



(OSID码)

· 论著 ·

ST 段抬高型心肌梗死患者雷帕霉素洗脱支架 - 经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的影响因素及 Nomogram 模型构建研究

莫秀丽, 陈文, 黎法斌, 陈国

【摘要】 背景 雷帕霉素洗脱支架 (SES) - 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 是 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的主流治疗方式, 但术后支架内再狭窄 (ISR) 发生率较高, 极易导致患者疾病复发甚至再行 PCI。目前关于 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 影响因素的 Nomogram 预测模型构建尚处于空白期。目的 探讨 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的影响因素并构建 Nomogram 模型, 以便于早期识别 ISR 高风险患者并给予积极治疗。方法 选取廉江市人民医院 2015 年 1 月—2017 年 1 月收治的 STEMI 患者 213 例, 患者均行 PCI 并植入 SES。根据末次随访时 ISR 发生情况将所有患者分为非支架内再狭窄 (No-ISR) 组和 ISR 组。比较两组患者的临床资料, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 以评价相关因素预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的最佳截断值; 采用多元 Cox 比例风险回归分析 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的危险因素, 构建 Nomogram 模型并进行内部验证。结果 所有患者随访 4~40 个月, 平均随访时间 (32.5 ± 8.5) 个月, 其中 98 例 (46.0%) 患者 SES-PCI 后发生 ISR。ISR 组患者中男性比例、糖尿病发生率、靶区病变狭窄率、支架直径 < 3 mm 者所占比例、支架长度 ≥ 30 mm 者所占比例、空腹血糖 (FBG)、C 反应蛋白 (CRP)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL)、白细胞计数 (WBC)、尿酸 (UA)、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 高于 No-ISR 组, 靶区病变长度大于 No-ISR 组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 靶区病变狭窄率、靶区病变长度、FBG、CRP、TC、LDL、WBC、UA、NLR 预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.711、0.806、0.741、0.757、0.765、0.727、0.749、0.785、0.828, 最佳截断值分别为 81.5%、16.0 mm、6.1 mmol/L、7.2 mg/L、5.0 mmol/L、3.0 mmol/L、 $11.7 \times 10^9/L$ 、6.5 mg/dl、5.0。多元 Cox 比例风险回归分析结果显示, 糖尿病 [$HR=1.949$, 95% CI (1.434, 2.649)]、靶区病变长度 ≥ 16.0 mm [$HR=1.447$, 95% CI (1.068, 1.961)]、支架长度 ≥ 30 mm [$HR=1.408$, 95% CI (1.022, 1.940)]、UA ≥ 6.5 mg/dl [$HR=2.843$, 95% CI (2.071, 3.901)]、NLR ≥ 5.0 [$HR=2.447$, 95% CI (1.747, 3.428)] 是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。将糖尿病、靶区病变长度、支架长度、UA、NLR 作为构建预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生风险的 Nomogram 模型的指标, 采用内部数据进行验证, 一致性指数 (CI) 为 0.792 [95% CI (0.635, 0.892)]。结论 糖尿病、靶区病变长度 ≥ 16.0 mm、支架长度 ≥ 30 mm、UA ≥ 6.5 mg/dl、NLR ≥ 5.0 是 STEMI 患者 SES-PCI 后发生 ISR 的独立危险因素, 而整合该指标构建 Nomogram 模型对 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生风险的预测效能较好。

【关键词】 心肌梗死; ST 段抬高型心肌梗死; 雷帕霉素洗脱支架; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄; 影响因素分析; Nomogram 模型

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.005

莫秀丽, 陈文, 黎法斌, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者雷帕霉素洗脱支架 - 经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的影响因素及 Nomogram 模型构建研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 23-29. [www.syxnf.net]

MO X L, CHEN W, LI F B, et al. Influencing factors of in-stent restenosis and Nomogram model construction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after sirolimus-eluting stent-percutaneous coronary intervention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 23-29.

Influencing Factors of In-stent Restenosis and Nomogram Model Construction in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction after Sirolimus-eluting Stent-percutaneous Coronary Intervention MO Xiuli, CHEN Wen, LI Fabin, CHEN Guo

Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China

Corresponding author: MO Xiuli, 107625529@qq.com

基金项目: 湛江市科技计划项目 (2019B101)

524400 广东省廉江市人民医院

通信作者: 莫秀丽, E-mail: 107625529@qq.com

【 Abstract 】 Background Sirolimus-eluting stent (SES)-percutaneous coronary intervention (PCI) is the main treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). However, the incidence of in-stent restenosis (ISR) after operation is high, which can easily lead to disease recurrence and even PCI. At present, the construction of Nomogram model for predicting the influencing factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI is still in a blank period. **Objective** To explore the influencing factors of ISR in patients with STEMI after SES-PCI, and construct Nomogram model, in order to identify patients with high ISR risk early and give active treatment. **Methods** 213 STEMI patients admitted to Lianjiang People's Hospital from January 2015 to January 2017 were selected. All patients underwent PCI and implanted SES, and they were divided into No-ISR group and ISR group according to the incidence of ISR at the last follow-up. Clinical data were compared between the two groups, and ROC curve was drawn to evaluate the best cut-off value of related factors in predicting ISR in STEMI patients after SES-PCI; risk factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI were analyzed by multivariate Cox proportional hazards regression analysis, and the Nomogram model was constructed and verified internally. **Results** All patients were followed-up for 4-40 months, the mean follow-up time was (32.5 ± 8.5) months, among which 98 cases (46.0%) occurred ISR after SES-PCI. The proportion of male patients, incidence of diabetes, incidence of target lesions stenosis, proportion of patients with stent diameter < 3 mm, proportion of patients with stent length ≥ 30 mm, fasting blood glucose (FBG), C reactive protein (CRP), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), white blood cell count (WBC), uric acid (UA), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in ISR group were higher than those in No-ISR group, length of target lesions in ISR group were bigger than those in No-ISR group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that, the AUC of target lesions stenosis, length of target lesions, FBG, CRP, TC, LDL, WBC, UA, NLR predicting ISR in STEMI patients after SES-PCI was 0.711, 0.806, 0.741, 0.757, 0.765, 0.727, 0.749, 0.785 and 0.828, respectively; the best cutoff values was 81.5%, 16.0 mm, 6.1 mmol/L, 7.2 mg/L, 5.0 mmol/L, 3.0 mmol/L, $11.7 \times 10^9/L$, 6.5 mg/dl and 5.0, respectively. Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that, diabetes mellitus [$HR=1.949$, 95%CI (1.434, 2.649)], target lesions length ≥ 16.0 mm [$HR=1.447$, 95%CI (1.068, 1.961)], stent length ≥ 30 mm [$HR=1.408$, 95%CI (1.022, 1.940)], UA ≥ 6.5 mg/dl [$HR=2.843$, 95%CI (2.071, 3.901)], NLR ≥ 5.0 [$HR=2.447$, 95%CI (1.747, 3.428)] were independent risk factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI ($P < 0.05$). Diabetes mellitus, target lesion length, stent length, UA, NLR were used as Nomogram model indexes to predict the risk of ISR in patients with STEMI after SES-PCI, the internal data were used for validation, and the CI was 0.792 [95%CI (0.635, 0.892)]. **Conclusion** Diabetes mellitus, target lesion length ≥ 16.0 mm, stent length ≥ 30 mm, UA ≥ 6.5 mg/dl, NLR ≥ 5.0 are independent risk factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI, and integrating these indexes to construct Nomogram model for in STEMI patients after SES-PCI, the predictive effect of ISR risk is good.

【 Key words 】 Myocardial infarction; ST-segment elevation myocardial infarction; Sirolimus-eluting stent; Percutaneous coronary intervention; In-stent restenosis; Root cause analysis; Nomogram model

目前, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 已成为 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者的主要治疗方式, 而血管支架首选药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES), 其中雷帕霉素洗脱支架 (sirolimus-eluting stent, SES) 作为第一代 DES 在临床中应用广泛^[1]。SES-PCI 虽然是目前临床治疗 STEMI 的一种有效且患者耐受良好的治疗策略, 但术后支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 发生率较高, 极易导致患者疾病复发甚至再行 PCI^[1-2], 进而导致 SES-PCI 在临床中应用受到一定限制。因此, 分析 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的影响因素有助于制定个体化的治疗方案, 完善患者围术期治疗方案及预后随访策略。

研究表明, 患者 PCI 后发生 ISR 的危险因素有慢性疾病史 (包括糖尿病、高血压、充血性心力衰竭)、复杂血管病变、异常血液指标 [包括低密度脂蛋白 (low

density lipoprotein, LDL)、白细胞计数 (white cell count, WBC) 和尿酸 (uric acid, UA)]^[3-6], 但该研究缺乏有效的统计学方法, 并未将患者 PCI 后 ISR 的影响因素进行有效整合。Nomogram 模型是通过整合不同变量生成的一个直观评分系统, 可优化个体预测精准度, 常用于预测患者预后。目前关于预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 风险的 Nomogram 模型构建尚处于空白期。本研究旨在探讨 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的影响因素, 并构建 Nomogram 模型, 以便早期识别 ISR 高风险患者并给予积极治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取廉江市人民医院 2015 年 1 月—2017 年 1 月收治的 STEMI 患者 213 例, 均符合中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会制定的 STEMI 诊断标准^[7]。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 行 SES-PCI 且手术顺利完成; (3) 临床资料完整。

排除标准: (1) 既往有 PCI、冠状动脉旁路移植术及其他心血管手术治疗史者; (2) 既往存在先天性心脏病、心脏瓣膜性疾病、外周动脉疾病、急慢性炎症性疾病者; (3) 合并恶性肿瘤者; (4) SES-PCI 失败者; (5) 院内或随访期间死亡者。本研究已经廉江市人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 SES-PCI 两组患者均行 PCI 并植入 SES。PCI 前, 患者均给予咀嚼阿司匹林 (拜耳医药保健有限公司生产, 国药准字 J20171021) 300 mg、氯吡格雷 [赛诺菲 (杭州) 制药有限公司生产, 国药准字 J20180029] 600 mg; SES-PCI 具体操作遵循《经皮冠状动脉介入治疗指南》^[8-9]。将急性期冠状动脉血管造影检查示梗阻/狭窄减少到小于 20%, 残余狭窄 <50%, TIMI 分流分级为 3 级定义为 PCI 成功^[9]。

1.3 随访管理 随访方式以门诊随访为主, 电话随访为辅。为降低无效随访, 记录患者或家属相关信息以便随访。此外, 建立微信交流群, 在出院时, 患者或其家属被邀请进入该群。定期询问患者是否出现临床症状并及时答疑, 门诊复查以心脏超声为主, 并结合临床体征检查。

1.4 ISR 定义及分组 在冠状动脉造影的基础上通过定量冠状动脉造影 (quantitative coronary angiography, QCA) 分析并计算患者管腔直径狭窄百分比, 将支架植入段管腔直径狭窄百分比超过 50% 定义为 ISR^[6, 10] (见图 1)。根据末次随访时 ISR 发生情况将所有患者分为 No-ISR 组和 ISR 组。

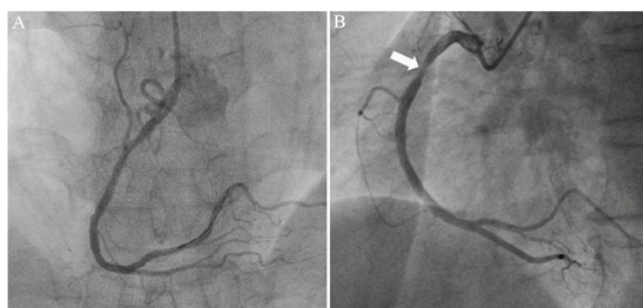
1.5 观察指标 收集两组患者的临床资料, 包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、合并症 (包括高血压、糖尿病)、吸烟史、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、病变血管 (包括左前降支、回旋支、右冠状动脉)、多支病变血管情况、靶区病变狭窄

率、靶区病变长度、支架直径、支架长度、术后 TIMI 3 级情况、Gp2b3a 拮抗剂使用情况、实验室检查指标 [包括空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、肌酐 (creatinine, Cr)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase MB isoenzyme, CK-MB) 峰值、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、LDL、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、WBC、红细胞体积分布宽度 (red cell distribution width, RDW)、UA、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)]。将每周吸烟量 >5 包定义为有吸烟史。根据既往研究结果将支架直径以 3 mm 为界限, 支架长度以 30 mm 为界限进行分组^[11]。1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 以评价相关因素预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的最佳截断值; 采用多元 Cox 比例风险回归分析 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的危险因素, 构建 Nomogram 模型, 并结合 R 版 3.5.2 中的 “rms” 软件包绘制 Nomogram 模型预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的价值并进行内部验证, 计算一致性指数 (CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 随访 4~40 个月, 平均随访时间 (32.5 ± 8.5) 个月, 其中 98 例 (46.0%) STEMI 患者 SES-PCI 后发生 ISR。ISR 组患者中男性比例、糖尿病发生率、靶区病变狭窄率、支架直径 <3 mm 者所占比例、支架长度 ≥ 30 mm 者所占比例、FBG、CRP、TC、LDL、WBC、UA、NLR 高于 No-ISR 组, 靶区病变长度大于 No-ISR 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者年龄、BMI、高血压发生率、吸烟史、SBP、DBP、LVEF、病变血管 (包括左前降支、回旋支、右冠状动脉)、多支病变血管者所占比例、术后 TIMI 分流 3 级者所占比例、Gp2b3a 拮抗剂使用率、Cr、CK-MB 峰值、TG、HDL、Hb、RDW 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2.2 ROC 曲线 将表 1 中有统计学差异的计量资料进行二分类转化, ROC 曲线显示, 靶区病变狭窄率、靶区病变长度、FBG、CRP、TC、LDL、WBC、UA、NLR 预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.711、0.806、0.741、0.757、0.765、0.727、0.749、0.785、0.828, 最佳截断值分别为 81.5%、16.0 mm、6.1 mmol/L、7.2 mg/L、5.0 mmol/L、3.0 mmol/L、 $11.7 \times 10^9/L$ 、6.5 mg/dl、5.0 (见图 2、表 2)。



注: A 为 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者雷帕霉素洗脱支架 (SES) - 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后无支架内再狭窄 (ISR) 的右冠状动脉造影; B 为 STEMI 患者 SES-PCI 后发生 ISR 的右冠状动脉造影 (箭头所指处)

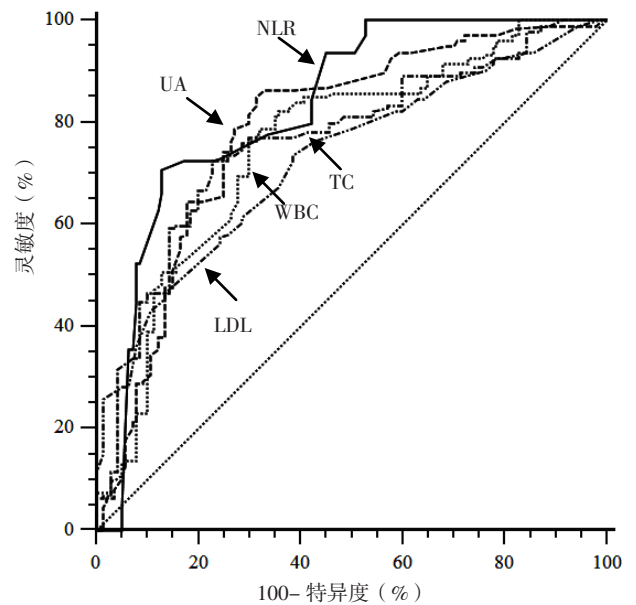
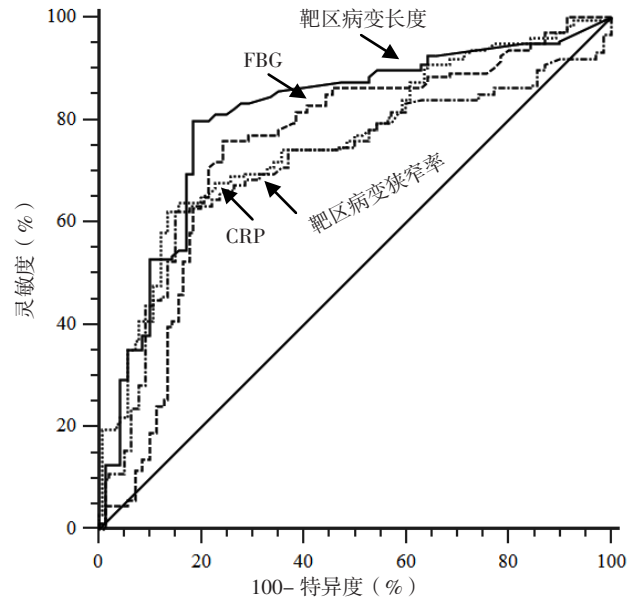
图 1 STEMI 患者 SES-PCI 后有或无 ISR 的右冠状动脉造影特点

Figure 1 Right coronary angiographic features of STEMI patients with or without ISR after SES-PCI

表 1 两组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

指标	No-ISR 组 (n=115)	ISR 组 (n=98)	t (χ ²) 值	P 值
性别 (男/女)	68/47	72/26	4.829 ^a	0.028
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	56.4 ± 8.7	57.3 ± 9.0	0.801	0.424
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.7 ± 3.5	23.9 ± 3.6	1.618	0.107
高血压 [n (%)]	44 (38.3)	45 (45.9)	1.275 ^a	0.259
糖尿病 [n (%)]	64 (55.7)	76 (77.6)	11.264 ^a	0.001
吸烟史 [n (%)]	42 (36.5)	42 (42.9)	0.889 ^a	0.346
SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	136 ± 23	133 ± 25	0.884	0.378
DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	80 ± 11	77 ± 12	1.914	0.057
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	46.7 ± 9.1	47.5 ± 9.3	-0.624	0.533
病变血管 [n (%)]				
左前降支	74 (64.3)	56 (57.1)	1.155 ^a	0.283
回旋支	11 (9.6)	17 (17.3)	2.806 ^a	0.094
右冠状动脉	34 (29.6)	31 (31.6)	0.107 ^a	0.744
多支病变血管 [n (%)]	3 (2.6)	4 (4.1)	0.361 ^a	0.548
靶区病变狭窄率 ($\bar{x} \pm s$, %)	82.4 ± 11.7	86.7 ± 12.1	2.636	0.009
靶区病变长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	15.9 ± 4.6	18.6 ± 5.3	4.113	<0.001
支架直径 [n (%)]			5.409 ^a	0.020
<3 mm	35 (30.4)	45 (46.9)		
≥ 3 mm	80 (69.6)	53 (54.1)		
支架长度 [n (%)]			8.612 ^a	0.003
<30 mm	63 (54.8)	34 (34.7)		
≥ 30 mm	52 (45.2)	64 (65.3)		
术后 TIMI 分流 3 级 [n (%)]	105 (91.3)	84 (85.7)	1.695 ^a	0.198
使用 Gp2b3a 拮抗剂 [n (%)]	40 (34.8)	30 (30.6)	0.417 ^a	0.518
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.9 ± 1.4	6.6 ± 1.4	3.605	<0.001
Cr ($\bar{x} \pm s$, mg/dl)	0.88 ± 0.26	0.87 ± 0.24	0.289	0.772
CK-MB 峰值 ($\bar{x} \pm s$, U/L)	124 ± 35	134 ± 38	1.994	0.050
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	5.9 ± 2.3	9.7 ± 2.4	11.935	<0.001
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.6 ± 1.1	5.1 ± 1.0	2.893	0.004
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.7	0.211	0.833
LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.7 ± 0.7	3.3 ± 2.0	3.053	0.003
HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.5	0.369	0.713
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/dl)	14.7 ± 2.7	13.9 ± 3.0	1.842	0.067
WBC ($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	10.8 ± 4.2	13.3 ± 3.5	4.664	<0.001
RDW ($\bar{x} \pm s$, %)	14.7 ± 2.3	15.2 ± 2.4	1.752	0.081
UA ($\bar{x} \pm s$, mg/dl)	4.95 ± 1.63	7.65 ± 1.76	11.611	<0.001
NLR ($\bar{x} \pm s$)	4.1 ± 2.7	5.1 ± 2.8	-2.649	0.009

注: ^a 为 χ² 值; 1 mm Hg=0.133 kPa; BMI= 体质指数, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, LVEF= 左心室射血分数, FBG= 空腹血糖, Cr= 肌酐, CK-MB= 肌酸激酶同工酶, CRP=C 反应蛋白, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL= 低密度脂蛋白, HDL= 高密度脂蛋白, Hb= 血红蛋白, WBC= 白细胞计数, RDW= 红细胞体积分布宽度, UA= 尿酸, NLR= 中性粒细胞与淋巴细胞比值



注: FBG= 空腹血糖, CRP=C 反应蛋白, TC= 总胆固醇, LDL= 低密度脂蛋白, WBC= 白细胞计数, UA= 尿酸, NLR= 中性粒细胞与淋巴细胞比值

图 2 相关变量预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of related variables in predicting ISR in STEMI patients after SES-PCI

2.3 多因素分析 将表 1 中有统计学差异的指标作为自变量, ISR 作为因变量 (变量赋值见表 3), 进行多元 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, 糖尿病、靶区病变长度 ≥ 16.0 mm、支架长度 ≥ 30 mm、UA ≥ 6.5 mg/dl、NLR ≥ 5.0 是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素 (P<0.05, 见表 4)。

2.4 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生风险的 Nomogram 模型构建与内部验证 将糖尿病、靶区病变长度、支架长度、UA、NLR 作为构建预测 STEMI 患者 SES-PCI

表2 相关变量对 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的预测价值

Table 2 Predictive value of related variables for ISR in STEMI patients after SES-PCI

变量	AUC (95%CI)	最佳截断值	SE	Youden 指数	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
靶区病变狭窄率	0.711 (0.657, 0.760)	81.5%	0.030	0.471	62.07	85.00	<0.001
靶区病变长度	0.806 (0.756, 0.852)	16.0 mm	0.027	0.615	78.89	81.51	<0.001
FBG	0.741 (0.689, 1.789)	6.1 mmol/L	0.029	0.516	75.86	75.71	<0.001
CRP	0.757 (0.705, 0.803)	7.2 mg/L	0.027	0.485	62.07	86.43	<0.001
TC	0.765 (0.714, 0.810)	5.0 mmol/L	0.027	0.496	72.41	77.14	<0.001
LDL	0.727 (0.674, 0.775)	3.0 mmol/L	0.028	0.349	73.56	61.43	<0.001
WBC	0.749 (0.706, 0.806)	11.7 × 10 ⁹ /L	0.027	0.466	76.38	68.58	<0.001
UA	0.785 (0.736, 0.830)	6.5 mg/dl	0.027	0.536	85.06	68.57	<0.001
NLR	0.828 (0.781, 0.868)	5.0	0.025	0.578	70.69	87.14	<0.001

注: AUC= 曲线下面积

表3 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 影响因素的变量赋值

Table 3 Variable assignment of influencing factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI

变量	赋值
性别	女 =0, 男 =1
糖尿病	无 =0, 有 =1
靶区病变狭窄率	<81.5%=0, ≥ 81.5%=1
靶区病变长度	<16.0 mm=0, ≥ 16.0 mm=1
支架直径	≥ 3 mm=0, <3 mm=1
支架长度	<30 mm=0, ≥ 30 mm=1
FBG	<6.1 mmol/L=0, ≥ 6.1 mmol/L=1
CRP	<7.2 mg/L=0, ≥ 7.2 mg/L=1
TC	<5.0 mmol/L=0, ≥ 5.0 mmol/L=1
LDL	<3.0 mmol/L=0, ≥ 3.0 mmol/L=1
WBC	<11.7 × 10 ⁹ /L=0, ≥ 11.7 × 10 ⁹ /L=1
UA	<6.5 mg/dl=0, ≥ 6.5 mg/dl=1
NLR	<5.0=0, ≥ 5.0=1
ISR	未发生 =0, 发生 =1

表4 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 影响因素的多元 Cox 比例风险回归分析

Table 4 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis on influencing factors of ISR in STEMI patients after SES-PCI

变量	β	SE	Wald χ^2 值	HR (95%CI)	P 值
性别	0.013	0.007	3.449	1.013 (0.999, 1.027)	0.058
糖尿病	0.667	0.179	13.885	1.949 (1.434, 2.649)	<0.001
靶区病变狭窄率 ≥ 81.5%	0.288	0.136	4.486	1.334 (0.933, 2.058)	0.074
靶区病变长度 ≥ 16.0 mm	0.369	0.149	6.133	1.447 (1.068, 1.961)	0.017
支架直径 <3 mm	0.031	0.017	3.325	1.030 (0.977, 1.086)	0.064
支架长度 ≥ 30 mm	0.342	0.125	7.486	1.408 (1.022, 1.940)	0.019
FBG ≥ 6.1 mmol/L	0.089	0.065	1.875	1.092 (0.708, 1.686)	0.268
CRP ≥ 7.2 mg/L	0.203	0.098	4.291	1.224 (0.974, 1.485)	0.083
TC ≥ 5.0 mmol/L	0.306	0.218	1.973	1.358 (0.867, 1.985)	0.452
LDL ≥ 3.0 mmol/L	0.002	0.002	1.001	1.003 (0.984, 1.023)	0.124
WBC ≥ 11.7 × 10 ⁹ /L	0.118	0.055	4.603	1.125 (0.958, 1.857)	0.085
UA ≥ 6.5 mg/dl	1.045	0.157	44.321	2.843 (2.071, 3.901)	<0.001
NLR ≥ 5.0	0.895	0.182	24.183	2.447 (1.747, 3.428)	<0.001

后 ISR 发生风险的 Nomogram 模型指标 (见图 3); 采用内部数据进行验证, Nomogram 模型预测 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的 CI 为 0.792 [95%CI (0.635, 0.892), 见图 4]。

3 讨论

STEMI 是临床较严重的一种心肌梗死类型, 心电图表现为 ST 段弓背型抬高、T 波倒置并出现坏死性 Q 波, 目前临床常采用 SES-PCI, 但患者术后 ISR 发生率较高, 极易导致患者疾病复发甚至再行 PCI^[1-2]。研究表明, 冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者术后 ISR 发生率为 34%^[12]; 而合并糖尿病患者 DES 植入 12 个月内 ISR 发生率约为 21%^[4]。本研究结果显示, STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生率为 46.0%, 对于随访 4~40 个月的 STEMI 患者的 ISR 发生率在合理范围内。SES-PCI 可有效解除 STEMI 患者冠状动脉狭窄区域, 防止血管壁反冲, 抑制靶向病变区域新生内膜生长, 但 ISR 的发生可影响整体疗效, 因此预防 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生是目前临床的主要挑战^[13]。关于 STEMI 患者术后发生 ISR 的确切机制目前尚不完全明确, 多认为斑块破裂及炎症反应可促进血管壁增生而导致 ISR。

本研究结果显示, 糖尿病是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素。既往研究表明, 糖尿病与 ISR

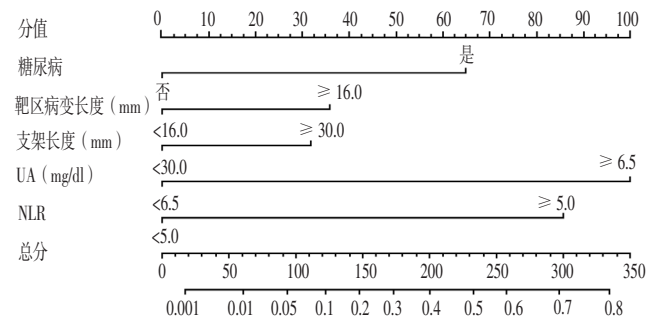


图3 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生风险的 Nomogram 模型构建
Figure 3 Nomogram model of ISR in STEMI patients after SES-PCI

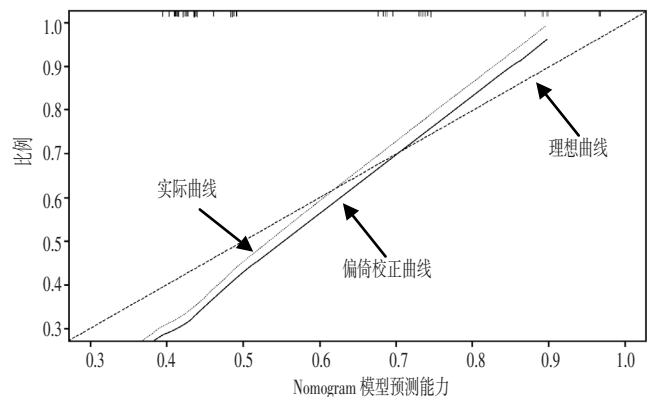


图4 Nomogram 预测模型的校准曲线
Figure 4 Calibration curve of Nomogram prediction model

的发生、发展有关^[3, 14]，且糖尿病患者 PCI 后 ISR 发生率是非糖尿病者的 2~4 倍^[15]，分析原因为：糖尿病合并冠状动脉病变患者的冠状动脉解剖较复杂，病变血管小且呈弥漫性^[16]；此外，糖尿病患者常伴有高三酰甘油血症、血小板聚集及凝血系统激活相关的全身性血栓前状态，因此较易加速动脉粥样硬化，进而增加 ISR 发生风险^[17-18]。研究表明，靶区病变长度与支架长度呈正相关^[19]。本研究结果显示，靶区病变长度 ≥ 16.0 mm、支架长度 ≥ 30 mm 是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素，与既往研究结果一致^[6]，提示 STEMI 患者 SES-PCI 后发生 ISR 可能与损伤性、技术性和机械性因素有关。靶区病变长度较长可增加球囊扩张次数、增加支架植入时导丝长度，可在原有基础上加重血管内皮功能障碍；而支架长度可通过影响血流动力学而导致内皮损伤，从而诱发炎症反应和血管平滑肌过度增生，进而增加 ISR 发生风险^[20-21]。

本研究结果显示，UA ≥ 6.5 mg/dl、NLR ≥ 5.0 是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素。高浓度 UA 可抑制内皮一氧化氮合成，促进血管平滑肌细胞增殖；还可促进尿酸盐结晶并沉积于血管壁，进而引起微血管损伤，促进炎症反应，导致代谢紊乱^[22]。一般情况下，炎症可通过不同机制导致 ISR 发生，即支架植入造成的机械性损伤可引起局部血管炎症和术前已存在的全身炎症状态^[23]，而全身炎症状态可能与 ISR 发生密切相关^[24-25]。NLR 作为经典的全身炎症反应标志物，在动脉粥样硬化斑块进展、坏死区域破裂和血栓形成中具有促进作用^[26]。DAI 等^[24]及 BOLCA 等^[25]研究均表明，NLR 是预测 STEMI 患者 PCI 后 ISR 的强有力指标，本研究结果与之一致。此外，本研究 ISR 组患者 CRP、WBC 高于 No-ISR 组，虽然二者并不是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的影响因素，但也在一定程度上强调炎症反应在 ISR 发生中的作用。

既往关于 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 影响因素的报道较多，但缺乏有效的统计学方法进一步整合这些危险因素。Nomogram 模型是将多元 Cox 比例风险回归分析得出的独立危险因素作为模型指标并对每个指标赋予分值，实现可视化效果。本研究基于 5 个危险因素构建 Nomogram 模型，并采用内部数据验证，得出 CI 为 0.792。既往研究表明，Nomogram 模型预测 CAD 患者主要不良心血管事件的 CI 为 0.84^[27]；预测院前溶栓成功的 CI 为 0.71^[28]；预测急性肾损伤的 CI 为 0.715^[29]，可见本研究 CI 处于较高水平，表明构建的 Nomogram 模型预测效能较好。

综上所述，糖尿病、靶区病变长度 ≥ 16.0 mm、支架长度 ≥ 30 mm、UA ≥ 6.5 mg/dl、NLR ≥ 5.0 是 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 的独立危险因素，而整合

该指标构建 Nomogram 模型对 STEMI 患者 SES-PCI 后 ISR 发生风险的预测效能较好。本研究存在一定局限性：首先，纳入样本量较小，仅采用内部数据进行验证；其次，未记录患者糖尿病病程，而病程是否与 ISR 有关并未得出结论；最后，本研究构建的 Nomogram 模型仅适用于 SES-PCI 后 STEMI 患者，并不能适用于所有类型 CAD 患者。

作者贡献：莫秀丽进行文章的构思与设计，进行数据收集、整理、分析，撰写论文；莫秀丽、陈文进行研究的实施与可行性分析，进行结果分析与解释；陈文进行论文的修订；黎法斌负责文章的质量控制及审核；莫秀丽对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] XIU W J, YANG H T, ZHENG Y Y, et al. Drug-eluting balloons versus second-generation drug-eluting stents for treating in-stent restenosis in coronary heart disease after PCI: a meta-analysis [J]. *Cardiol Res Pract*, 2018, 2018: 7658145. DOI: 10.1155/2018/7658145.
- [2] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (23): 1897-1907. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.028.
- [3] ZHAO L P, XU W T, WANG L, et al. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (1): 5-10. DOI: 10.1097/MCA.000000000000170.
- [4] WU Y Q, FU X H. Comprehensive analysis of predictive factors for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents implantation [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33 (2): e22666. DOI: 10.1002/jcla.22666.
- [5] ZHAO L, ZHU W W, ZHANG X J, et al. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 16. DOI: 10.1186/s12872-016-0445-6.
- [6] JOO H J, JEONG H S, KOOK H, et al. Impact of hyperuricemia on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 114. DOI: 10.1186/s12872-018-0840-2.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (8): 380-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.08.002.

China Society of Cardiology of Chinese Medical Ass, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2010, 38 (8): 380-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.08.002.

- [8] WRIGHT R S, ANDERSON J L, ADAMS C D, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/ non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline) : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J] . *Circulation*, 2011, 123 (18) : 2022–2060. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820f2f3e.
- [9] LEVINE G N, BATES E R, BLANKENSHIP J C, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the society for cardiovascular angiography and interventions [J] . *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82 (4) : E266–355. DOI: 10.1002/ccd.23390.
- [10] MAKRYGIANNIS S S, AMPARTZIDOU O S, ZAIRIS M N, et al. Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST-elevation acute myocardial infarction [J] . *Am J Cardiol*, 2013, 111 (1) : 26–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.041.
- [11] MIURA K, KADOTA K, HABARA S, et al. Ten-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: impact of an in-stent restenosis target lesion [J] . *American Heart Journal*, 2016, 175: 47–55. DOI: org/10.1016/j.ahj.2016.02.005.
- [12] WATANABE Y, TAKAGI K, NAGANUMA T, et al. Independent predictors of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation for ostial right coronary artery lesions [J] . *Int J Cardiol*, 2017, 240: 108–113. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.083.
- [13] DALAL F, DALAL H M, VOUKALIS C, et al. Management of patients after primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction [J] . *BMJ*, 2017: j3237. DOI: 10.1136/bmj.j3237.
- [14] PARAMASIVAM G, DEVASIA T, JAYARAM A, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: clinical presentation, angiographic features, and outcomes [J] . *Anatol J Cardiol*, 2020, 23 (1) : 28–34. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.
- [15] QIN S Y, ZHOU Y, JIANG H X, et al. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis [J] . *PLoS One*, 2013, 8 (9) : e72710. DOI: 10.1371/journal.pone.0072710.
- [16] WANG J L, QIN Z, WANG Z J, et al. New predictors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent [J] . *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15 (2) : 137–145. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.011.
- [17] YAN L, XU M T, YUAN L, et al. Prevalence of dyslipidemia and its control in type 2 diabetes: a multicenter study in endocrinology clinics of China [J] . *J Clin Lipidol*, 2016, 10 (1) : 150–160. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.10.009.
- [18] YONETSU T, KATO K, KIM S J, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry [J] . *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5 (5) : 660–666. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976167.
- [19] MAURI L, O'MALLEY A J, CUTLIP D E, et al. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis [J] . *Am J Cardiol*, 2004, 93 (11) : 1340–1346. A5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.027.
- [20] CHENG G, CHANG F J, WANG Y, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1-year follow-up [J] . *Med Sci Monit*, 2019, 25: 240–247. DOI: 10.12659/MSM.908692.
- [21] Y-HASSAN S. Letter by Y-hassan regarding article, "simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled analysis of the Nordic bifurcation study and the British bifurcation coronary study" [J] . *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (3) : e19. DOI: 10.1161/circinterventions.111.962084.
- [22] BATTELLI M G, POLITO L, BOLOGNESI A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress [J] . *Atherosclerosis*, 2014, 237 (2) : 562–567. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006.
- [23] MISAKI K, UCHIYAMA N, MOHRI M, et al. Prediction of carotid artery in-stent restenosis by quantitative assessment of vulnerable plaque using computed tomography [J] . *J De Neuroradiol*, 2016, 43 (1) : 18–24. DOI: 10.1016/j.neurad.2015.09.002.
- [24] DAI Z Z, LI R R, ZHAO N, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of restenosis after angioplasty and stenting for asymptomatic carotid stenosis [J] . *Angiology*, 2019, 70 (2) : 160–165. DOI: 10.1177/0003319718784805.
- [25] BOLCA O, GÜNGÖR B, ÖZCAN K S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with bare-metal stent restenosis in STEMI patients treated with primary PCI [J] . *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (5) : 402–408. DOI: 10.1097/MCA.000000000000254.
- [26] MANGGE H, ALMER G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques [J] . *Molecules*, 2019, 24 (17) : E3072. DOI: 10.3390/molecules24173072.
- [27] XIE H, CHEN L M, SUN H H, et al. Long-term prognostic value of QRS score in patients with successfully recanalized coronary chronic total occlusion and construction of a predictive nomogram model [J] . *Int J Cardiol*, 2017, 227: 698–703. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.075.
- [28] ROSENCHER J, BONGARD V, TAZAROURTE K, et al. A simple nomogram for early prediction of myocardial reperfusion after pre-hospital thrombolysis [J] . *EuroIntervention*, 2011, 7 (2) : 248–255. DOI: 10.4244/EIJV7I2A40.
- [29] ZHOU X J, SUN Z Q, ZHUANG Y, et al. Development and validation of nomogram to predict acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction treated invasively [J] . *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 9769. DOI: 10.1038/s41598-018-28088-4.

(收稿日期: 2020-04-12; 修回日期: 2020-06-04)

(本文编辑: 李越娜)