Modern Practical Medicine, October 2025, Vol.37, No.10

·临床研究·

基于 NETs 和 D-二聚体的老年颈动脉狭窄支架术后缺血再灌注预测模型

徐有耀，吴森焱，李晓阳，祝弢，程国兵

【摘要】目的 探讨老年症状性颈动脉重度狭窄患者行颈动脉支架植入术（CAS）后缺血再灌注损伤的危险因素，并基于这些因素建立预测模型。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2024 年 12 月在衢州市人民医院接受 CAS 治疗的 117 例老年症状性颈动脉重度狭窄患者的临床资料，依据术后 24 h 内是否发生缺血再灌注损伤分为再灌注损伤组和对照组。比较两组患者临床资料的差异，采用多因素 Logistic 回归分析筛选缺血再灌注损伤的独立危险因素，构建预测方程模型，并用受试者工作特征（ROC）曲线评估预测模型的效能。**结果** 117 例患者中发生缺血再灌注损伤 38 例（32.5%）。中性粒细胞胞外陷阱（NETs）水平升高（*OR*=2.86，95%*CI*：1.53 ～ 5.34，*P* ＜ 0.05）、D-二聚体＞ 2.0 mg/L（*OR*=2.31，95%*CI*：1.24 ～ 4.31，*P* ＜ 0.05）、狭窄程度≥90%（*OR*=1.95，95%*CI*：1.12 ～ 3.39，*P* ＜ 0.05）和术中收缩压波动≥40mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）（*OR*=1.78，95%*CI*：1.06 ～ 2.99，*P* ＜ 0.05）是 CAS 术后发生再灌注损伤的独立危险因素。参数预测方程：Logit（*P*）= −2.463 + 1.051×NETs 水平+ 0.837×D-二聚体+ 0.668×狭窄程度+ 0.577×术中收缩压波动。预测方程的曲线下面积（*AUC*）为 0.955，敏感性为 94.7%，特异性为 96.2%，准确度为 95.7%。**结论** 术前 NETs 及 D-二聚体水平升高与 CAS 术后缺血再灌注损伤密切相关，基于 NETs、D-二聚体等指标构建的预测模型具有较高预测价值，可为症状性颈动脉重度狭窄老年患者 CAS 术后缺血再灌注损伤的风险评估和预防策略制定提供参考。

【关键词】 中性粒细胞胞外陷阱；D-二聚体；颈动脉支架植入术；缺血再灌注损伤；预测模型；老年
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.006
【中图分类号】 R651.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)10-1014-04

颈动脉支架植入术（carotid artery stenting，CAS）是治疗症状性颈动脉重度狭窄的重要手段，但术后缺血再灌注损伤发生率高达 30%～ 40%[1]，严重影响患者预后 [2-3]。缺血再灌注损伤是 CAS 术后最常见且最严重的并发症之一，CAS 术中、术后易出现低血流动力学状态，进而增加脑卒中、心律失常、心肌梗死及心脏停搏等并发症的风险，其发病机制复杂，目前尚缺乏有效的预测模型。近年研究发现，中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular traps，NETs）在血管炎症反应中发挥重要作用，活化的中性粒细胞释放 NETs，触发炎症级联反应，加重血管内皮损伤，促进血小板活化与聚集[4]。D-二聚体水平反映凝血功能状态及纤溶系统活化程度，与血管内皮功能密切相关，可以预示血栓形成风险，与再灌注损伤程度相关 [5]。NETs 与 D-二聚体水平变化具有时序性，两者联合检测可提高预测准确性，反映多个凝血病理环节，具有较强的生物学意义[6]。本研究探讨 NETs 联合 D-二聚体在老年症状性颈动脉重度狭窄患者 CAS 术后缺血再灌注损伤的预测价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2024 年 12 月在衢州市人民医院血管外科接受 CAS 治疗的症状性颈动脉重度狭窄老年患者 117 例。纳入标准：（1）年龄≥60 岁；（2）符合《颈动脉狭窄诊治指南》[7]中症状性颈动脉重度狭窄诊断标准，经数字减影血管造影（DSA）证实单侧颈动脉狭窄程度≥70%[8]；（3）发生过短暂性脑缺血发作（TIA）或轻型卒中[美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分≤3 分]；（4）手术时间间隔 2 周至 3 个月。排除标准：（1）急性感染或自身免疫性疾病者；（2）合并恶性肿瘤者；（3）近 3 个月内有手术史或创伤史者；（4）严重肝肾功能不全、

基金项目： 衢州市市级指导性科技攻关项目（2023ZD061）
作者单位： 324000 浙江省衢州，衢州市人民医院
通信作者： 程国兵，Email：13157090859@163.com

血液系统疾病者；(5) 对对比剂过敏者；(6) MRI 或 CT 检查显示颅内出血或大面积脑梗死者；(7) 资料不完整者。本研究获得衢州市人民医院医学伦理审查委员会批准(审批件号：2025-035)，免除知情同意。

1.2　NETs 及 D-二聚体检测　于术前 12 h 采集患者空腹肘静脉血 5 ml，使用含 3.2%枸橼酸钠的真空采血管收集，3 000 r/min 离心 15 min，分离血浆，−80 ℃保存待检。采用免疫比浊法检测 D-二聚体水平。采用酶联免疫吸附分析（ELISA）法检测 NETs 相关指标水平。(1)DNA-histone 复合物：采用 Cell Death Detection ELISA PLUS(Roche)试剂盒，设置标准曲线，样品孵育 2 h(37 ℃)，洗板 5 次，加入酶标抗体，孵育 1 h，加底物显色 10 min，终止反应，450 nm 波长测定 OD 值。(2)CitrH3：采用 Anti-Citrullinated Histone H3 ELISA Kit 试剂盒，样品稀释(1∶1 000)，孵育 2 h(37 ℃)，PBS-T 洗板，加入二抗，室温 1 h，TMB 显色 15 min，终止液终止反应，450 nm 测定。(3)中性粒细胞弹性蛋白酶：采用 Human Neutrophil Elastase ELISA Kit 试剂盒，样品及标准品加样，37 ℃孵育 90 min，洗板 3 次，生物素化抗体工作液，37 ℃ 60 min，酶结合物，37 ℃ 30 min，TMB 显色，室温 15 ～ 30 min，终止反应，450 nm 测定。

1.3　临床资料收集　(1)人口学特征：年龄、性别、体质量指数(BMI)及病程等；(2)基础疾病：高血压、糖尿病、冠心病及脑卒中病史等；(3)个人史：吸烟史、饮酒史；(4)实验室检查：血常规、凝血功能、肝肾功能等；(5)血管特征：血管狭窄程度、病变长度；(6) NIHSS 评分：基线、24 h 的 NIHSS 评分。

1.4　再灌注损伤诊断标准　术后 24 h 内出现神经功能恶化，NIHSS 评分较术前增加≥4 分，术后 24 h 内头颅磁共振弥散加权成像检查显示新发缺血灶，排除其他原因所致神经功能恶化。

1.5　统计方法　采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析，正态分布计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验；非正态分布计量资料以中位数(四分位数)表示，组间比较采用秩和检验；计数资料以例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。危险因素分析采用 Logistic 回归分析，预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线，并计算曲线下面积(*AUC*)。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组基线特征比较　老年症状性颈动脉重度狭窄患者中术后 24 h 内发生再灌注损伤 38 例(32.5%)，纳入再灌注损伤组；其余 79 例患者纳入对照组。再灌注损伤组 NETs、D-二聚体、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、纤维蛋白原、白细胞计数、中性粒细胞、血管狭窄程度、术中收缩压最大波动差≥40 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)占比等指标均显著高于对照组(均 P ＜ 0.05)，见表 1。

2.2　CAS 术后缺血再灌注损伤的多因素分析　以 CAS 术后 24 h 是否发生缺血再灌注损伤为因变量(是=1，否=0)，将 NETs(升高=1，正常=0)、D-二聚体(＞ 2.0 mg/L=1，≤2.0 mg/L=0)、CRP(＞ 100 mg/L= 1，≤ 100 mg/L=0)、IL-6(＞ 50 pg/L=1，≤50 pg/L=0)、TNF-α(＞ 40 pg/L=1，≤40 pg/L=0)、纤维蛋白原（＞ 8.0 g/L=1，≤8.0 g/L=0)、白细胞计数（＞ 20.0×10^9/L=1，≤20.0×10^9/L=0)、中性粒细胞(＞ 90%=1，≤90%=0)、血管狭窄程度(≥90%=1，＜ 90%=0)、术中收缩压最大波动差(≥40 mmHg=1，＜ 40 mmHg=0)作为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示 NETs、D-二聚体、狭窄程度和术中收缩压波动是 CAS 术后发生再灌注损伤的影响因素(均 P ＜ 0.05)，见表 2。参数预测方程：Logit（P)=−2.463+ 1.051×NETs 水平+0.837×D-二聚体+0.668×狭窄程度+0.577×术中收缩压波动。

2.3　缺血再灌注损伤预测方程模型的效能分析　预测方程模型的 *AUC* 为 0.955，敏感性为 94.7%，特异性为 96.2%，*Youden* 指数为 0.909，准确度为 95.7%，预测效能优于单一指标，见表 3。

3　讨论

老年症状性颈动脉重度狭窄患者处于长期缺血状态，导致内皮细胞功能严重受损，表现为 NO 合成减少，血管舒张功能下降，内皮细胞表面黏附分子表达增加。CAS 术后罪犯血管血流突然恢复，缺血期间累积的氧自由基与再灌注后产生的大量活性氧簇(ROS)导致细胞膜和 DNA 遭受严重的氧化损伤[9-10]。相比未接受 CAS 手术患者，手术相关因素如血流动力学改变、局部炎症反应、栓子形成风险等都可能加重再灌注损伤[11]，特别是老年患者自身调节功能减

Modern Practical Medicine, October 2025, Vol. 37, No. 10

表 1　两组老年症状性颈动脉重度狭窄患者基线特征比较

项目	再灌注损伤组（n=38）	对照组（n=79）	$t(\chi^2)$[Z]值	P 值
年龄（岁）	68.5±7.2	67.9±7.0	0.41	＞0.05
男性[例（%）]	24（63.16）	49（62.03）	（0.01）	＞0.05
体质量指数（kg/m²）	24.12±3.45	23.89±3.21	0.36	＞0.05
病程（年）	4.92±1.85	5.20±2.11	0.73	＞0.05
吸烟史[例（%）]	22（57.89）	43（54.43）	（0.13）	＞0.05
饮酒史[例（%）]	17（44.74）	39（49.37）	（0.28）	＞0.05
NETs（ng/ml）	856.34±145.67	642.23±128.45	7.89	＜0.05
D-二聚体（mg/L）	2.45（1.82，3.56）	1.67（1.23，2.45）	[4.57]	＜0.05
CRP（mg/L）	8.45（5.67，12.34）	5.67（3.45，8.92）	[3.89]	＜0.05
IL-6（pg/ml）	12.34（8.56，16.78）	8.23（5.67，11.45）	[4.12]	＜0.05
TNF-α（pg/ml）	18.67（12.45，24.56）	13.45（9.23，18.67）	[3.68]	＜0.05
纤维蛋白原（g/L）	4.56±1.23	3.45±0.98	5.23	＜0.05
白细胞计数（×10⁹/L）	9.45±2.34	7.23±1.89	5.57	＜0.05
中性粒细胞（%）	78.34±8.56	69.45±7.89	5.68	＜0.05
血小板计数（×10⁹/L）	245.67±67.89	223.45±58.67	1.79	＞0.05
血管狭窄程度（%）	85.67±8.45	82.34±7.89	2.12	＜0.05
病变长度（mm）	16.78±4.56	15.45±4.23	1.57	＞0.05
术中收缩压最大波动差≥40 mmHg[例（%）]	28（73.68）	42（53.16）	（4.57）	＜0.05
基线 NIHSS 评分	8.27±2.36	7.9±2.1	0.76	＞0.05
高血压[例（%）]	29（76.32）	58（73.42）	（0.11）	＞0.05
糖尿病[例（%）]	21（55.26）	41（51.90）	（0.12）	＞0.05
冠心病[例（%）]	18（47.37）	35（44.30）	（0.10）	＞0.05
脑卒中病史[例（%）]	25（65.79）	48（60.76）	（0.28）	＞0.05

注：NETs 为中性粒细胞胞外陷阱，CRP 为 C 反应蛋白，IL-6 为白细胞介素 6，TNF-α为肿瘤坏死因子α。1 mmHg≈0.133 kPa

表 2　颈动脉支架植入术后缺血再灌注损伤的多因素 Logistic 回归分析

变量	β值	标准误	Wald χ^2 值	OR 值（95%CI）	P 值
NETs 水平升高	1.051	0.319	10.862	2.86（1.53 ～ 5.34）	＜0.05
D-二聚体＞2.0 mg/L	0.837	0.316	7.012	2.31（1.24 ～ 4.31）	＜0.05
狭窄程度≥90%	0.668	0.282	5.604	1.95（1.12 ～ 3.39）	＜0.05
术中收缩压波动≥40 mmHg	0.577	0.264	4.775	1.78（1.06 ～ 2.99）	＜0.05
常数项	−2.463	0.386	40.728	—	—

注：NETs 为中性粒细胞胞外陷阱，1 mmHg≈0.133 kPa

表 3　基于 NETs、D-二聚体及缺血再灌注损伤预测方程模型的 ROC 参数

指标	AUC（95%CI）	标准误差	P 值	敏感性	特异性	$Youden$ 指数	准确度	最佳截断值
NETs	0.898（0.838 ～ 0.957）	0.031	＜0.05	0.848	0.842	0.691	0.846	746.788 ng/ml
D-二聚体	0.860（0.784 ～ 0.936）	0.039	＜0.05	0.811	0.845	0.652	0.821	2.002 mg/L
预测方程	0.955（0.907 ～ 0.999）	0.024	＜0.05	0.947	0.962	0.909	0.957	—

注：NETs 为中性粒细胞胞外陷阱，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为曲线下面积。1 mmHg≈0.133 kPa

弱、氧化应激累积效应明显、能量代谢失衡等，使其更容易在 CAS 术后发生严重的再灌注损伤[12-13]。

氧化应激反应在再灌注损伤中起核心作用。缺血期间累积的氧自由基与再灌注后产生的 ROS 共同作用，导致线粒体功能障碍。老年患者由于抗氧化能力下降，更易受到氧化应激损伤，促进 NETs 的形成，形成恶性循环[14]。炎症反应级联放大是老年症状性颈动脉重度狭窄患者缺血灌注损伤的另一个重要机制。白细胞浸润增加导致 IL-1β、TNF-α促炎因子大量释放，补体系统被激活，紧密连接蛋白表达下降，基底膜降解使炎症因子渗透增加，进一步促进 NETs 的形成[15]。微血管通透性增加和组织水肿加重，这些变化与 D-二聚体水平呈现显著正相关。钙稳态失衡和能量代谢紊乱进一步加重损伤程度。微循环障碍是再灌注损伤的重要表现，毛细血管密度减少、微血栓形成以及白细胞-内皮相互作用增强导

致血流灌注不均匀[16]。NETs 参与微血栓形成过程，同时促进 D-二聚体产生，这为两者联合作为预测指标提供了理论基础[17-18]。

福婷等[19]研究表明，NETs 通过激活补体系统和释放炎症因子参与再灌注损伤，NETs 水平与 TIA 患者大脑中动脉粥样硬化斑块特征呈现线性正相关。本研究结果显示，NETs 水平升高是 CAS 术后再灌注损伤的危险因素，使再灌注损伤风险增加 2.86 倍。孙元晓[20]、王倩雯[21]等研究显示 D-二聚体与血管内皮功能密切相关。本研究结果显示，D-二聚体水平升高亦是 CAS 术后再灌注损伤的危险因素，使再灌注损伤风险增加 2.31 倍，这可能与其反映的凝血功能失衡有关。本研究结果显示，狭窄程度≥90%和术中收缩压波动≥40 mmHg 也是 CAS 术后再灌注损伤的危险因素，与陈海晓等[22]研究结果相近。本研究结果显示，基于 NETs、D-二聚体等指标预测方程模型的 *AUC* 达 0.955，敏感性和特异性均＞ 90%，优于单一指标。

综上所述，NETs 和 D-二聚体可用于 CAS 术后再灌注损伤的预测，为改善患者预后提供了新的思路和工具。但是本研究样本量相对较少，且未进行长期随访，需要多中心大样本研究进一步验证。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　徐有耀、祝弢：实验操作、论文撰写；吴森焱、李晓阳：数据整理、统计学分析；程国兵：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 中国卒中学会科学声明专家组. 中国卒中学会关于无症状性颈动脉狭窄筛查的科学声明[J]. 中华医学杂志,2022,102(3):175-179.

[2] 国际血管联盟中国分部护理专业委员会,李海燕,赵志青.动脉粥样硬化性颈动脉狭窄临床护理规范专家共识[J]. 介入放射学杂志,2024,33(7):704-710.

[3] 林发. 无症状性重度颈动脉狭窄患者未手术干预的缺血性卒中发生率[J].中华医学杂志,2022,102(27):2121.

[4] 刘文虎,包娟,马少波,等.中性粒细胞胞外陷阱在缺血性脑卒中中的研究进展[J].中华神经医学杂志,2023,22(11):1164-1168.

[5] 韦一枝,高文,何立婷,等.血清 hs-CRP、D-D、LDH 水平与缺血性脑卒中患者静脉溶栓预后的关系[J].保健医学研究与实践,2023,20(9):31-36.

[6] 庄一夫,张广慧.急性缺血性卒中患者血浆D-二聚体水平与溶栓预后的关系研究[J].内蒙古医科大学学报,2023,45(3):297-299,309.

[7] 中华医学会外科学分会血管外科学组.颈动脉狭窄诊治指南[J].中华血管外科杂志,2017,2(2):78-84.

[8] LIAPIS C D, BELL S P F, MIKHAILIDIS D P,等. 欧洲血管外科学会指南：第二部分——颈动脉狭窄患者的诊断和检查[J]. 国际脑血管病杂志,2011,19(7):488-497.

[9] 胡业帅,刘方军,钱海,等.症状性颈动脉狭窄患者 CEA 术后的预后改善及影响因素[J].国际神经病学神经外科学杂志,2023,50(5):32-37.

[10] 毛玲群,何欣威,瞿曼,等.颈动脉周围脂肪密度与颈动脉狭窄以及预后的关系[J].中国动脉硬化杂志,2024,32(3):211-216.

[11] 李春辉,朱骁,陈涛,等.颈动脉内膜剥脱术治疗颈动脉狭窄支架术后再狭窄的临床研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(5):87-91.

[12] LIAPIS C D, BELL P R F, MIKHAILIDIS D, 等.ESVS 指南:颈动脉狭窄有创性治疗的适应证和技术[J].国际脑血管病杂志,2009,17(5):321-338.

[13] 余波,谭晋韵.颅外颈动脉外科干预指南的更新与解读[J].复旦学报(医学版),2022,49(5):633-641.

[14] 范卫东,刘坤,乔彤.颈动脉支架植入术后发生血流动力学抑制的临床预测模型的构建[J].中国医学科学院学报,2023,45(1):22-27.

[15] 蔡昱哲,李定祥,邓奕辉,等.基于瘀毒致风理论探讨中性粒细胞 NETosis 在缺血性卒中的作用[J].中医药学报,2023,51(3):11-15.

[16] 王征,侯秀芳,焦力群. 颈动脉支架术相关低血流动力学状态管理方法及护理的研究进展[J]. 中华现代护理杂志,2019,25(9):1181-1184.

[17] 于海佳,张印松,李尚,等.老年颈动脉狭窄患者颈动脉内膜剥脱术后发生无症状性脑梗死的相关因素[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(12):1443-1446.

[18] 张陆陆,蒋觉安,王辉,等.中性粒细胞外陷阱在缺血性脑卒中中作用的研究进展[J]. 中华神经科杂志,2022,55(10):1169-1175.

[19] 福婷,王文娟,陈鹏.血清中性粒细胞胞外陷阱水平与短暂性脑缺血患者大脑中动脉粥样硬化斑块特征的关系及对近期脑卒中的预测研究[J].临床和实验医学杂志,2024,23(13):1349-1353.

[20] 孙元晓,倪钦帅,王婷婷,等.基于 PSM 分析联合检测血浆纤维蛋白原和 D-二聚体预测 T2DM 并发脑卒中的价值[J].青岛大学学报(医学版),2024,60(2):274-278.

[21] 王倩雯,陈玉辉,尹家文,等.D-二聚体对急性缺血性卒中大血管闭塞机械取栓术后无效再通的预测价值分析[J]. 中华全科医师杂志,2024,23(3):279-284.

[22] 陈海晓,陈静芸,浦剑虹,等.无症状性颈动脉狭窄患者发生缺血性卒中风险预测列线图模型构建与验证[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2022,30(9):55-59.

收稿日期：2025-04-27

（本文编辑：孙海儿）