉支架的物理特性(如最小支架直径 < 3 mm)。这一广泛的因子筛选过程确保研究的全面性和深入性,与既往研究相一致^[21-22]。随后,运用 RF、SVM 及 XGB 三种机器学习算法对变量重要性进行评估,并取其交集结果。通过二元 Logistic 回归进一步精简和优化,以增强变量的逻辑一致性,最终筛选确定了 6 个关键预测因子。

CT-FFR 作为一种先进的评估工具,通过精确量化冠状动脉狭窄的血流动力学效应,能有效鉴别具有临床意义的狭窄病变。当其数值较低时,通常预示冠状动脉血流储备显著下降,提示与 ISR 存在密切关联^[23]。 Δ CT-FFR 作为关键的血流动力学定

量参数,能够精准地量化病变对冠状动脉血流动力学的影响。其数值升高表明冠状动脉狭窄对血流的阻碍作用更为显著,这种明显的血流动力学障碍可能成为内膜增生和 ISR 发生的促进因素^[24]。炎症反应在 ISR 的发病机制中至关重要。IL-6 的血清水平升高与 ISR 的局部及全身炎症反应密切相关,其可能通过激活炎症信号通路,进一步促进血管平滑肌细胞的异常增殖与迁移,加速冠状动脉内膜的增生过程,从而增加 ISR 的发生风险^[25]。此外,NT-proBNP 水平的上升可能反映冠状动脉血流动力学异常所引发的心肌缺血状态,其不仅影响冠状动脉内膜的正常修复与再生过程,还可能进一步加剧 ISR 的发生与发展^[26]。在代谢方面,TG 水平升高同样与 ISR 的发生显著相关。高 TG 水平可能通过促进动脉粥样硬化的进展、增强血小板的聚集活性以及加剧炎症反应等多种机制共同影响冠状动脉内膜的稳定性,为 ISR 的发生创造条件^[27]。LDLC 虽未纳入多因素回归,但其临床意义不容忽视。其作为血脂代谢关键指标,是动脉粥样硬化进程核心驱动因素,通过促进脂质沉积、炎症细胞浸润及血管平滑肌细胞增殖,在 ISR 病理机制中发挥着关键作用^[28]。其未保留的原因可能在于,本研究的多维模型中,TG 等代谢指标与 LDLC 存在共线性,且 TG 更能全面反映脂质代谢紊乱对 ISR 的影响,导致调整后 LDLC 的独立预测价值未达到显著水平。

本研究通过整合功能学评估指标、炎症代谢指标、支架物理参数及心肌损伤标志物,构建了涵盖“血流动力学异常-炎症代谢失衡-心肌缺血损伤-器械物理特性”的四维预测模型。基于上述多维参数构建的预测模型在训练集和测试集中分别展现出极高的区分效能,AUC 分别达到 0.995 (95% CI: 0.989 ~ 1.000) 和 0.965 (95% CI: 0.927 ~ 1.000),显著优于传统解剖学模型^[29]、单一功能学模型^[30]及单纯临床模型^[31]。通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 ($P > 0.05$) 校准曲线分析(斜率趋近 1)及决策曲线评估的严格验证,该模型不仅具有更优的拟合度和诊断价值,更突破传统单维度评估的局限性,为 ISR 的风险分层提供了精准评估工具,同时为制定个体化治疗策略提供了科学依据,展现出重要的临床转化应用潜力。

综上所述,本研究创新性地构建了基于 LASSO-ML 与 CT-FFR 相结合的冠状动脉 ISR 诺模图预测模型,该模型展现出较高的准确性和临床实用性。本研究具备以下显著优势:通过多步骤筛选机制,确保变量选择的科学性与合理性;融合多种 ML 算

法,有效提升预测的精度和鲁棒性;借助诺模图的可视化手段,显著增强临床操作的实际应用性和便捷性。上述优势奠定了其在 ISR 风险预测中的显著价值。然而,本研究仍存在一些局限性,包括单中心回顾性设计、样本量有限以及缺乏长期随访等。未来需通过开展多中心研究、扩大样本量并延长随访时间,进一步验证该模型在复杂病变中的适用性。

[参考文献]

- [1] 邵琪琪,周泽鑫,朱兵,等. 脂蛋白(a)联合全身炎症反应指数对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的预测价值[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, [2025-05-26]. <https://link.cnki.net/urlid/43.1262.r.20250414.1014.020>. SHAO Q Q, ZHOU Z X, ZHU B, et al. The predictive value of lipoprotein (a) combined with systemic inflammatory response index for in-stent restenosis in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention [J/OL]. Chin J Arterioscler, [2025-05-26]. <https://link.cnki.net/urlid/43.1262.r.20250414.1014.020>.
- [2] 郝伟,赵晨,胡思宁,等. 冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄的最新研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(1): 63-68. HAO W, ZHAO C, HU S N, et al. Advances in coronary drug-eluting stent restenosis[J]. Chin J Interv Cardiol, 2023, 31(1): 63-68.
- [3] 黄麒,崔燕,傅英杰. 血流储备分数联合血清 ESM-1 水平对急性心肌梗死患者 PCI 术后心血管事件和支架内再狭窄的预测价值[J]. 河北医学, 2021, 27(1): 61-66. HUANG Q, CUI Y, FU Y J. Predictive value of fractional flow reserve combined with serum ESM-1 level for cardiovascular events and In-Stent restenosis in patients with AMI after PCI [J]. Hebei Med, 2021, 27(1): 61-66.
- [4] GUO B, JIANG M, GUO X, et al. Diagnostic and prognostic performance of artificial intelligence-based fully-automated on-site CT-FFR in patients with CAD [J]. Sci Bull (Beijing), 2024, 69(10): 1472-1485.
- [5] WU J, YANG D, ZHANG Y, et al. Non-invasive imaging innovation: FFR-CT combined with plaque characterization, safeguarding your cardiac health[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2025, 19(1): 152-158.
- [6] GUO B, XING W, HU C, et al. Clinical effectiveness of automated coronary CT-derived fractional flow reserve: a Chinese randomized controlled trial[J]. Radiology, 2024, 313(1): e233354.
- [7] 魏凯,王玺,何柏,等. 基于 CCTA 的 Δ CT-FFR 对重度钙化冠状动脉功能学评估的临床价值分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 144-151. WEI K, WANG X, HE B, et al. CCTA based clinical value analysis of Δ CT-FFR in evaluating coronary artery function in patients with severe calcification[J]. Med J Chin PLA, 2024, 49(2): 144-151.
- [8] SCHLICK T, WEI G W. Machine learning tools advance biophysics [J]. Biophys J, 2024, 123(17): E1-E3.
- [9] LIU Z, JIAN H, PENG Z, et al. Association between dietary inflammatory index and osteoporosis in the US population: evidence from NHANES 2003-2010 [J]. Front Nutr, 2025, 12: 1508127.
- [10] HU C. Nomogram: a better method for evaluating MVD risk [J].

- Int J Cardiol, 2024, 411: 132283.
- [11] 刘忠典, 许琪, 陈伊静, 等. 心血管疾病中高风险人群颈动脉粥样硬化的识别: 基于机器学习的预测模型及验证[J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3763-3771.
LIU Z D, XU Q, CHEN Y J, et al. Identification of carotid atherosclerosis in medium-high risk population of cardiovascular disease: prediction model and validation based on machine learning[J]. Chin J Gen Pract, 2024, 27(30): 3763-3771.
- [12] 中华医学会心血管病学分会. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗中国专家共识(2023版)[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(5): 460-492.
Cardiovascular Disease Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary microvascular diseases (2023 Edition)[J]. Chin J Cardiol, 2024, 52(5): 460-492.
- [13] RAMOTOWSKI B, FORYS W J, DZIDA M, et al. Smoking cessation after coronary angiography and percutaneous coronary intervention[J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(12): 16328.
- [14] JADHAV A P, DESAI S M, JOVIN T G. Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: current guidelines and beyond[J]. Neurology, 2021, 97(20 Suppl 2): S126-S136.
- [15] MCEVOY J W, MCCARTHY C P, BRUNO R M, et al. 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension[J]. Eur Heart J, 2024, 45(38): 3912-4018.
- [16] COSENTINO F, GRANT P J, ABOYANS V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. Eur Heart J, 2020, 41(2): 255-323.
- [17] VRINTS C, ANDREOTTI F, KOSKINAS K C, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3415-3537.
- [18] GONZALEZ-DEL-HOYO M, MAS-LLADO C, BLAYA-PENA L, et al. Type of evidence supporting ACC/AHA and ESC clinical practice guidelines for acute coronary syndrome[J]. Clin Res Cardiol, 2024, 113(4): 546-560.
- [19] SOSCHYNSKI M, STORELLI R, BIRKEMEYER C, et al. CT myocardial perfusion and CT-FFR versus invasive FFR for hemodynamic relevance of coronary artery disease[J]. Radiology, 2024, 312(2): e233234.
- [20] WANG Y, ZOU B, XU J, et al. ALR-HT: a fast and efficient lasso regression without hyperparameter tuning[J]. Neural Netw, 2025, 181: 106885.
- [21] 周桑, 秦永文, 胡桃红, 等. 冠心病患者PCI术后5年再入院ISR发生危险因素分析[J]. 心脏杂志, 2024, 36(4): 407-411, 416.
ZHOU S, QIN Y W, HU T H, et al. Risk factors analysis of ISR in patients with coronary heart disease who were readmitted 5 years after PCI[J]. Chin Heart J, 2024, 36(4): 407-411, 416.
- [22] 曾润生, 梁玉鹏, 蔡承哲, 等. 外周血TLR4/CysC联合检测对冠心病患者PCI术后1年内ISR发生的预测价值[J]. 吉林医学, 2023, 44(11): 3063-3067.
ZENG R S, LIANG Y J, CAI C Z, et al. Predictive value of combined detection of peripheral blood TLR4 and CysC for ISR occurrence within 1 year after PCI in patients with coronary heart disease[J]. Jilin Med J, 2023, 44(11): 3063-3067.
- [23] DONG B, ZHANG H, DUAN Y, et al. Development of a machine learning-based model to predict prognosis of alpha-fetoprotein-positive hepatocellular carcinoma[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 455.
- [24] 中华医学会放射学分会心胸学组, 中国医师协会放射医师分会心血管学组, 北京医学会放射学分会心血管学组. CT血流储备分数操作规范及临床应用中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2023, 57(7): 711-722.
Cardiothoracic Group of Radiology Branch of Chinese Medical Association, Cardiovascular Group of Radiology Branch of Chinese Medical Doctor Association, Cardiovascular Group of Beijing Medical Association Radiology Branch, et al. Chinese expert consensus on the standardized operation and clinical application of CT derived fractional flow reserve[J]. Chin J Radiol, 2023, 57(7): 711-722.
- [25] 乔亮, 俞瑞群, 叶悦, 等. 自拟生脉汤对PCI术后气虚血瘀型患者CRP, TNF- α , IL-6及ISR的影响[J]. 中医学报, 2019, 47(6): 90-93.
QIAO L, YU R Q, YE Y, et al. Effect of self-made Shengmai decoction on CRP, IL-6, TNF- α and ISR in patients with Qi deficiency and blood stasis after PCI[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2019, 47(6): 90-93.
- [26] QIU S, SUN J. lncRNA-MALAT1 expression in patients with coronary atherosclerosis and its predictive value for in-stent restenosis[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 129.
- [27] BAKTASHIAN M, SAFFAR SOFLAEI S, KOSARI N, et al. Association of high level of hs-CRP with in-stent restenosis: a case-control study[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(7): 583-587.
- [28] 陈鑫, 叶小汉, 曹艳红, 等. 心脉康增强血管平滑肌细胞自噬改善ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 914-920.
CHEN X, YE X H, CAO Y H, et al. Xinmaikang improves atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by enhancing autophagy of vascular smooth muscle cells[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(7): 914-920.
- [29] CHENG X, DONG Z, LIU J, et al. Prediction of carotid in-stent restenosis by computed tomography angiography carotid plaque-based radiomics[J]. J Clin Med, 2022, 11(11): 3234.
- [30] 孙刚, 常艺桐, 徐娜, 等. 冠状动脉周围脂肪CT衰减指数联合CT-FFR对急性冠状动脉综合征患者MACE事件预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(7): 90-92.
SUN G, CHANG Y T, XU N, et al. Value of peripheral coronary fat CT attenuation index combined with CT-FFR in predicting MACE events in patients with acute coronary syndrome[J]. Chin J CT MRI, 2024, 22(7): 90-92.
- [31] 王佳旺, 吴琼, 刘莲蓬, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术治疗后发生支架内再狭窄的危险因素及预测模型[J]. 山东医药, 2024, 64(6): 57-60.
WANG J W, WU Q, LIU L L, et al. Risk factors and predictive model for in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease[J]. Shandong Med J, 2024, 64(6): 57-60.

(此文编辑 文玉珊)