

本文引用: 杨兴丹, 王秋丽, 李国锋, 等. 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素的列线图模型构建及验证[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 40-48. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.01.006.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-01-0040-09

缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素的列线图模型构建及验证

杨兴丹, 王秋丽, 李国锋, 张 航

邢台市第三医院神经内科, 河北省邢台市 054000

[摘要] **[目的]** 探讨缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素, 并构建列线图预测模型, 为临床制定防治措施提供参考。**[方法]** 选取 500 例缺血性脑卒中患者作为研究对象, 按照 7:3 比例随机分为建模组 350 例和验证组 150 例, 统计颈动脉钙化发生情况。采用 LASSO-Logistic 回归方程分析颈动脉钙化影响因素, 构建颈动脉钙化风险列线图预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线分析列线图预测模型区分度、准确度。绘制临床决策曲线(DCA)评价预测模型有效性。**[结果]** 建模组中, 与无颈动脉钙化者相比, 颈动脉钙化发生者年龄增高 17.87%, 吸烟史比例增高 32.69%, 空腹血糖水平增高 22.47%, 糖化血红蛋白水平增高 0.69%, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平增高 17.84%, 尿酸水平增高 22.42%, 高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平增高 40.31%, 估算的肾小球滤过率(eGFR)水平降低 7.04%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。验证组中, 与无颈动脉钙化者相比, 颈动脉钙化发生者年龄增高 17.23%, 吸烟史比例增高 33.39%, 空腹血糖水平增高 22.37%, 糖化血红蛋白水平增高 0.75%, LDL-C 水平增高 17.96%, 尿酸水平增高 24.44%, hs-CRP 水平增高 30.81%, eGFR 水平降低 6.46%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 建模组、验证组中以上因素构建列线图预测模型, 预测颈动脉钙化的 AUC 分别为 0.953、0.972, 且具有准确性及临床效用性。**[结论]** 年龄增加、有吸烟史及空腹血糖、糖化血红蛋白、LDL-C、尿酸、hs-CRP 水平升高均为颈动脉钙化发生的独立危险因素, eGFR 水平升高为独立保护因素, 基于上述因素建立的列线图预测模型对颈动脉钙化发生具有一定预测价值。

[关键词] 缺血性脑卒中; 颈动脉钙化; 列线图模型; 预测价值

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Construction and validation of a columnar line graph model based on factors influencing carotid artery calcification in patients with ischaemic stroke

YANG Xingdan, WANG Qiuli, LI Guofeng, ZHANG Hang

Department of Neurology, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei 054000, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the factors influencing carotid artery calcification in patients with ischemic stroke and to construct a predictive model for columnar plots to provide reference for clinical formulation of prevention and control measures. **Methods** A total of 500 patients with ischemic stroke were randomly divided into modeling group (350 cases) and verification group (150 cases) according to a ratio of 7:3, and the incidence of carotid artery calcification was analyzed. LASSO-Logistic regression equation was used to analyze the influencing factors of carotid artery calcification, and the prediction model of carotid artery calcification risk was built. Receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve were used to analyze the nomogram to predict model differentiation and accuracy. Decision curve analysis (DCA) was drawn to evaluate the validity of the prediction model. **Results** In the modeling group, compared with those without carotid artery calcification, the age of those with carotid artery calcification increased by 17.87%, the proportion of smoking history increased by 32.69%, the level of fasting blood glucose increased by 22.47%, the level of glycated hemoglobin increased by 0.69%, and the level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) increased by

[收稿日期] 2023-07-04

[修回日期] 2023-09-28

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划(20180241)

[作者简介] 杨兴丹, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经病学, E-mail: 18732964680@163.com。通信作者李国锋, 主任医师, 研究方向为神经病学, E-mail: lashayl2@21cn.com。

17.84%, the uric acid level increased by 22.42%, the high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level increased by 40.31%, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) level decreased by 7.04%, with statistical significance ($P < 0.05$). In the verification group, compared with those without carotid artery calcification, the age of those with carotid artery calcification increased by 17.23%, the proportion of smoking history increased by 33.39%, the level of fasting blood glucose increased by 22.37%, the level of glycated hemoglobin increased by 0.75%, the level of LDLC increased by 17.96%, and the level of uric acid increased by 24.44%, hs-CRP level increased by 30.81%, eGFR level decreased by 6.46%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the modeling group and the verification group, the prediction models of carotid artery calcification were constructed based on the above factors, and the AUC for predicting carotid artery calcification was 0.953 and 0.972, respectively, which was accurate and clinically effective.

Conclusion Increasing age, smoking history and increased fasting blood glucose, glycated hemoglobin, LDLC, uric acid and hs-CRP levels are independent risk factors for the occurrence of carotid artery calcification, and elevated eGFR levels are independent protective factor. The prediction model based on the above factors has certain predictive value for the occurrence of carotid artery calcification.

[**KEY WORDS**] ischemic stroke; carotid artery calcification; columnar line graph model; predictive value

我国缺血性脑卒中发病率每年上升速度为 8.7%, 其以动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 为主要病理基础^[1-2]。颈动脉钙化是由磷酸钙异位沉积所致, 且与 As 发生发展密切相关^[3-4]。目前临床常采用 CT 等影像学检查、临床检验指标评估颈动脉钙化, 但病情严重程度等不同影响因素可干扰其评估效能^[5]。因而需寻找新型预测指标或方案以判断和帮助干预颈动脉钙化发生。列线图模型可将多因素回归分析结果展示于同一平面, 广泛应用于预测临床结局事件中^[6]。目前关于评估相关因素对缺血性脑卒中患者颈动脉钙化的预测效能尚未完全明确, 因而本研究分析颈动脉钙化影响因素并构建列线图预测模型, 以期通过该模型明确颈动脉钙化发生风险及重点干预方向。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月—2022 年 12 月本院收治的 500 例缺血性脑卒中患者作为研究对象, 按照 7:3 比例随机分为建模组 ($n=350$) 和验证组 ($n=150$)。①建模组: 男性 234 例, 女性 116 例, 年龄 53~79 (65.73 ± 4.18) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $18 \sim 32 (24.94 \pm 2.16) \text{ kg/m}^2$, 吸烟史 124 例, 饮酒史 69 例, 高血压 227 例, 冠心病 48 例。②验证组: 男性 102 例, 女性 48 例, 年龄 52~78 (65.19 ± 4.14) 岁, BMI $17 \sim 33 (25.26 \pm 2.51) \text{ kg/m}^2$, 吸烟史 54 例, 饮酒史 29 例, 高血压 96 例, 冠心病 21 例。两组一般资料均衡可比 ($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 符合缺血性脑卒中诊断标准^[7]; 近 6 个月内未行较大手术或无严重外伤者; 签署知情同意书。排除标准: 心源性脑栓塞或其他原因所致脑栓塞; 脑外伤、血液病等所致脑卒中者; 合并肝、肾功能衰竭者; 合并恶性肿瘤者; 入组前 1 个月使用影响脂代谢药物或抗氧化剂者; 因行颈内动脉支架置入等无法评估动脉钙化; 正在服用免疫抑制剂。

1.3 临床资料收集

收集两组研究对象临床资料, 包括性别、年龄、BMI、吸烟史 (吸烟支数 ≥ 10 支/天)、饮酒史 (每周饮酒 3~4 次, 每次饮酒量 $\geq 50 \text{ mL}$)、高血压 (收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$)、短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、脑卒中家族史、冠心病 (冠状动脉造影显示血管狭窄 $\geq 50\%$)、低分子肝素试验 (trial of Org 10172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型^[8]。

1.4 生物化学指标检测

入组时采集两组研究对象清晨空腹静脉血 10 mL, 经 3 000 r/min 离心 (15 min) 分离血清置于 -80°C 保存待测。采用 AU2700 全自动生物化学分析仪 (美国贝克曼公司) 检测血清空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、尿酸 (uric acid, UA) 水平。采用 VARIANT II 糖化血红蛋白分析仪 (美国 BIO-RAD 公司) 及其配套检测试剂盒检测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 水平。采用免疫散射比浊法检测血清高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平。

(美国 Abcam 公司提供检测试剂盒)。采用 c701 全自动生物化学分析仪(瑞士罗氏公司)检测估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),eGFR 计算方法参考亚洲人口 CKD 流行病学合作研究公式^[9]。

1.5 头颈 CTA 检查

采用 Brilliance iCT(飞利浦公司)进行头颈 CTA 检查,取平卧位,固定头部,充分暴露颈部,分别静脉注入对比剂碘帕醇(北京北陆药业股份有限公司,国药准字 H20153103,规格:50 mL),流率设置为 4.5~5.0 mL/s,扫描范围:主动脉弓至颅内动脉,采用软件处理,记录斑块性质,依据斑块 CT 值进行分型,CT 值≥120 Hu、颈动脉内膜中膜厚度≥1.2 mm 定义为颈动脉钙化^[10]。

1.6 观察指标

(1)统计建模组、验证组颈动脉钙化发生情况。(2)分析颈动脉钙化影响因素,并构建列线图预测模型。(3)分析列线图预测模型对颈动脉钙化的预测效能及其临床效用性。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析,PMM 多重填补法对基线资料缺失值不超过 10%的条目进行填补。计量资料均呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 LASSO-Logistic 回归分析筛选影响因素;使用 R(4.1.0)软件

包、rms 程序包制作列线图预测模型;采用 MedCalc 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,采用 *Z* 检验比较模型预测效能,使用 risk Regression 软件包绘制校准曲线;采用 rmda 软件包绘制临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)评估模型的有效性,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较

建模组中,与无颈动脉钙化者相比,颈动脉钙化者年龄增高 17.87%,吸烟史比例增高 32.69%,FBG 水平增高 22.47%,HbA1c 水平增高 0.69%,LDLC 水平增高 17.84%,UA 水平增高 22.42%,hs-CRP 水平增高 40.31%,eGFR 水平降低 7.04%,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。验证组中,与无颈动脉钙化者相比,颈动脉钙化者年龄增高 17.23%,吸烟史比例增高 33.39%,FBG 水平增高 22.37%,HbA1c 水平增高 0.75%,LDLC 水平增高 17.96%,UA 水平增高 24.44%,hs-CRP 水平增高 30.81%,eGFR 水平降低 6.46%,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。无颈动脉钙化者与颈动脉钙化者在性别、BMI、饮酒史、高血压、TIA、脑卒中家族史、冠心病、TOAST 分型、TC、TG 及 HDLC 方面差异无统计学意义(*P*>0.05;表 1)。颈动脉钙化与无颈动脉钙化典型病例影像图片见图 1。

表 1. 两组临床资料比较
Table 1. Comparison of clinical information between the two groups

临床资料	建模人群			验证人群		
	无颈动脉钙化 (<i>n</i> = 136)	颈动脉钙化 (<i>n</i> = 214)	<i>P</i>	无颈动脉钙化 (<i>n</i> = 58)	颈动脉钙化 (<i>n</i> = 92)	<i>P</i>
性别/[例(%)]			0.829			0.874
男	90(66.18)	144(67.29)		39(67.24)	63(68.48)	
女	46(33.82)	70(32.71)		19(32.76)	29(31.52)	
年龄/岁	59.25±5.05	69.84±4.31	0.000	58.96±5.27	69.12±5.14	0.000
BMI/(kg/m ²)	25.09±2.27	24.85±2.13	0.317	24.81±2.55	24.92±1.84	0.760
饮酒史/[例(%)]	25(18.38)	37(17.29)	0.794	10(17.24)	15(16.30)	0.881
吸烟史/[例(%)]	21(15.44)	103(48.13)	0.000	9(15.52)	45(48.91)	0.000
糖尿病/[例(%)]	28(20.59)	41(19.16)	0.743	12(20.69)	17(18.48)	0.738
高血压/[例(%)]	84(61.76)	143(66.82)	0.334	36(62.07)	60(65.22)	0.696
慢性肾脏病/[例(%)]	67(49.26)	98(45.79)	0.526	29(50.00)	42(45.65)	0.603
TIA 史/[例(%)]	62(45.59)	95(44.39)	0.826	26(44.83)	40(43.48)	0.871
脑卒中家族史/[例(%)]	22(16.18)	28(13.08)	0.420	9(15.52)	12(13.04)	0.671

临床资料	建模人群			验证人群		
	无颈动脉钙化 (<i>n</i> = 136)	颈动脉钙化 (<i>n</i> = 214)	<i>P</i>	无颈动脉钙化 (<i>n</i> = 58)	颈动脉钙化 (<i>n</i> = 92)	<i>P</i>
冠心病/[例(%)]	14(10.29)	34(15.89)	0.138	6(10.34)	15(16.30)	0.306
TOAST 分型/[例(%)]			0.869			0.750
大动脉粥样硬化	54(39.71)	98(45.79)		23(39.66)	42(45.65)	
小动脉闭塞	61(44.85)	85(39.72)		26(44.83)	36(39.13)	
其他	21(15.44)	31(14.49)		9(15.52)	14(15.22)	
FBG/(mmol/L)	5.83±1.27	7.14±1.50	0.000	5.90±1.22	7.22±1.47	0.000
HbA1c/%	5.46±1.08	6.15±1.23	0.000	5.42±1.14	6.17±1.30	0.000
TC/(mmol/L)	4.85±1.20	4.98±1.09	0.297	4.88±1.14	4.95±1.20	0.723
TG/(mmol/L)	1.57±0.56	1.54±0.65	0.658	1.59±0.52	1.52±0.54	0.434
HDLc/(mmol/L)	1.31±0.49	1.38±0.45	0.172	1.30±0.59	1.37±0.62	0.494
LDLC/(mmol/L)	2.41±0.64	2.84±0.95	0.000	2.45±0.62	2.89±0.87	0.001
UA/(μmol/L)	393.12±85.24	481.25±98.11	0.000	390.25±79.41	485.63±95.37	0.000
hs-CRP/(mg/L)	5.83±0.82	8.18±2.03	0.000	6.07±1.12	7.94±2.36	0.000
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	113.29±10.25	105.84±9.81	0.000	112.98±11.30	106.12±8.59	0.000

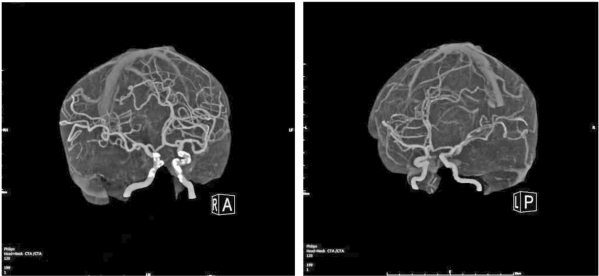


图 1. 典型病例影像图片
左图为颈动脉钙化,右图为无颈动脉钙化。
Figure 1. Typical case imaging images

2.2 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素筛选

采用 LASSO-Logistic 回归分析缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素,各变量赋值见表 2;通过交叉验证确定最优 λ 值,折叠次数为 10 次(图 2)。图 2 中两条虚线分别代表得到最小目标参量均值的 λ 值 λ_{\min} 与一个方差范围内得到最简单模型的 λ 值 λ_{1se} 。本研究选取 λ_{\min} 的值为 0.10,此时共有年龄、吸烟史、FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 及 eGFR 8 个变量进入模型。模型变量随 λ 值变化的筛选情况见图 3。

表 2. LASSO-Logistic 回归分析变量赋值表

Table 2. Variable assignment table for LASSO-Logistic regression analysis

变量	赋值	变量	赋值
性别	男=MCH1,女=MCH2	FBG	连续变量,按照实际值
年龄	连续变量,按照实际值	HbA1c	连续变量,按照实际值
BMI	连续变量,按照实际值	TC	连续变量,按照实际值
吸烟史	无=0,有=1	TG	连续变量,按照实际值
糖尿病	无=0,有=1	HDLc	连续变量,按照实际值
高血压	无=0,有=1	LDLC	连续变量,按照实际值
慢性肾脏病	无=0,有=1	UA	连续变量,按照实际值
脑卒中家族史	无=0,有=1	hs-CRP	连续变量,按照实际值
冠心病	无=0,有=1	eGFR	连续变量,按照实际值
TOAST 分型	大动脉粥样硬化 = MCB1,小动脉闭塞 = MCB2,其他 = MCB3		

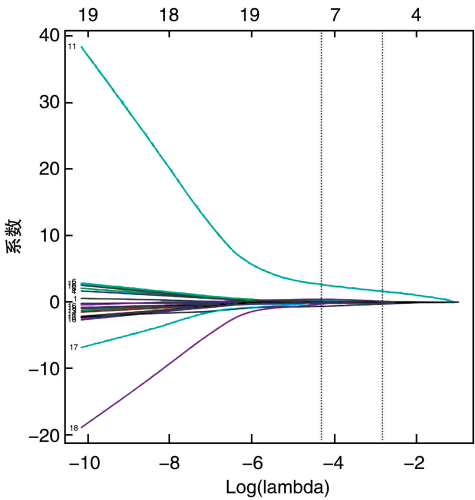


图 2. LASSO-Logistic 回归筛选变量动态过程图
不同颜色线条表示不同变量,其中 11 代表吸烟史,18 代表 FBG,
17 代表 HbA1c,12 代表 LDLc,10 代表 UA,16 代表年龄,
13 代表 hs-CRP,8 代表 eGFR。

Figure 2. Diagram of the dynamics of the LASSO-Logistic regression screening variable

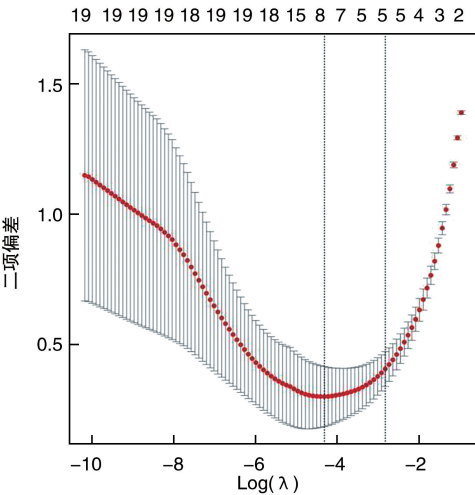


图 3. 交叉验证最佳参数 λ 的选择过程图
Figure 3. Diagram of the selection process for cross-validating the optimal parameter λ

2.3 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素 Logistic 回归分析

以缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生与否为因变量(未发生=0,发生=1),LASSO 筛选出的 8 个变量作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄增加、有吸烟史及 FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 水平升高均为缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立危险因素($P<0.05$),eGFR 水平升高为缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立保护因素($P<0.05$;表 3)。

表 3. 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素
Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of factors influencing carotid artery calcification in patients with ischemic stroke

因素	β	S. E.	Wald χ^2	OR	95% CI	P
年龄	1.964	0.474	17.162	7.125	1.274 ~ 39.852	<0.001
吸烟史	2.324	0.483	23.148	10.215	2.037 ~ 51.222	<0.001
FBG	2.216	0.478	21.498	9.171	1.854 ~ 45.362	<0.001
HbA1c	2.211	0.392	31.817	9.126	1.741 ~ 47.838	<0.001
LDLC	2.199	0.499	19.411	9.012	2.001 ~ 40.584	<0.001
UA	2.053	0.403	25.954	7.792	1.552 ~ 39.119	<0.001
hs-CRP	1.979	0.387	26.162	7.239	1.468 ~ 35.694	<0.001
eGFR	-0.579	0.107	29.235	0.561	0.341 ~ 0.922	<0.001

2.4 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素的列线图模型构建

基于年龄、吸烟史、FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 及 eGFR 这 8 项缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立影响因素,根据列线图模型,吸烟史为 16 分;随着年龄增长,FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 水平升高及 eGFR 水平下降,列线图模型相应评分增高,相对应的缺血性脑卒中患者颈动脉钙化风险上升(图 4)。通过列线图预测个体患者危险评分,采用递归分割分析,将所有患者分为 4 个危险分组:低风险(总分<88 分)、相对低风险(88 分 \leq 总分<131 分)、相对高风险(131 分 \leq 总分<162 分)、高风险(总分 \geq 162 分)。

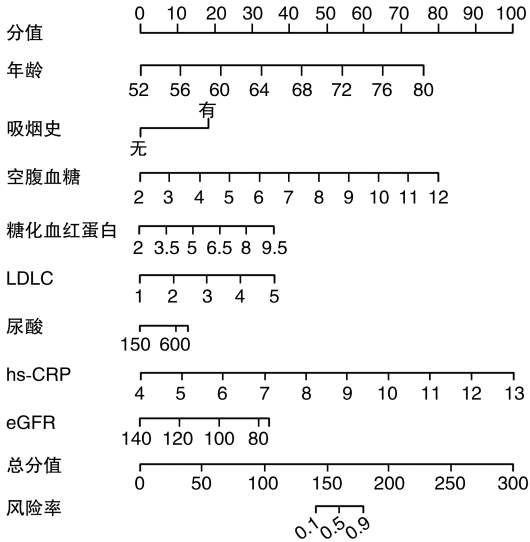


图 4. 预测缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素的列线图模型
Figure 4. Columnar graphical model for predicting factors influencing carotid artery calcification in patients with ischemic stroke

2.5 缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素的列线图模型验证

对列线图进行内部及外部验证,该列线图模型在建模组和验证组中的一致性指数分别为 0.842 和 0.812,一致性良好。

采用 ROC 曲线分析模型区分度,结果显示该列线图模型在建模组和验证组中 AUC 分别为 0.953、

0.972(图 5)。采用校准曲线分析模型准确度,结果显示该模型预测在建模组和验证组中结果与实际观察结果之间有很好的相关性(图 6)。绘制 DCA 曲线评价模型有效性,结果显示在范围 0.62 ~ 1.0、0.63 ~ 1.0 内,该模型在建模组和验证组中净获益值较好(图 7)。

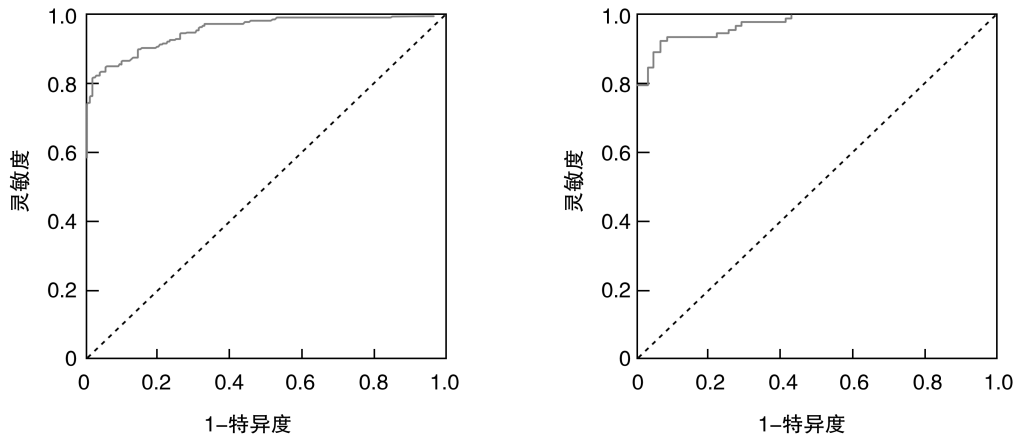


图 5. 列线图预测模型的 ROC 曲线

左图为建模组,右图为验证组。

Figure 5. ROC curves for the columnar line graph prediction model

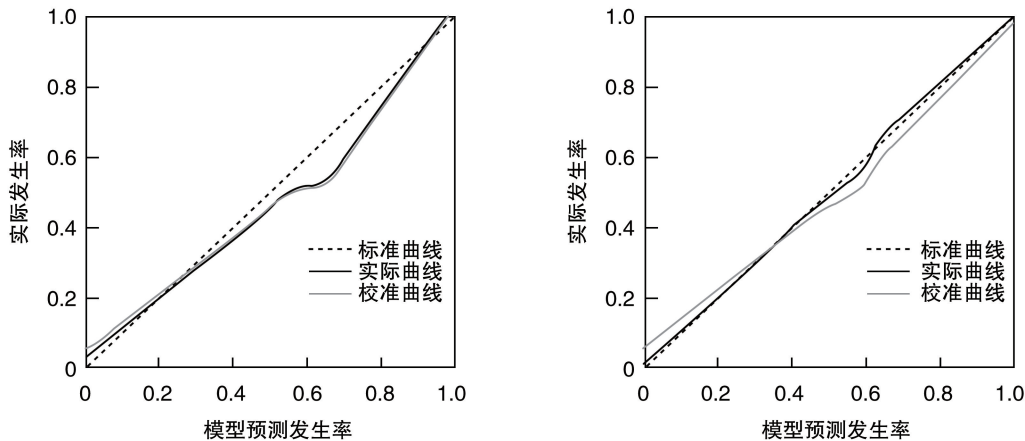


图 6. 列线图预测模型的校准曲线

左图为建模组,右图为验证组。

Figure 6. Calibration curves for the columnar line graph prediction model

3 讨论

缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发病机制可能与纤维增生性病变、慢性炎症增生性反应、血栓形成有关,血管内皮细胞损伤后可引起血管阻塞,中断血管内血液循环,致使动脉壁局部缺血、毛细血

管破裂,促进动脉内膜中微生物释放,进而形成颈动脉钙化^[11-13]。因而在缺血性脑卒中预防中应常规检测颈动脉钙化,尽早识别高危患者并及时采取防治对策。

LASSO-Logistic 回归模型可解决多重共线性问题,其选择的变量对结果具有较高解释性,可为临

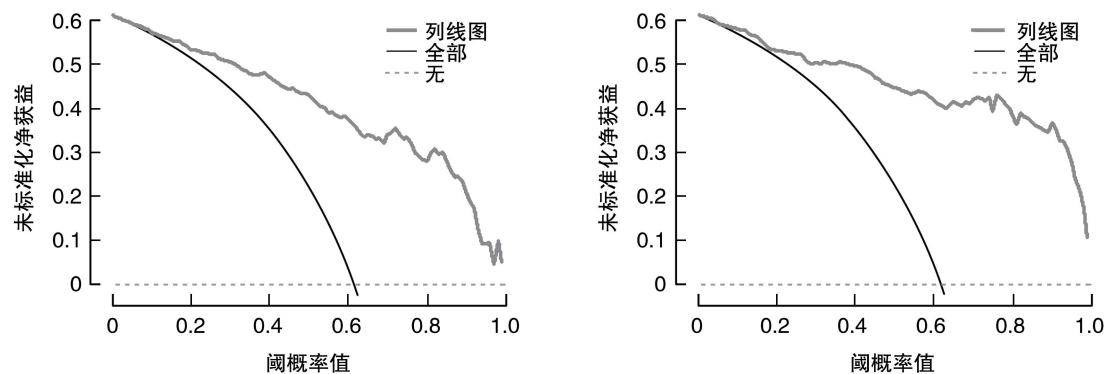


图 7. DCA 曲线

左图为建模组,右图为验证组。

Figure 7. DCA curves

床提供辅助诊断^[14]。本研究采用 LASSO-Logistic 回归分析选择缺血性脑卒中患者颈动脉钙化影响因素,结果显示,年龄增加、有吸烟史及 FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 水平升高均为缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立危险因素,eGFR 水平升高为缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立保护因素。本研究中颈动脉钙化者年龄、吸烟史占比高于无颈动脉钙化者,这与既往研究结果相似^[15]。随着年龄增加,体内血管壁僵硬程度更高,动脉弹性度降低,促进 As 斑块形成^[16]。吸烟可促进颈动脉钙化形成,其机制可能为吸烟可引起血管内皮损伤,诱发脂质代谢紊乱,增加血液凝固性,促进血栓形成^[17]。FBG、HbA1c 水平升高可促进血管粥样硬化,损伤动脉管壁,引起颈动脉增厚,并可通过糖化应激途径损伤血管内皮细胞,介导脑血管不良事件发生,持续性高血糖可造成神经功能损伤^[18-19]。本研究发现颈动脉钙化者 LDLC 水平高于无颈动脉钙化者,这与既往研究报道相似^[20]。血管壁受损时,LDL 可进入动脉内膜并聚集大量胆固醇,可降低自由基清除活性,促进炎症因子合成、分泌,并可增强交感神经活动,促进血管壁增生,影响颈动脉内膜厚度,进而促进 As 发展进程^[21-22]。由此推测 LDLC 水平升高可能通过介导血管壁炎症反应,增加脂质过氧化物生成量,造成内皮细胞损伤,进而促进颈动脉钙化发生。UA 水平升高可诱发脂代谢紊乱,引起炎症反应,并可激活丝裂原活化蛋白激酶途径,增强单核细胞黏附作用及氧化应激反应,促使尿酸盐结晶沉积于血管壁,直接损伤血管内膜,进而增加缺血性脑卒中病死风险^[23-24]。由此可知 UA 水平升高可加剧斑块内部炎症反应,促进斑块内新生微血管生长,影响斑块易损性,进而参

与颈动脉钙化形成过程。因而临床诊疗过程中需重视检测 UA 水平,指导高危人群纠正不良生活方式,改善其饮食结构,增强体育锻炼,控制体质量,还需根据病情程度服用降尿酸药物进行治疗,以降低颈动脉钙化发生风险。hs-CRP 与颈动脉粥样斑块内 T 淋巴细胞含量呈正相关,可调节基质金属蛋白酶,促进斑块内新生血管形成,影响粥样斑块稳定性,增加斑块内出血发生风险^[25-26]。推测 hs-CRP 可调节单核巨噬细胞黏附、趋化作用,促进 As 发生发展,间接推动颈动脉钙化发生。脑组织、肾脏属于低阻抗抗末器官,其微脉管系统具有相似结构,eGFR 可反映肾功能状态,其水平降低可促进内源性一氧化氮合酶抑制因子表达,引起 L-精氨酸代谢紊乱,造成内皮细胞损伤,而内皮细胞功能障碍可破坏血-脑脊液屏障,致使神经功能受损^[27-28]。由此推测 eGFR 水平降低可改变体内环境稳态,促使血管活性因子分泌失调,引起脑微循环障碍,促使颈动脉钙化发生。

列线图模型可直观用于预测个体疾病发生风险,便于临床推广应用,有助于临床医师诊治相关疾病时选取更科学的临床决策^[29]。目前列线图模型临床实用性有所提高,但临床医师的使用率较低,因而本研究为进一步提高临床实用性,在检验参数指标选择方面与既往研究不同,既往研究对于颈动脉钙化预测多采用单个指标、新的生物标志物等,这些方式存在一定局限性,本研究通过 LASSO 分析对检验参数进行降维,充分利用检验参数的剩余价值,开发出新的联合检测预测模型,结果发现随着年龄增长,FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 水平升高,eGFR 水平下降,列线图模型相应评分增高,相对应的颈动脉钙化风险升高。本研究验证结

果显示该列线图模型在建模组、验证组中 AUC 分别为 0.953、0.972, 预测结果与实际观察结果之间具有相关性, 且具有临床效用性。临床医师可依据列线图模型不同变量得分情况预测缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生概率, 尽早识别高风险患者并采取相应预防措施, 同时应加强监测血糖、尿酸、hs-CRP、eGFR 水平, 评估其危险程度, 并采取相应治疗措施, 以预防颈动脉钙化发生。

综上所述, 年龄增加、有吸烟史及 FBG、HbA1c、LDLC、UA、hs-CRP 水平升高均为缺血性脑卒中患者颈动脉钙化发生的独立危险因素, eGFR 水平升高为独立保护因素, 基于上述影响因素建立的列线图模型对颈动脉钙化发生风险具有较高预测效能、一致性、获益性, 临床应密切关注上述影响因素, 积极实施干预。

[参考文献]

- [1] 张丽, 赵珈艺, 范乐, 等. 内脏脂肪指数、脂质蓄积指数与脑卒中高危人群颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 240-246.
ZHANG L, ZHAO J Y, FAN L, et al. Association among visceral adipose index, lipid accumulation product and carotid atherosclerosis in the population at high risk of stroke[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(3): 240-246.
- [2] KOTON S, PIKE J R, JOHANSEN M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the atherosclerosis risk in communities cohort study[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(3): 271-280.
- [3] TSANG A C O, LAU K K, TSANG F C P, et al. Severity of intracranial carotid artery calcification in intracranial atherosclerosis-related occlusion treated with endovascular thrombectomy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 174: 214-216.
- [4] HOU D L, YANG X L, WANG Y Y, et al. Carotid siphon calcification predicts the symptomatic progression in branch artery disease with intracranial artery stenosis-brief report[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(8): 1094-1101.
- [5] SHEN Y, DONG Z F, XU G, et al. Correlation between intracranial carotid artery calcification and prognosis of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 740656.
- [6] YUAN K, CHEN J J, XU P F, et al. A nomogram for predicting stroke recurrence among young adults[J]. Stroke, 2020, 51(6): 1865-1867.
- [7] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] The Neurology Branch of the Chinese Medical Association, the Cerebrovascular Disease Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] MCARDLE P F, KITTNER S J, AY H, et al. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study[J]. Neurology, 2014, 83(18): 1653-1660.
- [10] TEO B W, XU H, WANG D H, et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(1): 56-63.
- [11] 赵静, 刘巧珍, 张辉, 等. 头颈 CTA 在脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变评估中的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2022, 37(11): 90-93, 126.
ZHAO J, LIU Q Z, ZHANG H, et al. Application value of head and neck CT angiography in the evaluation of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction[J]. Chin Med Equip, 2022, 37(11): 90-93, 126.
- [12] MAZZACANE F, DEL BELLO B, FERRARI F, et al. Intracranial carotid artery calcification morphology differs in patients with lacunar and nonlacunar acute ischemic strokes[J]. Eur J Neurol, 2023, 30(4): 963-969.
- [13] SHIMOYAMA T, GAJ S, NAKAMURA K, et al. Quantitative CTA vascular calcification, atherosclerosis burden, and stroke mechanism in patients with ischemic stroke[J]. J Neurol Sci, 2023, 449(1): 120667.
- [14] LI J J, FAN Y H, ZHANG J, et al. Silent brain infarction is associated with carotid siphon calcification in ischemic stroke patients[J]. Neuroimage Clin, 2022, 35: 103050.
- [15] MENG Z R, WANG M J, GUO S, et al. Development and validation of a LASSO prediction model for better identification of ischemic stroke: a case-control study in China[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 630437.
- [16] 高素颖, 颜应琳, 于凯, 等. 急性缺血性脑卒中颈动脉粥样硬化的危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 327-332.
GAO S Y, YAN Y L, YU K, et al. Risk factors of carotid atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(3): 327-332.
- [17] TYRRELL D J, GOLDSTEIN D R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6[J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(1): 58-68.
- [18] PETSOPHONSAKUL P, BURGMAIER M, WILLEMS B, et al. Nicotine promotes vascular calcification via intracellular Ca^{2+} -mediated, Nox5-induced oxidative stress, and extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cells

- [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2196-2210.
- [18] CHEN G Y, REN J L, HUANG H H, et al. Admission random blood glucose, fasting blood glucose, stress hyperglycemia ratio, and functional outcomes in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 782282.
- [19] LIU B, YE X C, ZHAO G F, et al. Association of RAGE with acute ischemic stroke prognosis in type 2 diabetes [J]. *Ir J Med Sci*, 2021, 190(2): 625-630.
- [20] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [21] MAKOVER M E, SHAPIRO M D, TOTH P P. There is urgent need to treat atherosclerotic cardiovascular disease risk earlier, more intensively, and with greater precision: a review of current practice and recommendations for improved effectiveness [J]. *Am J Prev Cardiol*, 2022, 12: 100371.
- [22] LI J J, PAN Y S, XU J, et al. Residual inflammatory risk predicts poor prognosis in acute ischemic stroke or transient ischemic attack patients [J]. *Stroke*, 2021, 52(9): 2827-2836.
- [23] SERDAREVIC N, STANCIU A E, BEGIC L, et al. Serum uric acid concentration in patients with cerebrovascular disease (ischemic stroke and vascular dementia) [J]. *Med Arch*, 2020, 74(2): 95-99.
- [24] ARÉVALO-LORIDO J C, CARRETERO-GÓMEZ J, ROBLES PÉREZ-MONTEOLIVA N R. Association between serum uric acid and carotid disease in patients with atherosclerotic acute ischemic stroke [J]. *Vascular*, 2019, 27(1): 19-26.
- [25] LI R Y, ZHAO D L, YU J W, et al. Intracranial plaque characteristics on high-resolution MRI and high-sensitivity C-reactive protein levels: association and clinical relevance in acute cerebral infarction [J]. *Clin Radiol*, 2023, 78(5): e442-e450.
- [26] MEWBORN E K, WRIGHT D B, WICKS M N. Clinical utility of inflammatory and genetic biomarkers for cardiovascular disease prevention, categorization, and treatment [J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2023, 35(7): 404-412.
- [27] SONG X W, LI J, HUA Y, et al. Chronic kidney disease is associated with intracranial artery stenosis distribution in the middle-aged and elderly population [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(3): 245-254.
- [28] VAN POTTELBERGH G, MAMOURIS P, OPDEWEEGH N, et al. Is there a correlation between an eGFR slope measured over a 5-year period and incident cardiovascular events in the following 5 years among a Flemish general practice population: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(11): e023594.
- [29] LIU Z X, ZHONG F Y, XIE Y, et al. A predictive model for the risk of posterior circulation stroke in patients with intracranial atherosclerosis based on high resolution MRI [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 812.
- (此文编辑 许雪梅)