

本文引用: 耿瑞瑞, 东勇飞, 李慧君, 等. 眼底动脉硬化风险预测模型的构建和验证研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 791-798. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.09.008.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-09-0791-08

· 方法学研究 ·

眼底动脉硬化风险预测模型的构建和验证研究

耿瑞瑞¹, 东勇飞¹, 李慧君¹, 沈俊杰¹, 汤在祥¹, 刘春兴², 黄丽丽²

(1. 苏州大学苏州医学院公共卫生学院流行病与卫生统计系, 江苏省苏州市 215123;

2. 华东疗养院检验科, 江苏省无锡市 214065)

[摘要] [目的] 开发和验证一个眼底动脉硬化风险预测模型。[方法] 选择 2006—2013 年在华东疗养院体检的非眼底动脉硬化者作为开发队列, 采用 Lasso 方法筛选预测因子, Cox 回归方法建立预测模型。模型以在线计算器呈现, 内部验证采用 Bootstrap 法完成, 选取 2015—2021 年在该医院的体检者进行时段验证。采用一致性 (C) 统计量来量化区分度, 并通过校准图以及 Kaplan-Meier 方法比较预测的生存概率与观察到的生存概率的差异来评估模型的校准度。[结果] 开发和外部验证队列分别包括 33 218 例和 53 863 例体检者。Lasso 回归交叉验证结果显示, 系数不为 0 的变量有 9 个。最终的 Cox 回归模型包括年龄、体质指数、饮酒情况、舒张压、高血压、空腹血糖、糖尿病、甘油三酯和血清尿酸 9 个预测因子。在线计算器网址为: <https://rui2022.shinyapps.io/DynNomapp/>。内部验证的 C 统计量为 0.841, 外部验证的 C 统计量为 0.856。在开发和外部验证队列中, 校准度均表现良好。[结论] 建立的眼底动脉硬化风险预测模型在体检人群中有较好的预测能力。该模型只需医院常规获取的变量, 因此可以应用于体检人群的个体化管理以及高风险者管理的决策支持。

[关键词] 眼底动脉硬化; 视网膜动脉硬化; 预测模型

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Development and validation of a risk prediction model for fundus arteriosclerosis

GENG Ruirui¹, DONG Yongfei¹, LI Huijun¹, SHEN Junjie¹, TANG Zaixiang¹, LIU Chunxing², HUANG Lili²

(1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123, China; 2. Department of Laboratory, Huadong Sanatorium, Wuxi, Jiangsu 214065, China)

[ABSTRACT] **Aim** To develop and validate a risk prediction model for fundus arteriosclerosis. **Methods** Patients without fundus arteriosclerosis who underwent physical examination in Huadong Sanatorium from 2006 to 2013 were selected as the derivation cohort. Lasso method was used to screen the predictors, and Cox regression method was used to establish the prediction model. The model was presented as an online calculator. The Bootstrap method was used for internal validation, and the physical examination subjects in the hospital from 2015 to 2021 were selected for temporal validation. The concordance (C) statistic was used to quantify discrimination, and the calibration of the model was evaluated by comparing the predicted survival probability with the observed survival probability using calibration plots and the Kaplan-Meier method. **Results** The derivation cohort included 33 218 participants and external validation cohort included 53 863 participants. The final model included nine predictors: age, body mass index, alcohol consumption, diastolic blood pressure, hypertension, fasting blood glucose, diabetes, triglyceride, and serum uric acid. Online calculator site at: <https://rui2022.shinyapps.io/DynNomapp/>. The C statistic of internal validation was 0.841, and the C statistic of external validation was 0.856. Calibration performed well in both the derivation and external validation cohorts. **Conclusion** The established risk prediction model of fundus arteriosclerosis has a good predictive ability in the physical examination population. The model only needs the variables routinely obtained by the hospital, so it can be applied to the individualized management of physical examination population and the decision support of the management of high-risk people. **KEY WORDS** fundus arteriosclerosis; retinal arteriosclerosis; prediction model

[收稿日期] 2023-01-29

[修回日期] 2023-04-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81773541)

[作者简介] 耿瑞瑞, 硕士研究生, 研究方向为高维数据分析和临床研究设计与分析方向的研究工作, E-mail: rrgeng@stu.suda.edu.cn. 通信作者黄丽丽, 主管技师, 研究方向为临床检验诊断, E-mail: hll9791030@163.com。

眼底动脉硬化主要包括老年性硬化和视网膜小动脉硬化,通常被认为是全身动脉硬化损害的指标。并且眼底动脉硬化也经常作为人群中亚临床动脉硬化的筛查^[1]。越来越多的证据表明,眼底动脉硬化与中风、心力衰竭、心肌梗死、冠心病等一系列心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)有关^[2-6]。一些研究也表明视网膜微血管异常情况可能发生在心脑血管疾病发生之前,并可能成为这些疾病的预测因素^[7]。同时,眼底动脉硬化不可避免地伴随着许多合并症的增加,同样也伴随着巨额医疗费用的增加。因此,需要建立眼底动脉硬化预测模型准确地评估眼底动脉硬化患病风险,进而对高危的个体进行干预,有助于减轻疾病负担。此外,由于视网膜和大脑小动脉具有共同的解剖学和生理学特征,它们也被认为是大脑微血管疾病的标志物^[8]。视网膜也是人体中唯一可以以无创方式直接观察到的深层血管^[7]。因此,视网膜动脉血管提供了一个无创性地探索视网膜动脉硬化与其他疾病关系的机会。这意味着早期识别眼底动脉硬化高风险的患者是重要的,他们可以从简化的评估和快速的预防治疗中获益。

许多研究已经确定了与眼底动脉硬化发生相关的变量。一个有效的工具可以综合患者的临床特征预测未来发病风险,但目前还缺乏一个利用常规临床特征去客观地预测眼底动脉硬化发生风险的有效工具。因此,本研究基于华东疗养院体检队列,开发并从事外部验证一个眼底动脉硬化风险预测模型,该模型的预测因子是容易获得的常规临床变量,为预防眼底动脉硬化的个体化干预提供依据。

1 资料和方法

在这项多变量预测模型的开发和验证研究中,使用的数据来源是2006年1月31日—2021年12月31日在华东疗养院的团体参检人员的体检数据,该医院是一所集疗养与康复为一体的三级专科医院,是上海市局处级干部的保健基地。

1.1 开发和验证队列

研究所用的体检数据构成了一个回顾性队列,对于开发队列,纳入2006年1月31日—2013年12月31日期间在华东疗养院体检的人群。排除标准如下:(1)缺少眼底动脉硬化检查;(2)在2006年1月31日—2013年12月31日期间,随访次数少于2次;(3)在进入队列之前或者进入队列时有眼底动脉硬化;(4)随访时间 ≤ 3 个月;(5)年龄 < 18 岁;

(6)体质指数(body mass index, BMI)检查缺失;(7)随访时间超过2013年12月31日。对于外部验证队列,采用时段-外部验证的方法^[9-12],纳入了2015年1月31日—2021年12月31日期间在此医院体检的人群,排除标准与开发队列一致。

1.2 候选预测因子

符合以下标准的变量纳入模型:(1)现有研究表明与眼底动脉硬化相关;(2)在资源有限的条件下,该变量也较易获得。最终确定了16个候选变量,包括2个人口统计学变量(年龄、性别)、7个临床变量[吸烟状况、饮酒状况、糖尿病、高血压、BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)]和7个实验室变量[肌酐(creatinine, Cr)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)以及血清尿酸(serum uric acid, SUA)]作为候选预测指标^[13-24]。

1.3 预测结局

预测的结局指标是进入队列后是否罹患眼底动脉硬化,眼底动脉硬化的诊断标准按Keith-Wagener眼底分级法分为四个等级。符合以下4个等级之一的即可判断为眼底动脉硬化患者:I级:视网膜动脉痉挛或合并轻度硬化;II级:视网膜动脉硬化程度比I级明显,动静脉交叉处可呈现不同程度的病理变化,动脉光反射增宽,呈铜丝状和银丝状;III级:除视网膜动脉狭窄与硬化外,尚有视网膜水肿、棉绒斑、硬性渗出、出血斑等;IV级:除III级改变外,并有视盘水肿^[25]。

1.4 样本量和缺失值

本研究使用了研究期间所有可用数据,将所有符合纳入标准和排除标准个体纳入研究,以最大限度地提高统计能力和结果的可推广性。故而未进行正式的样本量估计,而是用每个自变量所需事件数(events per variable, EPV)的方法来评估样本量是否足够,其中事件表示因变量中个数较少的那一类^[26]。

假设基线的数据缺失机制是随机缺失,对收集到的临床变量和实验室变量采用多重插补的方法进行插补^[27-28]。在进行多重插补前,需对偏态分布的候选预测因子进行对数转换,本研究对空腹血糖以及甘油三酯指标进行对数转换。多重插补创建

了 5 个插补数据集^[29],选择这些数据集的中位数纳入最终模型计算^[30]。

1.5 模型构建和评价

本研究采用 Lasso (least absolute shrinkage and selection operator) 方法在多因素 Cox 回归模型中进行预测因子筛选^[31]。通过十折交叉验证的方法,选取交叉验证误差均值在最小值 1 个标准误对应的 Lambda(λ),将此 λ 对应的系数不为 0 的变量纳入最终的模型。以 2006—2013 年期间体检人群的眼底动脉硬化患病情况为因变量,将 Lasso 回归分析筛选出的候选预测因子作为自变量,使用 Cox 回归构建眼底动脉硬化风险预测模型。

模型验证包括内部验证和外部验证,其中内部验证采用 Bootstrap 方法(100 次重抽样)^[26],外部验证采用时段验证的方法。采用区分度和校准度评估模型的性能。区分度(即模型区分高风险和低风险人群的能力)用 Harrell's C 指数表示(该方法适用于研究个体有不同的随访时间),范围从 0.5(无区分能力)到 1.0(完美区分能力)^[32]。此外,还绘制了入组后 1 年、3 年和 5 年的时间依赖受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),以评估不同时间范围内的区分能力^[33]。

采用校准曲线定性评估模型的校准情况^[34]。为了更加准确地评估校准情况,将基于预测模型计

算的预后指数(prognosis index, PI)的 3 分位数分为 3 个风险组。在开发和外部验证队列中分别以第 1 和第 2 个三分位数作为截断点,比较平均预测生存概率曲线与观察到的 Kaplan-Meier 生存概率曲线在三个风险组的差异^[35]。

1.6 统计学分析

统计分析采用 SAS 9.4 版和 R4.1.2 版,以及 R 包 mice、rms、glmnet、riskRegression、timeROC、survival、survminer 和 ggplot2。连续变量的基线特征采用中位数和四分位数范围描述,分类变量的基线特征采用计数和百分比描述。生存时间是指从入组开始到结局发生,或研究数据收集结束之间的时间,以先到者为准。中位随访时间采用反向 Kaplan-Meier 方法计算。该方法计算潜在随访时间的方式与生存函数的 Kaplan-Meier 估计相同,但结局指标的含义相反,计算中位随访时间时,发生结局事件代表删失数据,而未发生结局事件则作为终点^[26]。

2 结果

2.1 研究人群基本特征

本研究共有 33 218 名参与者被纳入开发队列,53 863 名被纳入外部验证队列,筛选流程见图 1。

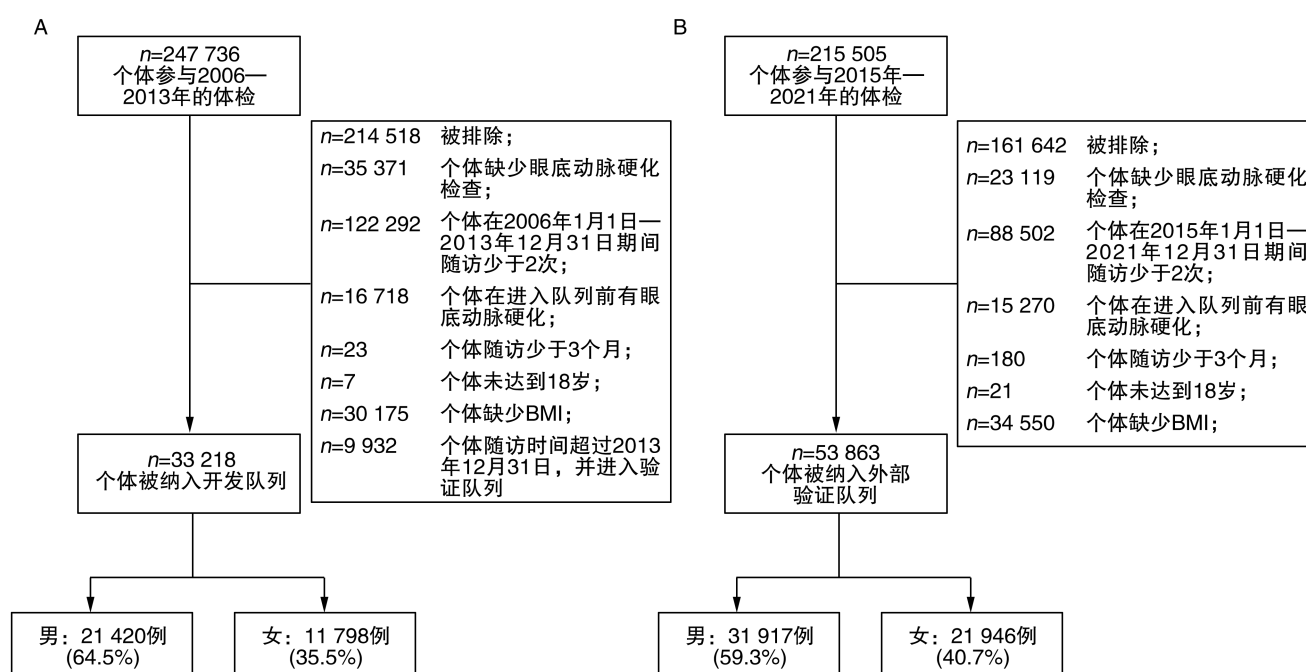


图 1. 人群筛选流程图

A 为开发队列, B 为外部验证队列。

Figure 1. Flow chart of population selection

基线特征汇总于表1。开发队列包括33 218名符合条件的参与者,随访时间为6.56(6.55,6.59)年,共有6 155名在171 609.9人年的随访中发生眼底动脉硬化(发病率为35.9/1 000人年,95% CI: 33.9~37.9)。开发队列中每个变量的事件数为385(6 155/16),表明与候选的预测因子数量相比,样本量是合理的^[36]。外部验证队列包括53 863名参与者,其中5 983名在249 403.8人年的随访中发

病(发病率24.0/1 000人年,95% CI: 22.7~25.3),随访时间为5.52(5.51,5.54)年。我们观察到两个队列中吸烟和饮酒情况的缺失比例都很高,且开发队列缺失率高达20%,明显高于外部验证队列。与外部验证队列相比,开发队列中男性更多(64.5%比59.3%),且拥有更多的吸烟者(38.0%比31.0%),年龄的中位数也较高(49.0岁比43.0岁)。

表1. 开发和外部验证队列的基线特征

Table 1. Baseline characteristics of the derivation and external validation cohorts

基线特征	开发队列(<i>n</i> =33 218)			外部验证队列(<i>n</i> =53 863)		
	多重插补前	缺失值/ [例(%)]	多重插补后	多重插补前	缺失值/ [例(%)]	多重插补后
年龄/岁	49.0(40.0,56.0)	0(0)	49.0(40.0,56.0)	43.0(35.0,51.0)	0(0)	43.0(35.0,51.0)
性别/[例(%)]		0(0)			0(0)	
男	21 420(64.5)		21 420(64.5)	31 917(59.3)		31 917(59.3)
女	11 798(35.5)		11 798(35.5)	21 946(40.7)		21 946(40.7)
吸烟情况/[例(%)]		7 731(23.3)			3 321(6.2)	
现在吸烟	12 464(48.9)		12 608(38.0)	16 634(30.9)		16 715(31.0)
戒烟或者不吸烟	13 023(51.1)		20 610(62.0)	33 908(62.9)		37 148(69.0)
饮酒情况/[例(%)]		7 720(23.2)			3 363(6.2)	
现在饮酒	16 380(64.2)		16 814(50.6)	25 304(47.0)		25 553(47.4)
戒酒或不饮酒	9 118(35.8)		16 404(49.4)	25 196(46.8)		28 310(52.6)
高血压/[例(%)]		0(0)			0(0)	
有	26 707(80.4)		26 707(80.4)	44 592(82.8)		44 592(82.8)
无	6 511(19.6)		6 511(19.6)	9 271(17.2)		9 271(17.2)
糖尿病/[例(%)]		0(0)			0(0)	
有	31 608(95.2)		31 608(95.2)	51 335(95.3)		51 335(95.3)
无	1 610(4.8)		1 610(4.8)	2 528(4.7)		2 528(4.7)
BMI/(kg/m ²)	23.72(21.63,25.82)	0(0)	23.72(21.63,25.82)	23.76(21.60,25.93)	0(0)	23.76(21.60,25.93)
SBP/mmHg	120.0(110.0,122.0)	217(0.7)	120.0(110.0,124.0)	119.00(109.0,129.0)	288(0.5)	119.0(109.0,129.0)
DBP/mmHg	75.0(70.0,80.0)	247(0.7)	75.0(70.0,80.0)	71.00(65.0,80.0)	289(0.5)	72.0(65.0,80.0)
空腹血液浓度						
FBG/(mmol/L)	5.28(5.00,5.61)	127(0.4)	5.45(0.93)	5.29(4.99,5.65)	243(0.5)	5.45(0.95)
TG/(mmol/L)	1.27(0.86,1.93)	124(0.4)	1.62(1.36)	1.19(0.81,1.83)	244(0.5)	1.53(1.29)
TC/(mmol/L)	4.65(4.13,5.24)	124(0.4)	4.65(4.13,5.24)	4.93(4.38,5.55)	244(0.5)	4.93(4.38,5.55)
HDLc/(mmol/L)	1.28(1.09,1.53)	128(0.4)	1.28(1.09,1.53)	1.30(1.09,1.58)	382(0.7)	1.30(1.09,1.58)
LDLc/(mmol/L)	2.80(2.33,3.30)	128(0.4)	2.80(2.33,3.30)	2.93(2.45,3.45)	382(0.7)	2.93(2.45,3.45)
Cr/(μmol/L)	71.80(60.00,81.10)	132(0.4)	71.80(60.00,81.00)	71.20(59.50,81.60)	211(0.4)	71.15(59.50,81.60)
SUA/(μmol/L)	337.00 (277.50,395.60)	127(0.4)	336.90 (277.40,395.50)	333.20 (271.00,398.30)	211(0.4)	333.10 (271.00,398.20)
中位随访时间/年	6.56(6.55,6.59)			5.52(5.51,5.54)		
眼底动脉硬化发病数/例	6 155			5 983		
随访人年	171 609.9			249 403.8		
发病率/(1/1 000人年)	35.9(33.9,37.9)			24.0(22.7,25.3)		

注:空白处表示不适用。

2.2 模型建立

经过 Lasso 方法筛选,最终模型包括 9 个预测因子:年龄、体质指数、饮酒情况、舒张压、高血压、空腹血糖、糖尿病、甘油三酯和血清尿酸。将 9 个预测因子纳入 Cox 比例风险模型。PI 表达式为:

$$\text{PI} = \text{饮酒情况} + \text{高血压} + \text{糖尿病} + 0.105\,255\,335\,4 \times \text{年龄} + 0.086\,039\,089\,7 \times \text{体质指数} + 0.025\,353\,376\,3 \times \text{舒张压} + 0.189\,486\,621\,9 \times \log_2(\text{空腹血糖}) + 0.000\,641\,791\,7 \times \text{血清尿酸} + 0.162\,111\,230\,0 \times \log_2(\text{甘油三酯})。$$

其中,饮酒情况:现在饮酒=0,戒酒或不饮酒=-0.194 215 020 3;高血压:无=0,有=0.444 959 716 0;糖尿病:无=0,有=0.171 338 125 4;“log₂”代表以 2 为

底的对数。年龄单位为“岁”,体质指数单位为“kg/m²”,舒张压单位为“mmHg”,空腹血糖单位为“mmol/L”,尿酸单位为“μmol/L”,甘油三酯单位为“mmol/L”。

开发数据集中所有个体的 PI 通过减去开发队列的 PI 平均值(9.771 632),将 PI 集中在“平均风险”上,验证数据集中所有个体的 PI 同样减去相同的均值^[37]。中心化后的 PI(也即模型的线性预测值)的分布见图 2,开发队列的基线生存率见表 2。基于 PI 和基线生存率($S_0(t)$)可以用来计算某个个体 1 年(最多 6 年)的发病概率 $[1-S_0(t)^{\exp(\text{PI}-9.771\,632)}]$ 。也可以通过在线计算器来完成(网址:https://rui2022.shinyapps.io/DynNomapp/)。

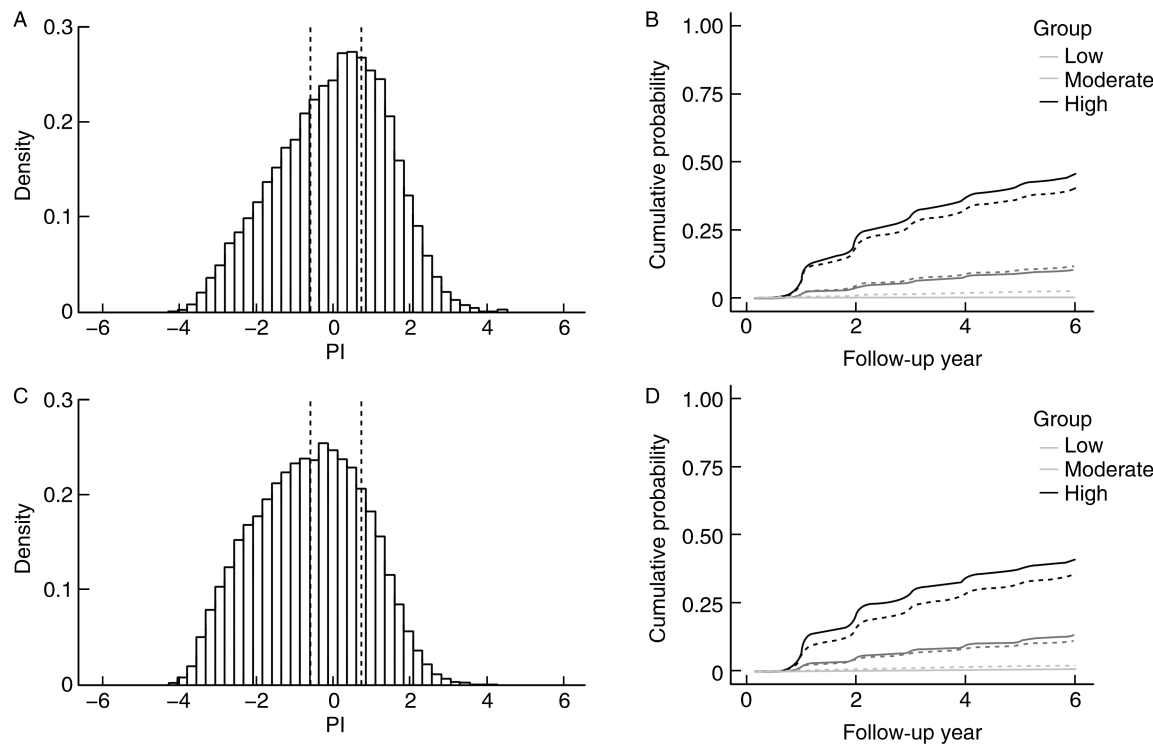


图 2. PI 分布(A 为开发队列,C 为外部验证队列)及每个风险组预测到的与观察到的生存概率(B 为开发队列,D 为外部验证队列)

在开发队列中,PI 以平均值为中心(即进行了 PI 的中心化),A、C 图中虚线代表基于开发队列的 PI 的 3 分位数的截断值;B、D 图中实线为观察到的 Kaplan-Meier 曲线,虚线为平均预测的生存曲线。

Figure 2. Distribution of PI (A: derivation cohort, C: external validation cohort) and predicted versus observed survival probability per risk group (B: derivation cohort, D: external validation cohort)

表 2. 预测模型的基线生存率

Table 2. Baseline survival probabilities of the prediction model

随访时间/年	基线生存率	随访时间/年	基线生存率
1	0.987 507 7	4	0.925 357 1
2	0.962 119 8	5	0.912 487 4
3	0.942 195 7	6	0.899 986 5

2.3 模型评价

在内部验证中,模型的总体 C 统计量为 0.841 (95% CI: 0.837 ~ 0.845), Bootstrap 后 C 统计量为 0.841, 1 年、3 年、5 年的 ROC 曲线下面积以及每年的 C 统计量也均在 0.83 以上(图 3A)。在校准度方面,根据校准图(图 3B)可知,在 1 年、3 年、5 年均有良好的校准度。根据开发队列定义三个风险组观察到的 Kaplan-Meier 生存曲线均接近于平均预测生存曲线(图 2B)也再次验证了模型良好的校准能力。此外,三个风险组的 Kaplan-Meier 生存曲线都是分开的,这进一步证实了模型的高分辨能力。

三个风险组的 PI 阈值分别为 <-0.589 、 $-0.589 \sim 0.734$ 和 ≥ 0.734 。

在外部验证队列中,模型的 C 统计量仍然很高,为 0.856 (95% CI: 0.851 ~ 0.859)。ROC 曲线(图 3C)在 1、3、5 年都有较大的曲线下面积(0.88),表现出持续的高鉴别力。校准图(图 3D)也表明,在入组后 1 年、3 年和 5 年,预测和观察的生存概率之间有很好的 consistency。此外,基于 PI 定义的 3 个风险组预测的生存曲线与观察到的生存曲线之间有很好的 consistency(图 3D)。

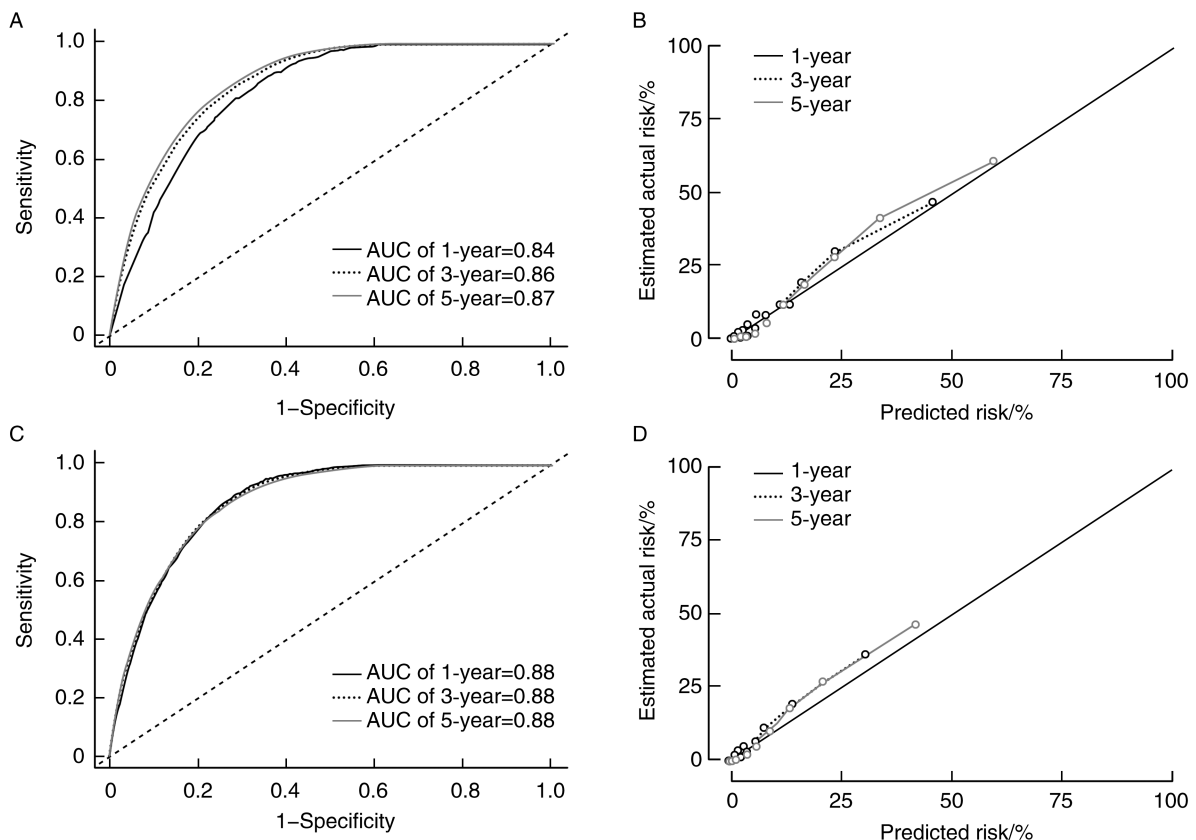


图 3. 入组后 1、3 和 5 年的时间依赖性 ROC 曲线(A 为开发队列, C 为外部验证队列)和校准曲线(B 为开发队列, D 为外部验证队列)

Figure 3. Time-dependent ROC curves (A: derivation cohort, C: external validation cohort) and calibration curves (B: derivation cohort, D: external validation cohort) at 1, 3, and 5 years after enrollment

3 讨论

本研究是在中国一个大的人群体检队列的基础上,建立的一个眼底动脉硬化风险的预测模型。并在一个独立的时间段对该模型进行了时段外部验证,显示出良好的区分度和校准度。该模型包括 9 个预测因子:年龄、体质指数、饮酒情况、舒张压、

高血压、空腹血糖、糖尿病、甘油三酯和血清尿酸。

本研究有几个优点。首先,这个模型是基于大样本的开发队列,在一个独立的数据集中验证了模型的性能,并通过使用 Lasso 来选择预测因子,最大限度地减少了模型的过拟合^[38]。其次,该模型的预测因子易于测量,均是常规体检数据。此外,我们的模型性能得到了外部验证,这确保了其潜在的普

适性。

同样,本研究也有局限性。首先,作为回顾性数据收集的一个固有缺点,模型中一些预测因子的数据对许多个体来说是缺失的。为了避免选择偏倚和提高模型的适用性,使用了多重插补方法来填补缺失的数据,以包括尽可能多的符合条件的患者。第二,尽管有各种方法来控制数据质量,但在资源有限的情况下,要想获得无偏见的、合理的、完整的发病率确定数据,仍然是一个挑战。在我们的模型开发队列中,因各种因素可能导致个体失去随访,潜在的不完整的发病率可能会阻碍模型在未来的人群身上良好表现。我们通过生存分析方法保留这些失访个体,并在失去随访后按照删失处理,来减轻选择偏差的可能性^[39]。第三,模型的预测准确性取决于预测因子的准确信息。尽管模型中的大多数预测因子都可以客观地测量,但吸烟、饮酒情况以及高血压、糖尿病病史的获得途径是由病人报告的,这可能会受到自我报告偏差的影响。并且由于是回顾性研究,除了存在回忆偏倚之外,关于吸烟和饮酒的分类方式,可能并不精确,每日吸烟量、是否被动吸烟以及戒烟时长等在之后的研究中还需明确。第四,最终的模型中共有 9 个预测因子,并对其中的 2 个进行了数据转换,相对来说较为复杂。然而,为了减少模型在临床应用中的复杂性所带来的困难,我们开发了一个用户友好的在线计算器,只需要输入几个参数,所有的计算都在系统中内置。最后,该模型的普适性需要进一步验证,因为目前的研究是基于同一个中心的不同时间段的外部验证,缺少不同中心的外部验证。未来可以收集其他中心的资料,进一步评估模型的泛化能力,提高该模型的临床应用价值。另外,在本研究中,我们提供了模型的所有参数和方程,这也有助于在不同环境下外部队列验证该模型,进一步重新校准或修改目前的模型。

该预测模型也有几个实际应用。医务工作者可以在一个免费提供的在线工具中使用该模型来计算个体眼底动脉硬化的发病风险估计。可以及时、直接地识别高风险的个体,并确定预防或者治疗的强度。此外,该预测模型也是迈向更加个体化医学的一小步^[30],因为它良好的区分度可以识别出高危个体,可对风险分层后的人群进行早期管理,这对公共卫生保健具有重要的临床意义。例如,可考虑对低风险进行选择管理,对高危者进行有针对性地预防治疗,以确保医疗资源的有效利用。

总之,我们开发并从外部验证了一个由 9 个临

床和生物化学指标组成的模型,用于准确预测体检人群的眼底动脉硬化发病风险。该预测模型可能会促进有针对性的眼底动脉硬化疾病管理,有助于改善患者后续心血管疾病的管理和生活质量。

[参考文献]

- [1] MATSUOKA S, KANEKO H, OKADA A, et al. Association of retinal atherosclerosis assessed using Keith-Wagener-Barker system with incident heart failure and other atherosclerotic cardiovascular disease: analysis of 319 501 individuals from the general population [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 348: 68-74.
- [2] TEDESCHI-REINER E, STROZZI M, SKORIC B, et al. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(8): 1107-1109.
- [3] SAIRENCHI T, ISO H, YAMAGISHI K, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study [J]. *Circulation*, 2011, 124(23): 2502-2511.
- [4] ALLON R, ARONOV M, BELKIN M, et al. Retinal microvascular signs as screening and prognostic factors for cardiac disease: a systematic review of current evidence [J]. *Am J Med*, 2021, 134(1): 36-47.
- [5] KAWASAKI R, XIE J, CHEUNG N, et al. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis (Mesa) [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3245-3251.
- [6] WONG T Y, KLEIN R, KLEIN B E, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality [J]. *Surv Ophthalmol*, 2001, 46(1): 59-80.
- [7] LI J A, HU Q D, IMRAN A, et al. Vessel recognition of retinal fundus images based on fully convolutional network [C] // 2018 IEEE 42nd Annual Computer Software and Applications Conference (COMPSAC), 02. Tokyo, Japan: IEEE, 2018: 413-418.
- [8] WONG T Y, KLEIN R, COUPER D J, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9288): 1134-1140.
- [9] MOONS K G M, KENGNE A P, GROBBEE D E, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment [J]. *Heart*, 2012, 98(9): 691-698.
- [10] ALTMAN D G, VERGOUWE Y, ROYSTON P, et al. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model [J]. *BMJ*, 2009, 338: b605.
- [11] 王俊峰, 章仲恒, 周支瑞, 等. 临床预测模型: 模型的验证 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(2): 141-144.
WANG J F, ZHANG Z H, ZHOU Z R, et al. Clinical prediction models: model validation [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11(2): 141-144.
- [12] LIN M M, WEN X M, HUANG Z W, et al. A nomogram for predicting residual low back pain after percutaneous kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(4): 749-762.
- [13] KLEIN R, SHARRETT A R, KLEIN B E, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The atherosclerosis

- risk in communities study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6): 1644-1650.
- [14] LIE W G, CAMPBELL S, KLEIN R, et al. Ten-year longitudinal changes in retinal microvascular lesions: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(8): 1612-1618.
- [15] MODJTAHEDI B S, BOSE N, PAPAKOSTAS T D, et al. Lipids and diabetic retinopathy [J]. *Semin Ophthalmol*, 2016, 31 (1/2): 10-18.
- [16] ARICHIKA S, UJI A, MURAKAMI T, et al. Correlation of retinal arterial wall thickness with atherosclerosis predictors in type 2 diabetes without clinical retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(1): 69-74.
- [17] WU C, DONG F T, LOU H P, et al. Prevalence and risk factors of retinal arterial atherosclerosis in urban subjects participating in routine physical examinations [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, 91(26): 1821-1824.
- [18] LIEW G, SHARRETT A R, WANG J J, et al. Relative importance of systemic determinants of retinal arteriolar and venular caliber: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(10): 1404-1410.
- [19] TEDESCHI-REINER E, IVEKOVIC R, NOVAK-LAUS K, et al. Endogenous steroid sex hormones and atherosclerosis of retinal arteries in men[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(5): CR211-CR216.
- [20] PEÑA A S, LIEW G, ANDERSON J, et al. Early atherosclerosis is associated with retinal microvascular changes in adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(8): 1467-1470.
- [21] LIU Q Q, LIU C X, GAO Y H, et al. Gender-specific association between serum uric acid and incident fundus arteriosclerosis in Chinese population: a retrospective cross-sectional study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8595.
- [22] WONG T Y, KLEIN R, KLEIN B E K, et al. Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(11): 4644-4650.
- [23] 何晓, 李素梅, 刘立波, 等. 青中年未绝经女性动脉粥样硬化相关危险因素探讨[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 49-53.
- HE X, LI S M, LIU L B, et al. Risk factors of atherosclerosis in young and middle-aged premenopausal women[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 49-53.
- [24] GENG R, FENG Q, JI M, et al. Sex-specific association of serum uric acid trajectories with risk of incident retinal arteriosclerosis in Chinese population: a population-based longitudinal study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1116486.
- [25] KEITH N M, WAGENER H P, BARKER N W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis[J]. *Am J Med Sci*, 1974, 268(6): 336-345.
- [26] MOONS K G, ALTMAN D G, REITSMA J B, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1): W1-73.
- [27] WHITE I R, ROYSTON P. Imputing missing covariate values for the Cox model[J]. *Stat Med*, 2009, 28(15): 1982-1998.
- [28] LU K F, JIANG L Q, TSIATIS A A. Multiple imputation approaches for the analysis of dichotomized responses in longitudinal studies with missing data[J]. *Biometrics*, 2010, 66(4): 1202-1208.
- [29] JANSSEN K J M, VERGOUWE Y, DONDEERS A R T, et al. Dealing with missing predictor values when applying clinical prediction models[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(5): 994-1001.
- [30] GALOVIC M, DÖHLER N, ERDÉLYI-CANAVESE B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2): 143-152.
- [31] GOEMAN J J. L1 penalized estimation in the cox proportional hazards model[J]. *Biom J*, 2010, 52(1): 70-84.
- [32] UNO H, CAI T X, PENCINA M J, et al. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data[J]. *Stat Med*, 2011, 30(10): 1105-1117.
- [33] ISHØI L, THORBORG K, KALLEMOSE T, et al. Stratified care in hip arthroscopy: can we predict successful and unsuccessful outcomes? Development and external temporal validation of multivariable prediction models [J]. *Br J Sports Med*, 2023, DOI: 10.1136/bjsports-2022-105534.
- [34] STEYERBERG E W, VICKERS A J, COOK N R, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures[J]. *Epidemiology*, 2010, 21(1): 128-138.
- [35] WANG J F, YUAN T W, DING H B, et al. Development and external validation of a prognostic model for survival of people living with HIV/AIDS initiating antiretroviral therapy [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 16: 100269.
- [36] RILEY R D, ENSOR J, SNELL K I E, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model [J]. *BMJ*, 2020, 368: m441.
- [37] ROYSTON P, ALTMAN D G. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2013, 13: 33.
- [38] PAVLOU M, AMBLER G, SEAMAN S R, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events [J]. *BMJ*, 2015, 351: h3868.
- [39] SCHOBER P, VETTER T R. Survival analysis and interpretation of time-to-event data: the tortoise and the hare [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(3): 792-798.

(此文编辑 许雪梅)