DOI:10.16016/j.1000-5404.202103184

基于残余炎症风险构建的列线图模型对急性心肌梗死患者介入术后院内 MACE 的预测价值

曹教育,张理想,詹 玲,马礼坤 230036 合肥,中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)心血管内科

[**摘要**] **目的** 构建基于残余炎症风险(residual inflammatory risk,RIR)的列线图预测模型,并评估其预测急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)后院内主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events,MACE)发生风险的价值。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2019 年 3 月本院心血管内科收入且行 PCI 治疗的 297 例 AMI 患者的临床资料,依据患者术前超敏 C 反应蛋白(hypersensitive-CRP,hs-CRP)和血浆低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)指标将患者分为残余炎症风险(residual inflammation risk,RIR)组(n=28)和非 RIR 组(n=269)。通过患者住院期间的 MACE 发生情况将患者分为院内 MACE(n=102)和非院内 MACE 组(n=195),采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)回归法和多因素 Logistic 回归分析评估残余炎症风险与 MACE 发生之间的关联性,同时筛选出 MACE 发生的其他独立风险预测因素,应用 R 语言软件构建基于残余炎症指标的列线图模型并对其进行验证。**结果** 残余炎症风险组患者院内泵衰竭、心源性休克、恶性心律失常、死亡及总体 MACE 的发生率均高于非残余炎症风险组(P<0.05);LASSO 回归及多因素回归分析显示,左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、血红蛋白浓度与院内 MACE 发生风险呈负相关(P<0.05),RIR、糖化血红蛋白(hemoglobinA1c,Hb1Ac)、白细胞计数、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide,NT-proBNP)与院内 MACE 发生风险呈正相关(P<0.05)。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC 曲线)提示 RIR 预测院内 MACE 发生的能力欠佳(AUC=0.592,95%CI:0.551~0.634),构建的列线图的 Harrel's C-index 为 0.872(95%CI:0.827~0.917),内部验证后列线图的 ROC 曲线下面积为 0.866(95%CI:0.818~0.907),Hosmer-Lemeshow 偏差性检验提示列线图的预测概率与现况值之间具有较好的一致性(χ^2=8.420,P=0.393)。临床决策曲线发现,当患者院内 MACE 发生的阈值概率处于 0.08~0.88 之间时,应用列线图模型所获得的净收益最高,提示列线图模型的临床适用性较好。**结论** 基于残余炎症风险和其他 5 个因素构建的预测模型在急性心肌梗死患者术后 MACE 的发生风险方面具有较好的预测效率和临床适用性。

[**关键词**] 急性心肌梗死;心血管不良事件;残余炎症;风险预测;列线图
[**中图法分类号**] R195.4;R540.46;R542.22 [**文献标志码**] A

Predictive value of residual inflammation risk-based nomogram model for major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention

CAO Jiaoyu, ZHANG Lixiang, ZHAN Ling, MA Likun Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China(Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui Province, 230036, China

[**Abstract**] **Objective** To develop a nomogram prediction model based on residual inflammation risk (RIR) and evaluate its value in the prediction for the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81870192)
[**通信作者**] 马礼坤,E-mail:Lkma119@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Clinical data of 297 AMI patients who underwent PCI in our department from June 2017 to March 2019 were collected and retrospectively analyzed. According to their levels of preoperative hypersensitive-CRP (hs-CRP) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), they were divided into RIR group ($n=28$) and non RIR group ($n=269$). They also were assigned into the MACE group ($n=102$) and non-MACE group ($n=195$) according to whether MACEs occurred during hospitalization. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis and multivariate logistic regression analysis were used to evaluate the correlation between the risk of RIR and the occurrence of MACE, and other independent risk predictors of MACE were screened out. The nomogram model based on the indicators of RIR was constructed and verified by the R language software. **Results** The incidences of pump failure, cardiogenic shock, malignant arrhythmia and death, and overall MACE were significantly higher in the RIR group than the non-RIR group ($P<0.05$). The results of LASSO regression and multivariate regression analyses showed that left ventricular ejection fraction (LVEF) and hemoglobin concentration were negatively correlated with the risk of MACE in hospital ($P<0.05$), while residual inflammation risk, hemoglobinA1c (Hb1Ac), leukocyte count and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) level were positively correlated with the risk of MACE ($P<0.05$). The ROC curve indicated that RIR was not good in prediction of MACE (AUC=0.592, 95%*CI*: 0.551~0.634). Based on the above 6 indicators, the nomogram model was constructed. The Harrel's C-index of the nomogram was 0.872 (95%*CI*: 0.827~0.917), the AUC of the nomogram after re-sampling 1 000 times was 0.866 (95% *CI*: 0.818~0.907), and the Hosmer lemeshow deviation test showed that the prediction probability of nomogram was consistent with the actual frequency (*Chi*-square = 8.420, $P=0.393$). The clinical decision curve showed that when the threshold probability of MACE occurrence is between 0.08 and 0.88, and the nomogram model could obtain the highest net benefit, which indicated that the model had good clinical applicability. **Conclusion** The RIR-based nomogram model and other 5 factors have good prediction efficiency and clinical applicability in the prediction of the risk of MACE in AMI patients.

[**Key words**] acute myocardial infarction; adverse cardiovascular events; residual inflammation; risk prediction; nomogram

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81870192). Corresponding author: MA Likun, E-mail: Lkma119@163.com

急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)是冠心病的严重类型,具有高发病率、高病死率的特点[1-2]。经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)是目前AMI最主要的治疗手段,能有效开通闭塞的冠脉血管,提高患者存活率[3]。但有研究发现,部分AMI患者即使接受了PCI治疗,术后仍然出现了主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events,MACE)[4]。MACE的出现往往提示着预后变差[5]。因此寻求并整合MACE发生的风险因素,筛选出MACE发生的高风险患者至关重要。残余炎症风险(residual inflammation risk,RIR)由国外学者提出,是指当血浆低密度脂蛋白胆固醇降至1.8 mmol/L(70 mg/dL)以下时血浆超敏C反应蛋白水平≥2 mg/L,现已逐渐成为国际上的临床热点问题[6-7]。研究证实,PCI治疗术前RIR状态可反映患者预后,RIR持续存在与PCI患者不良预后高度相关[8]。但国内目前尚未有RIR与PCI术后患者预后相关的研究报道,本研究旨在构建基于残余炎症风险的临床预测模型,并评估其预测AMI患者术后院内MACE发生风险的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2017年6月至2019年3月通过中国科学技术大学附属第一医院心血管内科收入且行PCI治疗的297例AMI患者作为研究对象,其中男220例,女77例,年龄27~89(63.81±13.48)岁。纳入标准:①符合2016版中华医学会心血管分会修订的AMI诊治指南[9]中的诊断标准,患者行PCI时仅处理"罪犯血管";②出现典型AMI的心肌缺血相关临床表现,或出现特征性的心肌酶升高的同时具有心电图改变;③患者住院期间的临床病历资料完整;④起病时间小于12 h。排除标准:①有严重的心肺功能不全、恶性肿瘤、结缔组织等疾病;②有凝血功能异常、出血倾向等

治疗禁忌证;③年龄小于18岁,住院期间的资料不完整或资料存在明显异常值者:共剔除10例,包括病变数量缺失2例、年龄为11岁的患者1例、BMI为64.45 kg/m^{2}的患者1例、胱抑素C缺失1例、高血压病史缺失1例、血钙缺失1例、游离甲状腺素(free thyroxine,FT4)缺失2例、餐后2 h血糖缺失1例;④由先天性心脏病、风湿性心脏瓣膜病等其他心脏病继发的AMI患者。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(2021-RE-026)。

1.2 临床资料收集

通过我院胸痛中心数据库、临床电子病历系统及医院信息系统(Hospital Information System,HIS)回顾性收集患者的临床资料,具体包括:①人口学及疾病相关资料:共计10项,包括性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、病变数量、吸烟史、饮酒史、合并症情况、全球急性冠状动脉事件注册(global registry of acute coronary events,GRACE)评分;②心脏超声检查结果:共计3项,左室射血分数(left ventricular ejection eractions,LVEF)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic dimension,LVESD)及左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension,LVEED);③实验室检查结果:共计30项,包括血常规指标,如白细胞计数、血红蛋白等;血生化指标,如血钾、血钠、N端脑钠肽前体(N-terminal portion of proBNP,NT-proBNP)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)等;甲状腺功能,如游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)及FT4;糖代谢指标,如空腹血糖(fasting glycaemia,FPG)、随机血糖(random blood glucose,RBG)、糖化血红蛋白(HemoglobinA1c,HbA1c)及餐后2 h血糖(2-hours postprandial glucose,2hPBG);心肌酶学指标,如肌酸激酶(creatine kinase,CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB,CK-MB)、肌钙蛋白(cardiac troponin I,cTnI)等;血脂相关指标,如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)等。上述指标多为术前收集或检测,未发生院内MACE的患者若不同时间存在同一指标多个测量或检查结果,则取术前检查结果;发生院内MACE的患者则取距离发生MACE时间最近的检查或测量结果。依据患者"血浆LDL-C<1.8 mmol/L(70 mg/dL)且hs-CRP≥2 mg/L"的标准将研究对象分为RIR组(n=28)和非RIR组(n=269)。④院内MACE发生情况:统计患者PCI术后的MACE发生情况,具体包括院内泵衰竭、心源性休克、恶性心律失常、再发心梗、卒中及死亡这6个事件的发生情况,依此计算总体院内MACE发生情况,并将患者分为院内MACE组(n=102)和非院内MACE组(n=195)。其中泵衰竭的定义为心肌的大面积急性坏死导致心脏泵血衰竭,使患者动脉压降低、每搏心输出量减少,引起组织脏器血流灌注量不足,最终出现多器官功能衰竭[10]。

1.3 统计学分析

采用统计软件Stata 15.0和R语言(R 3.6.1)进行数据分析,计量资料按是否服从正态分布分别以$\bar{x}\pm s$、M(P_{25},P_{75})表示,非正态分布资料两组间比较采用Mann-Whitney U检验,正态分布资料两组间比较采用独立样本t检验;分类及等级资料分别采用例数、百分比或率表示,分类资料两组间比较依据总样本数和最小理论频数分别采用非校正Pearson卡方检验或Fisher精确概率法。采用最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator,LASSO)回归法筛选影响院内MACE发生风险的特征变量,采用R语言中的"rms"程序包构建列线图模型和列线图的校准曲线,采用"pROC"程序包进行受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线的绘制,通过"Hmisc"程序包计算列线图的Harrel's C-index,为防止列线图过度拟合,依据"TRIPOD"声明[11]中的内部验证方案,采用"caret"程序包进行Bootstrap自抽样1000次评估内部验证后的预测效率。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 院内MACE发生情况

297例研究对象中院内泵衰竭的发生率为18.18%(54/297),院内心源性休克的发生率为15.49%(46/297),院内恶性心律失常的发生率为12.79(38/297),院内心梗的再发率为0.34%(1/297),院内卒中的发生率为1.68%(5/297),院内死亡的发生率为7.07(21/297),院内总体MACE发生例数为102(34.34%)例。RIR组患者院内泵衰竭、心源性休克、恶性心律失常、死亡及总体MACE的发生率均高于非RIR组(P<0.05),见表1。

2.2 院内MACE组与非MACE组疾病相关资料及心脏超声检查结果

AMI患者术后院内MACE组与非MACE组之间的疾病相关资料及心脏超声检查结果比较,GRACE评分、年龄、LVEF、LVESD、LVEDD、是否存在RIR、吸烟、饮酒及合并糖尿病这9个变量之间的分布差异具有统计学意义(P<0.05),见表2。

表 1 RIR 组与非 RIR 组的院内 MACE 发生情况比较

[例(%)]

指标	非 RIR 组(n=269)	RIR 组(n=28)	P 值
院内 MACE			<0.001
否	189 (70.26%)	6 (21.43%)	
是	80 (29.74%)	22 (78.57%)	
院内泵衰竭			<0.001
否	228 (84.76%)	15 (53.57%)	
是	41 (15.24%)	13 (46.43%)	
院内心源性休克			<0.001
否	235 (87.36%)	16 (57.14%)	
是	34 (12.64%)	12 (42.86%)	
院内恶性心律失常			0.001
否	240 (89.22%)	19 (67.86%)	
是	29 (10.78%)	9 (32.14%)	
院内再发心梗			0.094
否	269 (100.00%)	27 (96.43%)	
是	0 (0.00%)	1 (3.57%)	
院内卒中			1.000
否	264 (98.14%)	28 (100.00%)	
是	5 (1.86%)	0 (0.00%)	
院内死亡			0.002
否	254 (94.42%)	22 (78.57%)	
是	15 (5.58%)	6 (21.43%)	

2.3 院内 MACE 组与非 MACE 组实验室检查结果

AMI 患者术后院内 MACE 组与非 MACE 组之间的化验室检查结果比较,胱抑素 C、血尿酸、乳酸脱氢酶、cTnI、NT-proBNP、Hb1Ac、RBG、FBG、2hPBG、FT4 等 17 个变量之间的分布差异具有统计学意义(均 P<0.05),见表 3。

2.4 AMI 患者 PCI 术后院内 MACE 发生风险的特征变量筛选

考虑到单因素分析结果筛选出的风险指标较多,采用 LASSO 回归对表 1 及表 2 筛选出的差异具有统计学意义(P<0.05)的 26 个因素进行降维处理,以便进一步筛出影响院内 MACE 发生风险的特征变量。采用 10 折交叉验证,以交叉验证误差值最小时的 Lambda 值(λ 值)作为模型最优解,统计此时对应的非零回归系数的变量名称及变量数。LASSO 回归结果表明,误差最小时的 Lambda 值为 0.015,此时对应的非零回归系数的变量共 12 个,即 GRACE 评分、饮酒、血红蛋白浓度、白细胞计数、血钙值、NT-proBNP、血尿素氮值、HbA1c、空腹血糖值、FT4、LVEF 及 RIR 这 12 个变量为预测院内 MACE 发生的特征变量,具体见图 1。

2.5 AMI 患者 PCI 术后院内 MACE 发生风险的多因素回归分析

以 LASSO 回归筛选出的 12 个特征变量作为自变量,院内 MACE 发生情况作为因变量构建多因素 Logistic 回归分析模型,变量筛选采用后退法($\alpha_{出}$=0.05)。自变量赋值:GRACE 评分、血钙值、白细胞计数、血红蛋白浓度、血尿素氮值、NT-proBNP、HbA1c、空腹血糖值、FT4、LVEF 这 10 个连续性变量原值录入,饮酒及 RIR 赋值为是=1,否=0。多因素回归分析结果表明:LVEF、血红蛋白浓度与院内 MACE 发生风险呈负相关(P<0.05),残余炎症风险、Hb1Ac、白细胞计数、NT-proBNP 与院内 MACE 发生风险呈正相关(P<0.05),见表 4。

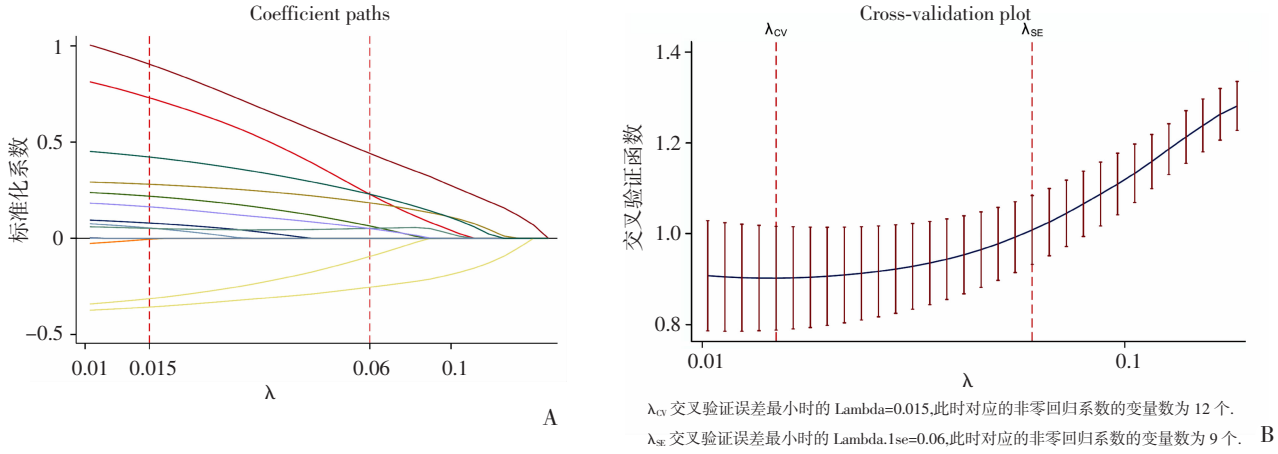
表 2 两组患者心脏超声检查结果及疾病相关资料比较

[$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$,例(%)]

指标	非 MACE 组(n=195)	MACE 组(n=102)	P 值
GRACE 评分	64.00(36.00,84.50)	80.00(48.00,100.75)	<0.001
年龄/岁	62.13±13.40	67.03±13.10	0.003
BMI/kg·m^{-2}	24.61 (22.68,27.05)	24.57 (21.82,26.59)	0.392
LVEF(%)	58.27±10.24	49.25±12.39	<0.001
LVESD/mm	37.31±6.67	42.94±9.20	<0.001
LVEDD/mm	54.31±5.31	57.83±6.98	<0.001
性别			
女性	46(23.59%)	31(30.39%)	0.204
男性	149(76.41%)	71(69.61%)	
RIR			
否	189 (96.92%)	80(78.43%)	<0.001
是	6 (3.08%)	22(21.57%)	
病变数量			
1	80(41.03%)	31(30.39%)	0.057
2	70(35.90%)	35(34.31%)	
3	45(23.08%)	36(35.29%)	
合并脑血管病变			
否	173(88.72%)	85(83.33%)	0.192
是	22(11.28%)	17(16.67%)	
吸烟			
否	99(50.77%)	68 (66.67%)	0.009
是	96(49.23%)	34 (33.33%)	
饮酒			
否	128(65.64%)	80(78.43%)	0.022
是	67(34.36%)	22(21.57%)	
糖尿病			
否	158(81.03%)	67(65.69%)	0.003
是	37(18.97%)	35(34.31%)	
高血压			
否	79(40.51%)	44(43.14%)	0.663
是	116(59.49%)	58(56.86%)	

表 3 两组患者实验室检查结果比较[$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$]

指标	非 MACE 组($n=195$)	MACE 组($n=102$)	P 值
白细胞计数/$\times10^9\cdot L^{-1}$	8.43(7.12,10.54)	10.05(8.31,13.30)	<0.001
血小板计数/$\times10^9\cdot L^{-1}$	181.00(154.50,221.00)	201.00(153.00,264.75)	0.084
红细胞计数/$\times10^{12}\cdot L^{-1}$	4.32(3.98,4.75)	4.00(3.67,4.36)	<0.001
血红蛋白浓度/$g\cdot L^{-1}$	132.16±20.24	122.27±17.43	<0.001
血钾/$mmol\cdot L^{-1}$	3.92(3.65,4.13)	3.95(3.57,4.29)	0.356
血钠/$mmol\cdot L^{-1}$	139.00(137.00,142.00)	138.00(136.00,141.00)	0.036
血钙/$mmol\cdot L^{-1}$	2.23(2.12,2.31)	2.11(2.01,2.25)	<0.001
血肌酐/$\mu mol\cdot L^{-1}$	76.00(63.50,95.00)	94.00(71.25,128.00)	<0.001
尿素氮/$mmol\cdot L^{-1}$	5.30(4.10,6.73)	7.50(5.42,11.20)	<0.001
胱抑素 C/$mg\cdot L^{-1}$	0.88(0.77,1.09)	1.13(0.86,1.53)	<0.001
血尿酸/$\mu mol\cdot L^{-1}$	337.00(281.25,422.00)	384.25(300.25,499.25)	0.002
谷草转氨酶/$U\cdot L^{-1}$	71.00(34.50,155.00)	82.50(37.50,244.75)	0.07
乳酸脱氢酶/$U\cdot L^{-1}$	263.00(181.50,427.00)	447.00(264.50,804.27)	<0.001
CK/$U\cdot L^{-1}$	446.00(184.00,1447.50)	434.00(184.25,1464.00)	0.827
CK-MB/$U\cdot L^{-1}$	59.00(23.50,155.50)	57.00(25.25,183.75)	0.65
肌红蛋白/$g\cdot L^{-1}$	167.00(45.00,444.50)	106.00(39.25,335.00)	0.443
cTnI/$ng\cdot mL^{-1}$	2.05(0.43,8.19)	4.80(1.09,19.09)	0.002
NT-proBNP/$ng\cdot L^{-1}$	759.00(182.00,1591.50)	1948.50(1247.25,3864.50)	<0.001
甘油三酯/$mmol\cdot L^{-1}$	1.52(1.10,2.15)	1.44(1.07,1.89)	0.177
血清总胆固醇/$mmol\cdot L^{-1}$	4.77±1.14	4.62±1.19	0.294
HDL-C/$mmol\cdot L^{-1}$	1.00(0.83,1.20)	1.00(0.80,1.17)	0.535
HbA1c(%)	6.19±1.25	6.96±1.60	<0.001
2hPBG/$mmol\cdot L^{-1}$	7.66(6.94,9.76)	9.86(7.80,14.20)	<0.001
FBG/$mmol\cdot L^{-1}$	5.73(5.00,6.61)	7.42(5.66,9.39)	<0.001
RBG/$mmol\cdot L^{-1}$	7.45(6.42,9.45)	9.17(7.43,13.62)	<0.001
FT3/$pmol\cdot mL^{-1}$	4.43±0.91	4.26±0.83	0.121
FT4/$pmol\cdot L^{-1}$	12.65±2.50	14.48±4.25	<0.001
TSH/$mU\cdot L^{-1}$	1.30(0.82,2.13)	1.48(0.88,2.55)	0.362



A:风险变量的系数路径图;B:LASSO 回归的交叉验证曲线。

图 1 26 个风险变量的 LASSO 回归结果

表 4 院内 MACE 发生风险的多因素回归分析结果

指标	β	SE	*Z*	*P*	*OR*	95%*CI*
常量	−0.221	1.613	−0.140	0.891	0.802	0.034~18.904
HbA1c	0.279	0.110	2.530	0.011	1.322	1.065~1.640
LVEF	−0.039	0.014	−2.690	0.007	0.962	0.935~0.989
白细胞计数	0.195	0.045	4.290	0.000	1.215	1.111~1.328
血红蛋白浓度	−0.025	0.009	−2.630	0.008	0.975	0.958~0.994
RIR	1.822	0.567	3.210	0.001	6.185	2.034~18.806
NT-proBNP	0.001	0.000	4.010	0.000	1.001	1.000~1.001

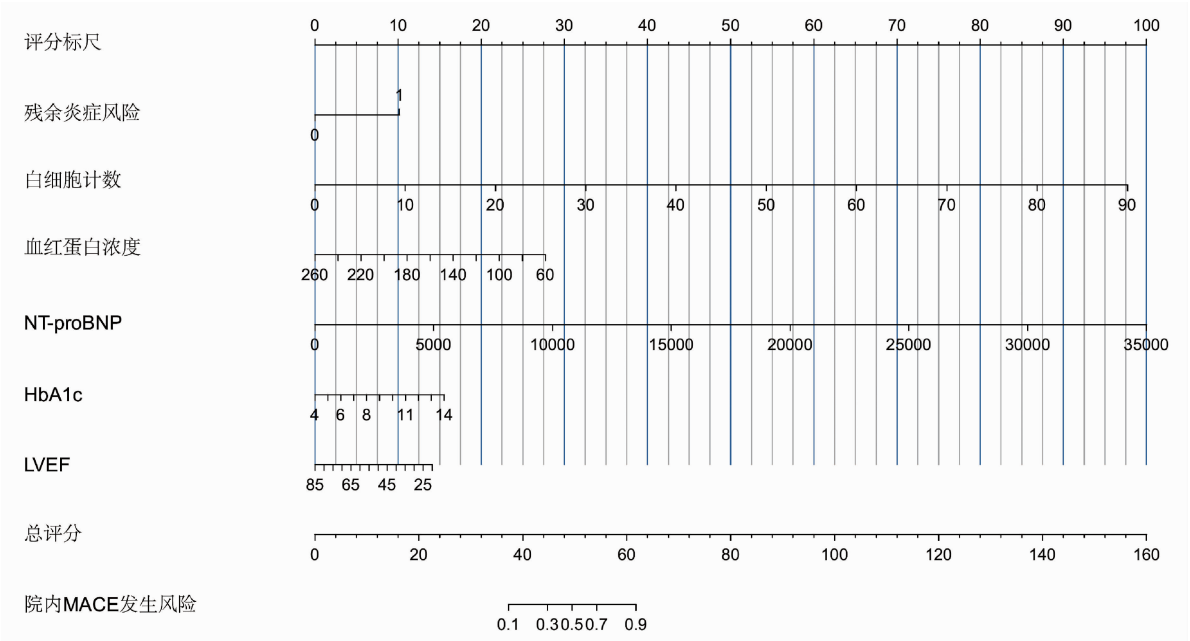


图 2 预测院内 MACE 发生的列线图模型

2.6 列线图预测模型的构建

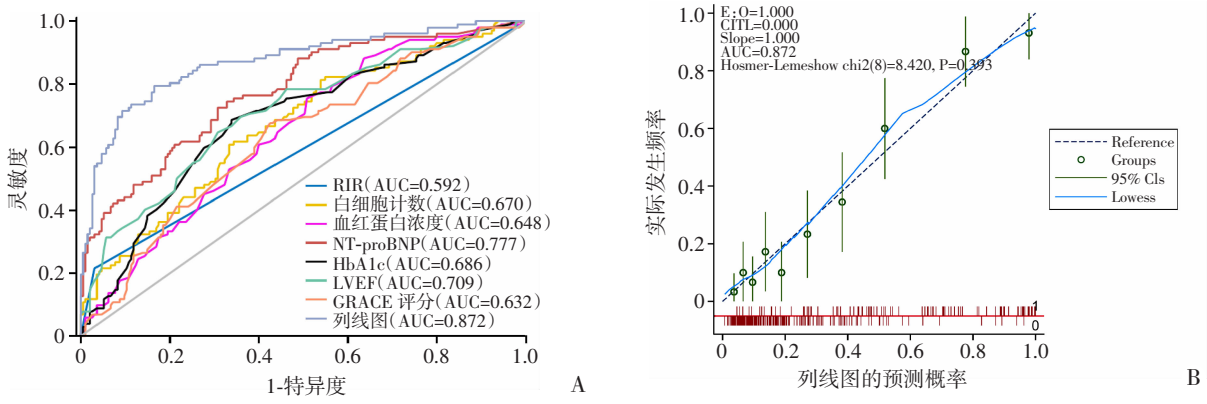
采用 R 语言的“rms”程序包构建预测院内 MACE 发生的列线图模型,见图 2。列线图中每一个指标所在横轴上的具体值向上做一垂线,对应“Points”上的一个具体分数;6 个指标所得分数相加得到总分,总分对应“Total Points”上的具体值向下做一垂线,得到的“院内 MACE 发生风险”横轴上的值即为患者 PCI 术后院内 MACE 发生的风险值。

2.7 列线图模型的内部验证和预测效率分析

采用 R 语言的“pROC”程序包绘制列线图及各个独立影响因素的 ROC 曲线,并得到具体的曲线下面积(area under the ROC curve,AUC_{ROC})。由图 3A 可知,RIR 单独预测院内 MACE 发生的能力欠佳(AUC = 0.592,95%*CI*:0.551~0.634),RIR 结合其他 5 个预测变量构建的列线图模型的 AUC 为 0.872(95%*CI*:0.827~0.917)且优于任何单一指标的 AUC 值,提示列线图模型具有较好的区分度;同时列线图的灵敏度为 79%,特异度为 84%,高于 GRACE 评分的灵敏度 68%、特异度 57%,且列线图与 GRACE 评分的 AUC 比较,差异具有统计学意义($Z = 6.599$, $P < 0.01$)。Hosmer-Lemeshow 偏差性检验提示,列线图的风险预测值与现况值之间的偏差不具有统计学意义($\chi^2 = 8.420$, $P = 0.393$),校准曲线显示列线图的风险拟合曲线与理想曲线较为接近,提示列线图具有较好的校准度,见图 3B。列线图内部验证后列线图的 AUC 值为 0.866(95%*CI*:0.818~0.907)。内部验证后的校准曲线仍发现列线图的偏差校正曲线和理想曲线较为接近,提示列线图具有较好的预测稳定性和预测一致性,见图 4。

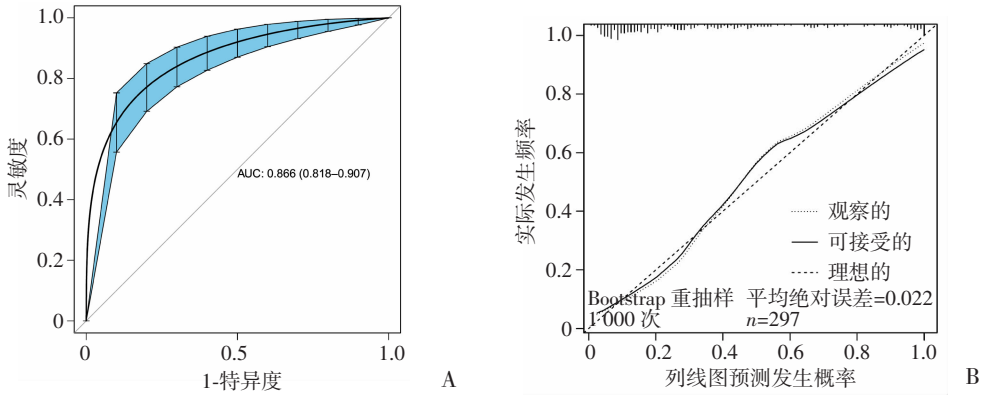
2.8 列线图模型的临床适用性分析

将列线图的预测概率作为检验变量,患者院内 MACE 发生情况作为状态变量,构建列线图模型的临床决策曲线。由图 5 可知,当患者院内 MACE 发生的阈值概率处于 0.08~0.88 时,应用列线图的净获益水平明显高于“不干预”和“全干预”方案,提示列线图具有较好的临床适用性。



A:列线图及其他独立预测因素的 ROC 曲线;B:列线图内部验证前的校准曲线。

图 3 列线图模型的 ROC 曲线和校准曲线



A:列线图内部验证后的 ROC 曲线;B:列线图内部验证后的校准曲线

图 4 内部验证后列线图的 ROC 曲线和校准曲线

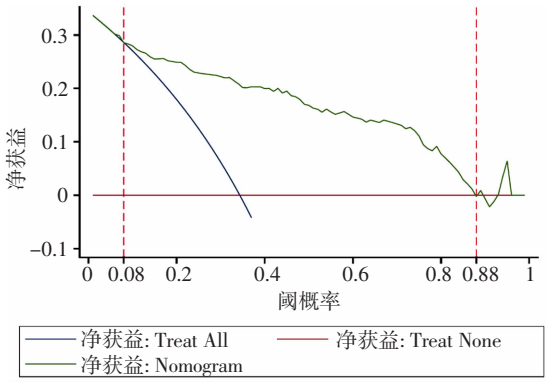


图 5 列线图的临床决策分析曲线

3 讨论

李佳欣[12]开展的一项针对 199 例 AMI 患者的研究显示,PCI 术后患者院内 MACE 发生率为 38.19%,伍佳茹[13]研究显示,PCI 术后 AMI 患者院内 MACE 发生率为 30.51%(72/236),与本研究中的 34.34%(102/297)基本相符。这提示 AMI 患者 PCI 术后整体院内 MACE 的发生风险较高。目前关于 AMI 患者术后院内 MACE 发生的研究多集中于临床特点及影响因素分析[14-16],整合院内 MACE 风险因素并进行个性化预警方面的研究较少。

本研究发现,RIR 与 AMI 患者术后院内 MACE 发生风险呈正相关($P<0.05$)且存在 RIR 的患者院内泵衰竭、心源性休克、恶性心律失常、死亡及总体 MACE 的发生率均高于非 RIR 患者($P<0.05$),这为 RIR 的存在提示 PCI 术后不良预后这一结论提供了佐证。GUEDENEY 等[17]开展的一项针对 3013 例行 PCI 治疗的 AMI 患者的回顾性分析发现,持续高 RIR 状态的患者术后主要不良心脑血管事件发生率较高。KALKMAN 等[18]进行的一项关于 RIR 的回顾性队列研究发现,患者的持续高 RIR 状态与随访 1 年后的全因死亡率及心肌梗死发生率密切相关,在校正了多种混杂因素后这种关系依然存在,且这种关系在女性患

者中更为显著。但本研究发现,RIR 在独立预测 PCI 术后院内 MACE 发生风险方面效果一般(AUC = 0.592,95% *CI*:0.551~0.634),这提示在预测院内 MACE 风险方面还需整合除 RIR 之外的其他因素,以提高院内 MACE 发生风险的预测准确性。本研究除了发现 RIR 与 AMI 患者术后院内 MACE 发生风险密切相关外,还证实了 HbA1c、白细胞计数及 NT-proBNP 均与院内 MACE 发生风险呈正相关($P<0.05$),血红蛋白浓度及 LVEF 与院内 MACE 发生风险呈负相关($P<0.05$)。这与已有相关研究结论相近或一致,如李佳欣[12]的研究提示,LVEF 降低与 NT-proBNP 升高是经 PCI 术的 AMI 患者院内 MACE 发生的危险因素;国内外多项研究发现,白细胞计数水平越高,心肌梗死面积越大,且白细胞计数在评估 AMI 患者不良预后风险方面具有较好的预测价值[19-20]。UEDA 等[21]研究表明,HbA1c 水平升高是冠状动脉支架置入术后患者并发心血管事件的重要预测指标,而血红蛋白水平则被武金娥等[22]证实是急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 MACE 发生的保护因素。

列线图是将统计模型转化为可视化图形的一种工具,具有简便、直观及量化风险值的特点,能够协助临床医生对事件值发生风险进行准确评估与判断[23]。目前国内多项研究发现,列线图在预测 AMI 患者术后心力衰竭、自发性再灌注及死亡风险方面具有较好的预测效果和应用价值[24-26]。但是尚未有基于 RIR 构建的列线图模型,本研究证实了 RIR、HbA1c、血红蛋白浓度、血白细胞计数、LVEF 及 NT-proBNP 这 6 个指标与 AMI 患者术后院内 MACE 发生风险密切相关,并基于 RIR 和其他因素构建了院内 MACE 发生风险的列线图预测模型,经 Harrel's C-index(0.866,95% *CI*:0.818~0.907)和 Hosmer-Lemeshow 偏差度检验($\chi^2=8.420$,$P=0.393$),证实具有较好的判别能力和预测一致性。内部验证后的 AUC 值和校准曲线证实列线图模型具有较好的预测稳定性。临床决策曲线分析提示,当患者院内 MACE 发生的阈值概率处于 0.08~0.88 时,应用列线图的净获益水平最高,同时列线图的 AUC、灵敏度及特异度均高于 GRACE 评分,提示列线图具有较好的临床适用性。

综上所述,本研究构建的列线图模型具有较高的预测效率和临床适用性,可协助临床医务人员筛选出高院内 MACE 发生风险的 AMI 患者,便于提前预警,降低院内 MACE 的发生率。为预防院内 MACE 的发生提供理论依据和风险评估工具。但本研究为单中心的回顾性研究,样本来源、样本量及纳入的风险因素均有限,且分析前排除了存在缺失值的患者数据,所得结论可能存在一定偏倚性和片面性;同时本研究仅为建模后的内部验证,缺乏前瞻性和建模外样本的外部验证评价,所构建的列线图模型的外推性及预测稳定性仍处于未知状态、离实际应用还有距离。开展大样本、多中心的外部验证研究以证实列线图的实际临床应用价值将是下一步的研究方向。

参考文献:

[1] 刘峰. 替罗非班对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者心血管内皮功能与血小板活化的影响[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(20): 3366-3367. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.20.012.
LIU F. Effects of tirofiban on cardiovascular endothelial function and platelet activation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [J]. J Med Theory Pract, 2020, 33(20): 3366-3367. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.20.012.

[2] 张杰, 马礼坤, 张理想, 等. 急性心肌梗死患者院内死亡风险列线图预测模型的构建[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 311-317. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.04.004.
ZHANG J, MA L K, ZHANG L X, *et al*. Construction of predictive model of in-hospital death risk in patients with acute myocardial infarction[J]. J Clin Cardiol, 2020, 36(4): 311-317. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.04.004.

[3] 杨国慧, 李树仁. 心肌梗死 PCI 术后运动康复的现状及进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(7): 640-642. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.07.003.
YANG G H, LI S R. The status and progress of exercise rehabilitation after PCI in myocardial infarction[J]. J Clin Cardiol, 2018, 34(7): 640-642. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2018.07.003

[4] 陈小丽, 李建国, 任艳琴. 老年 STEMI 患者 PCI 术前 PDW、NLR 对院内 MACE 的预测价值[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(6): 96-99. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.021.
CHEN X L, LI J G, REN Y Y. Relationship between PDW, NLR and mace in elderly STEMI patients before PCI[J]. J Med Res, 2020, 49(6): 96-99. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.021.

[5] HUANG Z, DONG W. Adversarial MACE prediction after acute coronary syndrome using electronic health records[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2019, 23(5): 2117-2126.

DOI: 10.1109/jbhi.2018.2882518.

[6] 周茜洋, 唐春香, 张龙江, 等. 残余炎性心血管风险的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(7): 760-764. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.07.017.
ZHOU X Y, TANG C X, ZHANG L J, *et al*. Progress of residual inflammatory cardiovascular risk[J]. J Med Postgraduates, 2020, 33(7): 760-764. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.07.017.

[7] LE JEMTEL T H, SAMSON R, MILLIGAN G, *et al*. Visceral adipose tissue accumulation and residual cardiovascular risk[J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(9): 77. DOI: 10.1007/s11906-018-0880-0.

[8] 高雅楠, 席子惟, 娄亚柯, 等. 残余炎症风险在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 957-959. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.037.
GAO Y N, XI Z W, LOU Y K, *et al*. Research progress of residual inflammation risk in coronary atherosclerotic heart disease[J]. China Med, 2020, 15(6): 957-959. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.06.037.

[9] 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. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017,45(5): 359-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.003.
Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (2016)[J]. Chin J Cardiol, 2017, 45(5): 359-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.003.

[10] PEREIRA-BARRETTO A C, BACAL F, DE ALBUQUERQUE D C. Most heart failure patients Die from pump failure: implications for therapy[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2015, 15(6): 387-393. DOI: 10.1007/s40256-015-0135-2.

[11] ZAMANIPOOR NAJAFABADI A H, RAMSPEK C L, DEKKER F W, *et al*. TRIPOD statement: a preliminary pre-post analysis of reporting and methods of prediction models[J]. BMJ Open, 2020, 10(9): e041537. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041537.

[12] 李佳欣. 经PCI术的AMI患者院内MACE发生风险的列线图建立[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
LI J X. Establishment of nomogram of MACE risk in AMI patients undergoing PCI[D]. Hengyang: University of South China, 2019.

[13] 伍佳茹. NLR与急性心肌梗死患者急诊PCI术后住院期间MACE的相关性研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
WU J R. Correlation between NLR and mace during emergency PCI hospitalization in patients with acute myocardial infarction[D]. Hengyang: University of South China, 2018.

[14] 唐荣辉. PLR对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI术后院内MACE的预测研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
TANG R H. Prediction of MACE in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after PCI with PLR[D]. Hengyang: University of South China, 2020.

[15] 陈倩. STEMI患者NLR与冠脉病变相关性及其急诊PCI术后变化对院内MACE的预测价值[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
CHEN Q. The correlation between NLR and coronary artery lesions in STEMI patients and the predictive value for in-hospital MACE after emergency PCI[D]. Hengyang: University of South China, 2020.

[16] 蔡婷. 急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊PCI术后发生院内不良心血管事件的临床特点及影响因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2018.
CAI T. Clinical characteristics and influencing factors of nosocomial adverse cardiovascular events after emergency PCI in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[D]. Changchun: Jilin University, 2018.

[17] GUEDENEY P, CLAESSEN B E, KALKMAN D N, *et al*. Residual inflammatory risk in patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(19): 2401-2409. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.077.

[18] KALKMAN D N, AQUINO M, CLAESSEN B E, *et al*. Residual inflammatory risk and the impact on clinical outcomes in patients after percutaneous coronary interventions[J]. Eur Heart J, 2018, 39(46): 4101-4108. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy633.

[19] TAGLIERI N, BACCHI REGGIANI M L, PALMERINI T, *et al*. Baseline white blood cell count is an independent predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, but it does not improve the risk classification of the GRACE score[J]. Cardiology, 2013, 124(2): 97-104. DOI: 10.1159/000346377.

[20] 李末寒, 陆士奇, 肖卓韬, 等. 白细胞/血小板平均体积联合Gensini积分评估急性心肌梗死患者住院期间预后的研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(4): 282-286. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.04.005.
LI M H, LU S Q, XIAO Z T, *et al*. White blood cell/mean platelet volume combined with Gensini score for in-hospital prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. J

Clin Emerg, 2020, 21(4): 282-286. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.04.005.

[21] UEDA H, MITSUSADA N, HARIMOTO K, *et al*. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus[J]. Cardiology, 2010, 116(1): 51-57. DOI: 10.1159/000314331.

[22] 武金娥, 高凡, 吕军, 等. 急性ST段抬高型心肌梗死患者外周血白细胞、血小板和血红蛋白含量与预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(5): 620-622,626.
WU J E, GAO F, LYU J, *et al*. Relationship between content of white blood count, platelet and hemoglobin and prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Evid - Based Cardiovasc Med, 2020, 12(5): 620-622,626.

[23] 殷菲. 影响重症肺炎患者预后的相关因素分析及构建nomogram预测模型的价值研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(10): 819-825. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.10.011.
YIN F. Analysis of relevant factors affecting the prognosis of patients with severe pneumonia and research on the value of establishing nomogram prediction model[J]. J Clin Emerg, 2020, 21(10): 819-825. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.10.011.

[24] 张学武, 魏向龙, 傅强, 等. 个体化预测急性ST段抬高型心肌梗死患者发生自发再灌注的列线图模型的建立[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(7): 608-612. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.07.006.
ZHANG X W, WEI X L, FU Q, *et al*. Establishment of individualized nomogram model for predicting spontaneous reperfusion in patients with acute ST-segment myocardial infarction[J]. J Clin Cardiol, 2020, 36(7): 608-612. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.07.006.

[25] 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): 916-922. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.10.012.
LI Y Y, ZHANG Y F, XU Y, *et al*. Establishment and evaluation of a nomogram for predicting heart failure in patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. J Clin Cardiol, 2019, 35(10): 916-922. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.10.012.

[26] 叶青, 马礼坤, 张杰. 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[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(12): 1959-1963. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.028.
YE Q, MA L K, ZHANG J. Establishment of a nomogram for predicting the risk of 1-year death after coronary intervention in patients with acute myocardial infarction[J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(12): 1959-1963. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.028.

(**收稿**:2021-03-22;**修回**:2021-05-07)

(编辑 汪勤俭)