

急性心肌梗死患者冠脉介入术后1年死亡风险列线图预测模型的构建

叶青, 马礼坤, 张杰

摘要 收集306例急性心肌梗死(AMI)患者的临床资料及随访1年期间死亡发生情况。原始数据按7:3的比例随机分为建模和验证组。建模组用LASSO、Logistic回归筛选术后1年死亡的风险预测变量,构建列线图模型,验证组用受试者工作特征曲线(ROC曲线)和Hosmer-Lemeshow偏差性检验对模型进行验证。病变支数、胱抑素C及左室射血分数(LVEF)是术后1年死亡影响因素($P < 0.05$)。模型预测死亡风险ROC曲线下面积为0.824(0.621~1.000),Hosmer-Lemeshow偏差性检验结果 $\chi^2 = 6.090$ ($P = 0.637$)提示列线图模型具良好区分度及校准度,可预测急性心肌梗死患者术后1年死亡风险。

关键词 急性心肌梗死;冠状动脉介入术;死亡;影响因素;列线图

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)12-1959-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.028

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠心病中最为危重的类型,其发病迅速、并发症多、死亡风险高。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)应用逐渐广泛后,AMI患者院内死亡率有所下降,但其远期预后改善不甚明显^[1]。目前国际上尚无公认的模型和工具用于预测AMI患者PCI术后死亡发生的风险。列线图是以COX比例风险或Logistic回归模型的分析结果为基础,将其图形化、可视化,用于个体疾病风险的预测更加直观,临床上易推广应用。相比于传统的风险评分系统,列线图模型可整合更多危险因素,并获得目标事件的数值概率,更精确的量化风险,应用更加灵活。其应用于预测AMI患者PCI术后心力衰竭发生风险^[2]、AMI患者PCI术后院内主要心血管事件发生风险、急性冠脉综合征患者的预

后等方面已有报道。该研究将列线图用于AMI患者术后1年的死亡风险预测,以便于临床上早期甄别高风险人群,做出相应临床决策。

1 材料与方法

1.1 病例资料 采用前瞻性队列研究设计,选择安徽省立医院南区心内科2017年1月—2018年12月期间收治且急诊行PCI术的AMI患者306例作为研究对象,收集患者临床资料,包括:体质量指数(body mass index, BMI),C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP),总胆固醇(cholesterol total, TC),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),三酰甘油(triglyceride, TG),糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C),空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH),游离四碘甲状腺原氨酸(free tetraiodothyronine, FT4),游离的三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3);左室收缩末径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD),左室舒张末径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),二氧化碳(CO₂)。对其进行为期1年的随访,随访结束后评估患者术后1年死亡的发生情况。将原始数据依据7:3的比例随机分为建模组(214例)和验证组(92例)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 相关标准 纳入标准:①符合AMI诊断标准,AMI发病24h内入院行急诊PCI术;②相关人口学特征、临床信息均可获得;③在AMI后生存时间>30d;④年龄>18岁。排除标准如下:非梗阻性冠心病、原发性心肌病、瓣膜性心脏病、严重的肝肾疾病功能异常、风湿免疫系统疾病、传染病、恶性肿瘤等疾病。随访期间未出现失访现象。

1.3 方法、资料收集与相关定义 检索国内知网、万方、维普、CBM及国外Pubmed、Web of Science等数据库,制定检索策略为(“AMI”OR“心梗”OR“心

2020-07-06 接收

基金项目:2018年国家自然科学基金资助项目(编号:81870192)

作者单位:安徽医科大学附属安徽省立医院心血管内科,合肥230001

作者简介:叶青,女,硕士研究生;

马礼坤,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: Lkma119@163.com

肌梗塞”OR“心肌梗死”) AND(“经皮冠状动脉支架植入术”OR“冠脉支架植入术”OR“支架植入术”OR“冠状动脉支架植入术”OR“PCI”) AND(“死亡”OR“病死”OR“术后死亡”) AND(“危险因素”OR“影响因素”OR“风险因素”),寻找AMI患者冠状动脉支架植入术后死亡的可能风险因素,并将可能的风险因素按OR值和出现频次进行排序,依此收集并汇总患者相关临床资料,共计39项参数。包括临床人口学特征、实验室检查特征、冠状动脉造影以及心脏超声检查特征4大类。具体内容包括性别、年龄、心率、血压、体质量、身高、吸烟史、饮酒史、既往疾病史、家族史、冠状动脉造影结果、超声心动图、实验室检查结果以及临床合并症等。冠状动脉造影和Gensini积分,所有入选患者均由心血管内科专业医师使用Selding法经桡动脉穿刺行冠状动脉造影术,多体位投照,由2名经验丰富的医生评估其冠状动脉病变情况。依据美国心脏协会制定的冠状动脉血管图像分段评价,采用Gensini积分对冠状动脉狭窄程度进行量化分析,最后所有病变支得分之和为最终积分。

1.4 统计学处理 原始数据采用Epidata3.1建立数据库,经逻辑纠错、双重录入、一致性检验后用R软件(R 3.5.5)进行统计分析。正态、偏态分布的计量资料分别使用 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用t、Mann-Whitney U检验;计数资料用率、例数或百分比,组间比较用Pearson卡方检验或Fisher确切概率法。通过R软件中的“sampling”程序包将数据按7:3比例随机分为建模组和验证组,通过R软件中的“glmnet”包进行LASSO回归,“rms”包进行列线图的绘制,“pROC”包进行ROC曲线的绘制。将LASSO回归筛选出的变量再纳入Logistic回归模型验证后,根据其结果构建列线图预测模型;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较 研究共纳入306例AMI患者,术后1年发生死亡26例,发生率为8.50%。除白细胞计数外,两组间一般资料差异均无统计学意义,见表1。

2.2 AMI患者术后1年死亡的影响因素筛选 由于纳入的研究变量较多,术后1年死亡例数较少,不同变量之间可能存在一定相关性导致单因素分析结果的可靠性较差,故通过LASSO回归对建模组人群的39个变量进行筛选,在选择最优Lambda参数时采用

10倍交叉验证,以交叉验证误差最小时对应的Lambda值为模型最优值(图1),统计此时对应的非零回归系数的变量个数。LASSO回归结果显示,院内泵衰竭、病变支数、胱抑素C、LVEF、LVESD这5个变量为影响AMI患者PCI术后1年发生死亡的重要危险因素。应用Logistic回归在建模组人群中验证LASSO回归筛选的5个变量。以术后1年死亡的发生情况作为因变量(发生=1,未发生=0),自变量赋值情况为:胱抑素C、LVEF及LVESD原值录入,院内泵衰竭(发生=1,未发生=0),病变支数按等级资料处理。Logistic回归结果表明,病变支数、胱抑素C这2个变量为AMI患者术后1年死亡的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$),LVEF为AMI患者术后1年死亡的保护因素($OR = 0.88, P < 0.05$)。详见表2。

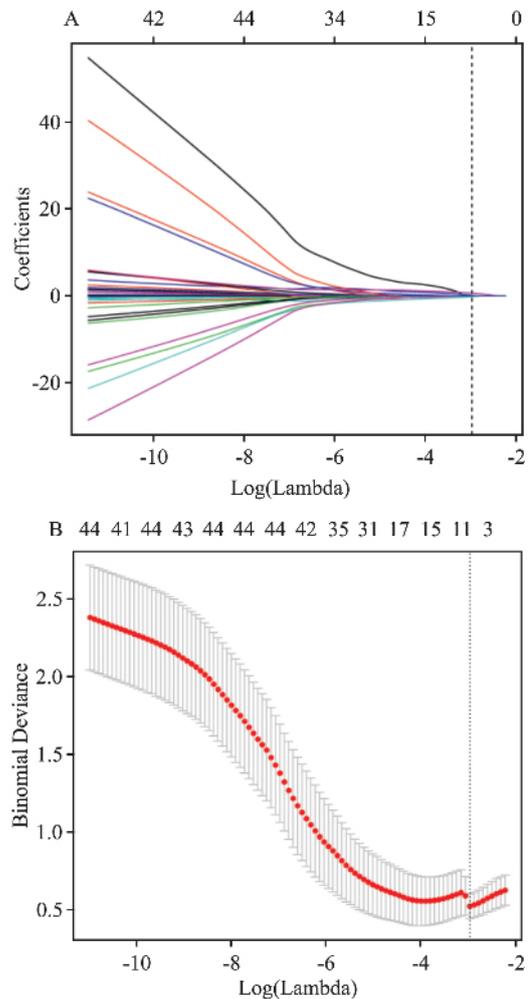


图1 39个院内死亡相关风险因素的系数惩罚图
虚垂线标记为,最优Lambda参数取值时所纳入LASSO回归模型的院内死亡相关风险因素数目,此时对应的log(Lambda) = -2.97, Lambda = 0.051,回归系数非零的变量个数 = 5

2.3 预测 AMI 患者术后 1 年死亡风险的列线图模型构建及外部验证 列线图模型依据建模组多因素 Logistic 回归分析所筛出的独立影响因素构建(图 1)。验证组人群使用 ROC 曲线和 Hosmer-Lemeshow 偏差性检验对列线图模型进行外部验证,通过 ROC 曲线下面积(area under curve ,AUC) 及 Hosmer-Lemeshow 偏差性检验结果评估列线图模型的预测效率。Hosmer-Lemeshow 偏差性检验结果显示, χ^2

= 6. 090, $P = 0. 637$, 提示列线图模型预测死亡发生风险与实际死亡发生风险之间的偏差性不具备统计学意义,即列线图模型预测死亡发生风险与实际死亡发生风险的一致性较好。ROC 曲线分析结果提示,曲线下面积为 0. 824(0. 621 ~ 1. 000) ,提示列线图模型的区分度较好,即列线图模型能有效区分术后 1 年死亡的高风险人群。ROC 曲线详见图 3。

表 1 建模组及验证组患者一般资料比较 [$M(P_{25} P_{75}) \bar{x} \pm s, n(\%)$]

分组	建模组($n = 214$)	验证组($n = 92$)	$Z/t/\chi^2$ 值	P 值
Gensini 评分(分)	68. 00(41. 25 88. 00)	66. 00(36. 75 88. 50)	0. 028 ^a	0. 978
年龄(岁)	63. 74 ± 13. 37	63. 77 ± 12. 77	- 0. 020 ^b	0. 984
BMI(kg/m ²)	24. 68(22. 52 27. 03)	24. 55(22. 60 26. 64)	0. 379 ^a	0. 705
白细胞(× 10 ⁹ /L)	9. 00(7. 51 11. 40)	8. 02(6. 98 10. 12)	2. 512 ^a	0. 012
肌酐(μmol/L)	79. 50(65. 00 100. 00)	82. 50(60. 75 102. 00)	- 0. 001 ^a	0. 999
尿素氮(mmol/L)	5. 90(4. 24 7. 50)	5. 97(4. 12 7. 39)	- 0. 247 ^a	0. 805
胱抑素 C(mg/L)	0. 93(0. 78 1. 20)	0. 91(0. 80 1. 12)	0. 179 ^a	0. 858
尿酸(μmol/L)	372. 25 ± 134. 08	361. 21 ± 117. 31	0. 685 ^b	0. 494
CRP(mg/L)	7. 50(5. 00 26. 45)	11. 10(5. 00 47. 27)	- 0. 713 ^a	0. 476
NT-proBN(pg/ml)	1 056. 00(280. 25 1995. 75)	1 047. 50(254. 00 1883. 25)	0. 558 ^a	0. 577
TC(mmol/L)	4. 60(3. 91 5. 35)	4. 73(3. 98 5. 62)	- 1. 115 ^a	0. 265
TG(mmol/L)	1. 50(1. 10 2. 13)	1. 26(1. 03 1. 87)	1. 762 ^a	0. 078
HDL-C(mmol/L)	1. 03 ± 0. 40	1. 05 ± 0. 27	- 0. 335 ^b	0. 738
LDL-C(mmol/L)	2. 56 ± 0. 83	2. 62 ± 0. 80	- 0. 594 ^b	0. 553
HbA1C(%)	6. 33 ± 1. 28	6. 43 ± 1. 56	- 0. 608 ^b	0. 544
FPG(mmol/L)	6. 17(5. 16 7. 67)	5. 96(5. 30 7. 17)	0. 247 ^a	0. 805
FT3(pmol/L)	4. 40 ± 0. 93	4. 28 ± 0. 84	1. 138 ^b	0. 256
FT4(pmol/L)	12. 36(11. 04 14. 80)	12. 48(11. 03 13. 91)	- 0. 089 ^a	0. 929
TSH(mIU/L)	1. 28(0. 78 2. 24)	1. 38(0. 90 2. 13)	- 0. 710 ^a	0. 478
LVEF(%)	56. 11 ± 11. 81	56. 26 ± 12. 26	- 0. 069 ^b	0. 945
LVESD(mm)	38. 84 ± 7. 88	38. 94 ± 7. 92	- 0. 146 ^b	0. 884
LVEDD(mm)	54. 97 ± 6. 06	55. 58 ± 6. 05	- 0. 737 ^b	0. 462
心率(次/min)	80. 51 ± 16. 94	79. 43 ± 14. 33	0. 557 ^b	0. 578
收缩压(mmHg)	121. 97 ± 21. 15	123. 18 ± 22. 50	- 0. 579 ^b	0. 563
舒张压(mmHg)	77. 04 ± 13. 13	78. 99 ± 13. 49	- 1. 138 ^b	0. 256
嗜酸性粒细胞绝对值	0. 06(0. 01 0. 15)	0. 06(0. 01 0. 17)	0. 648 ^a	0. 517
中性粒细胞绝对值	6. 42(4. 94 9. 26)	5. 99(4. 84 8. 20)	1. 581 ^a	0. 114
CO ₂	23. 20(21. 00 25. 00)	23. 00(21. 50 25. 02)	0. 050 ^a	0. 960
随机血糖	7. 88(6. 81 10. 62)	7. 57(6. 59 9. 45)	1. 502 ^a	0. 133
男性	160(74. 77)	67(72. 83)	0. 126 ^c	0. 722
合并新发房颤	21(9. 81)	4(4. 35)	2. 562 ^c	0. 109
发生院内泵衰竭	31(14. 49)	16(17. 39)	0. 418 ^c	0. 518
合并脑血管病	31(14. 49)	9(9. 78)	1. 253 ^c	0. 263
吸烟	96(44. 86)	44(47. 83)	0. 228 ^c	0. 633
合并家族史	0(0. 00)	1(1. 09)	-	0. 301 ^d
合并糖尿病	51(23. 83)	22(23. 91)	0. 000 ^c	0. 988
合并高血压	123(57. 48)	53(57. 61)	0. 000 ^c	0. 983
发生院内恶性心律失常	26(12. 15)	10(10. 87)	0. 102 ^c	0. 750
术后 1 年死亡	20(9. 35)	6(6. 52)	0. 660 ^c	0. 417
病变支数			1. 865 ^c	0. 601
0	2(0. 93)	0(0. 00)		
1	82(38. 32)	35(38. 04)		
2	72(33. 64)	36(39. 13)		
3	58(27. 10)	21(22. 83)		

a: Mann-Whitney U 检验; b: 独立样本 t 检验; c: Pearson 卡方检验; d: Fisher 精确概率法

表 2 单因素及多因素 Logistic 回归分析结果

指标	单因素 Logistic 回归			多因素 Logistic 回归		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
院内泵衰竭	6.40	(2.39, 17.15)	<0.001			
病变支数	2.28	(1.23, 4.20)	0.008	2.66	(1.23, 5.75)	0.013
胱抑素 C	4.83	(2.06, 11.32)	<0.001	6.98	(2.55, 19.09)	<0.001
LVEF	0.90	(0.86, 0.94)	<0.001	0.88	(0.80, 0.97)	0.008
LVS	1.15	(1.08, 1.22)	<0.001			

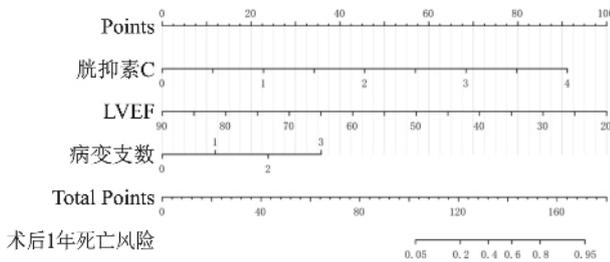


图 2 AMI 患者术后 1 年死亡风险的列线图预测模型

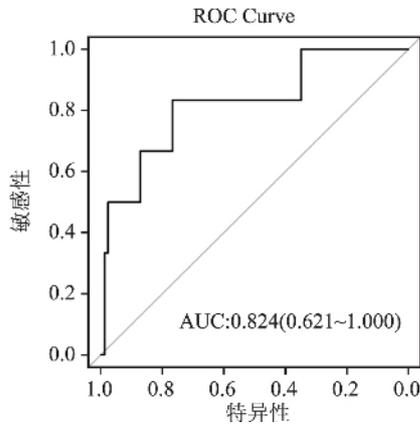


图 3 列线图模型的 ROC 曲线分析

3 讨论

近年来,AMI 患病率持续上升。据统计,在中国 2.9 亿名心血管疾病患者中,有 250 万 AMI 患者。PCI 术是 AMI 重要的救治手段,但术后患者仍存在较高的死亡风险,一年的死亡率高达 10% [3]。多项研究指出,胱抑素 C、LVEF、冠状动脉病变程度等因素与 AMI 患者死亡风险有关。然而,AMI 后死亡的发生是受多因素、多系统影响的,基于单一因素进行评估并不全面,需要对其中每一个可能的环节综合评估。本研究构建的列线图预测模型显示胱抑素 C、冠脉病变支数和 LVEF 是影响 AMI 患者冠脉介入术后 1 年发生院内死亡的重要危险因素。

胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,被用作反映肾功能的临床标志物,其比肌酐或基于血清

肌酐的估计肾小球滤过率(eGFR)更敏感,从而更好地检测早期肾损害,在预测心血管病风险方面的作用更优于 eGFR [4]。Fouad et al [5] 的研究表明胱抑素 C 是 AMI 患者一个准确的短期死亡预测因子。Silva et al [6] 的研究纳入 153 例接受直接 PCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI) 结果发现,在基线肌酐 < 1.5 mg/dl 的患者中,高胱抑素 C 水平的人院内发生心源性休克或死亡的风险更大,随访 1 年后发现长期高胱抑素 C 水平患者的累积生存率明显降低。国内的研究 [7-8] 也发现,胱抑素 C 水平增高与 AMI 患者院内死亡及短期心血管事件发生密切相关。另一项研究 [9] 纳入血肌酐正常的 AMI 患者 174 例,结果发现,高胱抑素 C 水平组患者住院期间及随访 2 年期间的心血管死亡率均高于低胱抑素 C 水平组。

另外,AMI 并发心力衰竭(heart failure, HF) 或左室功能障碍者预后不良,其再次住院和死亡的风险仍然很大 [10]。AMI 后使用超声心动图测量 LVEF 来评价左室功能是预测临床预后的重要指标 [11], 可以很好的区分 AMI 后心脏事件的低风险和高风险。在一项纳入 417 例 AMI 患者的研究中, LVEF < 40% 是 AMI 后 30 d 死亡、充血性心衰和复发性 AMI 合并终点的独立预测指标 [12]。另一项大型前瞻性队列研究中 [13], 对 4 122 例接受了 PCI 的 AMI 患者随访 4 年后发现,与 LVEF > 40% 者相比, LVEF ≤ 30% 和 30% < LVEF ≤ 40% 的患者心脏性猝死风险和全因死亡率均明显增加。近期的一项研究 [14], 包含了 28 771 名 AMI 后合并 HF、左室功能障碍或两者皆有的患者,结果表明,所有类型的死亡风险都随着 LVEF 的降低而增加。

SYNTAX 评分是广泛被认可的可预测心肌梗死的死亡率的方法,涉及多项因素,其中冠脉病变支数是很重要的一项,冠脉病变支数越多,评分越高,提示预后不良。近期的一项国外研究结果显示, SYNTAX 评分是心肌梗死病死率的独立影响因子,其与病死率呈正性相关 [15]。

参考文献

- [1] Zheng X, Curtis J P, Hu S, et al. Coronary catheterization and percutaneous coronary intervention in china: 10-year results from the China PEACE-retrospective cathPCI study [J]. *JAMA Intern Med.* 2016, 176(4): 512-21
- [2] 李沅洋, 张宇凡, 徐月, 等. 急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭风险预测模型建立与评估 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(10): 916-22.
- [3] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-77.
- [4] Shen G, Zhu H, Ding H, et al. Increased cystatin C level in ST-Elevation myocardial infarction predisposes the prognosis of angioplasty [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(6): 530-6.
- [5] Fouad M, Boraie M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction [J]. *Arab J Nephrol Transplant*, 2013, 6(1): 21-6.
- [6] Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(10): 1431-8.
- [7] 宗文仓, 孔令军, 冯晓云, 等. 血清胱抑素 C 水平对急性心肌梗死患者急性期预后的影响 [J]. *临床荟萃*, 2011, 26(11): 961-2.
- [8] 赵磊, 郑晔, 王云飞, 等. 血清胱抑素 C 在急性心肌梗死患者预后评估中的意义 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(5): 672-3.
- [9] 王伟, 周长钰, 尹力, 等. 血清胱抑素 C 水平对血肌酐正常急性心肌梗死患者的预后价值探讨 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(24): 8007-11.
- [10] Metra M, Cotter G, El-Khorazaty J, et al. Acute heart failure in the elderly: differences in clinical characteristics, outcomes, and prognostic factors in the VERITAS Study [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(3): 179-88.
- [11] Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(5): 431-43.
- [12] Schwammenthal E, Adler Y, Amichai K, et al. Prognostic value of global myocardial performance indices in acute myocardial infarction: comparison to measures of systolic and diastolic left ventricular function [J]. *Chest* 2003, 124(5): 1645-51.
- [13] Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry [J]. *Heart*, 2009, 95(3): 216-20.
- [14] Hall T S, von Lueder T G, Zannad F, et al. Relationship between left ventricular ejection fraction and mortality after myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272: 260-6.
- [15] van Dongen I M, Elias J, Garcia-Garcia H M, et al. Value of the SYNTAX score in ST-Elevation myocardial infarction patients with a concomitant chronic total coronary occlusion (from the EXPLORE trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(7): 1035-43.

Establishment of a nomogram for predicting the risk of 1-year death after coronary intervention in patients with acute myocardial infarction

Ye Qing, Ma Likun, Zhang Jie

(Dept of Cardiology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract To collect the clinical data of 306 patients with acute myocardial infarction (AMI) and the occurrence of death during 1 year follow-up. The raw data were randomly divided into modeling group and validation group according to the scale of 7:3. The modeling group used the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression and Logistic regression to screen the risk predictors of death at 1 year after operation to construct a nomogram model. The validation group used receiver operating characteristic curve (ROC) curve and Hosmer-Lemeshow deviation test to evaluate the prediction efficiency of the nomogram model. The number of lesions, cystatin C, and left ventricular ejection fraction (LVEF) was the influencing factors of death at 1 year after operation in patients with AMI. The area under the ROC curve of the nomogram model for predicting the risk of death was 0.824 (0.621 ~ 1.000) ($P < 0.05$), and the Hosmer-Lemeshow deviation test result was $\chi^2 = 6.090$ ($P = 0.637$), suggesting that the nomogram model had good discrimination and calibration, and could be used to predict the risk of 1 year post-operative death in patients with AMI.

Key words acute myocardial infarction; coronary intervention; death; influencing factors; nomogram