

基于多参数特征构建列线图评估 动脉粥样硬化性卒中风险

崔柳平¹, 陈盈², 陈虹秀¹, 周福波¹, 邢英琦¹

摘要: **目的** 构建颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型,并验证其预测效能。**方法** 回顾性收集了2018年8月-2021年1月在吉林大学第一医院和北京宣武医院住院的720例患者,根据患者临床表现和影像学检查将患者分为有症状组和无症状组。收集患者的临床资料和颈动脉超声特征,采用LASSO回归分析和多因素Logistic回归分析探讨颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中的危险因素。采用R4.2.2“rms”包构建颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型。采用Bootstrap法重复抽样1000次进行内部验证,采用一致性指数、H-L拟合优度检验及校准曲线评价该列线图模型的预测效能。**结果** 720例患者中,295例归为症状组,余425例归为无症状组。多因素Logistic回归分析结果显示,高血压、糖尿病、吸烟、狭窄程度、斑块回声、斑块形态及斑块厚度是颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素($P < 0.05$)。基于上述7个危险因素构建列线图模型,ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的AUC为0.801(95%CI 0.769~0.833)。采用Bootstrap法进行内部验证,结果显示,一致性指数为0.793;校准曲线分析结果显示,该列线图模型的校准曲线接近于理想曲线。**结论** 本研究基于心脑血管危险因素和颈动脉超声特征构建的列线图模型对预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险具有较高的区分度及校准度,有助于临床医生对患者进行危险分层。

关键词: 颈动脉狭窄; 缺血性脑卒中; 多参数特征; 列线图
中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Estimating risk of atherosclerotic stroke with nomogram based on multi parameter characteristics CUI Liuping, CHEN Ying, CHEN Hongxiu, et al. (Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: **Objective** To construct an nomogram model for predicting the risk of ischemic stroke in patients with carotid stenosis, and verify its predictive efficacy. **Methods** Retrospective collection of 720 patients hospitalized in the First Hospital of Jilin University and Xuanwu Hospital from August 2018 to January 2021. The patients were divided into symptomatic group and asymptomatic group according to their clinical manifestations and imaging examination. The clinical data and carotid ultrasound characteristics were collected, and the risk factors of ischemic stroke in patients with carotid artery stenosis were analyzed by LASSO regression analysis and multivariate Logistic regression analysis. The nomogram model for predicting the risk of ischemic stroke in patients with carotid stenosis was constructed using R4.2.2 "rms" package. Bootstrap method was used to repeatedly sample 1 000 times for internal verification. Consistency index, H-L goodness of fit test and calibration curve were used to evaluate the prediction efficiency of the nomogram model. **Results** Of 720 patients, 295 were classified as symptomatic group, and 425 were classified as asymptomatic group. Multivariate logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes, smoking, the degree of carotid stenosis, plaque echogenicity, morphology and thickness were independent risk factors for ischemic stroke in patients with carotid artery stenosis ($P < 0.05$). The nomogram model was constructed based on the above seven risk factors. The ROC curve analysis results showed that the AUC of the nomogram model predicting the risk of ischemic stroke in patients with carotid stenosis was 0.801 (95% CI 0.769 - 0.833). Bootstrap method was used for internal verification, and the results showed that the consistency index was 0.793. The calibration curve analysis showed that the calibration curve of the nomogram model is close to the ideal curve.

Conclusion The nomogram model based on vascular risk factors and carotid ultrasound characteristics in this study has a high degree of differentiation and calibration in predicting the risk of ischemic stroke in patients with carotid stenosis, which is helpful for clinicians to stratify the risk of patients.

Key words: Carotid stenosis; Ischemic stroke; Multi parameter characteristics; Nomogram

收稿日期:2022-09-30;修订日期:2022-12-15

基金项目:中华人民共和国科学技术部国家重点研发计划(No.2022YFC3602400);国家自然科学基金面上项目(No.81971620);吉林省自然科学基金(No.20210101254JC)

作者单位:(1.首都医科大学宣武医院,北京100053;2.吉林大学第一医院神经内科,吉林长春130021)

通讯作者:邢英琦,E-mail:xingyq2009@sina.com

缺血性脑卒中是全球成年人致残和死亡的主要原因,其中 25% ~ 30% 是由动脉粥样硬化引起的。颈动脉超声是缺血性脑卒中的重要筛查工具,研究表明颈动脉狭窄程度及斑块特征可预测缺血性脑卒中发生。此外,心脑血管危险因素与缺血性脑卒中的发生密切相关。既往研究局限于探索单个或几个危险因素与缺血性脑卒中的关系,而多参数特征联合进行综合评估以改善卒中危险分层的研究鲜有报道。基于此,本研究构建并验证了颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型,旨在对患者进行更加精确的危险分层,识别缺血性脑卒中高风险患者,有效减少不良临床结局发生,提高患者生存质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集了 2018 年 8 月 - 2021 年 1 月在吉林大学第一医院和宣武医院的住院患者 720 例。纳入标准:(1)颈动脉狭窄程度 $\geq 50\%$;(2)临床资料完整。排除标准:①一侧或双侧颈动脉闭塞;②其他原因导致的颈动脉狭窄,如大动脉炎,放射性病变及肌纤维发育不良;③既往行颈动脉支架植入术或颈动脉内膜切除术;④颈动脉斑块呈强回声伴有声影,导致管腔探测不清。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 查阅患者的临床资料,收集如下资料:年龄、性别、临床表现、吸烟史、饮酒史、家族史、高血压(是否患高血压及血压控制情况)、糖尿病(是否患糖尿病及血糖控制情况)、血脂[甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)]。

1.2.2 颈动脉超声检查 在患者入院后使用 Aplio500 超声机(日本东京东芝)行颈动脉超声检查。在纵向和横向切面上分别检查双侧颈总动脉、颈动脉分叉和颈内动脉。受试者被要求仰卧,头部旋转约 $30^\circ \sim 40^\circ$,偏向检查对侧。根据 Gray - Weale 分类系统,斑块回声可分为:I 型 均匀低回声;II 型 主要为低回声;III 型 以高回声为主;IV 型 均匀高回声;V 型 钙化。根据 ECST 定义的狭窄程度,颈动脉狭窄分为轻度($< 50\%$)、中度($50\% \sim 69\%$)或重度($70\% \sim 99\%$)。将导致颈动脉狭窄的斑块定义为目标斑块,记录斑块厚度、回声及表面是否规则^[1]。

1.2.3 患者分组情况 根据患者主诉,临床表现,体格检查及影像学检查,对患者进行分组。有症状组定义为患者本次住院有缺血性脑卒中症状,影像学检查发现新发梗死灶且梗死病灶的责任血管为

颈动脉。无症状组是指颈动脉狭窄程度 $\geq 50\%$,但无缺血性卒中等与颈动脉狭窄相关的神经症状。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析。Kolmogorov-Smirnov 检验($n > 50$)用于检验计量资料的正态性分布, $P > 0.05$ 表明符合正态分布。对于连续性变量,符合正态分布的变量表示为 $\bar{x} \pm s$,而非正态分布的变量表示为中位数和四分位间距;组间比较采用 t 检验及非参数秩和检验。等级和分类资料用频率和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 R4.2.2 软件包“glmnet”进行 LASSO 回归分析以筛选协变量,在此基础上采用多因素 Logistic 回归模型分析患者发生缺血性脑卒中事件的影响因素。采用“rms”包建立预测患者发生缺血性脑卒中的列线图模型。绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积评价该列线图模型的区分度;利用“caret”包,Bootstrap 法重复抽样 1 000 次进行内部验证,计算一致性指数;采用 H-L 拟合优度检验、校准曲线评价该列线图模型的校准度。显著性水平设定为双尾检验($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 两组临床资料和颈动脉超声特征比较

720 例患者中有 295 例患者归为症状组,余 425 例患者归为无症状组。在临床资料中,两组高血压、糖尿病及吸烟比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组年龄、性别、酗酒、家族史、甘油三酯、胆固醇、LDL 及 HDL 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对于颈动脉超声特征,两组狭窄程度、斑块回声、斑块形态及斑块厚度比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中的预测因素筛选 以患者是否为缺血性脑卒中作为因变量(赋值:是 = 1,否 = 0),将临床资料和颈动脉超声特征作为自变量,通过 LASSO 回归模型的十折交叉验证确定最佳惩罚项系数 λ ,最终筛选出 7 个潜在的影响因素,分别为高血压、糖尿病、吸烟、颈动脉狭窄程度、斑块回声、斑块形态及斑块厚度(见图 1、图 2)。

2.3 缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素

以患者是否为缺血性脑卒中作为因变量,将 LASSO 回归筛选出的影响因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,高血压、糖尿病、吸烟、颈动脉狭窄程度、斑块回声、斑块形态及斑块厚度是颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中的独立影响因素($P < 0.05$)(见表 2)。

表 1 有症状组和无症状的基线资料比较

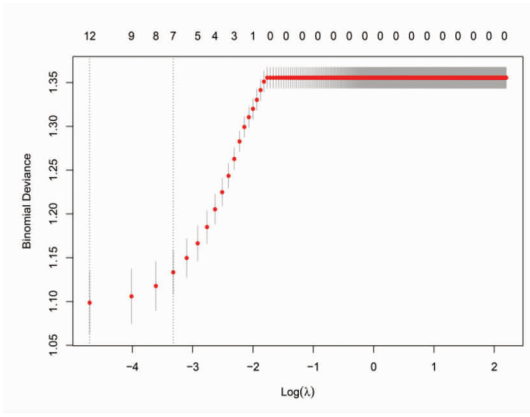
变 量	无症状组(<i>n</i> = 425)	症状组(<i>n</i> = 295)	统计值	<i>P</i> 值
年龄[<i>n</i> (%) ,岁]			$\chi^2 = 2.988$	0.224
50 ~ 59	61(14.4)	51(17.3)		
60 ~ 69	202(47.5)	149(50.5)		
70 ~ 79	162(38.1)	95(32.2)		
性别[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 1.253$	0.263
男性	322(75.8)	234(79.3)		
女性	103(24.2)	61(20.7)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 16.857$	<0.0001
无或控制良好	310(72.9)	172(58.3)		
控制不佳	115(27.1)	123(41.7)		
高血压[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 28.712$	<0.0001
无或控制良好	361(84.9)	201(68.1)		
控制不佳	64(15.1)	94(31.9)		
酗酒[<i>n</i> (%)]	146(34.4)	115(39.0)	$\chi^2 = 1.615$	0.204
吸烟[<i>n</i> (%)]	162(38.1)	140(47.5)	$\chi^2 = 6.238$	0.013
家族史[<i>n</i> (%)]	31(7.3)	24(8.1)	$\chi^2 = 0.175$	0.676
甘油三酯[median (IQR) ,mmol/L]	1.49(0.95)	1.43(0.85)	<i>z</i> = -1.040	0.298
胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.37 ± 1.08	4.40 ± 1.0	<i>t</i> = -0.365	0.715
LDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.66 ± 0.83	2.74 ± 0.77	<i>t</i> = -0.268	0.205
HDL[median (IQR) ,mmol/L]	1.03(0.32)	1.03(0.27)	<i>z</i> = -0.058	0.954
斑块回声[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 45.228$	<0.0001
I型和II型	206(48.5)	217(73.6)		
III型和IV型	219(51.5)	78(26.4)		
狭窄程度[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 120.644$	<0.0001
50% ~ 69%	294(69.2)	104(35.3)		
70% ~ 99%	131(30.8)	207(70.2)		
斑块形态[<i>n</i> (%)]			$\chi^2 = 43.175$	<0.0001
规则	91(21.4)	131(44.4)		
不规则	334(78.6)	191(64.7)		
斑块厚度[median (IQR) ,mm]	3.75(1.4)	4.10(1.6)	<i>z</i> = -4.624	<0.0001

表 2 颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变 量	赋 值	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR	95% CI
糖尿病	无或控制良好 = 0, 控制不佳 = 1	0.807	0.191	17.866	<0.0001	2.24	(1.541, 3.256)
高血压	无或控制良好 = 0, 控制不佳 = 1	0.864	0.213	16.479	<0.0001	2.372	(1.563, 3.600)
吸 烟	否 = 0, 是 = 1	0.5	0.18	7.719	0.005	1.649	(1.159, 2.347)
狭窄程度	50% ~ 69% = 0, 70% ~ 99% = 1	1.425	0.185	59.44	<0.0001	4.156	(2.893, 5.970)
斑块回声	III型和IV型 = 0, I型和II型 = 1	0.98	0.186	27.788	<0.0001	2.663	(1.850, 3.834)
斑块形态	规则 = 0, 不规则 = 1	1.175	0.192	37.624	<0.0001	3.238	(2.225, 4.714)
斑块厚度	实测值	0.181	0.088	4.204	0.04	1.198	(1.008, 1.425)

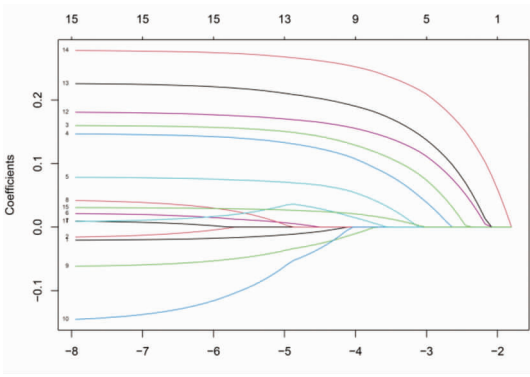
2.4 列线图模型构建及验证 基于上述影响因素构建颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型(见图3)。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的曲线下面积(AUC)为0.801(95%CI 0.769 ~ 0.833, $P < 0.0001$)(见图4),特异性,敏感度和约登指数分别为0.736、0.739、0.475。采用Bootstrap法重复抽样1000次,结果显示,95%CI为

0.793;H-L拟合优度检验结果显示,该列线图模型预测颈动脉粥样硬化狭窄患者发生缺血性脑卒中的发生率与患者缺血性脑卒中实际发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 6.0559, P = 0.641$);校准曲线分析结果显示,该列线图模型预测颈动脉粥样硬化狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的校准曲线接近于理想曲线(见图5)。



二项式偏差与 $\text{Log}(\lambda)$ 的关系图,左侧垂直虚线对应偏差值最小时的 λ ,右侧垂直线代表在最佳惩罚系数 (λ_{1se}) 下,有 7 个变量被保留

图 1 LASSO 回归生成最佳惩罚系数 λ



回归系数与 $\text{Log}(\lambda)$ 的关系图,1 表示年龄,2 表示性别,3 表示高血压,4 表示糖尿病,5 表示吸烟,6 表示饮酒,7 表示家族史,8 表示胆固醇,9 表示甘油三酯,10 表示 HDL,11 表示 LDL,12 表示斑块回声,13 表示斑块形态,14 表示颈动脉狭窄程度,15 表示斑块厚度。根据最佳惩罚系数,最终筛选出 7 个变量,分别是高血压、糖尿病、吸烟、斑块回声、斑块形态、颈动脉狭窄程度及斑块厚度(对应图中的 3、4、5、12、13、14 和 15)

图 2 LASSO 回归筛选变量

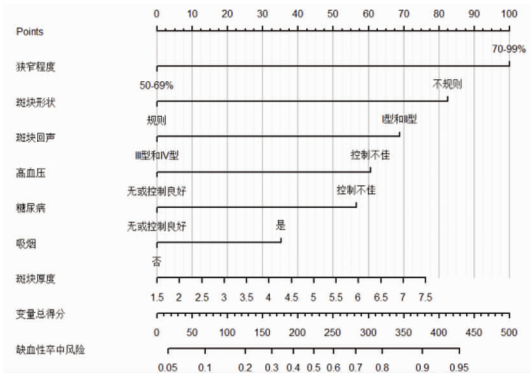


图 3 颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型

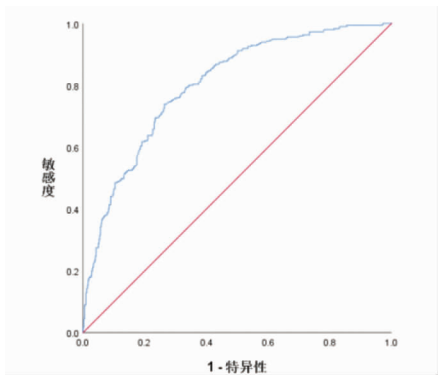


图 4 列线图模型预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的 ROC 曲线

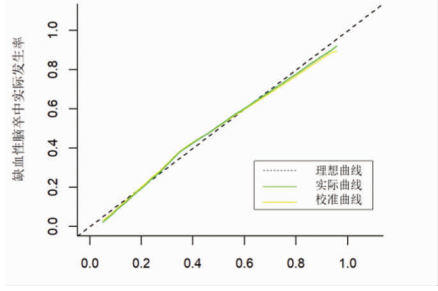


图 5 列线图模型预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的校准曲线

3 讨论

在这项研究中,我们开发并验证了基于临床特征和颈动脉超声特征的预测性列线图,用于综合评估颈动脉狭窄患者发生动脉粥样硬化性缺血性脑卒中风险,有助于个体化诊疗目标的实现。为了克服传统逻辑回归分析筛选变量的过度拟合风险,我们采用 LASSO 回归分析患者的临床资料及颈动脉超声特征,有效压缩回归系数,将 15 个特征变量减少为 7 个潜在预测变量;进一步进行多元 Logistic 回归分析,结果显示高血压、糖尿病、吸烟、颈动脉狭窄程度、斑块回声、斑块形态及斑块厚度是颈动脉狭窄患者发生动脉粥样硬化性缺血性脑卒中中的独立影响因素;最终绘制的列线图显示出良好的区分度和校准度。

流行病学研究早已表明,高血压可增加缺血性脑卒中发生风险。INTERSTROKE 2 期研究纳入了来自全球 32 个国家/地区的 26 919 例个体,这项大型标准化病例对照组显示,10 个可改变的风险因素合计约占所有卒中可归因风险的 90%,其中参与者自我报告的高血压或血压 $\geq 140/90$ mmHg 约占到所有归因风险的一半^[2]。关于缺血性脑卒中中的一级预防和二级预防,文献中明确指出控制血压达到目标水平对预防缺血性脑卒中非常有效,收缩压每降低 10 mmHg,舒张压每降低 5 mmHg,卒中风险降低 41%^[3,4]。

糖尿病作为心血管不良事件的又一危险因素,虽然目前没有随机研究表明严格控制血糖可降低糖尿病患者的不良血管事件风险,但采用综合降糖方案有利于预防大血管(脑、心脏和外周血管)疾病^[5]。吸烟是心脑血管疾病可改变的危险因素,吸烟量与不良事件发生风险显著相关。高血糖和吸烟可能引起氧化应激、一氧化氮合酶系统功能障碍、自由基生成和炎症因子改变。潜在的整体机制不仅可能加速血管损伤,还可能致动脉粥样硬化斑块的形成。此外,糖尿病的存在会打破促凝血药和抗凝剂之间的平衡,使身体容易处于促凝血状态,从而促进血栓形成^[6]。

颈动脉超声是颈动脉狭窄患者最常用的评估工具,更是缺血性脑卒中的筛查手段^[7,8]。过去20年的许多临床试验都将颈动脉狭窄程度作为患者危险分层的依据,随着血管成像技术的发展与改进,颈动脉斑块易损特征越来越受到关注^[9]。组织病理学研究表明,斑块低回声与斑块标本中存在较大的脂质核心密切相关;临床研究表明,低回声斑块作为颈动脉斑块易损性的标志物,在症状性颈动脉斑块中的比例远高于无症状性斑块,对预测缺血性脑卒中发生具有预测价值^[10,11]。斑块形态是否规则一直受到学者们的关注,颈动脉超声和颈动脉高分辨血管核磁成像相关的研究均证明斑块不规则性有助于识别缺血性脑卒中高风险患者,从而对患者进行危险分层^[12,13]。此外,颈动脉粥样硬化的一个易于评估的特征是颈动脉斑块厚度。对于缺血性脑卒中风险评估,斑块总负荷可能优于斑块厚度,但难以可视化和量化,不适用于常规超声评估缺血性脑卒中高风险患者^[14]。

2017年欧洲血管外科协会在指南中明确提出,在对患者进行危险分层时,需要考虑颈动脉易损斑块^[15]。既往研究关注于影响缺血性脑卒中的单个或几个临床特征或颈动脉超声特征^[16],很少将多个影响因素联合来综合评估患者发生缺血性脑卒中的风险。本文联合多个指标,构建了预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险的列线图模型,ROC曲线下面积为0.801,表示该列线图模型对预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中风险具有较高的准确性。采用Bootstrap法重复抽样1000次进行内部验证,同样获得了较高的准确性(一致性为0.793),表示该模型具有良好的区分度。该列线图模型预测颈动脉狭窄患者缺血性脑卒中的发生率与实际发生率差异无统计学意义相接近,且校准曲线接近理想曲线,表明该列线图模型具有较高的校准度,有助于临床医生对颈动脉狭窄患者进行个体化评估,识别缺血性脑卒中高风险患者。

综上所述,对于颈动脉狭窄的患者,临床应特别重视血压及血糖控制不佳的吸烟患者,如果伴随高

危的超声特征(颈动脉重度狭窄、斑块较厚、低回声为主、形态不规则),警惕其发生缺血性脑卒中。本研究构建的列线图模型能够有效预测颈动脉狭窄患者发生缺血性脑卒中的风险。但本研究只纳入了两个中心的数据,受试者临床数据可能存在选择偏倚且缺乏外部验证,将来需要进行样本量更大的多中心研究验证模型的外推性及普适性。

[参考文献]

- [1] 华扬,惠晶晶,邢英琦.中国卒中血管超声检查指导规范[J].中华医学超声杂志(电子版),2015,12(8):599-610.
- [2] Hong KS. Blood pressure management for stroke prevention and in acute stroke[J]. J Stroke,2017,19(2):152-165.
- [3] Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage; jacc focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(15):1804-1818.
- [4] 陈忠,杨耀国.颈动脉狭窄诊治指南[J].中国血管外科杂志(电子版),2017,9(3):169-175.
- [5] Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease; primary and secondary stroke prevention[J]. Medical Clinics of North America,2019,103(2):295-308.
- [6] Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Endocrinol Metab,2018,7:4-9.
- [7] Heck D, Jost A. Carotid stenosis, stroke, and carotid artery revascularization[J]. Progress in Cardiovascular Diseases,2021,65:49-54.
- [8] 黄定伟,李静.动态颈动脉超声监测预防老年缺血性卒中的临床价值[J].心血管病防治知识,2020,10(22):12-14.
- [9] Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA, et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability[J]. J Neurosurg,2016,124(1):27-42.
- [10] Mathiesen EB, Børnaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis; the troms study[J]. Circulation,2001,103(17):2171-2175.
- [11] Spanos K, Tzorbatozoglou I, Lazari P, et al. Carotid artery plaque echomorphology and its association with histopathologic characteristics[J]. J Vasc Surg,2018,68(6):1772-1780.
- [12] Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke; the northern manhattan study[J]. Stroke,2006,37(11):2696-2701.
- [13] Li J, Li DY, Yang DD, et al. Irregularity of carotid plaque surface predicts subsequent vascular event; a mri study[J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging,2020,52(1):185-194.
- [14] Bos D, van Dam-Nolen DHK, Gupta A, et al. Advances in multimodality carotid plaque imaging; ajr expert panel narrative review[J]. AJR Am J Roentgenol,2021,217(1):16-26.
- [15] Cambria RP. 2017 European society for vascular surgery guidelines for management of carotid and vertebral artery disease[J]. J Vasc Surg,2018,67(2):361-362.
- [16] 申艳茹,吕晓红.代谢综合征与缺血性脑血管病临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(10):920-923.

引证本文:崔柳平,陈盈,陈虹秀,等.周福波基于多参数特征构建列线图评估动脉粥样硬化性卒中风险[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(1):39-43.