

基于脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)及临床危险因素的冠心病患者预后列线图预测模型的构建及评价

王天齐, 胡泽平, 朱学涛

(安徽医科大学第一附属医院心血管内科, 合肥 230022)

摘要 目的 构建并验证基于脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)和脂蛋白(a) [LP(a)] 的列线图预测模型,用于预测冠心病(CHD)患者发生主要心血管不良事件(MACE)的风险。方法 回顾性分析 442 例 CHD 患者的临床资料,将最终完成随访的 411 例患者按 7:3 比例随机分为训练集(288 例)和验证集(123 例)。通过 Lasso 回归和 Cox 回归分析筛选出 CHD 患者发生 MACE 的独立危险因素,并构建列线图预测模型。使用时间依赖性受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线和决策曲线评估模型的预测性能。结果 通过 Lasso 回归和 Cox 回归分析筛选变量,最终模型纳入年龄、吸烟史、CHD 临床表型、冠状动脉病变支数、Gensini 评分、BNP、Lp-PLA2、LP(a) 和他汀类药物用药史 9 个独立预测因素。训练集中的 ROC 曲线下面积在 1 年、2 年和 3 年分别为 0.897、0.885、0.909;验证集中的 ROC 曲线下面积在 1 年、2 年和 3 年分别为 0.885、0.881 和 0.923,模型具有良好的区分度。校准曲线和决策曲线表明,该模型在预测 CHD 患者发生 MACE 方面具有较高的拟合优度和临床实用性。结论

基于 Lp-PLA2、LP(a) 及其他危险因素构建的列线图预测模型为 CHD 患者的预后评估提供了有效工具,有助于早期识别高风险患者并进行个性化干预。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 脂蛋白(a); 冠心病; 列线图; 预后预测模型; 危险因素

中图分类号 R 541.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)09-1735-11

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.023

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是一种由动脉粥样硬化引起冠状动脉狭窄、阻塞,进而导致心肌缺血、缺氧甚至坏死的心血管系统疾病。冠状动脉造影和冠状动脉计算机断层扫描血管造影在精确诊断 CHD 以及辅助临床干预方面具有重要价值,但仍有部分得到规范治疗的 CHD 患者发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)^[1]。因此寻找影响 CHD 患者预后的不良因素,早期识别预后不佳的 CHD 患者并及时给予规范治疗尤为重要。脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)和脂蛋白(a)[lipoprotein(a), LP(a)]作为炎症调控的核心标志物,已被证实促进动脉粥样硬化斑块不稳定性及 MACE 风险中发挥重要作用^[2]。然而,现有研究多集中于单一指标对 CHD 患者预后的预测价值,而基于多种炎症指标构

建预测模型的研究较少。列线图作为多因素风险预测工具,通过整合临床资料,将复杂预测模型转化为可视化评分系统,在心血管预后评估中展现出独特优势。例如,Zhang et al^[3]开发的列线图成功预测急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后新发房颤风险。因此该研究旨在基于 Lp-PLA2 和 LP(a),并结合其他临床指标,构建 CHD 患者发生 MACE 风险的预测模型,以期在临床实践中早期识别 CHD 患者中存在不良预后高风险人群和实施个性化管理提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性纳入 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于安徽医科大学第一附属医院高新院区心血管内科住院治疗的 CHD 患者 442 例。入组标准:①符合 2018 年稳定性 CHD 诊断与治疗指南^[4]或 2019 年急性冠脉综合征急诊快速诊治指南^[5];②全体病例均于该院行冠状动脉造影,结果示:主要冠状动脉中至少有 1 支血管狭窄 $\geq 50\%$;③临床资料完整;④自愿参加本次研究。排除标准:①严重心力衰竭(左室射血分数 $< 30\%$)或非缺血性心肌病、心脏瓣膜病;②脑血管或外周动脉疾病;③严重肝

2025-04-26 接收

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2019ZD65);安徽省自然科学基金项目(编号: 2208085MH200)

作者简介:王天齐,男,硕士研究生;

胡泽平,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: 141318679@qq.com

肾功能损害;④ 甲状腺疾病;⑤ 恶性肿瘤疾病;⑥ 慢性感染或免疫系统疾病;⑦ 基线资料不完整者。本研究为基于历史队列的前瞻性随访研究,所纳入数据均已匿名化处理,符合免除系统性伦理审查要求,遵守赫尔辛基宣言的伦理原则。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 通过住院电子病历系统回顾性收集患者一般临床资料,包括:性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、CHD 临床表型、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史及临床用药史等。

1.2.2 实验室检查 收集所有 CHD 患者入院后首次完成的血液检验结果,包括 Lp-PLA₂、LP(a)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, CTn I)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, CRE)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等。

1.2.3 冠状动脉造影结果 冠状动脉造影均由老年资心血管内科介入医师完成。选定经皮桡动脉穿刺方法,将造影导管依次插入左、右冠状动脉开口行造影检查。采用 Gensini 评分对 CHD 患者的冠状动脉狭窄程度进行评价:① 冠状动脉狭窄程度 ≤ 25%、26% ~ 50%、51% ~ 75%、76% ~ 90%、91% ~ 99%、100% 分别记为 1 分、2 分、4 分、8 分、16 分、32 分;② 狭窄部位评分:左主干记为 5 分,左前降支或左回旋支近段记为 2.5 分,左前降支中段记为 1.5 分,左回旋支中远段、左前降支远段及右冠脉记为 1 分,其余小分支记为 0.5 分。二者相乘即为 Gensini 评分结果。冠状动脉多支病变定义为:至少 2 支主要冠状动脉或其分支直径狭窄超过 50% 和/或左主干病变。Gensini 评分及冠状动脉病变支数均由 2 名以上经验丰富的心血管内科介入医师确认。

1.2.4 随访方式及研究终点 CHD 患者出院 3 年内每 6 个月进行 1 次电话随访,随访截止日期为 2023 年 12 月 31 日,所有患者均知情同意。研究终点为发生 MACE,定义为不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、血运重建手术(经皮冠状动脉介入治疗、冠状

动脉旁路移植术等)、心力衰竭和全因死亡。总体生存时间(overall survival, OS)定义为从出院日期至患者发生 MACE 的时间。所有完成随访的患者按 7:3 的比例随机分为训练集和验证集。训练集数据用于构建预测模型,验证集数据用于评估其预测性能。

1.2.5 统计学处理 应用 SPSS 29.0.1 软件和 R 4.3.1 进行数据处理。正态、偏态分布计量资料分别采用 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述,组间比较分别采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料采用 $n(\%)$ 进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Lasso 回归和单因素 Cox 回归分析筛选变量,结合多因素 Cox 回归分析构建列线图模型,并应用 R 4.3.1 构建列线图预测模型,使用时间依赖性受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线下面积(area under the curve, AUC)、校准曲线、决策曲线(decision curve analysis, DCA)对模型的区分度、校准度、临床获益性进行验证。检验过程均使用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的基线特征 本研究共纳入 442 例患者,纳入研究的患者全部按期随访,失访人数 31 人,随访率 92.99%,最终纳入 411 例患者,按 7:3 的比例随机分为两组,其中 288 例属于训练集,123 例属于验证集,表 1 总结了患者的基线人口统计学和临床特征。除 HDL-C、LDL-C 及 PT 外,两组患者的基线特征无明显差异(均 $P > 0.05$)。

2.2 训练集人群的单因素 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归分析显示,男性($P = 0.026$)、吸烟史($P < 0.001$)、CHD 临床表型($P < 0.001$)、冠状动脉病变支数($P < 0.001$)、Gensini 评分($P < 0.001$)、WBC($P = 0.003$)、RBC($P = 0.018$)、HB($P = 0.006$)、LDL-C($P = 0.010$)、FPG($P < 0.001$)、BNP($P = 0.034$)、Lp-PLA₂($P < 0.001$)、LP(a)($P < 0.001$)、他汀类药物用药史($P < 0.001$)及血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)用药史($P = 0.006$)与 CHD 患者预后相关。见表 2。

2.3 训练集人群的 Lasso 回归分析和多因素 Cox 分析 将 CHD 患者的一般资料、实验室检查指标、

表1 人群的基线分析 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]Tab. 1 Baseline analysis of the cohort [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Factors	Groups			$Z/t/\chi^2$ value	P value
	Total ($n=411$)	Training set ($n=288$)	Validation set ($n=123$)		
Gender				1.07	0.302
Female	183 (44.5)	133 (46.2)	50 (40.7)		
Male	228 (55.5)	155 (53.8)	73 (59.3)		
Age (years)	66 (57, 73)	66 (57, 72)	64 (56, 73)	-0.61	0.543
BMI (kg/m^2)	24.5 $\pm$ 3.3	24.4 $\pm$ 3.4	24.5 $\pm$ 3.1	-0.17	0.862
History of smoking				1.43	0.231
No	252 (61.3)	182 (63.2)	70 (56.9)		
Yes	159 (38.7)	106 (36.8)	53 (43.1)		
History of drinking				2.51	0.113
No	250 (60.8)	168 (58.3)	82 (66.7)		
Yes	161 (39.2)	120 (41.7)	41 (33.3)		
History of hypertension				1.05	0.304
No	166 (40.4)	121 (42.0)	45 (36.6)		
Yes	245 (59.6)	167 (58.0)	78 (63.4)		
History of diabetes				0.12	0.730
No	312 (75.9)	220 (76.4)	92 (74.8)		
Yes	99 (24.1)	68 (23.6)	31 (25.2)		
CHD clinical phenotype				7.12	0.068
Stable coronary heart disease	316 (76.9)	221 (76.7)	95 (77.2)		
STEMI	40 (9.7)	32 (11.1)	8 (6.5)		
NSTEMI	29 (7.1)	15 (5.3)	14 (11.4)		
Unstable angina	26 (6.3)	20 (6.9)	6 (4.9)		
Number of coronary artery				0	0.995
Lesions single vessel disease	234 (56.9)	164 (56.9)	70 (56.9)		
Multiple vessel disease	177 (43.1)	124 (43.1)	53 (43.1)		
Gensini score	18 (11, 28)	17 (12, 26)	18 (11, 28)	-0.22	0.825
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	6.44 (5.54, 7.43)	6.46 (5.51, 7.43)	6.38 (5.61, 7.38)	-0.18	0.858
RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	4.44 (4.05, 4.74)	4.42 (4.06, 4.71)	4.52 (4.04, 4.79)	-1.02	0.309
HB (g/L)	135 (124, 145)	135 (123, 144)	136 (125, 146)	-0.46	0.645
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	191 (159, 227)	194 (158, 229)	185 (163, 219)	-1.07	0.284
ALT (U/L)	19 (13, 28)	20 (13, 29)	19 (14, 28)	-0.41	0.681
AST (U/L)	20 (17, 25)	20 (17, 25)	20 (17, 24)	-0.97	0.330
BUN (mmol/L)	5.51 (4.61, 6.53)	5.49 (4.64, 6.51)	5.62 (4.56, 6.71)	-0.50	0.615
CRE ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	65 (54, 76)	66 (54, 77)	64 (54, 75)	-0.68	0.495
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	331 (277, 411)	328 (273, 412)	340 (283, 401)	-0.18	0.860
TC (mmol/L)	3.82 (3.25, 4.49)	3.86 (3.29, 4.54)	3.67 (3.08, 4.39)	-1.61	0.108
TG (mmol/L)	1.32 (0.96, 1.93)	1.32 (0.96, 1.89)	1.35 (1.00, 2.15)	-0.93	0.351
HDL-C (mmol/L)	1.05 (0.91, 1.24)	1.07 (0.92, 1.25)	1.01 (0.85, 1.18)	-2.33	0.020
LDL-C (mmol/L)	2.17 (1.70, 2.77)	2.06 (1.74, 2.84)	2.04 (1.63, 2.60)	-2.06	0.039
Apo A1 (g/L)	1.17 (1.02, 1.31)	1.20 (1.03, 1.33)	1.14 (1.02, 1.25)	-1.83	0.067
Apo B (g/L)	0.72 (0.60, 0.84)	0.73 (0.61, 0.85)	0.72 (0.59, 0.82)	-1.03	0.301
CTn I (ng/mL)	0.01 (0.01, 0.01)	0.01 (0.01, 0.01)	0.01 (0.01, 0.01)	-1.65	0.100
FPG (mmol/L)	5.46 (4.99, 6.37)	5.43 (4.93, 6.32)	5.47 (5.04, 6.42)	-1.03	0.303
BNP (pg/mL)	31 (14, 69)	30 (14, 72)	33 (15, 61)	-0.66	0.511
Lp-PLA2 (ng/mL)	154 (114, 220)	154 (113, 220)	155 (116, 215)	-0.16	0.869
LP(a) (mg/L)	185 (117, 470)	184 (119, 468)	190 (106, 475)	-0.21	0.830
APTT (s)	35.40 (33.20, 37.70)	35.60 (33.50, 37.70)	34.90 (32.80, 37.70)	-1.17	0.242
PT (s)	13.20 (12.80, 13.70)	13.20 (12.80, 13.80)	13.10 (12.60, 13.40)	-2.10	0.036
Clinical medication history					
Statins				0	0.961
No	173 (42.1)	121 (42.0)	52 (42.3)		
Yes	238 (57.9)	167 (58.0)	71 (57.7)		
Aspirin				2.07	0.150
No	301 (73.2)	205 (71.2)	96 (78.0)		
Yes	110 (26.8)	83 (28.8)	27 (22.0)		

表 1 (续)
Tab.1 (Continued)

Factors	Groups			$Z/t/\chi^2$ value	P value
	Total ($n = 411$)	Training set ($n = 288$)	Validation set ($n = 123$)		
Clopidogrel				0.32	0.570
No	360 (87.6)	254 (88.2)	106 (86.2)		
Yes	51 (12.4)	34 (11.8)	17 (13.8)		
β -blocker				1.12	0.289
No	296 (72.0)	203 (70.5)	93 (75.6)		
Yes	115 (28.0)	85 (29.5)	30 (24.4)		
Nitrate esters				1.05	0.307
No	311 (75.7)	222 (77.1)	89 (72.4)		
Yes	100 (24.3)	66 (22.9)	34 (27.6)		
ACEI/ARB/ARNI				0.00	0.964
No	278 (67.6)	195 (67.7)	83 (67.5)		
Yes	133 (32.4)	93 (32.3)	40 (32.5)		
Calcium channel blocker				1.95	0.163
No	220 (53.5)	168 (58.3)	52 (42.3)		
Yes	191 (46.5)	120 (41.7)	71 (57.7)		

表 2 训练集单因素 Cox 回归分析
Tab.2 Univariate Cox regression of training set

Factors	HR	95% CI	P value
Gender			
Female	—	—	—
Male	0.74	(0.56 – 0.96)	0.026
Age (years)	1.01	(0.97 – 1.05)	0.657
BMI	1.04	(0.97 – 1.05)	0.657
History of smoking			
No	—	—	—
Yes	2.17	(1.65 – 2.85)	<0.001
History of drinking			
No	—	—	—
Yes	0.76	(0.58 – 1.00)	0.053
History of hypertension			
No	—	—	—
Yes	1.18	(0.89 – 1.54)	0.247
History of diabetes			
No	—	—	—
Yes	1.38	(1.01 – 1.54)	0.247
CHD clinical phenotype			
Stable coronary heart disease	—	—	—
STEMI	2.95	(1.97 – 4.41)	<0.001
NSTEMI	3.72	(2.16 – 6.41)	<0.001
Unstable angina	2.78	(1.72 – 4.50)	<0.001
Number of coronary artery			
Lesions single vessel disease	—	—	—
Multiple vessel disease	3.68	(2.77 – 4.88)	<0.001
Gensini score	1.04	(1.03 – 1.05)	<0.001
WBC ($\times 10^9$ /L)	0.87	(0.80 – 0.96)	0.003
RBC ($\times 10^{12}$ /L)	0.74	(0.57 – 0.96)	0.018
HB (g/L)	0.99	(0.98 – 1.00)	0.006
PLT ($\times 10^9$ /L)	1.00	(1.00 – 1.00)	0.925
ALT (U/L)	0.99	(0.98 – 1.00)	0.156
AST (U/L)	0.99	(0.98 – 1.01)	0.414
BUN (mmol/L)	1.02	(0.93 – 1.12)	0.677
CRE (μ mol/L)	1.00	(0.99 – 1.01)	0.832
UA (μ mol/L)	1.00	(1.00 – 1.00)	0.937

表 2 (续)
Tab.2 (Continued)

Factors	HR	95% CI	P value
TC (mmol/L)	1.04	(0.92 – 1.18)	0.525
TG (mmol/L)	1.00	(0.99 – 1.01)	0.726
HDL-C (mmol/L)	0.88	(0.50 – 1.55)	0.663
LDL-C (mmol/L)	1.20	(1.04 – 1.37)	0.010
Apo A1 (g/L)	0.84	(0.43 – 1.64)	0.617
Apo B (g/L)	0.96	(0.89 – 1.04)	0.371
CTnI (ng/mL)	1.05	(0.87 – 1.28)	0.603
FPG (mmol/L)	1.09	(1.01 – 1.19)	<0.001
BNP (pg/mL)	1.00	(1.00 – 1.00)	0.034
Lp-PLA2 (ng/mL)	1.01	(1.01 – 1.01)	<0.001
LP(a) (mg/L)	1.00	(1.00 – 1.00)	<0.001
APTT (s)	1.00	(0.97 – 1.04)	0.931
PT (s)	1.09	(0.92 – 1.28)	0.302
Clinical medication history			
Statins			
No	—	—	—
Yes	0.38	(0.29 – 0.51)	<0.001
Aspirin			
No	—	—	—
Yes	0.92	(0.68 – 1.24)	0.581
Clopidogrel			
No	—	—	—
Yes	1.01	(0.66 – 1.53)	0.969
β -blocker			
No	—	—	—
Yes	0.97	(0.72 – 1.31)	0.835
Nitrate esters			
No	—	—	—
Yes	0.74	(0.53 – 1.04)	0.087
ACEI/ARB/ARNI			
No	—	—	—
Yes	1.49	(1.12 – 1.98)	0.006
Calcium channel blocker			
No	—	—	—
Yes	1.10	(0.84 – 1.45)	0.485

Gensini 评分、冠状动脉病变支数及临床用药史共 39 个变量纳入 Lasso 回归分析。经分析 λ 取值为 0.135 时,所筛选变量结果最佳,此时纳入的变量为年龄、吸烟史、CHD 临床表型、冠状动脉病变支数、Gensini 评分、BNP、Lp-PLA2、LP(a) 和他汀类药物用药史(图 1、图 2)。将 Lasso 回归分析筛选出的变量进一步纳入多因素 Cox 回归分析,结果显示年龄 ($P = 0.013$)、吸烟史 ($P = 0.015$)、BNP ($P < 0.001$)、Lp-PLA2 ($P = 0.031$)、LP(a) ($P = 0.015$)、CHD 临床表型中非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) ($P < 0.001$)、冠状动脉多支病变 ($P < 0.001$)、Gensini 评分 ($P = 0.035$) 及未使用他汀类药物用药 ($P < 0.001$) 为 CHD 患者发生 MACE 的独立危险因素。见表 3。

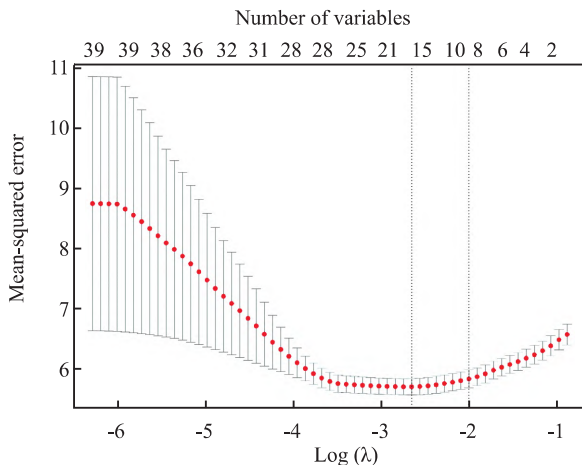


图 1 Lasso 回归系数与 $\log(\lambda)$ 值对应关系图

Fig. 1 Mapping between Lasso regression coefficient and $\log(\lambda)$ values

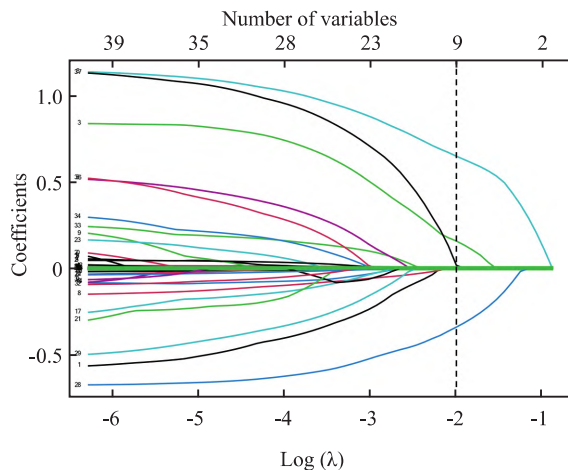


图 2 Lasso 方法筛选 $\log(\lambda)$ 图

Fig. 2 Lasso method filtering $\log(\lambda)$ graph

表 3 训练集多因素 Cox 回归分析

Tab. 3 Multivariate Cox regression analysis of training set

Factors	HR	95% CI	P value
Age (years)	1.019	(1.004 – 1.034)	0.013
History of smoking			
No	–	–	–
Yes	1.465	(1.077 – 1.990)	0.015
BNP (pg/mL)	1.001	(1.001 – 1.001)	<0.001
Lp-PLA2 (ng/mL)	1.003	(1.001 – 1.006)	0.031
LP(a) (mg/L)	1.001	(1.000 – 1.002)	0.015
CHD clinical phenotype			
Stable coronary heart disease	–	–	–
STEMI	1.359	(0.868 – 2.128)	0.181
NSTEMI	2.788	(1.584 – 4.906)	<0.001
Unstable angina	1.331	(0.758 – 2.338)	0.320
Number of coronary artery lesions			
Single vessel disease	–	–	–
Multiple vessel disease	2.440	(1.762 – 3.379)	<0.001
Gensini score	1.013	(1.001 – 1.025)	0.035
The history of statin use			
No	–	–	–
Yes	0.541	(0.405 – 0.723)	<0.001

2.4 列线图模型的构建 基于训练集多因素 Cox 回归分析筛选出的 9 项独立预测因素构建列线图预测模型,模型中每个变量的数值或分类水平均被赋予相应的评分权重,通过累加所有变量的评分获得总评分,向下画直线,与 1、2、3 年生存率坐标轴的交点表示每个时间点 CHD 患者估计发生 MACE 的概率(图 3)。

2.5 列线图模型的判别性、一致性及临床适用性评估 时间依赖性 ROC 曲线显示了在训练集和验证集中列线图预测 CHD 患者 1 年、2 年和 3 年 OS 的 AUC 值(图 4)。训练集 1 年 OS 的 AUC = 0.897, 95% CI: 0.852 ~ 0.941, 2 年 OS 的 AUC = 0.885, 95% CI: 0.848 ~ 0.923, 3 年 OS 的 AUC = 0.909, 95% CI: 0.873 ~ 0.945; 验证集 1 年 OS 的 AUC = 0.885, 95% CI: 0.812 ~ 0.958, 2 年 OS 的 AUC = 0.881, 95% CI: 0.823 ~ 0.938, 3 年 OS 的 AUC = 0.923, 95% CI: 0.868 ~ 0.978。在训练集和验证集中,预测 CHD 患者 1 年、2 年和 3 年 OS 的时间依赖性 AUC 均 > 0.7,表明列线图具有良好的判别性。校准曲线(图 5、图 6)显示列线图模型的预测结果与实际情况吻合较好,训练集和验证集 Brier 评分均 < 0.20, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 P 值均 > 0.05,表明预测模型具有较好的一致性。DCA 曲线(图 7、图 8)显示,训练模型的 1 年、2 年、3 年的净效益分别在阈值 0.05 ~ 0.64、0.06 ~ 0.94、0.19 ~ 0.98

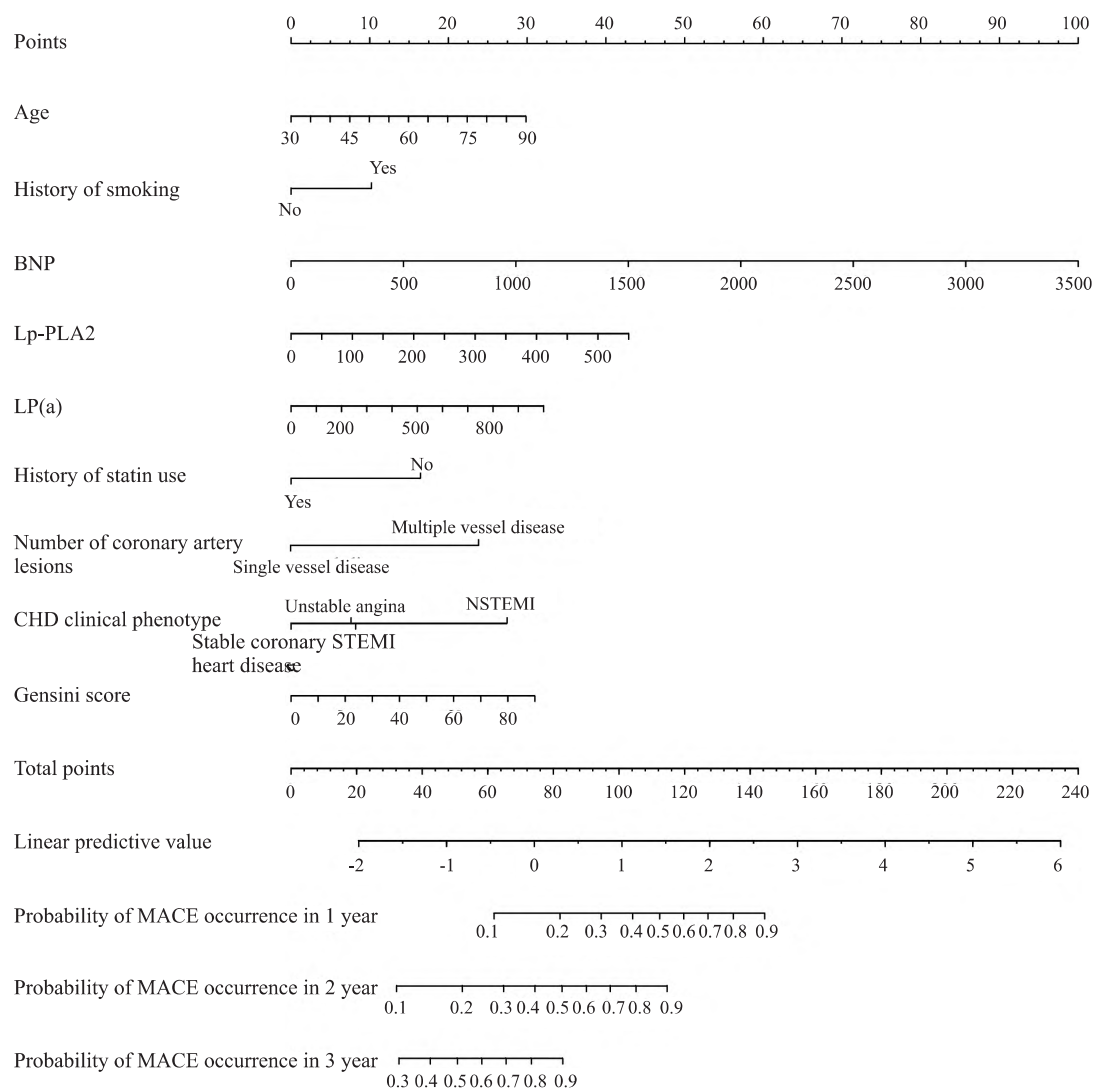


图3 CHD患者1、2、3年OS的列线图

Fig. 3 The nomogram of OS in CHD patients at 1, 2, and 3 years

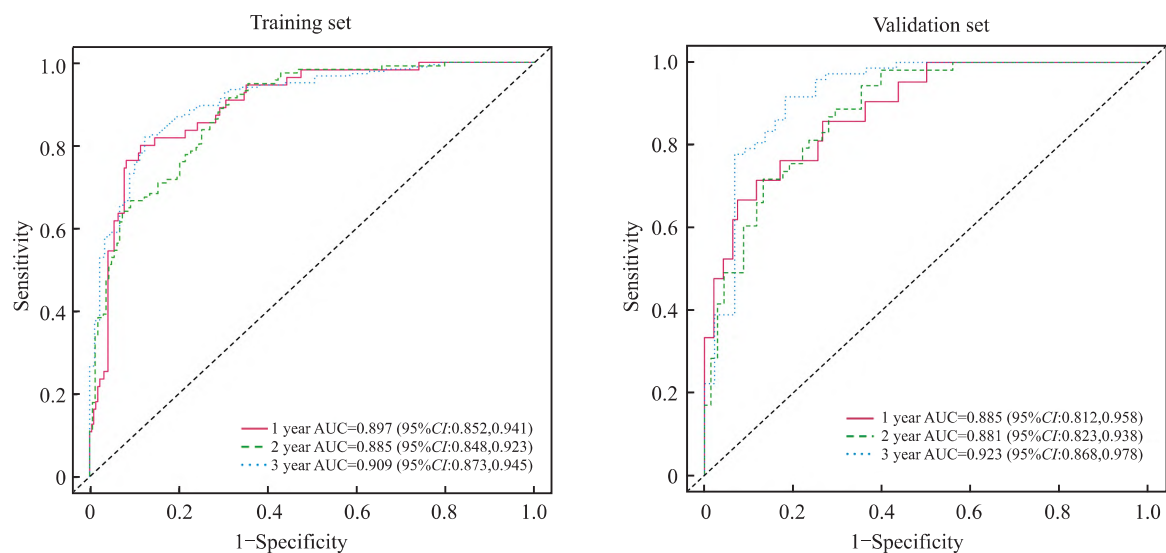


图4 训练集、验证集时间依赖性ROC曲线

Fig. 4 Time-dependent ROC curve of training set and validation set

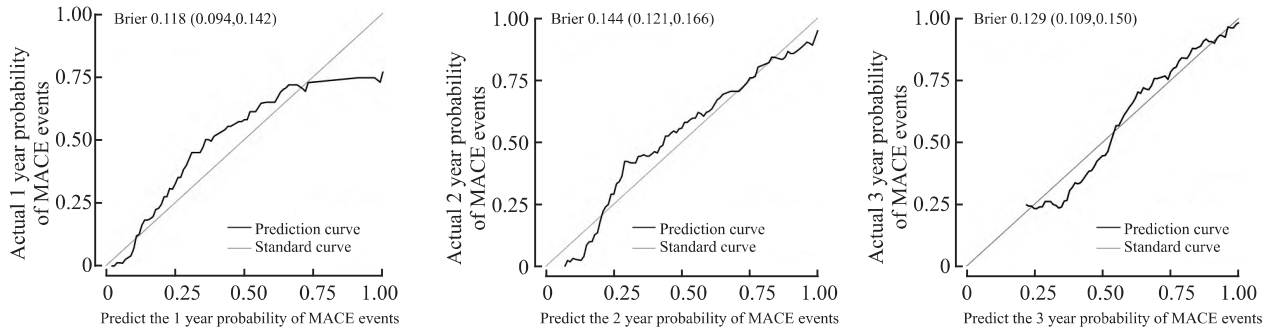


图5 训练集1年、2年、3年校准曲线

Fig. 5 Calibration curves of the training set at 1, 2 and 3 years

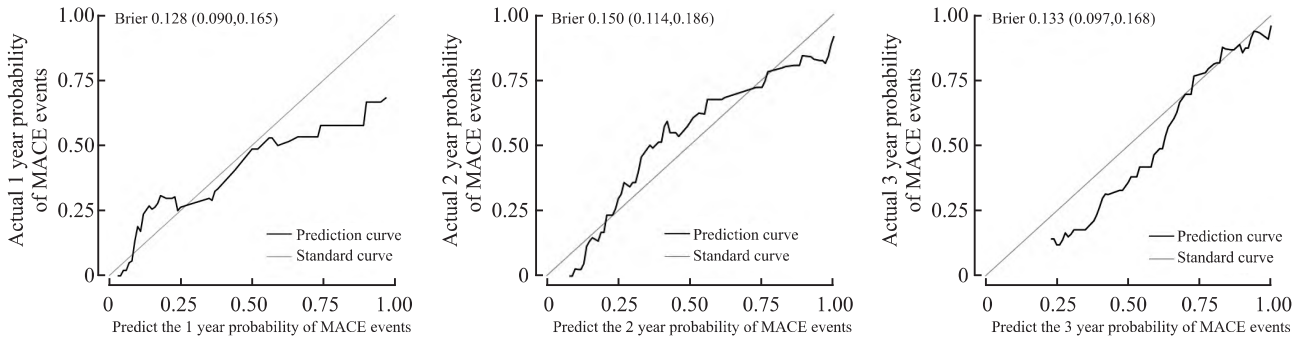


图6 验证集1年、2年、3年校准曲线

Fig. 6 Calibration curves of the verification set at 1, 2 and 3 years

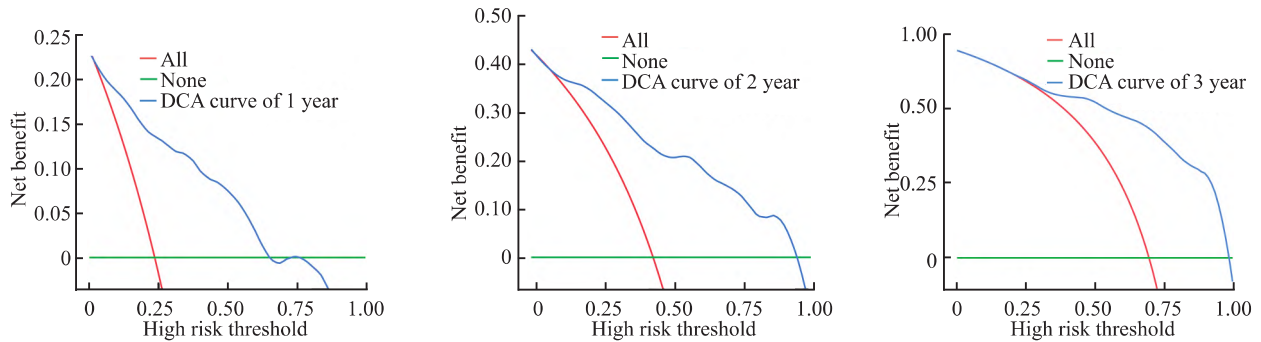


图7 训练集1年、2年、3年DCA曲线

Fig. 7 DCA curves of the training set at 1, 2 and 3 years

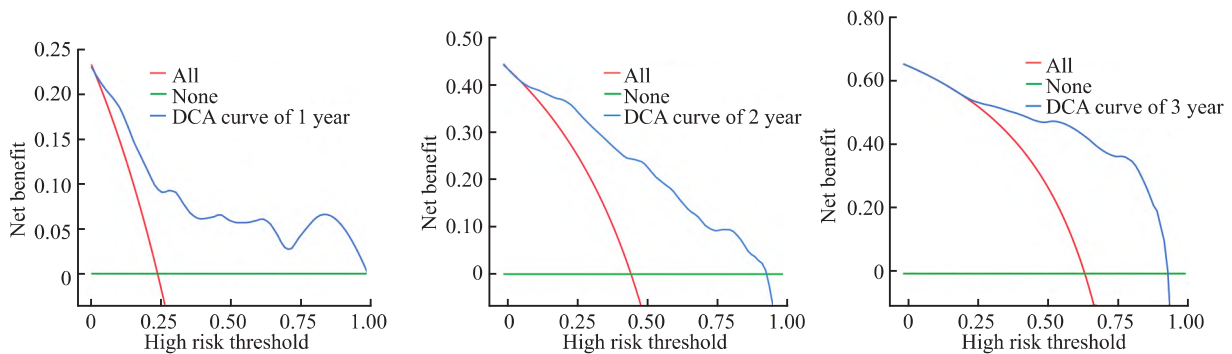


图8 验证集1年、2年、3年DCA曲线

Fig. 8 DCA curves of the verification set at 1, 2 and 3 years

的区间内更高,而验证模型的1年、2年、3年的净效益分别在阈值0.02~0.99、0.04~0.92、0.20~0.92的区间内更高。

3 讨论

CHD是全球致死率及致残率较高的疾病之一。目前普遍认为,CHD的发生发展与脂质代谢异常和血管炎症反应密切相关。Lp-PLA2与LP(a)已被证实脂质代谢及血管炎症反应中具有重要作用^[6]。通过Lasso回归、单因素及多因素Cox回归分析,本研究确定了年龄、吸烟史、CHD临床表型、冠状动脉病变支数、Gensini评分、BNP、Lp-PLA2、LP(a)和他汀类药物用药史为CHD患者发生MACE的独立危险因素,并探讨了各因素的具体作用及其在临床中的意义。

研究^[7]表明,随着年龄增长,CHD患者的病死率显著升高,每增加10岁,死亡风险增加约30%。这可能与老年患者动脉粥样硬化斑块负荷增加、血管内皮功能下降及多种慢性疾病的共同作用密切相关。此外,由于心功能储备不足及对治疗的耐受性较差,老年患者的预后往往较差^[8]。因此,临床医生应结合年龄因素制定个体化治疗方案以改善预后。

吸烟被普遍认为是CHD发生及发展的重要危险因素,其主要通过影响脂质代谢从而加快动脉粥样硬化进程,增加MACE发生的风险。相关研究^[9]表明,吸烟人群发生严重心脑血管疾病的风险明显高于非吸烟人群,证实了吸烟对CHD患者预后的显著影响。在本研究中,单因素及多因素分析均证实吸烟史显著增加MACE风险(单因素 $HR=2.17, P<0.001$;多因素 $HR=1.465, P=0.015$)。这一结果进一步证明吸烟史与MACE发生相关,提示戒烟干预是CHD患者综合管理中的关键措施。

本研究结果显示,在不同的CHD临床表型中,稳定性冠心病患者的预后相对较好,这可能是因为其冠状动脉粥样硬化斑块较稳定,所以短期内发生急性心血管事件风险较低,通过规范治疗和危险因素控制,患者长期生存率相对较高。而不稳定型心绞痛患者通常由于不稳定型动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,在短期内发生急性冠脉事件的风险显著增加,预后相对较差。对于心肌梗死患者,一项流行病学研究^[10]表明,ST段抬高型心肌梗死患者因冠状动脉完全闭塞导致心肌严重缺血性坏死,短期病死率最高,而非ST段抬高型心肌梗死患者虽急性期风

险稍低,但长期发生MACE风险更高,本研究结果与之相符。

Braga et al^[11]研究发现,冠状动脉多支病变患者由于冠状动脉解剖复杂性增加,且往往伴随慢性完全闭塞、钙化等特点,导致实现血运重建的技术难度及术后发生并发症的风险显著增加。同时,冠状动脉多支病变导致的广泛心肌缺血可引发严重的左心功能障碍,增加MACE的发生率。此外,由于冠状动脉狭窄程度与心肌缺血程度密切相关,且严重的冠状动脉狭窄常伴随着不稳定粥样硬化斑块及血栓形成。因此,冠状动脉多支病变及冠状动脉严重狭窄的患者往往预后较差。冠状动脉多支病变及严重狭窄的形成通常伴随着明显的炎症反应和内皮功能障碍,而这些病理过程与Lp-PLA2和LP(a)密切相关。

Lp-PLA2和LP(a)作为近年来备受关注的生物标志物,已被证实动脉粥样硬化及血管炎症过程中发挥重要作用^[12-13]。本研究重点评估了Lp-PLA2和LP(a)在临床风险预测模型中的应用价值,并证实二者均为CHD患者发生MACE的独立危险因素。Lp-PLA2是磷脂酶A2超家族成员之一,其能通过促进磷脂分解为溶血卵磷脂酰胆碱和氧化非酯化脂肪酸,从而发挥促炎症反应、促氧化应激及诱导内皮功能障碍的作用,加快动脉粥样硬化进程^[12]。此外,动脉粥样硬化过程中的炎症细胞会释放大量的Lp-PLA2,进一步促进动脉粥样硬化并加快冠脉狭窄进程,形成恶性循环。一项大规模前瞻性研究^[14]显示,血清Lp-PLA2水平升高与CHD患者MACE发生风险显著相关。不仅如此,国内的一项流行病学研究^[15]也指出,血清中Lp-PLA2水平较高的人群发生心脑血管疾病及相关猝死风险更高。将其纳入列线图模型后,能够有效提高对MACE高风险人群的识别能力,尤其适用于传统评分系统识别能力不足的部分患者。LP(a)是LDL-C的一种亚型,由低密度脂蛋白样分子和载脂蛋白(a)颗粒构成。一项多中心研究^[16]结果显示,超过25%的心血管疾病患者血清中LP(a)水平超过正常水平阈值,提示LP(a)在心血管疾病中具有重要作用。当前的研究^[13,17]认为,LP(a)兼具促动脉粥样硬化、促血栓形成以及诱导炎症反应的作用,并且血清中LP(a)水平升高与多支冠脉病变及发生MACE的高风险密切相关。本研究结果显示,LP(a)水平升高显著增加MACE风险,提示其在CHD患者病情进展发挥重要作用。综上,Lp-PLA2与LP(a)不仅与CHD患

者预后显著相关,且纳入这两种指标的列线图预测模型为 CHD 高危人群的早期识别和精准干预提供了重要参考依据,具有较高的临床转化潜力。

BNP 是由于心室肌细胞因心室壁牵张刺激或心室壁压力升高释放的一种产物,被广泛应用于心力衰竭的诊断与预后评价。本研究证实了在 CHD 患者的预后评估中也具有重要意义。CHD 患者由于心肌缺血引发心室舒张、收缩功能障碍,导致心脏容量负荷过重,进而使心室显著牵张,最终引起血清中 BNP 水平升高。一项回顾性队列研究^[18]显示,血清中 BNP 水平较高的急性心肌梗死患者在接受经皮冠状动脉介入治疗后发生 MACE 的风险显著增加,这表明 BNP 可作为 CHD 患者预后的有力预测因素。

2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南^[19]指出,血脂异常是 CHD 的重要危险因素之一,控制血脂对 CHD 的防治具有重要意义,他汀类药物的调脂治疗是 CHD 二级预防的重要组成部分。因此,本研究将他汀类药物用药史纳入一般资料进行统计分析,结果显示规律使用他汀类药物的 CHD 患者发生 MACE 的风险显著降低,再次验证了他汀类药物在 CHD 防治中的核心地位。

本研究构建了整合 9 项独立预测因素的列线图模型,实现了 CHD 患者 MACE 风险的个体化评估,弥补了传统模型依赖单一指标或缺乏实用性的不足。本研究构建的列线图预测模型在训练集和验证集中均表现出较高的 AUC 值(训练集 0.897、0.885、0.909,验证集 0.885、0.881、0.923),模型表现出良好的区分度,校准曲线显示模型的预测结果与实际情况吻合较好,训练集和验证集 Brier 评分均 < 0.20,模型表现出良好的校准度,同时 DCA 曲线显示模型可以使 CHD 患者获益,上述评价和验证结果表明本研究所构建的列线图预测模型在预测 CHD 患者 MACE 发生风险方面具有较高的准确性。相比传统的 GRACE 评分、TIMI 评分等风险评估体系,该模型整合了炎症、生物标志物及冠脉病变相关指标,能够更加精准地量化患者个体化风险,提高早期识别高危患者的能力,为临床干预提供更可靠的依据。未来可进一步与现有评分系统进行对比验证,以优化 CHD 患者的长期管理策略。

综上所述,本研究结果表明,Lp-PLA2 和 LP(a)可作为 CHD 患者预后的预测指标,包含这些指标的列线图预测模型可精准预测 CHD 患者预后。该模型通过量化相关临床指标,为临床医师早期识别预

后较差的 CHD 患者提供了更加直观、有效的工具,并为临床干预提供可靠依据,展现出较高的临床应用潜力。然而,本研究仍存在一些局限性。首先,本研究仅收集了患者入院时的数据,并未评估患者接受疾病治疗的方式。其次,本研究为单中心的回顾性研究,且样本量较少,未来仍需通过多中心、大样本量的前瞻性研究验证本研究结果。

参考文献

- [1] Martin S S, Aday A W, Almarzooq Z I, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American heart association [J]. Circulation, 2024, 149(8): e347 - 913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209.
- [2] Akhabue E, Thiboutot J, Cheng J W, et al. New and emerging risk factors for coronary heart disease [J]. Am J Med Sci, 2014, 347(2): 151 - 8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31828aab45.
- [3] Zhang L X, Cao J Y, Zhou X J. Construction and validation of a nomogram prediction model for the risk of new-onset atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 642. doi: 10.1186/s12872-024-04326-8.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680 - 94. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [4] Interventional Cardiology Group, Society of Cardiovascular Diseases, Chinese Medical Association, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Group, Society of Cardiovascular Diseases, Chinese Medical Association, Thrombosis Prevention and Treatment Committee, Chinese College of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of stable coronary artery disease [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(9): 680 - 94. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [5] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019) [J]. 中国急救医学, 2019, 39(4): 301 - 8. doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.04.001.
- [5] Zhang X C, Yu X Z, Chen F Y, et al. Guidelines for emergency rapid diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (2019) [J]. Chin J Crit Care Med, 2019, 39(4): 301 - 8. doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.04.001.
- [6] 朱学涛, 胡泽平, 冯 静. 冠心病患者血脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)与 SYNTAX 评分的相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(10): 1650 - 5. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.10.025.
- [6] Zhu X T, Hu Z P, Feng J. Correlation between plasma lipoprotein - associated phospholipase A2, lipoprotein (a) and SYNTAX score in patients with coronary heart disease [J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(10): 1650 - 5. doi: 10.19405/j.cnki.

- issn1000-1492. 2022. 10. 025.
- [7] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- [8] Xia T L, Huang F Y, Li Y M, et al. The impact of age on the implementation of evidence-based medications in patients with coronary artery disease and its prognostic significance: a retrospective cohort study [J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1): 150. doi: 10.1186/s12889-018-5049-x.
- [9] Hackshaw A, Morris J K, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis of 141 cohort studies within 55 study reports [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5855. doi: 10.1136/bmj.j5855.
- [10] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4): 203-12. doi: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- [11] Braga C G, Cid-Alvarez A B, Diéguez A R, et al. Prognostic impact of residual SYNTAX score in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: analysis of an 8-year all-comers registry [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 21-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.054.
- [12] Pantazi D, Tellis C, Tselepis A D. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cardiovascular disease: an update [J]. *Biofactors*, 2022, 48(6): 1257-70. doi: 10.1002/biof.1890.
- [13] Duarte Lau F, Giugliano R P. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 760-9. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0987.
- [14] Li D, Zhao L, Yu J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: review and meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 465: 22-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.006.
- [15] Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China [J]. *Angiology*, 2018, 69(1): 49-58. doi: 10.1177/0003319717704554.
- [16] Nissen S E, Wolski K, Cho L, et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Open Heart*, 2022, 9(2): e002060. doi: 10.1136/openhrt-2022-002060.
- [17] Zewinger S, Kleber M E, Tragante V, et al. Relations between lipoprotein(a) concentrations, LPA genetic variants, and the risk of mortality in patients with established coronary heart disease: a molecular and genetic association study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 534-43. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30096-7.
- [18] He W F, Jiang L, Chen Y Y, et al. The association of baseline N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with short and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in non-ST segment elevation acute coronary syndrome with multivessel coronary artery disease: a retrospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 202. doi: 10.1186/s12872-021-02010-9.
- [19] Mach F, Baigent C, Catapano A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Construction and evaluation of a prognostic nomogram prediction model for patients with coronary heart disease based on Lp-PLA2, LP(a), and clinical risk factors

Wang Tianqi, Hu Zeping, Zhu Xuetao

(Dept of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To construct and to validate a nomogram prediction model based on Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and Lipoprotein(a) [LP(a)] for predicting the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 442 patients with coronary heart disease (CHD). Among them, 411 patients who completed follow-up were randomly divided into a training set (288 cases) and a validation set (123 cases) at a 7:3 ratio. Independent risk factors for major adverse cardiovascular events (MACE) in CHD patients were screened through Lasso regression analysis and Cox regression analysis, and a nomogram prediction model was constructed. The predictive performance of the model was evaluated using time-dependent receiver operating characteristic curves (ROC), calibration curves, and decision curve analysis. **Results** Variables were screened through Lasso regression and Cox regression analysis. The final model included nine independent predictors, namely age, smoking history, clinical phenotype of CHD, the number of coronary artery lesions, Gensini score, BNP, Lp-PLA2, LP(a),

网络出版时间: 2025-08-25 15:45:12

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250825.1420.004>

临床-影像特征联合 DCE-MRI 影像组学列线图预测 Her-2 低表达乳腺癌激素受体状态

侯唯姝¹, 潘红利¹, 汪群¹, 李小虎¹, 颜蕴文², 余永强¹(安徽医科大学第一附属医院¹ 医学影像科、² 乳腺外科, 合肥 230022)

摘要 目的 探讨临床-影像特征联合基于动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)影像组学列线图预测人表皮生长因子受体2(Her-2)低表达乳腺癌激素受体(HR)状态的价值。**方法** 回顾性分析2019年1月—2025年2月行标准化乳腺MRI检查的Her-2低表达乳腺癌患者共198例,分为HR(+)组($n=137$),HR(-)组($n=61$)。将病例按7:3的比例分为训练集($n=138$)和测试集($n=60$),分别构建基于临床和传统影像学特征的临床-影像模型、基于DCE-MRI的影像组学模型以及联合模型,并绘制列线图,采用受试者工作曲线比较不同模型对HR状态的预测效能。**结果** HR(+)组和HR(-)组的DEC-MRI影像组学评分(Radscore)在训练集和测试集差异均具有统计学差异(均 $P<0.001$)。基于病灶活动度、Ki67表达、TIC曲线类型、强化特征和病灶长径等预测因子构建的临床-影像模型在训练集和测试集预测HR状态的AUC分别为0.643和0.616,DEC-MRI影像组学模型在训练集和测试集的AUC分别为0.897和0.860,联合临床-影像特征和Radscore绘制的列线图在训练集(AUC=0.913)和测试集(AUC=0.898)的预测效能均优于临床-影像模型和影像组学模型(均 $P<0.05$)。**结论** DCE-MRI影像组学联合临床-影像特征的列线图能有效预测Her-2低表达乳腺癌的HR状态,有助于乳腺癌患者个体化治疗方案的制定。

关键词 乳腺癌; 动态增强磁共振成像; 影像组学; 人表皮生长因子受体2; 激素受体; 列线图

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)09-1745-10

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.09.024

人表皮生长因子受体2(human epidermal growth

factor receptor-2, Her-2)低表达乳腺癌是免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)1+或2+且免疫荧光杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)阴性的乳腺癌^[1],因能够从新型抗体药物偶联物(anti-body-drug conjugate, ADC)治疗中获益,已成为近年来逐渐被重视的乳腺癌治疗新分型^[2]。激素受体(hormone receptor, HR)表达是影响Her-2低表达乳腺癌预后评估的重要因素,HR(+)与较低的病理

2025-06-07 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82371928); 安徽医科大学
校科研基金资助项目(编号: 2021xkj134); 安徽省转化医学
研究院科研基金项目(编号: 2023zhyyx-C37)

作者简介: 侯唯姝,女,副主任医师;

余永强,男,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: ay-fyyongqiang@163.com

and the history of statin use. The area under the ROC curve in the training set was 0.897, 0.885, and 0.909 at 1, 2, and 3 years, respectively; The area under the ROC curve in the validation set was 0.885, 0.881, and 0.923 at 1, 2, and 3 years, respectively. These results demonstrated that the model had excellent discriminatory power. The calibration curves and decision curves demonstrated that the model had high clinical practicality in predicting the occurrence of MACE in CHD patients. **Conclusion** The nomogram prediction model based on LP-PLA2, LP(a) and other risk factors provides an effective tool for the prognosis assessment of CHD patients, facilitating the early identification of high-risk patients and enabling individualized intervention.

Key words lipoprotein-associated phospholipase A2; lipoprotein (a); coronary heart disease; nomogram; prognostic prediction model; risk factor

Fund programs Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. KJ2019ZD65); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2208085MH200)

Corresponding author Hu Zeping, E-mail: 141318679@qq.com