

老年绝经女性冠心病发生风险的列线图预测模型的构建及验证研究*

闻伟¹ 叶青² 张理想² 马礼坤² 赵韧¹

[摘要] 目的:构建老年绝经女性人群发生冠心病(CHD)的预测模型,并对列线图的预测效率进行验证。方法:回顾性分析2018年3月—2019年2月在安徽省某三级甲等医院心内科就诊并接受冠状动脉(冠脉)造影的639例老年绝经女性的临床资料,根据冠脉造影结果将其分为CHD组(439例)和对照组(200例),同时将研究对象依据7:3的比例随机分为建模组(447例)和验证组(192例)。在建模组人群中采用多因素回归分析筛选出老年绝经女性人群发生CHD的独立影响因素、构建个性化的列线图模型,并在验证组人群中对模型的预测效率和适用性进行外部验证。结果:建模组人群的多因素logistic回归分析结果表明,每日睡眠时长($OR=0.674, 95\%CI:0.546\sim0.833$)是老年绝经女性人群发生CHD的独立保护因素($P<0.05$),而生育个数($OR=1.798, 95\%CI:1.391\sim2.325$)、超敏C反应蛋白水平($OR=1.572, 95\%CI:1.381\sim1.789$)及餐后2h血糖($OR=1.197, 95\%CI:1.097\sim1.305$)为老年绝经女性人群发生CHD的独立危险因素($P<0.05$)。利用上述指标构建列线图预测模型,列线图模型的ROC曲线下面积在建模组及验证中分别为0.815($95\%CI:0.773\sim0.857$)、0.823($95\%CI:0.755\sim0.890$),建模组及验证组人群中的校准曲线均提示列线图的预测概率与实际发生频率之间具有较好的一致性。临床决策分析曲线提示,当老年绝经女性人群发生CHD的阈值概率处于0.18~0.94时,采用列线图的临床净获益水平最高。结论:老年绝经女性人群发生CHD的列线图预测模型预测能力和适用能力较好,可用于筛查此类人群的CHD发生风险。

[关键词] 老年绝经女性;冠心病;危险因素;预测模型

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.006

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Construction and validation of a nomogram prediction model for the risk of coronary heart disease in elderly postmenopausal women

WEN Wei¹ YE Qing² ZHANG Lixiang² MA Likun² ZHAO Ren¹

(¹Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China)

Corresponding author: ZHAO Ren, E-mail: zhaoren2008@126.com

Abstract Objective: To construct a prediction model for coronary heart disease(CHD) in elderly postmenopausal women, and to verify the prediction efficiency of nomogram. **Methods:** There were 639 elderly postmenopausal women who received coronary angiography retrospectively in this study. According to the results of coronary angiography, they were divided into CHD group(439 cases) and control group(200 cases), and the subjects were randomly divided into modeling group(447 cases) and validation group(192 cases) according to the split ratio of 7:3. Multivariate regression analysis was used in the modeling group to screen out the independent influencing factors of CHD, and a personalized nomogram model was constructed, and the prediction efficiency and applicability of the model were externally verified in the validation group. **Results:** The multivariate logistic regression analysis of the modeling group showed that daily sleep duration($OR=0.674, 95\%CI:0.546-0.833$) was an independent protective factor for the occurrence of CHD in elderly menopausal women($P<0.05$), while Number of children born($OR=1.798, 95\%CI:1.391-2.325$), level of high-sensitivity C-reactive protein($OR=1.572, 95\%CI:1.381-1.789$) and 2-h postprandial blood glucose($OR=1.197, 95\%CI:1.097-1.305$) were independent risk factors for CHD in elderly postmenopausal women($P<0.05$). Using the above indicators to build a nomogram prediction model, the area under the ROC curve of the nomogram model was 0.815($95\%CI:0.773-$

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81870192)

¹安徽医科大学第一附属医院心血管内科(合肥,230022)

²中国科学技术大学附属第一医院南区心血管内科

通信作者:赵韧, E-mail: zhaoren2008@126.com

0.857) and 0.823(95%CI: 0.755—0.890) in the modeling group and the validation group, respectively. The calibration curves in both the modeling group and the validation group indicated that the predicted probability of the nomogram was in good agreement with the actual frequency of occurrence. The clinical decision analysis curve suggests that when the threshold probability of coronary heart disease in elderly postmenopausal women is between 0.18 and 0.94, the level of net clinical benefit of using nomogram is the highest. **Conclusion:** The nomogram prediction model of CHD in elderly postmenopausal women has good predictive ability and applicability, and can be used to screen the risk of CHD in this population.

Key words elderly menopausal women; coronary heart disease; risk factors; prediction model

心血管疾病是当前威胁人类健康的重要疾病,其中冠心病(coronary heart disease,CHD)是临床上常见的心血管疾病类型之一^[1]。近年来,我国女性CHD发生率不断提高,其病死率也相对增加,使得女性群体所面临的疾病危害扩大^[2]。CHD的主要危险因素在女性人群中具有特异性,与男性不同^[3]。另因女性进入绝经后,体内雌激素水平下降,CHD的发病率明显提升^[4],为此老年女性CHD的临床早期预防应给予重视及关注。目前国内女性CHD发病方面的研究多集中于探讨相关的危险因素^[5-8],以老年绝经后女性人群作为研究群体的研究较少^[9],尚未有整合老年绝经女性CHD发生风险的预测模型方面的研究报道。基于此,本研究旨在探讨建立老年绝经女性人群发生CHD的预测模型,为早期临床干预提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析心内科就诊的639例老年绝经女性的临床资料,所有研究对象均为2018年3月—2019年2月于心内科住院并接受冠状动脉(冠脉)造影检查。纳入标准:年龄60岁及以上;处于绝经状态;女性人群;能配合调查,并提供既往相关病史资料者。本研究已通过中国临床试验中心注册(No: ChiCTR2100042295)。

排除标准:合并扩张型心肌病、心力衰竭者;活动性肝病及肾病者;存在感染性疾病者;资料不完整者;拒绝配合调查。

1.2 病史资料

入院时由医生通过问询的方式收集并记录,包括:①人口学信息:包括年龄、文化程度、生育史、绝经状况等;②行为生活方式:包括是否饮酒、是否吸烟、每日睡眠时间等;③既往病史:包括家族史、高脂血症史、糖尿病史等。

1.3 体格检查

包括患者入院时身高、体重、心率、血压的测量。根据公式 $\text{体重}/\text{身高}^2$ 计算患者体质指数(BMI)。

1.4 实验室检查

包括血生化指标、血脂、血常规指标、甲状腺功

能、糖代谢指标共计5大类,其中包括总胆红素(TBIL)、直接胆红素、间接胆红素、血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、血清球蛋白(GLO)、血CO₂、促甲状腺素(TSH)、随机血糖、餐后2h血糖、空腹血糖等,见表1。

1.5 CHD诊断标准

参照美国心脏协会(AHA)的标准,冠脉造影检查中患者的主要冠脉狭窄>50%且累及任意1支即可诊断为CHD。所有患者的冠脉造影均为由心内科有介入资质的医师在患者住院期间操作完成。

1.6 统计学处理

采用Stata15.0统计软件和R软件(R 3.6.1)进行数据分析。采用 $\bar{X} \pm S$ 、 $M(P_{25}, P_{75})$ 、例(%)进行一般资料的描述,两组间资料比较采用独立样本t检验、Mann-Whitney秩和检验、卡方检验或Fisher精确概率法。运用多因素logistic回归分析筛选独立影响因素,采用R软件中的“rms”包建立列线图,采用ROC曲线下面积(AUC)、决策分析曲线(decision curve analysis, DCA)、Hosmer-Leweshow偏差性检验和校准曲线分别评价列线图模型的预测区分度、临床适用性及校准度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模组及验证组临床资料的描述性分析

根据冠状动脉造影的结果,将研究对象分为CHD组(439例)及对照组(200例)。采用7:3的比例将研究对象随机分为建模组(447例)和验证组(192例)。建模组和验证组患者的临床资料比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),提示具备同质性,见表1。

2.2 建模组人群CHD发生情况的单因素分析

由表2的单因素分析结果可知,建模组人群中文化程度、生育个数、合并高血压、合并糖尿病、TG、HDL-C、HbA1c、餐后2h血糖、空腹血糖、随机血糖、血钠、胱抑素、ALB、hs-CRP、PLT、Hb、NLR、白细胞计数、舒张压、每日睡眠时长及年龄这21个变量在发生冠心病组和未发生冠心病组两组间的分布差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 建模组及验证组临床资料比较

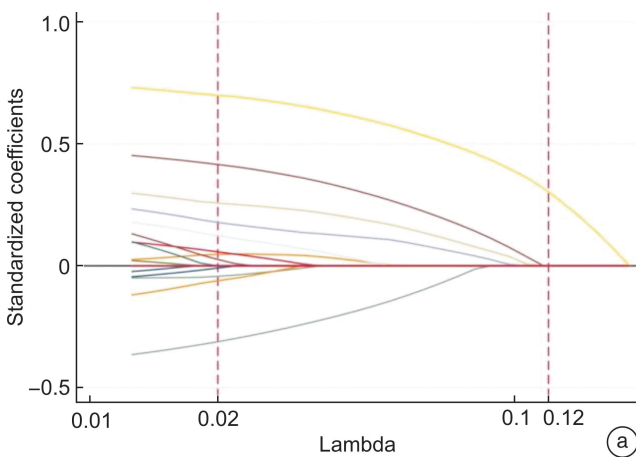
项目	Table 1 General data			例(%), $M(P_{25}, P_{75}), \bar{X} \pm S$	
	总计(639例)	建模组(447例)	验证组(192例)	统计量	P
冠心病	439(68.70)	302(67.56)	137(71.35)	0.898	0.343
文化程度				1.522	0.467
初中及以下	556(87.01)	393(87.92)	163(84.90)		
高中及中专	58(9.08)	39(8.72)	19(9.90)		
大专及以上	25(3.91)	15(3.36)	10(5.21)		
生育个数				0.915	0.822
1人	112(17.53)	78(17.45)	34(17.71)		
2人	294(46.01)	205(45.86)	89(46.35)		
3人	109(17.06)	80(17.90)	29(15.10)		
4人	124(19.41)	84(18.79)	40(20.83)		
吸烟	2(0.31)	0(0)	2(1.04)	—	0.090
饮酒	1(0.16)	1(0.22)	0(0)	—	1.000
家族史	4(0.63)	3(0.67)	1(0.52)	0.049	0.825
脑血管病史	136(21.28)	95(21.25)	41(21.35)	0.001	0.977
高血压	447(69.95)	308(68.90)	139(72.40)	0.779	0.377
糖尿病	193(30.20)	136(30.43)	57(29.69)	0.035	0.852
高脂血症	197(30.83)	138(30.87)	59(30.73)	0.001	0.971
TSH/ $(\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1})$	2.42(1.54, 3.83)	2.47(1.58, 3.83)	2.29(1.50, 3.84)	0.755	0.450
FT4/ $(\text{ng} \cdot \text{dL}^{-1})$	12.67(11.50, 13.91)	12.78(11.51, 13.98)	12.51(11.50, 13.81)	0.810	0.418
FT3/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	4.50(4.00, 4.97)	4.50(4.01, 4.97)	4.50(3.96, 5.01)	-0.364	0.716
VLDL-C/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.06(0.87, 1.31)	1.06(0.88, 1.32)	1.05(0.85, 1.29)	0.638	0.524
LDL-C/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.21(1.72, 2.70)	2.20(1.70, 2.64)	2.23(1.75, 2.85)	-1.037	0.300
HDL-C/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.01(0.87, 1.19)	1.03(0.89, 1.19)	0.98(0.83, 1.19)	1.928	0.054
TG/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.50(1.14, 2.02)	1.48(1.15, 1.99)	1.54(1.14, 2.02)	-0.751	0.453
TC/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	4.31(3.67, 5.02)	4.31(3.66, 4.99)	4.34(3.69, 5.06)	-0.686	0.493
HbA1c/%	6.00(5.70, 6.80)	6.00(5.70, 6.73)	6.00(5.60, 7.10)	-0.203	0.839
餐后2h血糖/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	7.90(7.00, 10.84)	7.90(7.07, 10.59)	7.80(6.88, 11.49)	0.350	0.726
空腹血糖/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	5.21(4.67, 6.12)	5.19(4.67, 6.09)	5.22(4.66, 6.34)	-0.024	0.981
随机血糖/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	6.73(5.46, 9.04)	6.78(5.44, 9.00)	6.59(5.50, 9.40)	-0.026	0.979
血钙/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.20(2.11, 2.31)	2.20(2.11, 2.30)	2.20(2.12, 2.32)	-0.066	0.948
血氯/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	106.00(104.00, 108.00)	106.00(104.00, 108.00)	106.00(104.00, 108.00)	-0.846	0.395
血钠/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	141.00(139.00, 142.00)	141.00(139.00, 142.00)	141.00(139.00, 142.00)	-0.907	0.361
血钾/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	3.83(3.60, 4.08)	3.83(3.61, 4.07)	3.81(3.59, 4.08)	0.452	0.651
血CO ₂ /mmHg	24.49±3.04	24.48±3.11	24.52±2.87	-0.166	0.868
胱抑素/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.91(0.80, 1.09)	0.92(0.81, 1.09)	0.90(0.78, 1.08)	1.457	0.145
尿酸/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	305.00(250.00, 367.00)	302.00(252.00, 368.00)	312.00(246.00, 364.00)	0.291	0.771
肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	62.00(53.00, 76.00)	61.50(52.00, 76.00)	62.00(54.00, 75.00)	-0.393	0.695
尿素氮/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	6.32(5.14, 8.00)	6.34(5.11, 8.01)	6.29(5.20, 7.90)	0.528	0.598
GLO/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	25.40(22.80, 28.90)	25.40(22.90, 28.70)	25.50(22.70, 29.00)	-0.142	0.888
ALB/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	43.60(40.60, 45.90)	43.70(40.60, 46.20)	43.20(40.30, 45.50)	1.496	0.135
TP/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	69.00(65.00, 72.90)	69.00(65.00, 73.00)	69.00(65.00, 72.60)	0.799	0.425
间接胆红素/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	6.30(4.60, 8.70)	6.20(4.60, 8.50)	6.40(4.90, 8.90)	-0.872	0.383
直接胆红素/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	2.90(2.10, 4.00)	2.80(2.10, 3.80)	3.00(2.20, 4.30)	-1.248	0.212
TBIL/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	9.30(7.00, 12.60)	9.10(6.90, 12.50)	9.50(7.30, 13.10)	-1.002	0.316
AST/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	20.00(16.00, 27.00)	20.00(16.00, 27.00)	20.00(17.00, 25.00)	0.616	0.538
ALT/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	17.00(13.00, 24.00)	17.00(13.00, 25.00)	18.00(14.00, 23.00)	-0.303	0.762
hs-CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	2.80(1.03, 5.00)	2.86(0.98, 5.00)	2.70(1.10, 5.00)	0.519	0.597
PLT/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	193.00(156.00, 227.00)	191.00(155.00, 227.00)	197.00(162.00, 227.00)	-0.829	0.407
Hb/ $(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	120.00(111.00, 127.00)	120.00(111.00, 128.00)	120.00(111.00, 126.00)	0.311	0.756
RBC/ $(\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1})$	3.90(3.65, 4.19)	3.92(3.66, 4.19)	3.87(3.65, 4.18)	0.550	0.583
NLR	2.20(1.64, 2.95)	2.23(1.64, 3.00)	2.10(1.65, 2.74)	1.205	0.228
白细胞/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	6.13(5.21, 7.53)	6.07(5.21, 7.37)	6.24(5.25, 7.74)	-1.188	0.235
脉压差/mmHg	58.00(48.00, 68.00)	58.00(49.00, 69.00)	55.00(47.00, 66.00)	1.831	0.067
舒张压/mmHg	76.00(70.00, 84.00)	76.00(69.00, 83.00)	76.00(70.00, 85.00)	-1.291	0.196
收缩压/mmHg	135.00(124.00, 146.00)	136.00(125.00, 145.00)	134.00(123.00, 146.00)	0.434	0.664
心率/ $(\text{次} \cdot \text{min}^{-1})$	72.00(67.00, 80.00)	72.00(68.00, 79.00)	74.00(66.00, 80.00)	-0.612	0.540
每日睡眠时长/h	6.00(6.00, 7.00)	6.00(6.00, 7.00)	6.00(6.00, 7.00)	0.991	0.297
BMI/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	24.49(22.67, 26.67)	24.61(22.89, 26.67)	24.34(22.60, 26.64)	1.061	0.289
年龄/岁	68.00(65.00, 74.00)	69.00(65.00, 74.00)	68.00(64.00, 74.00)	0.806	0.420

表2 建模组人群CHD发生的单因素分析结果
Table 2 Univariate analysis results of CHD in the modeling group

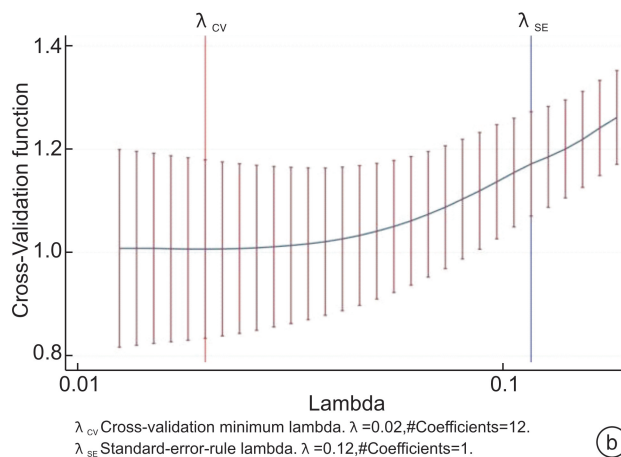
项目	例(%)			M(P ₂₅ , P ₇₅), $\bar{X} \pm S$	
	总计(447例)	未发生CHD(145例)	发生CHD(302例)	统计量	P
文化程度				8.996	0.011
初中及以下	393(87.92)	119(82.07)	274(90.73)		
高中及中专	39(8.72)	21(14.48)	18(5.96)		
大专及以上	15(3.36)	5(3.45)	10(3.31)		
生育个数				39.360	<0.001
1人	78(17.45)	37(25.52)	41(13.58)		
2人	205(45.86)	84(57.93)	121(40.07)		
3人	80(17.90)	9(6.21)	71(23.51)		
4人	84(18.79)	15(10.34)	69(22.85)		
吸烟	0(0)	0(0)	0(0)	—	1.000
饮酒	1(0.22)	0(0)	1(0.33)	—	1.000
家族史	3(0.67)	1(0.69)	2(0.66)	0.001	0.973
脑血管病史	95(21.25)	23(15.86)	72(23.84)	3.727	0.054
高血压	308(68.90)	90(62.07)	218(72.19)	4.679 ^a	0.031
糖尿病	136(30.43)	22(15.17)	114(37.75)	23.587	<0.001
高脂血症	138(30.87)	40(27.59)	98(32.45)	1.086	0.297
TSH/(μ IU · mL ⁻¹)	2.47(1.58, 3.83)	2.53(1.50, 4.04)	2.46(1.62, 3.65)	0.290	0.772
FT4/(ng · dL ⁻¹)	12.78(11.51, 13.98)	12.83(11.70, 14.04)	12.66(11.41, 13.94)	0.522	0.602
FT3/(pg · mL ⁻¹)	4.50(4.01, 4.97)	4.54(4.09, 5.06)	4.48(3.99, 4.86)	1.501	0.133
VLDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.06(0.88, 1.32)	1.05(0.87, 1.30)	1.07(0.88, 1.33)	-1.053	0.292
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.20(1.70, 2.64)	2.24(1.60, 2.71)	2.19(1.75, 2.62)	0.192	0.848
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.03(0.89, 1.19)	1.07(0.93, 1.22)	1.01(0.87, 1.17)	2.453	0.014
TG/(mmol · L ⁻¹)	1.48(1.15, 1.99)	1.35(0.97, 1.76)	1.57(1.18, 2.11)	-3.317	<0.001
TC/(mmol · L ⁻¹)	4.31(3.66, 4.99)	4.32(3.54, 5.18)	4.30(3.71, 4.90)	0.167	0.868
HbA1c/%	6.00(5.70, 6.73)	5.80(5.50, 6.20)	6.20(5.80, 7.10)	-6.619	<0.001
餐后2h血糖/(mmol · L ⁻¹)	7.90(7.07, 10.59)	7.24(6.80, 8.35)	8.60(7.60, 12.13)	-6.736	<0.001
空腹血糖/(mmol · L ⁻¹)	5.19(4.67, 6.09)	5.06(4.60, 5.61)	5.31(4.69, 6.33)	-2.679	0.007
随机血糖/(mmol · L ⁻¹)	6.78(5.44, 9.00)	6.35(5.33, 7.89)	6.97(5.48, 9.52)	-2.504	0.012
血钙/(mmol · L ⁻¹)	2.20(2.11, 2.30)	2.21(2.12, 2.33)	2.20(2.10, 2.30)	1.096	0.273
血氯/(mmol · L ⁻¹)	106.00(104.00, 108.00)	106.00(104.00, 108.00)	106.00(103.00, 108.00)	0.797	0.423
血钠/(mmol · L ⁻¹)	141.00(139.00, 142.00)	141.00(140.00, 142.00)	141.00(139.00, 142.00)	2.375	0.017
血钾/(mmol · L ⁻¹)	3.83(3.61, 4.07)	3.80(3.54, 4.04)	3.86(3.64, 4.10)	-1.595	0.111
血CO ₂ /mmHg	24.48 ± 3.11	24.64 ± 3.19	24.40 ± 3.07	0.778	0.437
胱抑素/(mg · L ⁻¹)	0.92(0.81, 1.09)	0.89(0.79, 1.03)	0.94(0.82, 1.12)	-1.980	0.048
尿酸/(μ mol · L ⁻¹)	302.00(252.00, 368.00)	299.00(243.00, 363.00)	310.00(256.00, 373.00)	-1.125	0.261
肌酐/(μ mol · L ⁻¹)	61.50(52.00, 76.00)	60.00(53.00, 74.00)	62.00(52.00, 76.00)	-0.617	0.537
尿素氮/(mmol · L ⁻¹)	6.34(5.11, 8.01)	6.39(5.16, 7.81)	6.30(5.09, 8.15)	0.016	0.988
GLO/(g · L ⁻¹)	25.40(22.90, 28.70)	25.60(22.20, 28.90)	25.30(23.00, 28.60)	-0.604	0.546
ALB/(g · L ⁻¹)	43.70(40.60, 46.20)	44.80(41.10, 46.50)	43.30(40.50, 45.90)	2.013	0.044
TP/(g · L ⁻¹)	69.15 ± 6.05	69.39 ± 6.13	69.04 ± 6.00	0.574	0.566
间接胆红素/(μ mol · L ⁻¹)	6.20(4.60, 8.50)	6.40(4.60, 9.20)	6.20(4.50, 8.30)	1.095	0.274
直接胆红素/(μ mol · L ⁻¹)	2.80(2.10, 3.80)	2.70(2.00, 4.00)	2.90(2.10, 3.80)	-0.132	0.895
TBIL/(μ mol · L ⁻¹)	9.10(6.90, 12.50)	9.10(6.70, 14.00)	9.10(6.90, 11.90)	0.488	0.626
AST/(U · L ⁻¹)	20.00(16.00, 27.00)	20.00(16.00, 26.00)	20.00(17.00, 28.00)	-0.840	0.401
ALT/(U · L ⁻¹)	17.00(13.00, 25.00)	17.00(12.00, 22.00)	17.00(13.00, 28.00)	-1.177	0.239
hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	2.86(0.98, 5.00)	1.03(0.45, 3.20)	4.15(1.76, 5.00)	-8.173	<0.001
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	191.00(155.00, 227.00)	176.00(148.00, 209.00)	196.00(162.00, 237.00)	-3.857	<0.001
Hb/(g · L ⁻¹)	120.00(111.00, 128.00)	121.00(115.00, 129.00)	119.00(110.00, 126.00)	2.125	0.034
RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	3.92(3.66, 4.19)	3.96(3.72, 4.20)	3.89(3.61, 4.19)	1.490	0.136
NLR	2.23(1.64, 3.00)	2.03(1.53, 2.75)	2.32(1.72, 3.21)	-3.096	0.002
白细胞计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.07(5.21, 7.37)	5.90(4.92, 6.85)	6.13(5.35, 7.69)	-2.809	0.005
脉压差/mmHg	58.84 ± 14.68	58.01 ± 15.08	59.24 ± 14.47	-0.829	0.408
舒张压/mmHg	76.00(69.00, 83.00)	78.00(70.00, 86.00)	75.00(68.00, 82.00)	2.167	0.030
收缩压/mmHg	136.00(125.00, 145.00)	135.00(125.00, 146.00)	136.00(125.00, 145.00)	0.345	0.730
心率/(次 · min ⁻¹)	72.00(68.00, 79.00)	73.00(68.00, 80.00)	72.00(67.00, 79.00)	0.611	0.541
每日睡眠时长/h	6.00(6.00, 7.00)	7.00(6.00, 8.00)	6.00(6.00, 7.00)	4.430	<0.001
BMI/(kg · m ⁻²)	24.61(22.89, 26.67)	25.00(22.67, 26.71)	24.44(22.89, 26.67)	0.786	0.432
年龄/岁	69.00(65.00, 74.00)	68.00(64.00, 73.00)	69.00(65.00, 75.00)	-1.985	0.047

2.3 CHD 发生风险的特征变量选择

考虑到建模组人群单因素分析初步筛选出 $P < 0.05$ 的指标较多,采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归法对特征变量进行进一步筛查。



由 LASSO 回归分析结果可知,10 折交叉验证误差最小时的 Lambda 值为 0.020,此时对应的非零回归系数指标包括 hs-CRP、生育个数、每日睡眠时长、餐后 2 h 血糖、HbA1c、PLT、舒张压、TG、合并糖尿病、HDL-C、NLR 及 Hb 共计 12 个,见图 1。



a: LASSO 回归分析的路径系数图; b: LASSO 回归分析的交叉验证图。

图 1 CHD 发生风险特征变量选择的 LASSO 回归分析

Figure 1 LASSO regression analysis of variable selection of CHD risk

2.4 建模组老年绝经女性人群 CHD 发生的多因素 logistic 回归分析

在建模组中,将 CHD 发生情况作为因变量(发生=1,未发生=0),将 LASSO 回归筛选出的特征变量作为自变量构建多因素 logistic 回归模型,模型的变量筛选方式采用后退法($\alpha_{\text{剔除}} =$

0.05)。结果表明,每日睡眠时长是老年绝经女性人群发生 CHD 的独立保护因素($P < 0.05$),而生育个数、hs-CRP 及餐后 2 h 血糖为老年绝经女性人群发生 CHD 的独立危险因素($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 Logistic 回归分析老年绝经女性发生 CHD 的影响因素

Table 3 Logistic regression analyzed the influencing factors of CHD in elderly postmenopausal women

变量	偏回归系数	标准误	Z	P	OR	OR 的 95%CI
常量	-0.885	0.823	-1.080	0.282	0.413	0.082~2.071
生育个数	0.587	0.131	4.470	<0.001	1.798	1.391~2.325
每日睡眠时长	-0.394	0.108	-3.660	<0.001	0.674	0.546~0.833
hs-CRP	0.452	0.066	6.850	<0.001	1.572	1.381~1.789
餐后 2 h 血糖	0.180	0.044	4.060	<0.001	1.197	1.097~1.305

2.5 列线图预测模型的构建

根据表 3 中各指标的回归系数大小,在建模组人群中建立老年绝经女性发生 CHD 的列线图预测模型,见图 2。

2.6 列线图模型的适用性分析

构建 CHD 发生风险列线图模型的 DCA 曲线。由 DCA 曲线(图 3)可知,当老年绝经女性人群 CHD 的发生阈值概率处于 0.18~0.94 时,采用列线图的临床净获益水平最高,提示列线图的适用性较好。

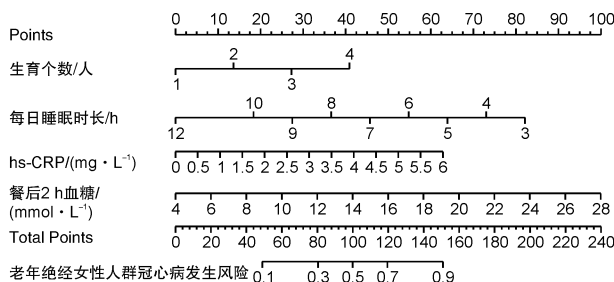


图 2 建模组老年绝经女性人群 CHD 发生风险的列线图预测模型

Figure 2 Nomogram prediction model of CHD risk in elderly postmenopausal women in the modeling group

2.7 列线图模型的预测效率分析

由ROC曲线(图4)可知,列线图模型预测老年绝经女性人群CHD发生风险的AUC值在建模组和验证组人群中分别为0.815(95%CI:0.773~0.857)、0.823(95%CI:0.755~0.890),提示列线图模型具有较好的区分度;由建模组及验证组的Hosmer-Leweshow偏差性检验结果可知,列线图模型的CHD预测发生概率与实际发生频率之间的预测偏差均无统计学意义($\chi^2=11.510、13.220$, $P=0.174、0.105$)。由建模组及验证组人群的校准曲线(图5)可知,列线图模型的预测概率曲线与理想曲线之间均具有较好的一致性,提示列线图具有较好的校准度。

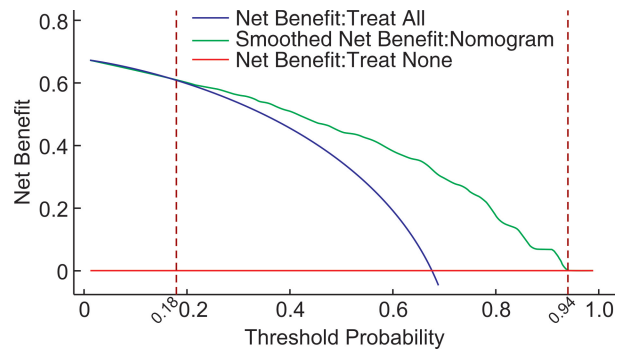
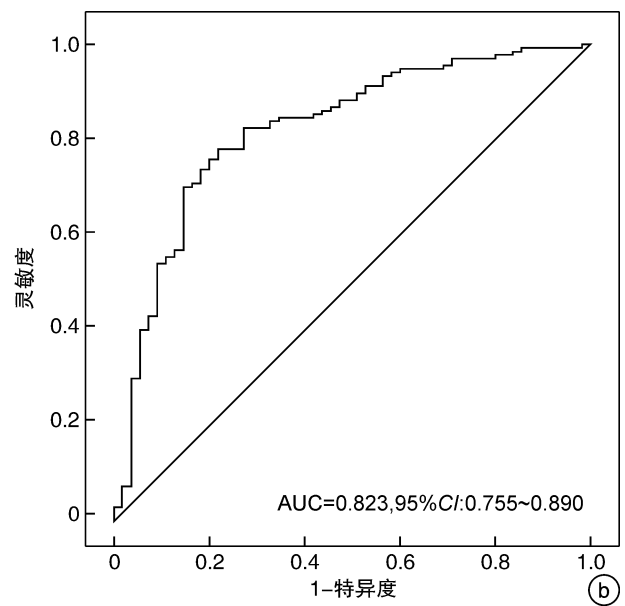
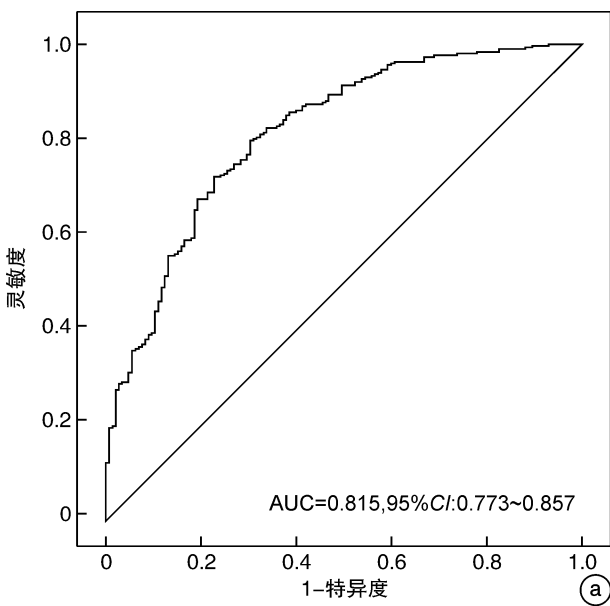
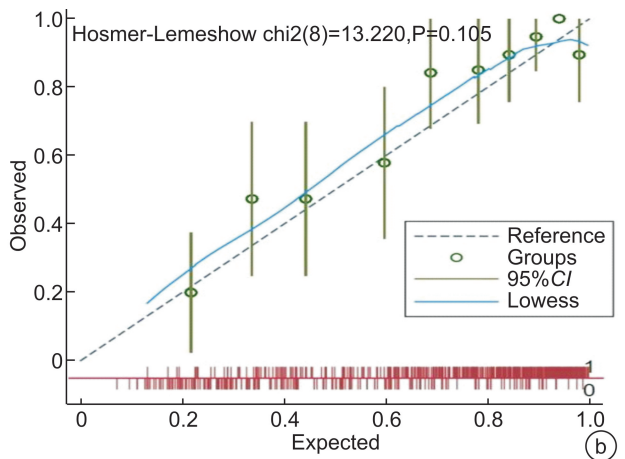
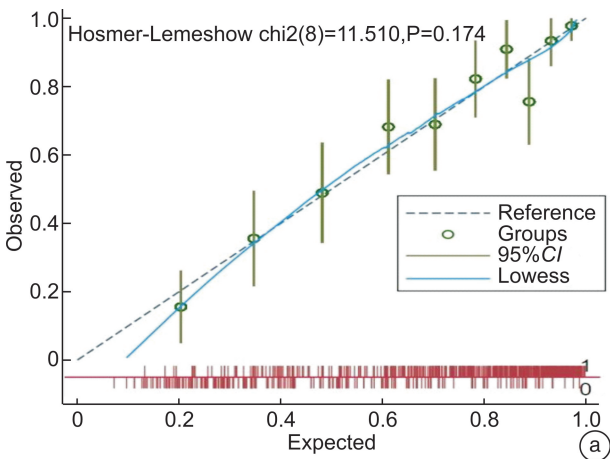


图3 列线图模型的DCA曲线
Figure 3 DCA curve of the nomogram model



a: 建模组人群的ROC曲线; b: 验证组人群的ROC曲线。

图4 列线图模型的ROC曲线分析
Figure 4 ROC curve analysis of the nomogram model



a: 建模组人群的校准曲线; b: 验证组人群的校准曲线。

图5 列线图模型的校准曲线分析
Figure 5 Calibration curve analysis of the nomogram model

3 讨论

CHD 占全球疾病致死和致残原因的首位,在我国 CHD 的发病率和病死率也位列第一,远远高于肿瘤和呼吸疾病,防治 CHD 的发生发展具有重要的现实意义^[10]。既往研究发现,国内外针对 CHD 方面的研究以老年群体和男性群体为主,而针对女性群体 CHD 方面的研究较少^[11]。女性早发 CHD 患者由于症状不典型、检测不足,因而发病率高、预后差^[12]。既往研究显示^[13],由于雌激素的保护作用,年龄 50 岁以下的女性人群 CHD 发生率明显低于男性群体;而绝经后随着年龄的增长,老年绝经女性人群 CHD 的发病率逐渐与男性人群接近,为此女性群体尤其是老年女性人群心血管疾病的预防应得到关注和重视。

本研究发现每日睡眠时长是老年绝经女性人群发生 CHD 的独立保护因素($P < 0.05$),而生育个数、hs-CRP 及餐后 2 h 血糖为老年绝经女性人群发生 CHD 的独立危险因素($P < 0.05$)。李玲慧等^[14]开展的观察性研究的结果显示,睡眠时间减少与 CHD 的发病风险增加密切相关,这与本研究发现的每日睡眠时间是老年绝经女性 CHD 发生的独立保护因素相一致,分析原因为皮质醇会随着睡眠时间的减少而增加,激素代谢的改变可能会增加心血管病危险因素的发病风险。睡眠时间的减少也会促进慢性炎症的出现,而炎症与心血管疾病密切相关^[15]。李菁等^[16]的研究发现 hs-CRP 是老年绝经女性 CHD 的风险标记物,而血脂异常、生育孩子的数目是老年绝经女性发生 CHD 的可逆危险因素,而这与本研究的结论相一致。有学者报道,怀孕弱化了雌激素的保护作用^[17],由此导致生育个数较多的女性群体 CHD 患病风险和病死率较高。hs-CRP 不仅是评估 CHD 炎症程度的标尺,还参与介导其发病机制,是 CHD 发生、发展的独立危险因素^[18]。Jiang 等^[19]国内学者开展的研究结果表明,与 HbA1c、空腹血糖相比,餐后血糖与 CHD 的存在和严重程度相关性最强,这与本研究的结果发现相一致。分析原因为,餐后 2 h 血糖能够反映胰岛 β 细胞活性以及患者的血糖控制水平,当患者血糖控制未达标时可诱发血管内皮损伤,促进冠脉粥样硬化病变^[20]。

列线图具有可视化的特点,能够将 logistic 模型的结果通过直观的形式展示,并进行个体化预测^[21]。以往研究结果表明,列线图模型可用于评估急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后长期不良心血管事件(MACE)的发生风险^[22]、中国心血管疾病高危人群发生慢性肾病风险^[23]、急性心肌梗死患者院内心源性休克风险^[24]等。本研究将患者住院期间的临床资料结合,构建了个性化的老年绝经后女性 CHD 发生的列线图预测模型。列线图的各项指标获取安全,可操作

性强,对列线图筛查出的高风险 CHD 患者,可及时干预,降低 CHD 风险。

本研究的局限性在于,本研究针对老年绝经女性 CHD 发生风险因素分析收集到的指标较为局限,未包括情绪评估^[25]、基因多态性^[26]等多方面的指标,这使得纳入更多的风险因素进一步提示列线图的预测效率成为可能。其次,由于本研究选取的建模样本和验证样本均来自于同一所医院,这使得纳入不同地区人群、关于列线图外推性和稳健性的研究仍有进一步开展的必要。

综上所述,本研究联合了老年绝经女性人群每日睡眠时长、生育个数、hs-CRP、餐后 2 h 血糖这 4 项临床资料构建了个性化的 CHD 预测模型,经 ROC 曲线、校准曲线及 DCA 曲线证实对老年绝经女性人群发生 CHD 具有较高的预测价值,可为老年绝经女性人群发生 CHD 的筛查和预后评价提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association between cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure during young adulthood and middle age and risk of cardiovascular events[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(12):1406-1413.
- [2] 刘新防, 苏怀勇. 老年绝经女性冠心病危险因素与预防保健思路研究现状[J]. *双足与保健*, 2018, 27(13): 195-196.
- [3] Akyea RK, Kontopantelis E, Kai J, et al. Sex disparity in subsequent outcomes in survivors of coronary heart disease[J]. *Heart*, 2022, 108(1):37-45.
- [4] Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease[J]. *Heart*, 2016, 102(14):1142-1149.
- [5] 郭福佳, 袁正强, 施尚鹏, 等. 早发与晚发冠心病患者临床及冠状动脉病变特点的性别差异分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(1):28-31.
- [6] 骆燕萍, 俞艳焯, 邹茜. 绝经前后冠心病患者临床特点雌激素及冠状动脉病变特征分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(20):4846-4848.
- [7] 白茹, 戴思燕, 汤彩虹. 围绝经期老年绝经女性冠心病发病率调查和影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(17):4098-4102.
- [8] 党爱民. 老年绝经女性心血管疾病特征与研究现状[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(6):561-563.
- [9] 廖丽萍, 周跟东, 张晓红, 等. 淋巴单核细胞比值与老年绝经后女性冠心病的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11):1158-1161.
- [10] 吴琪. 建立基于生化指标的冠心病风险预测模型[D]. 杭州师范大学, 2019.
- [11] Cho KI, Shin ES, Ann SH, et al. Gender differences in risk factors and clinical outcomes in young patients with acute myocardial infarction [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2016, 70(11):1057-1064.

急性冠状动脉综合征患者血清非靶向代谢组学研究*

闫奎坡¹ 冯娟² 朱翠玲¹ 孙彦琴¹ 郭雨晴² 曹园圆² 刘刚¹ 段飞³

[摘要] 目的:寻找急性冠状动脉(冠脉)综合征相关的潜在生物标志物,为探讨其病理生理机制提供参考依据。方法:利用高效液相色谱-质谱联用技术对急性冠脉综合征患者和冠脉正常者血清样本进行非靶向代谢组学分析,筛选出两组间差异代谢物,采用受试者工作特征曲线评价差异代谢物的诊断价值,进行差异代谢物通路分析。结果:急性冠脉综合征人群与冠脉正常人群代谢谱存在显著差异,通过受试者工作特征曲线筛选出20个差异代谢物。差异代谢物通路分析发现,急性冠脉综合征患者受干扰的代谢途径包括非酒精性脂肪肝、烟酸和烟酰胺代谢、胰岛素信号通路、FoxO 信号通路、2型糖尿病、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、胆固醇代谢、心肌细胞的肾上腺素能信号传导、氧化磷酸化。结论:筛选得到急性冠脉综合征的潜在生物标志物20个,涉及非酒精性脂肪肝、烟酸和烟酰胺代谢等13条代谢途径。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;非靶向代谢组学;高效液相色谱-质谱联用技术;生物标志物

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.007

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

*基金项目:河南省首批青苗人才培养项目[No:豫中医科教(2018)16号];河南省科技攻关项目(No:192102310161、182102310291);河南省中医药科学研究专项课题(No:2017ZY2017);河南省中医药科学研究专项课题(No:2016ZY3003、2016ZY2051、2017ZY2017);河南省中医药科学研究专项(No:20-21ZY1015、20-21ZY2004);河南省重点研发与推广专项(No:192102310167)

¹河南中医药大学第一附属医院心脏中心(郑州,450000)

²河南中医药大学

³河南中医药大学第一附属医院

通信作者:段飞,E-mail:kybduanfei@126.com

引用本文:闫奎坡,冯娟,朱翠玲,等.急性冠状动脉综合征患者血清非靶向代谢组学研究[J].临床心血管病杂志,2022,38(7):548-556. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.07.007.

[12] 雷梅先,蔡霜婷.围绝经期女性性激素与血管内皮功能及冠心病的相关性研究[J].临床内科杂志,2021,38(9):594-597.

[13] 叶青.老年绝经女性冠心病相关的危险因素及其与冠状动脉病变严重程度的相关性研究[D].安徽医科大学,2020.

[14] 李玲慧,李娜.2018~2019年3月天津市部分体检老年人群睡眠时长与冠心病的相关性研究[J].预防医学论坛,2019,25(9):678-682.

[15] Weber C,Fangauf SV,Michal M,et al. Cortisol awakening reaction and anxiety in depressed coronary artery disease patients[J].J Clin Med,2022,11(2):100.

[16] 李菁,郑金刚.女性冠心病危险因素分析[J].心血管病学进展,2012,33(1):31-35.

[17] Kloster S,Tolstrup JS,Nielsen DG,et al. Long-term cardiovascular health after pregnancy in danish women with congenital heart disease. a register-based cohort study between 1993 and 2016[J].J Am Heart Assoc,2022,11(5):e023588.

[18] 陆士娟,钟江华,吴森,等.血浆网膜素-1及超敏C反应蛋白水平与冠心病发生与发展的关系[J].医疗装备,2021,34(15):3-5.

[19] Jiang J,Zhao L,Lin L,et al. Postprandial blood glucose outweighs fasting blood glucose and HbA1c in screening coronary heart disease[J].Sci Rep,2017,7(1):14212.

[20] 花宇,郭潇繁.血糖控制水平对冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗预后的影响[J].中国卫生工程学,2020,19(6):926-927+932.

[21] Dong Y,Que L,Jia Q,et al. Predicting reintervention after thoracic endovascular aortic repair of Stanford type B aortic dissection using machine learning[J].Eur Radiol,2022,32(1):355-367.

[22] Kong S,Chen C,Zheng G,et al. A prognostic nomogram for long-term major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention[J].BMC Cardiovasc Disord,2021,21(1):253.

[23] Zhang Q,Zhang J,Lei L,et al. Nomogram to predict risk of incident chronic kidney disease in high-risk population of cardiovascular disease in China:community-based cohort study[J].BMJ Open,2021,11(11):e047774.

[24] 周晓娟,马礼坤,魏艳,等.急性心肌梗死患者院内源性休克风险列线图预测模型的构建[J].临床心血管病杂志,2021,37(5):421-427.

[25] 白扬,李晓红,任素剑,等.冠心病、抑郁症与慢性应激[J].湖北中医药大学学报,2019,21(2):54-57.

[26] 霍翮,吕茂玲,刘莎莎,等.新疆地区 LIPG 和 GUCY1A3 基因多态性与冠心病的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2021,37(6):576-580.

(收稿日期:2022-04-26)