

# 冠状动脉粥样硬化性心脏病临床预测模型研究现状概述

韩泽森 来利红

(河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院, 河南 洛阳 471003)

**【摘要】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病临床预测模型是美国、英国等国的科学家希望通过的一种简单测算方法, 实现对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的患病可能性进行预估, 从而为患者设计下一步的诊疗方案。其分为建立及验证评价两方面, 选用疾病的高危因素作为预测模型的因子来建立, 以区分度、校准度来评价, 以评分表、列线图和手机应用软件等形式来表达, 已被写入临床指南。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 临床预测模型; 预测因子

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.019

## Clinical Prediction Models in Coronary Atherosclerotic Heart Disease

HAN Zesen, LAI Lihong

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan, China)

**【Abstract】** The clinical prediction model of coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is a simple measurement method that scientists hope to estimate the prevalence of CHD in the United States, Britain and other countries, so as to design the next diagnosis and treatment plan for patients. It can be divided into establishment and validation. High risk factors of disease are selected in the prediction model. It was validated by the discrimination and calibration, and expressed in the form of rating table, nomogram, mobile application, etc., which have been applied in the clinical guidelines.

**【Key words】** Coronary atherosclerotic heart disease; Clinical prediction models; Factors

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD), 简称冠心病, 是指冠状动脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞, 导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病, 是导致全球心血管病高死亡率的主要原因, 长期以来被认为是可遗传的, 且逐渐趋于年轻化, 因此对 CHD 的早期识别和治疗十分重要<sup>[1-2]</sup>。冠状动脉造影是诊断 CHD 的金标准, 但冠状动脉造影术对临床操作者有一定要求, 在部分基层医院尚不能开展。

CHD 诊断性检查的临床价值主要取决于该检查的敏感性、特异性和进行正确诊断的潜在收益, 假阳性结果可能对患者造成的伤害等<sup>[3]</sup>。因此, 在为可疑冠心病患者选择合适的检查前, CHD 的验前概率变得十分重要。美国、英国等国的科学家希望通过一种简单的测算方法实现对 CHD 的患病率进行预估, 从而为患者设计下一步的诊疗方案。CHD 的临床预测模型

由此而生。本文就临床预测模型在 CHD 中的发展现状加以阐述。

### 1 概念

临床预测模型 (clinical prediction models, CPMs), 又称临床预测规则、风险预测模型、预测模型或风险评分, 主要指一些利用数学公式估计个体当前可能患有某病或将来发生某结局的概率。CPMs 在医疗诊断、治疗决策、患者预后管理及公共卫生资源配置等方面起着至关重要的作用, 可为患者、医生或其他医疗保健人员预测患者发展为某种疾病的可能性, 并帮助患者及其主管医师做出相关决策, 也可提出预防建议, 如体育锻炼可降低 CHD 的 10 年发病风险<sup>[4]</sup>, 其主要分为诊断性研究以及预后性研究。

CPMs 研究分为建立及验证评价两方面<sup>[5]</sup>, 通常选用疾病的高危因素作为预测模型的因子。它的构建主要分为确立研究问题、选择数据来源、筛选预测

变量、处理预测变量、拟合预测模型、评估预测模型、呈现预测模型以及报告研究结果等几个步骤<sup>[6]</sup>;以区分度、校准度来评价 CPMs,验证通常采用随机拆分验证、交叉验证和 Bootstrap 重抽样法<sup>[7]</sup>等。

## 2 CPMs 建立现状

1982 年, Lee 等<sup>[8]</sup>设计了一项前瞻性研究,对 508 例 CHD 患者的数据进行的多因素 logistic 回归分析,构建模型可准确地预测左冠状动脉疾病患病的可能性。CPMs 开始走进人们视野。1998 年, Wilson 等<sup>[9]</sup>设计了一个单中心研究,选择患者为 30~74 岁的 2 489 例男性和 2 856 例女性,并进行了 12 年的随访,根据年龄、糖尿病、吸烟、血压、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇类别,制定了针对不同性别的预测方程式,使用分类变量进行预测算法,使医生预测无明显 CHD 症状的患者患病的风险。

2008 年, D'Agostino 等<sup>[10]</sup>使用 Cox 比例风险回归评估了 8 491 例弗雷明汉研究参与者首次发生心血管事件的概率,提出了两个简单的风险评分,一个基于所有传统风险因素,另一个基于非实验室预测因素,即 Framingham 危险评分 (Framingham risk score, FRS), 预测人群中 10 年的 CHD 事件绝对风险值,进行患病风险评估及治疗指导。其是当前用来预测 CHD 发生风险、决定治疗方案以及延缓疾病进程的经典模型<sup>[6]</sup>。模型中年龄、性别、收缩压、高血压病史及治疗、高密度脂蛋白胆固醇、吸烟史和糖尿病史经 logistic 回归分析后作为模型预测因子构建 logistic 公式,根据每个因子不同阶段的风险值计算其分值,形成评分系统。同年, Koz 等<sup>[11]</sup>认为 FRS 预测早发 CHD 患者时价值不高,因此纳入非常规的危险因素(载脂蛋白 B 和载脂蛋白 B/A1)补充预测模型。模型认为载脂蛋白 B、甘油三酯和载脂蛋白 B/A1 在 ROC 曲线下面积最大,可用于预测冠状动脉疾病,这对 FRS 进行了一定的补充。有关 FRS 的更新验证一直在进行。2014 年, Sayin 等<sup>[12]</sup>通过 222 例患者验证了 FRS 的简单可行的实用性,并认为 FRS 与 Gensini 评分之间存在显著关系。CHD 的 CPMs 高速发展,据不完全统计,2005—2014 年间发布的 CPMs 数量较前一个 10 年间间隔增加了 3 倍<sup>[13]</sup>。

目前,报道比较完善的除 FRS 外,还有美国的 Diamond-Forrester (D-F)、QRISK, 欧洲多国家参与的 SCORE 算法<sup>[14]</sup>。SCORE 可预测致命心血管事件 10 年风险值;D-F 模型考虑年龄、性别及胸痛类型,可显著预测 CHD 可能性。2011 年, Versteyleen 等<sup>[15]</sup>通过门诊系统纳入 1 891 例出现胸痛的患者比较了 Framingham、PROCAM、SCORE 及 D-F 预测 CHD 的能

力,结果认为 FRS 和 SCORE 预测 CHD 的能力更好。

同样的,也有将白介素-6 等实验室检查作为预测因子纳入更新的预测模型,虽然其预测概率准确率高,但成本也高,花费较大<sup>[16]</sup>。CPMs 的建立和更新大都基于随机对照试验,如 FRS 的更新就是阿根廷基于国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III (ATP-III) 更新后数据构建的 CPMs<sup>[17]</sup>。

近年来, CHD 的 CPMs 一直在不断更新进步。2018 年, Chen 等<sup>[18]</sup>基于中国的临床试验,在 FRS 的基础上纳入新的指标:血红蛋白、C 反应蛋白及左室射血分数预测中国 CHD 患者患病可能性。同年, Liu 等<sup>[19]</sup>同样基于中国临床试验重新构建了以年龄、性别、体重、是否有高血压病史、是否有糖尿病史、是否有家族史及左室射血分数为因子的风险评分系统。这是真正意义上的可适用于中国 CHD 患者的 CPMs。

总之, CHD 的 CPMs 不断更新发展,其目的是为了 CPMs 能更为准确地预测 CHD 的患病可能性,并为患者下一步的诊疗提供一定的指导意义,若 CPMs 评估患者 CHD 风险极高,则建议行冠状动脉造影,必要时行介入治疗;如评估风险值低,则建议行冠状动脉 CT 明确诊断,随诊复查。

## 3 CPMs 预测变量选择

CPMs 的因子大都选择与 CHD 有关的危险因素。如 QRISK 将年龄、性别、社会发展及高血压的治疗情况等纳入模型<sup>[20]</sup>。D-F 模型通过将年龄、性别和胸痛类型作为预测因子来估计 30~70 岁患者阻塞性 CHD 的概率<sup>[21]</sup>。现阶段 CHD 的 CPMs 均基于国外人群建立,其人口特征、饮食习惯等不同于中国,所报道有关中国的 CPMs 大都是基于其他随机对照试验研究,因此,笔者认为构建属于中国的 CPMs 需重新筛选预测因子,包括一般资料:性别、年龄、体重指数和血压。实验室检查:糖化血红蛋白、血肌酐、血红蛋白、血小板、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和超敏 C 反应蛋白。心脏彩超:左室射血分数等。既往病史及其他病史:是否具有高血压、糖尿病、吸烟史以及家族遗传病史等。有研究表明,增加新的预测因子或生物标志物对提高 CPMs 的预测性能具有十分重要的意义<sup>[22]</sup>。本文认为尚无 CPMs 文献报道且可考虑的其他预测因子:(1) 血尿酸。血尿酸水平影响 CHD 的发生发展,原因可能是:高尿酸血症是动脉硬化导致动脉僵硬增加的重要原因之一,与 CHD 的发生、发展和预后密切相关<sup>[23]</sup>。(2) 脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 为易损斑块的独立影响因素,具有促进斑块形成和粥样斑块破裂的作用,

在微血管功能障碍和氧化应激中起关键作用<sup>[24]</sup>, CHD 患者的 Lp-PLA2 水平明显高于正常人, 且随着 Lp-PLA2 水平的逐步增高, 冠状动脉病变的严重程度逐渐增加, 发生不良心血管事件的概率也逐渐增高。因此, 其也可作为追踪评价治疗效果的一项重要指标, Lp-PLA2 对于诊断 CHD, 评估斑块情况也具有其独特的意义。(3) 血浆同型半胱氨酸。有文献表明, 血浆同型半胱氨酸的浓度与 CHD 血管严重程度之间为正相关, 能预测心血管疾病的死亡风险, 其机制可能有诱发血管内皮功能障碍、加速低密度脂蛋白聚集、改变血管壁弹性和增加血小板聚集率等<sup>[25]</sup>。有关更多 CPMs 预测因子的选择需更多的临床医师及科学研究人员的探讨。

#### 4 CPMs 的呈现方式

目前 CPMs 的呈现方式主要有评分表、列线图和手机应用软件等。将不同的预测因子的取值赋予不同的评分, 累计得分对应一定的事件概率并进行风险评估, 建立评分-概率对照表, 是目前常用的 CPMs 的呈现方式。评分表可使接诊临床医师快速地进行病情判断, 若评估评分较高, 考虑处于高危组, 则可启动快速应急方案, 或严格控制高危因素, 延缓病情进展; 若评分较低, 则可给出患者定期复诊、合理规划生活的建议。若预测模型比较复杂, 也可使用 EXCEL 工具、网页工具或手机应用软件等电子方式进行展示和应用。CPMs 也能让病患对自己的身体状态有一定的了解, 便于及时就医。临床评分表仍需一定的数学计算及临床评估, 表达方式不够快速、简便, 并不能广泛应用于临床, 而列线图具有简单、快速和高效的特点, 临床实用性强, 笔者通过临床资料构建了一个有关 CHD 的 CPMs 列线图。示例: 假设接诊患者为 1 例男性患者, 60 岁, 实验室检查示: 肌酐 64 mmol/L, 脂蛋白磷脂酶 A2 为 200 ng/mL, 询问病史, 临床医师评估其具有典型的 CHD 不稳定型心绞痛症状, 既往无高血压病史, 有糖尿病病史, 无吸烟史, 分别计算每项得分为 34 分、51 分、6 分、24 分、30 分、0 分、32 分和 18 分, 计算总得分为 195 分, 对应患病率 >90% 认为此患者极大可能性患有 CHD, 其具体示例如图 1。从列线图中, 可清晰地评估该患者患 CHD 的可能性, 因此 CHD CPMs 的列线图能清晰、准确为临床与病患提供病情评估方法, 同时也能促进医患之间的交流与合作。

#### 5 展望

2007 年美国妇女心血管疾病预防循证指南认为 Framingham 全球风险评分 >20% 的女性为 CHD 患病的高危人群, 并且会缩短生存期, 需进行干预治疗<sup>[26]</sup>。构建 CPMs 用于对 CHD 作诊断及预后性评价, 已成为

临床医师评价人群 CHD 发生率, 改变患者生活方式以预防疾病发生的一项参考工具。

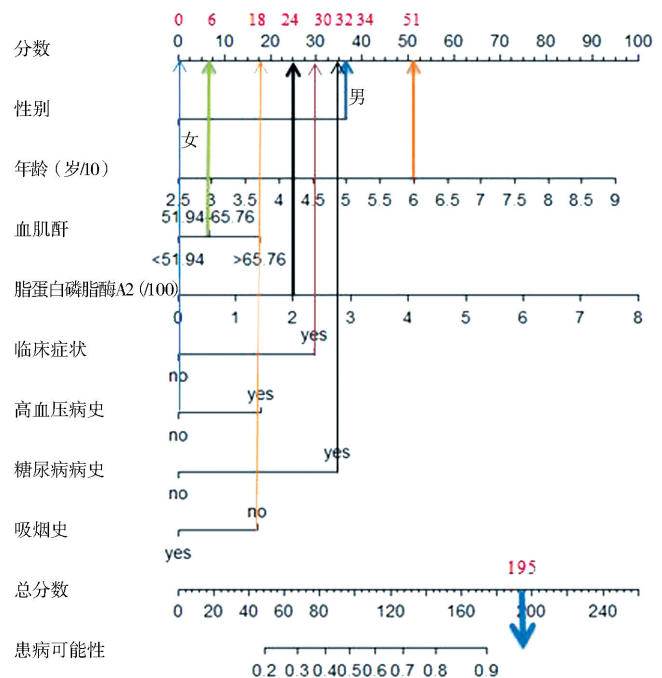


图 1 冠心病临床预测模型列线图示例

少有关于亚洲地区的 CPMs 的文献报道, 尤其对于中国而言更为罕见<sup>[27]</sup>, 并且有研究表明, FRS 模型在中国人群中预测 CHD 发生的概率会高出实际值 5 倍<sup>[18]</sup>。因此, 构建基于中国人群 CHD 的 CPMs, 并逐步加以完善更加适用于临床工作仍是当下研究者可考虑的一项重要研究方向。

Wessler 等<sup>[28]</sup>进行了一项系统评价, 回顾了近 5 年来 CHD 的 CPMs 文献报道, 共纳入 796 个预测模型, 通过分析发现其一致性统计、模型风险预测能力以及这些模型的实际及潜在临床影响尚不明确。虽然有几个可用于 CHD 诊疗过程的模型, 但并未得到完全的评估和报道。如何将 CPMs 合理地用于制定 CHD 患者个体化治疗方案、改善患者预后成为当下一项重要研究方向, 且仍需进行大量工作。

#### 参考文献

- [1] Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, et al. Systematic review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24):3210-3227.
- [2] Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(6):331-344.
- [3] Zheng X, Curtis JP, 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):512-521.

- [4] Hu G, Tuomilehto J, Borodulin K, et al. The joint associations of occupational, commuting, and leisure-time physical activity, and the Framingham risk score on the 10-year risk of coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(4): 492-498.
- [5] Edlinger M, Wanitschek M, Dörler J, et al. External validation and extension of a diagnostic model for obstructive coronary artery disease; a cross-sectional predictive evaluation in 4 888 patients of the Austrian Coronary Artery disease Risk Determination In Innsbruck by diagnostic Angiography (CARD II GAN) cohort [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(4): e014467.
- [6] Lee YH, Bang H, Kim DJ. How to establish clinical prediction models [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(1): 38-44.
- [7] Han K, Song K, Choi BW. How to develop, validate, and compare clinical prediction models involving radiological parameters; study design and statistical methods [J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(3): 339-350.
- [8] Lee TH, Cook EF, Goldman L. Prospective evaluation of a clinical and exercise-test model for the prediction of left main coronary artery disease [J]. *Med Decis Making*, 1986, 6(3): 136-144.
- [9] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories [J]. *Circulation*, 1998, 97(18): 1837-1847.
- [10] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care; the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 743-753.
- [11] Koz C, Baysan O, Hasimi A, et al. Conventional and non-conventional coronary risk factors in male premature coronary artery disease patients already having a low Framingham risk score [J]. *Acta Cardiol*, 2008, 63(5): 623-628.
- [12] Sayin MR, Cetiner MA, Karabag T, et al. Framingham risk score and severity of coronary artery disease [J]. *Herz*, 2014, 39(5): 638-643.
- [13] Wynants L, Kent DM, Timmerman D, et al. Untapped potential of multicenter studies; a review of cardiovascular risk prediction models revealed inappropriate analyses and wide variation in reporting [J]. *Diagn Progn Res*, 2019, 3: 6.
- [14] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe; the SCORE project [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(11): 987-1003.
- [15] Versteijlen MO, Joosen IA, Shaw LJ, et al. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events [J]. *J Nucl Cardiol*, 2011, 18(5): 904-911.
- [16] Guaricci AI, Pontone G, Fusini L, et al. Additional value of inflammatory biomarkers and carotid artery disease in prediction of significant coronary artery disease as assessed by coronary computed tomography angiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 18(9): 1049-1056.
- [17] Graffigna MN, Berg G, Miglino M, et al. Ten years cardiovascular risk estimation according to Framingham score and non HDL-cholesterol in blood donors [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1): 24-27.
- [18] Chen S, Liu Y, Islam SMS, et al. A simple prediction model to estimate obstructive coronary artery disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 7.
- [19] Liu Y, Li Q, Chen S, et al. A simple modified Framingham scoring system to predict obstructive coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(6): 495-502.
- [20] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom; prospective open cohort study [J]. *BMJ*, 2007, 335(7611): 136.
- [21] Reeh J, Therning CB, Heitmann M, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(18): 1426-1435.
- [22] Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models; I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker [J]. *Heart*, 2012, 98(9): 683-690.
- [23] Lan M, Liu B, He Q. Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease: A STROBE-compliant article [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e12926.
- [24] de Stefano A, Mannucci L, Tamburi F, et al. Lp-PLA<sub>2</sub>, a new biomarker of vascular disorders in metabolic diseases [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 2058738419827154.
- [25] 陈斌, 王洪巨. 同型半胱氨酸、叶酸代谢与冠心病的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2): 291-294.
- [26] Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women; 2007 update [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(11): 1230-1250.
- [27] Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease; retrospective pooled analysis of existing cohorts [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3485.
- [28] Wessler BS, Lai Yh L, Kramer W, et al. Clinical prediction models for cardiovascular disease tufts predictive analytics and comparative effectiveness clinical prediction model database [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8(4): 368-375.

收稿日期: 2019-12-20