

表观生物年龄加速预测老年重度冠状动脉钙化患者行 冠状动脉旋磨术后主要不良心血管事件的研究

李瑞婷 马月 马锐 张荣秀 刘占文

(新疆维吾尔自治区第三人民医院心血管内科 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 探讨表观生物年龄加速(EAA)与老年严重冠状动脉钙化(CAC)患者行冠状动脉旋磨术(RA)后发生主要不良心血管事件(MACE)之间的关系。**方法** 回顾性选取2013年7月—2023年8月在新疆维吾尔自治区第三人民医院接受RA的老年严重CAC患者共206例。终点事件为发生MACE,中位随访时间为49.0个月。通过计算EAA,将患者分为EAA+组(表观年龄>实际年龄)与EAA-组(表观年龄<实际年龄),探究EAA与老年严重CAC患者行RA后发生MACE之间的关系。采用Kaplan-Meier生存分析探究EAA与老年严重CAC患者行RA后发生MACE之间的相关性。采用单因素Cox回归分析MACE发生的危险因素,将结果进一步纳入多因素Cox回归分析,并构建术后发生MACE的列线图;采用ROC曲线、决策曲线分析(DCA)和校准曲线分析EAA对MACE发生的预测价值。**结果** Kaplan-Meier生存分析发现,EAA-组的无MACE累计生存率更高($P=0.007$)。Cox回归分析发现在模型调整后EAA+仍与MACE的发生具有显著相关性($P<0.05$)。限制性立方样条(RCS)曲线显示EAA与MACE的发生呈线性相关(P 的非线性值=0.619)。ROC曲线显示,在1、3、5和8年内AUC分别为0.72、0.76、0.78和0.75;DCA结果也表明EAA对MACE的发生具有良好的预测作用;校准曲线显示EAA具有较高准确度。列线图可视化预测患者的MACE发生风险。**结论** EAA与老年严重CAC患者行RA后发生MACE之间存在相关性,可帮助医护人员识别高危患者并改善患者的不良预后。

【关键词】 表观生物年龄加速;冠状动脉钙化;老年患者;冠状动脉旋磨术;主要不良心血管事件

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.017

Association Between Epigenetic Age Acceleration and Major Adverse Cardiovascular Events in Elderly Patients with Severe Coronary Artery Calcification After Rotational Atherectomy

LI Ruiting, MA Yue, MA Rui, ZHANG Rongxiu, LIU Zhanwen

(Cardiovascular Medicine Department, The Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between epigenetic age acceleration (EAA) and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) after rotational atherectomy (RA) in elderly patients with severe coronary artery calcification (CAC). **Methods** A retrospective study was conducted on a total of 206 elderly patients with severe CAC who underwent RA at The Third People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from July 2013 to August 2023. The patients were categorized into EAA+ group (PhenoAge>actual age) and EAA- group (PhenoAge<actual age) based on their calculated phenotypic age (PhenoAge). The association between EAA and the occurrence of MACE after RA in elderly patients with severe CAC was explored using Kaplan-Meier survival analysis. Cox proportional hazards regression models were used to identify risk factors for MACE occurrence, and these results were further included in a multivariable Cox regression analysis. ROC curve, decision curve analysis (DCA), and calibration curve were used to examine the predictive value of EAA for MACE occurrence. **Results** Kaplan-Meier survival analysis revealed a higher cumulative survival rate without MACE in the EAA- group ($P=0.007$). Cox regression analysis found that EAA+ was still significantly associated with the occurrence of MACE after model adjustment ($P<0.05$). The restricted cubic spline (RCS) curve showed a linear correlation between EAA and MACE occurrence (P for nonlinear = 0.619). The AUC values for the ROC curve at 1, 3, 5, and 8 years were 0.72, 0.76, 0.78, and 0.75, respectively. DCA results also demonstrated the good predictive value of EAA for MACE, while the calibration curve indicated a high model accuracy. The nomogram visualized the risk of MACE occurrence in patients. **Conclusion** There is a relationship between EAA and the occurrence of MACE after RA in elderly patients with severe CAC, which can help healthcare providers identify high-risk patients and improve patient outcomes.

基金项目:新疆维吾尔自治区第三人民医院基金(2024QSYK11)

通信作者:刘占文, E-mail: lzw2008073@163.com

【Keywords】 Epigenetic age acceleration; Coronary artery calcification; Elderly patient; Rotational atherectomy; Major adverse cardiovascular events

冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 是指冠状动脉血管壁内出现钙质沉积的现象, 是动脉粥样硬化的一种表现。随着年龄增长, CAC 发生率显著上升。至 70 岁后, 男性患者比例达到 90%, 女性则升至 67%^[1]。严重 CAC 的病理变化显著增加了冠心病患者行介入治疗的难度, 对治疗效果构成威胁^[2]。对于严重 CAC 病变的患者 (钙化厚度 > 0.5 mm 或病变成角 > 270°), 冠状动脉旋磨术 (rotational atherectomy, RA) 是重要的治疗手段之一^[3]。因此, 选择合适的手段对老年严重 CAC 患者行 RA 后进行主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 风险评估具有重要临床意义。

表观年龄 (phenotypic age, PhenoAge) 为第二代 DNAm 年龄预测模型, 通过“两步法”构建, 首先筛选出可以预测衰老相关疾病 (如动脉粥样硬化性心血管疾病)、临床终点事件 (包括全因死亡率及心血管特异性终点) 以及关键血浆蛋白作为生物标志物, 再将与这些标志物显著相关的 CpGs 组成预测模型。表观生物年龄加速 (epigenetic age acceleration, EAA) 的定义为 DNAm 年龄与实际年龄的回归残差, 它与个体的实际年龄无关, 而是反映个体的衰老速率。根据衰老速率的不同, EAA 可以分为正向表观遗传年龄加速度 (EAA+) 和负向表观遗传年龄加速度 (EAA-)。EAA+ 表现为 DNAm 年龄超过实际年龄, 即衰老过程加速; 而 EAA- 则表现为 DNAm 年龄小于实际年龄, 即衰老过程减缓^[4]。部分 EAA 已被证实具备预测冠心病 (coronary heart disease, CHD) 发病倾向的能力, 其中以 GrimAge 模型尤为显著, 它基于 Framingham 心脏研究这一经典队列研究数据之上, 不仅成功应用于估算个体的生理年龄及全因死亡风险, 还展现出对 CHD 发病风险的精准预测潜力, 从而拓宽了其应用范围与临床价值^[5]。除此之外, Levine 等^[6] 在 2018 年证实了 PhenoAge 是对心血管疾病具有高度预测能力的 DNAm 衰老标志物。

随着临床研究的不断深入, EAA 作为一种衡量衰老速率的创新指标, 日益受到学术界的广泛关注^[7]。然而, 尽管 EAA 在衰老评估领域展现出巨大潜力, 但在老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间的关联性探索领域, 目前研究仍显匮乏。因此, 本研究旨在系统性探讨 EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间的相关性, 填补这一研究领域的空白。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2013 年 7 月—2023 年 8 月在新疆维吾尔自治区第三人民医院就诊的接受 RA 且年龄 ≥ 60 周岁的 CAC 患者 206 例, 根据 EAA 将患者分为 EAA+ 组与 EAA- 组。

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 60 周岁; (2) 适合行 RA 的严重 CAC 病变患者^[3]; ① 冠状动脉造影提示中重度钙化病变, 球囊无法通过或扩张; ② 血管内超声检查提示病变成角 > 270° 的内膜钙化或光学相干断层成像钙化积分 ≥ 4 分的钙化病变; (3) 冠状动脉造影目测左主干狭窄 > 50%, 或其他血管狭窄为 70% ~ 99%。

排除标准: (1) 心源性休克患者; (2) 有急性心肌梗死的并发症 (包括室间隔缺损、严重二尖瓣反流和顽固性室性心律失常); (3) 对比剂、阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、肝素严重过敏患者; (4) 主动脉夹层、主动脉窦瘤破裂、中重度主动脉瓣关闭不全、严重的周围血管疾病、凝血功能障碍、活动性出血、大面积脑梗死、脑出血急性期患者; (5) 有出血倾向或抗凝治疗患者 (国际标准化比值 > 2.5); (6) 血小板计数 < $100 \times 10^9/L$; (7) 妊娠期妇女。

本研究方案经新疆维吾尔自治区第三人民医院伦理委员会 (XJSQ2024062725) 通过, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集的基本信息包括性别、年龄、糖尿病、高血压、心肌梗死病史、吸烟史、住院 MACE、手术成功、白蛋白、肌酐、葡萄糖、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、淋巴细胞百分比、平均红细胞体积、红细胞体积分布宽度、碱性磷酸酶、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血尿素氮、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、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酸激酶、肌钙蛋白 I、N 末端脑钠肽 (N-terminal-brain natriuretic peptide, NT-BNP)、左室舒张末容积、左室射血分数、心输出量、病变长度、狭窄血管缓解程度。

1.3 EAA

$EAA = \text{PhenoAge} - \text{实际年龄}$ ^[8]

PhenoAge 是使用实际年龄和 9 个生物标志物 (白蛋白、肌酐、葡萄糖、CRP、淋巴细胞百分比、平均红细胞体积、红细胞体积分布宽度、碱性磷酸酶和白细胞计数) 计算的, 这些标志物是使用基于 10 倍交叉验证

的 Cox 比例风险弹性净模型选择的。计算 PhenoAge 的方法基于 2 个 Gompertz 比例风险模型的参数化:一个使用所有 10 个选定变量进行拟合,另一个仅使用实际年龄进行拟合。最终所得的用于计算 PhenoAge 的方程如下^[9]:

$$\text{PhenoAge} = 141.50 + \frac{\ln[-0.00553 \times \ln(1-xb)]}{0.09165}$$

$xb = -19.907 - 0.0336 \times \text{白蛋白} + 0.0095 \times \text{肌酐} + 0.0195 \times \text{葡萄糖} + 0.0954 \times \ln(\text{CRP}) - 0.0120 \times \text{淋巴细胞百分比} + 0.0268 \times \text{平均红细胞体积} + 0.3356 \times \text{红细胞体积分布宽度} + 0.00188 \times \text{碱性磷酸酶} + 0.0554 \times \text{白细胞计数} + 0.0804 \times \text{实际年龄}$

1.4 相关指标定义

糖尿病定义:根据 WHO 诊断标准,以空腹血糖含量 ≥ 7.0 mmol/L 诊断为患有糖尿病^[10]。高血压定义:在未使用抗高血压药的情况下,对患者进行非同日 3 次测量诊室血压,若数据显示收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 3 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,则判定为患有高血压^[11]。手术成功定义:在没有发生院内 MACE 的情况下,冠状动脉造影证实的残余狭窄 < 50%,且狭窄减少至少 20%。

1.5 随访与终点事件

对所有患者进行随访,随访过程中有 18 人失访,失访率为 8.0%,随访时间为 121.0 个月,中位随访时间为 49.0 个月。主要终点事件为 MACE,主要包括心源性死亡、恶性心律失常、充血性心力衰竭、心源性休克、心脏骤停、心源性猝死和卒中等。

1.6 统计学方法

采用 R4.3.0 统计学软件进行统计分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差表示,偏态分布计量资料以中位数(P_{25} , P_{75})表示,计数资料或等级资料以频数和频率表示。计量资料组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析探究 EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间的相关性。使用单因素 Cox 回归分析患者基本资料、既往病史和 EAA 等与 MACE 之间的相关性,将 $P < 0.05$ 的危险因素进一步纳入多因素 Cox 比例风险模型进行分析,并制作列线图模型进行风险评估。将单因素 Cox 回归分析得出的与发生 MACE 相关的危险因素纳入多因素 Cox 回归分析,以多因素 Cox 回归分析结果为依据分为不同亚组,判断 EAA 是否为发生 MACE 的危险因素。使用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)曲线探究 EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后的 MACE 发生是否存在线性相关。使用

ROC 曲线及 AUC、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)、校准曲线评估 EAA 的预测价值。

2 结果

2.1 患者基线特征

本研究共纳入老年严重 CAC 行 RA 后患者 206 例,其中男性 128 例,女性 78 例,年龄均 ≥ 65 岁,根据 EAA 分为 EAA-组($n=130$)和 EAA+组($n=76$)。表 1 表明,与 EAA-组相比,EAA+组发生 MACE 患者数量更多($P=0.020$),差异均具有统计学意义。

2.2 不同 EAA 分组的生存分析

Kaplan-Meier 生存分析曲线显示,EAA-组患者的无 MACE 累计生存率高于 EAA+组,Log-rank 检验提示两组间差异具有统计学意义($P=0.007$),见图 1。

2.3 Cox 回归分析

以是否发生 MACE 为终点指标,进行单因素 Cox 回归分析,结果显示,EAA+、糖尿病、住院 MACE、血尿素氮、空腹血糖、糖化血红蛋白、NT-BNP、左室射血分数为发生 MACE 的危险因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

将筛选后的因素进一步纳入多因素 Cox 回归模型,采用逐步向前回归法分析,结果显示,EAA+、住院 MACE、空腹血糖、糖化血红蛋白、NT-BNP 仍为发生 MACE 的危险因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 EAA 在不同亚组间的预测作用

图 2 表明,根据 Cox 回归分析结果,EAA 在有糖尿病、有高血压、无吸烟史、无住院 MACE 和手术成功中的预测作用更为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。图 2 表明 EAA 与 MACE 的发生在性别、糖尿病、高血压、心肌梗死病史、吸烟史、住院 MACE、手术成功中均不存在互作关系。

2.5 RCS 曲线分析结果

RCS 曲线分析显示,EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间存在明显的线性关系(P 的非线性值=0.619),且随着 EAA 的增长,患者 MACE 的发生风险升高(见图 3)。

2.6 ROC、DCA 和校准曲线分析结果

图 4 显示,在 1 年(图 4A)、3 年(图 4B)、5 年(图 4C)和 8 年(图 4D)内的 AUC 分别为 0.72(0.62~0.82)、0.76(0.67~0.84)、0.78(0.70~0.86)和 0.75(0.62~0.88),表明 EAA 对于老年严重 CAC 患者行 RA 后 1、3、5 和 8 年内 MACE 的发生风险具有良好的预测效能,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。图 5 显示,列线图模型在 1 年(图 5A)、3 年(图 5B)、5 年(图

5C)、8 年(图 5D)的净收益在一定阈值区间内>0,同样也表明了 EAA 对 MACE 事件的发生风险具有良好的预测作用。图 6 校准曲线提示 EAA 预测概率与实际概率基本一致,具有较高准确度。

表 1 患者基线特征

变量	总数 (n=206)	EAA-组 (n=130)	EAA+组 (n=76)	P
EAA/[n(%)]				0.002
EAA-	91 (44.17)	68 (52.31)	23 (30.26)	
EAA+	115 (55.83)	62 (47.69)	53 (69.74)	
性别/[n(%)]				0.947
男	128 (62.14)	81 (62.31)	47 (61.84)	
女	78 (37.86)	49 (37.69)	29 (38.16)	
年龄/岁	70.00 (67.00,74.00)	70.00 (67.00,74.00)	71.00 (67.00,75.00)	0.896
糖尿病/[n(%)]				<0.001
否	104 (50.49)	79 (60.77)	25 (32.89)	
是	102 (49.51)	51 (39.23)	51 (67.11)	
高血压/[n(%)]				0.868
否	69 (33.50)	43 (33.08)	26 (34.21)	
是	137 (66.50)	87 (66.92)	50 (65.79)	
心肌梗死病史/[n(%)]				0.116
否	171 (83.01)	112 (86.15)	59 (77.63)	
是	35 (16.99)	18 (13.85)	17 (22.37)	
吸烟史/[n(%)]				0.650
否	166 (80.58)	106 (81.54)	60 (78.95)	
是	40 (19.42)	24 (18.46)	16 (21.05)	
住院 MACE/[n(%)]				0.020
否	199 (96.60)	129 (99.23)	70 (92.11)	
是	7 (3.40)	1 (0.77)	6 (7.89)	
手术成功/[n(%)]				0.508
否	12 (5.83)	6 (4.62)	6 (7.89)	
是	194 (94.17)	124 (95.38)	70 (92.11)	
BMI/(kg·m ⁻²)	29.06 (26.89,33.96)	28.38 (26.57,30.79)	32.35 (27.45,37.47)	<0.001
血小板计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	214.00 (175.25,252.00)	214.50 (174.00,248.75)	211.00 (185.75,268.00)	0.474
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	133.00 (123.00,142.75)	134.00 (123.00,143.00)	131.50 (116.50,138.50)	0.095
血尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	5.72 (4.70,7.00)	5.70 (4.73,6.75)	6.02 (4.70,7.09)	0.403
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	3.29 (2.82,3.92)	3.18 (2.81,3.74)	3.42 (2.88,4.02)	0.100
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.35 (0.94,1.85)	1.27 (0.93,1.82)	1.46 (0.97,1.91)	0.426
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	1.03 (0.88,1.20)	1.02 (0.86,1.17)	1.06 (0.89,1.21)	0.289
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	1.83 (1.51,2.36)	1.71 (1.50,2.30)	2.02 (1.55,2.60)	0.082
谷草转氨酶/(U·L ⁻¹)	22.41 (17.30,29.28)	22.81 (18.12,29.81)	21.32 (16.27,27.40)	0.083
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	21.36 (15.12,33.17)	21.05 (15.49,35.22)	22.90 (14.95,32.90)	0.594
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	6.05 (4.88,8.37)	5.32 (4.60,6.87)	8.12 (6.07,10.49)	<0.001
糖化血红蛋白/%	6.60 (6.00,8.30)	6.30 (5.92,7.47)	7.10 (6.26,9.33)	<0.001
肌酸激酶/(U·L ⁻¹)	64.94 (46.50,101.38)	65.45 (46.59,104.16)	63.57 (46.38,93.99)	0.461
肌钙蛋白 I/(μg·L ⁻¹)	0.02 (0.01,1.01)	0.01 (0.01,0.20)	0.05 (0.01,1.05)	0.013
NT-BNP/(ng·L ⁻¹)	335.80 (131.25,1452.25)	195.95 (115.40,671.22)	614.50 (209.00,2387.75)	<0.001
左室射血分数/%	62.07 (59.00,64.00)	62.95 (60.88,64.04)	60.83 (51.87,64.00)	<0.001
病变长度/mm	37.60 (26.70,48.10)	38.00 (28.42,47.95)	34.80 (23.32,48.40)	0.368
狭窄血管缓解程度/%	77.00 (67.00,84.00)	77.00 (68.00,83.00)	76.50 (66.00,85.00)	0.981

注:BMI,体重指数。

表 2 临床变量及生物标志物与 MACE 之间的 Cox 回归分析

变量	单因素		多因素	
	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
EAA/[<i>n</i> (%)]				
EAA-		1.00 (参考)		1.00 (参考)
EAA+	0.008	1.93 (1.18~3.15)	0.013	1.87 (1.14~3.06)
性别/[<i>n</i> (%)]				
男		1.00 (参考)		
女	0.891	1.03 (0.65~1.64)		
年龄/岁	0.703	1.01 (0.96~1.07)		
糖尿病/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		
是	<0.001	2.33 (1.44~3.77)		
高血压/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		
是	0.717	0.92 (0.57~1.47)		
心肌梗死病史/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		
是	0.356	1.29 (0.75~2.22)		
吸烟史/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		
是	0.854	1.05 (0.61~1.83)		
住院 MACE/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		1.00 (参考)
是	<0.001	4.91 (2.12~11.39)	0.002	3.80 (1.62~8.91)
手术成功/[<i>n</i> (%)]				
否		1.00 (参考)		
是	0.088	0.48 (0.21~1.11)		
血小板计数/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.213	1.00 (1.00~1.01)		
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	0.078	0.99 (0.98~1.00)		
血尿素氮/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.028	1.08 (1.01~1.15)		
总胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.447	1.10 (0.86~1.40)		
甘油三酯/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.850	0.98 (0.80~1.20)		
高密度脂蛋白胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.359	1.49 (0.63~3.53)		
低密度脂蛋白胆固醇/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.432	1.13 (0.83~1.56)		
谷草转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	0.876	1.00 (0.98~1.02)		
谷丙转氨酶/($U \cdot L^{-1}$)	0.588	1.00 (0.98~1.01)		
空腹血糖/($mmol \cdot L^{-1}$)	<0.001	1.19 (1.13~1.27)	<0.001	1.17 (1.09~1.25)
糖化血红蛋白/%	<0.001	1.32 (1.16~1.50)	0.013	1.19 (1.04~1.36)
肌酸激酶/($U \cdot L^{-1}$)	0.461	1.00 (0.99~1.00)		
肌钙蛋白 I/($\mu g \cdot L^{-1}$)	0.823	1.03 (0.81~1.31)		
NT-BNP/($ng \cdot L^{-1}$)	<0.001	1.01 (1.01~1.01)	<0.001	1.01 (1.01~1.01)
左室射血分数/%	<0.001	0.95 (0.93~0.97)		
病变长度/mm	0.862	1.00 (0.99~1.02)		
狭窄血管缓解程度/%	0.799	1.00 (0.98~1.02)		

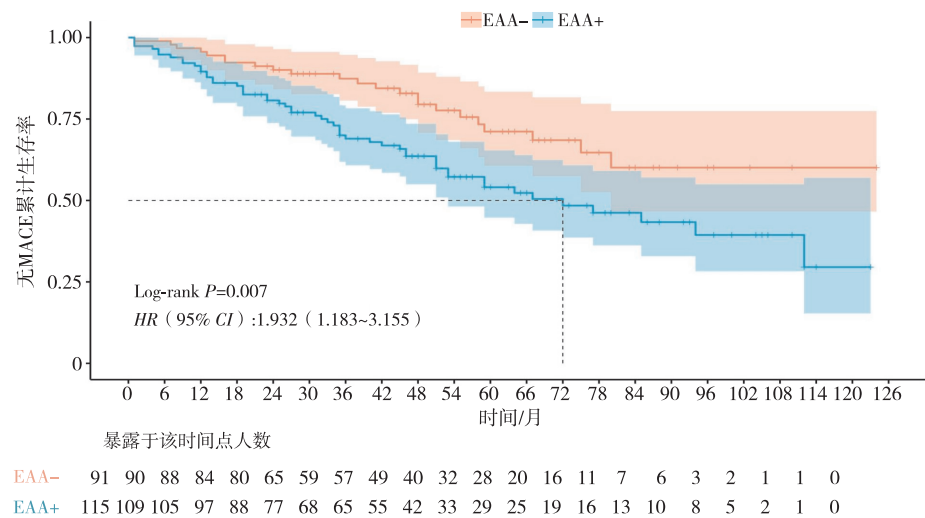


图 1 不同 EAA 分组发生 MACE 的 Kaplan-Meier 生存分析曲线

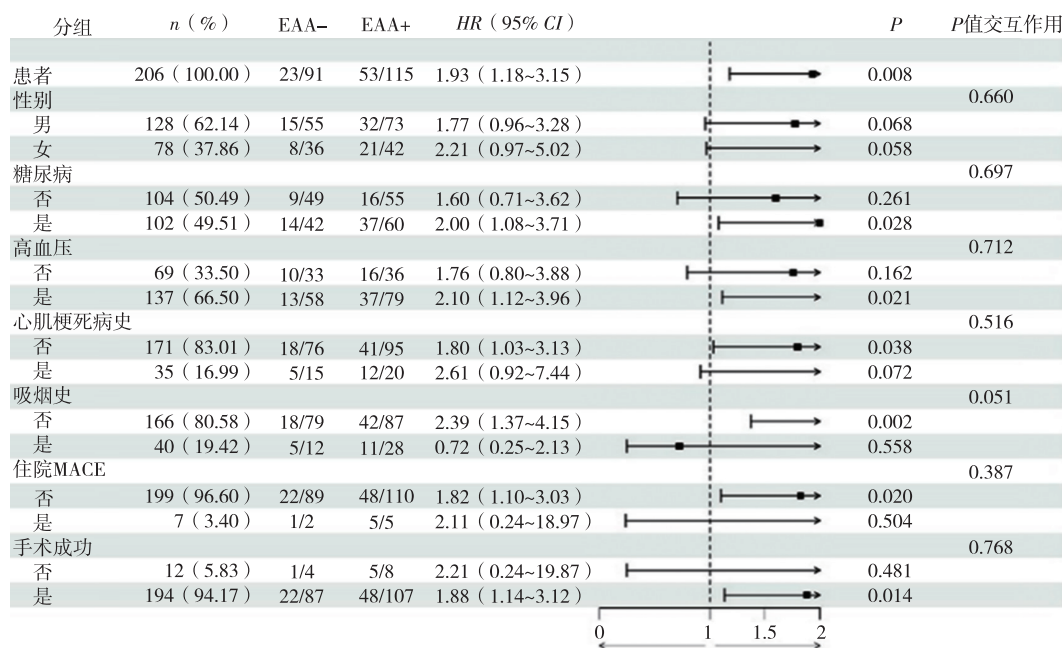


图 2 不同亚组中 EAA 与 MACE 之间关系的森林图

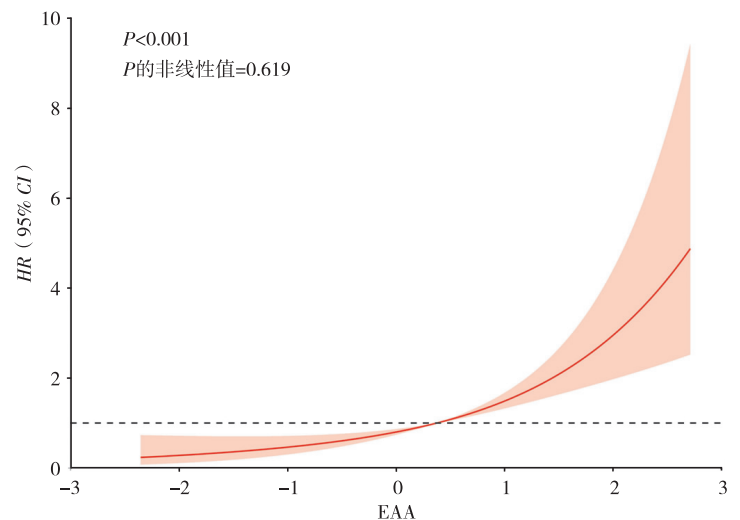


图 3 EAA 与 MACE 发生风险的 RCS 曲线分析

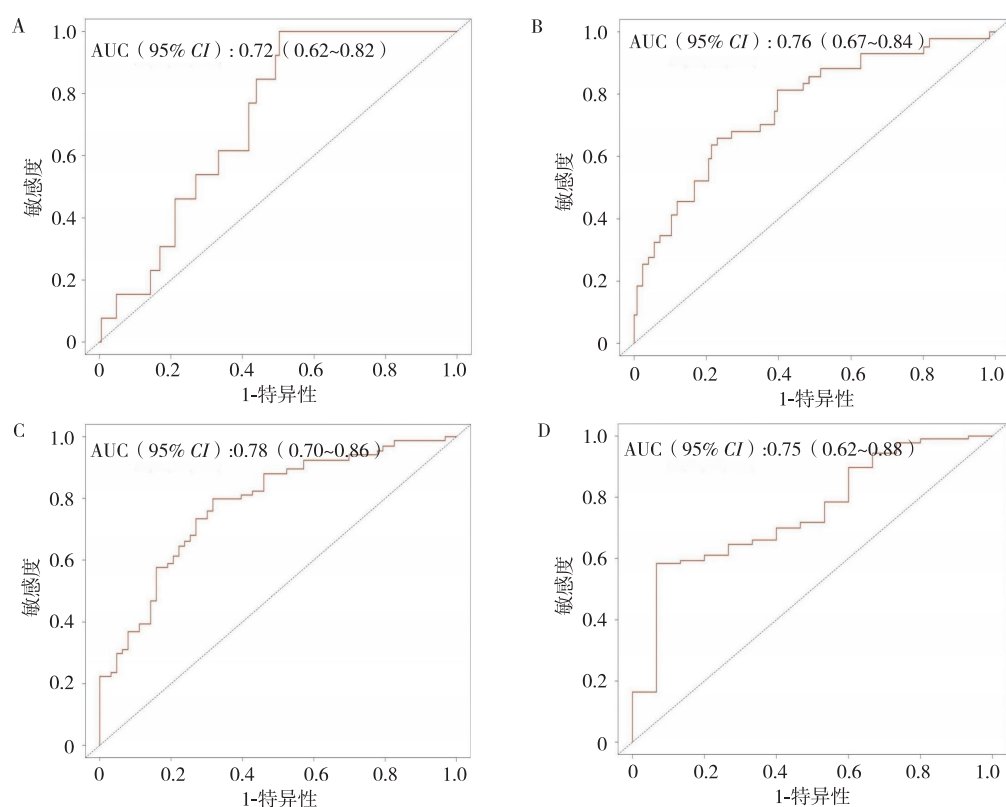


图 4 EAA 预测 MACE 发生的 ROC 曲线分析结果

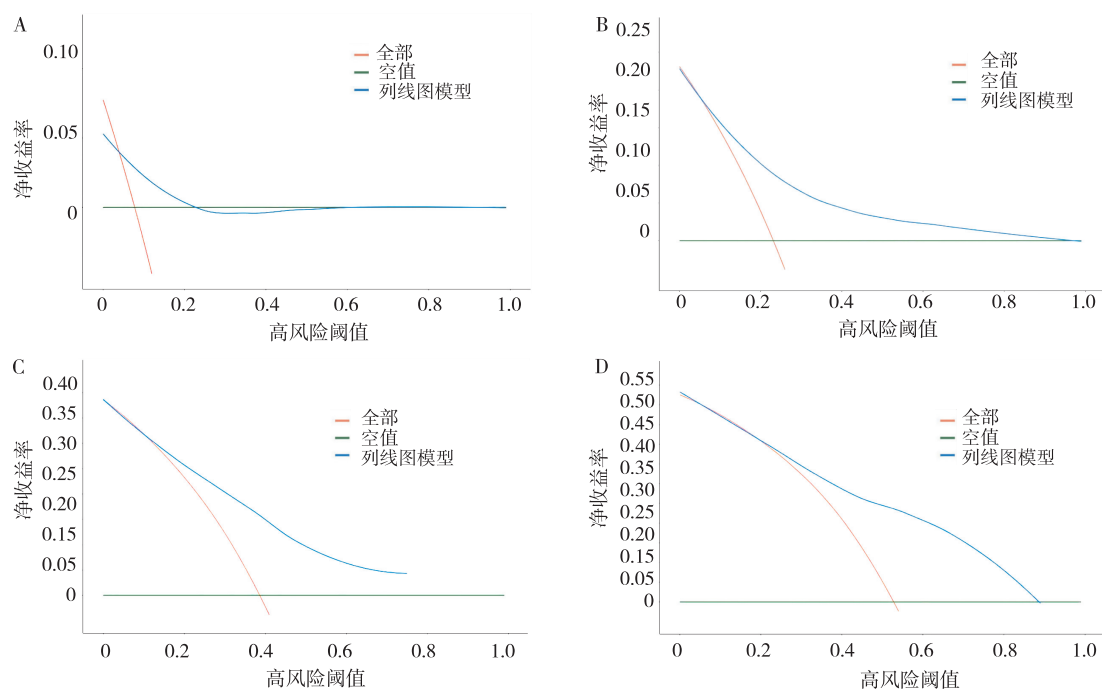


图 5 EAA 预测 MACE 发生的 DCA 分析结果

2.7 列线图预测模型

基于多因素 Cox 回归分析结果,将 EAA、住院 MACE、空腹血糖、糖化血红蛋白及 NT-BNP 这 5 个独立危险因素纳入列线图模型并预测老年严重 CAC 患者行 RA 后 1、3 和 5 年内无 MACE 发生概率,见图 7。

3 讨论

CAC 作为 CHD 的一个强有力的预测指标,与冠状动脉狭窄程度之间存在线性相关性。中至重度的 CAC 可能导致冠状动脉管腔狭窄,引起心肌缺血,并可能进一步诱发心肌梗死等 MACE^[12]。目前对于严重 CAC 病变的介入治疗,RA 是主要的手段之一^[13]。

而老年患者由于生理功能的衰退和潜在并发症的存在,其 MACE 发生率显著高于一般人群,因此,采用恰当的方法预测 MACE 的发生对于改善老年严重 CAC 患者行 RA 后的临床预后具有重要价值。而 EAA 作为一个精细构建的预测框架,其构建基础是广泛涵盖数十至数千个 CpGs 位点的变异特征,旨在量化并映

射个体的衰老速率轨迹^[6]。此模型超越了传统时序年龄的界限,展现出独立于实际年龄之外的预测能力^[14]。研究^[15]表明,EAA 能够有效且前瞻性地评估个体罹患包括 CHD 在内的多种老年相关疾病 MACE 发生风险,为临床风险评估与干预策略的制定提供了新颖且有力的工具。

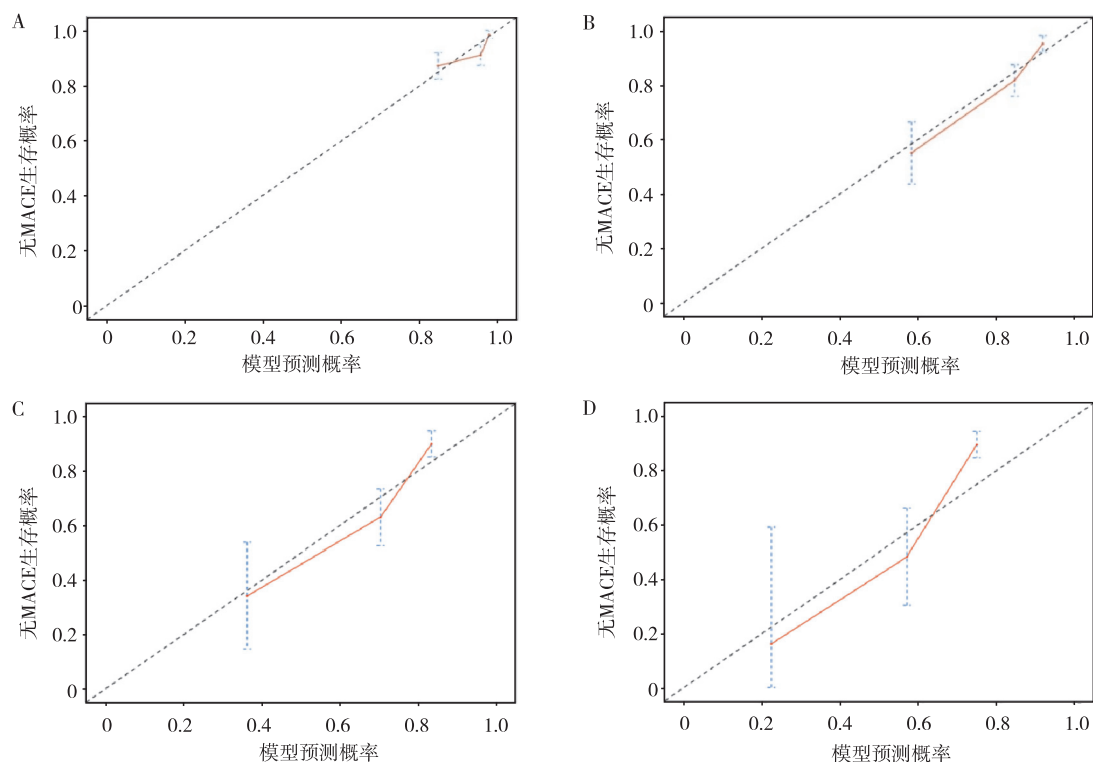


图 6 EAA 预测 MACE 发生的校准曲线分析结果

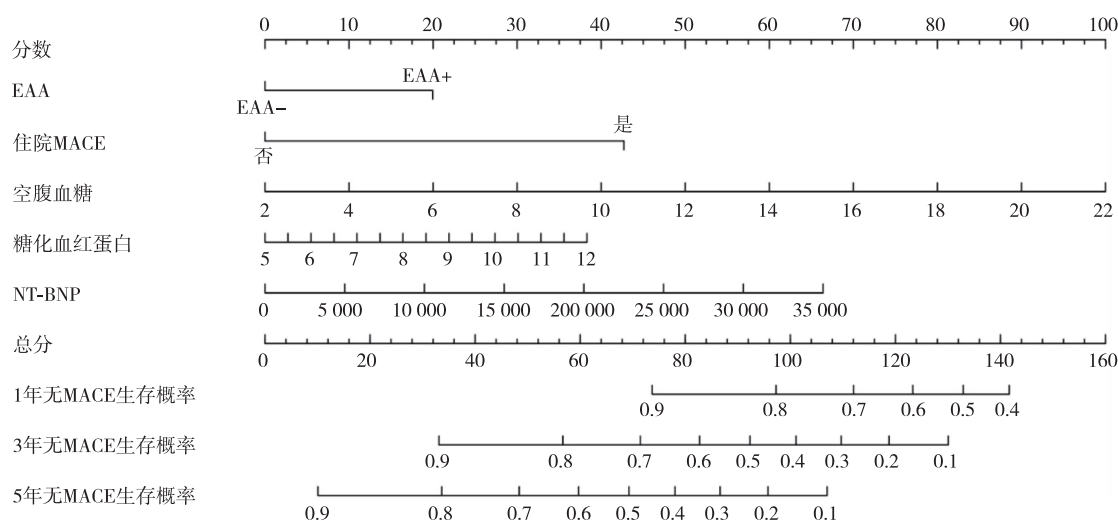


图 7 老年严重 CAC 患者无 MACE 发生的列线图预测模型

本研究发现,EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间具有相关性。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,相较于 EAA-组,EAA+组患者无 MACE 累计生存率显著较低($P=0.007$),表明 EAA+状态是

MACE 发生的不利预测因子。为进一步验证 EAA 对 MACE 发生风险的影响,并排除其他潜在混杂因素,本研究进行了 Cox 比例风险回归分析后发现,EAA+、住院 MACE、空腹血糖、糖化血红蛋白、NT-BNP 仍与

MACE 的发生具有显著相关性 ($P < 0.05$), 这一结果巩固了 EAA 作为 MACE 预测因子的地位。采用 RCS 曲线对 EAA 与 MACE 发生风险的相关性进行研究, 结果显示二者之间呈现出明显的线性关系 (P 的非线性值 = 0.619)。为量化 EAA 在预测 MACE 风险中的效能, 本研究绘制了 ROC 曲线, 并计算了不同时间点 (1、3、5 和 8 年) 下的 AUC。结果显示, EAA 在预测 MACE 发生风险时, 均展现良好的区分度, AUC 值分别为 0.72 (0.62~0.82)、0.76 (0.67~0.84)、0.78 (0.70~0.86) 和 0.75 (0.62~0.88), 表明 EAA 是一个稳定且有效的 MACE 预测指标。此外, 本研究通过校准曲线评估了 EAA 预测具有较高的准确度。根据多因素回归分析结果制作的列线图预测模型表明, EAA 能够对老年严重 CAC 患者行 RA 后 1、3 及 5 年内无 MACE 发生概率进行评估。

本研究具有一定的局限性。首先, 研究样本来源于单中心, 样本量有限; 其次, 研究仅限于探讨 EAA 与老年严重 CAC 患者行 RA 后发生 MACE 之间的关联, 并未构建用于疾病预测的模型。计划在后续研究中扩大样本量, 并优化研究设计, 以期获得更加深入和全面的认识。

综上所述, 本研究表明在老年严重 CAC 患者中可使用 EAA 进行 MACE 发生风险的预测, 或能有助于临床营养治疗。

参 考 文 献

- [1] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17): 1703-1714.
- [2] 王伟民, 霍勇, 葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识 (2021 版) [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(5): 251-259.
- [3] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(3): e18-e114.
- [4] Gialluisi A, Santoro A, Tirozzi A, et al. Epidemiological and genetic overlap among biological aging clocks: new challenges in biogerontology[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101502.
- [5] Duan R, Fu Q, Sun Y, et al. Epigenetic clock: a promising biomarker and practical tool in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101743.
- [6] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2018, 10(4): 573-591.
- [7] Murthy M, Rizzu P, Heutink P, et al. Epigenetic age acceleration in frontotemporal lobar degeneration: a comprehensive analysis in the blood and brain[J]. *Cells*, 2023, 12(14): 1922.
- [8] Vaccarino V, Huang M, Wang Z, et al. Epigenetic age acceleration and cognitive decline: a twin study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(10): 1854-1863.
- [9] Liu Z, Kuo PL, Horvath S, et al. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: a cohort study[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(12): e1002718.
- [10] 徐国宾. 糖尿病诊断标准的完善及糖化血红蛋白 A1c 检测的标准化[J]. *临床检验杂志*, 2012, 30(6): 401-405.
- [11] 陈建华, 宋和平, 陆瑾. 国内外高血压诊断标准比较[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(5): 527-528.
- [12] 赵安琪, 杨玲, 查晴, 等. 血清艾帕素-12 水平与冠状动脉钙化的相关性研究[J]. *内科理论与实践*, 2024, 19(2): 107-114.
- [13] 王仁辉, 于子翔, 程琦, 等. 严重冠状动脉钙化病变患者行冠状动脉旋磨术后远期预后预测模型建立与评价[J]. *中国心血管病研究*, 2024, 22(5): 433-440.
- [14] Inkster AM, Duarte-Guterman P, Albert AY, et al. Are sex differences in cognitive impairment reflected in epigenetic age acceleration metrics? [J]. *Neurobiol Aging*, 2022, 109: 192-194.
- [15] 刘玉玲. 表观遗传年龄加速度在冠心病队列中与血浆代谢物、冠心病相关疾病和预后的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2022.

收稿日期: 2024-09-21