

本文引用: 唐远雪, 焦欢, 李奎, 等. 冠状动脉 CT 显示粥样硬化斑块列线图预测模型的构建及斑块稳定性的影响因素[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1043-1050. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.005.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1043-08

· 临床研究 ·

冠状动脉 CT 显示粥样硬化斑块列线图预测模型的构建及斑块稳定性的影响因素

唐远雪¹, 焦欢², 李奎³, 吴蕾⁴, 丁红⁵

(1. 安康市中心医院影像中心, 2. 安康市疾病预防控制中心结核病防治科, 3. 安康市中心医院感染性疾病科, 陕西省安康市 725000; 4. 十堰市竹山县人民医院内分泌科, 湖北省竹山县 442200; 5. 随州市中医医院心血管内科, 湖北省随州市 441300)

[摘要] **[目的]** 探讨胸部计算机断层成像(CT)显示冠状动脉粥样硬化斑块(CAP)列线图模型的构建及斑块稳定性的相关影响因素。**[方法]** 将2020年1月—2021年10月接受CT扫描的心血管疾病高危人群的资料进行回顾性横断面研究,收集患者的基本情况(包括性别、年龄等)、既往史、合并疾病、血压、血生物化学指标等方面的信息。根据CT显示冠状动脉情况分为有CAP和无CAP两组。LASSO回归交叉验证法对数据降维,构建列线图模型并验证,决策曲线评估模型的应用价值,最优尺度回归分析评估CAP-CT值的影响因素。**[结果]** 纳入分析的CAP患者240例,非CAP患者52例;调节参数($\lambda+1se$)后,年龄、尿酸、估算的肾小球滤过率(eGFR)为非零特征的变量,有统计学意义的年龄及eGFR构建列线图模型,ROC曲线下面积为0.759(95%CI:0.691~0.828)、灵敏度为73.8%、特异度为71.2%;Hosmer-Lemeshow检验显示模型拟合度较好($\chi^2=11.846, P=0.158$),预测准确性为82.2%;Bootstrap重抽样内部验证平均绝对误差为0.029,校正曲线与理想曲线基本拟合,决策曲线显示列线图模型在风险阈值为0.10~0.40时有良好的净获益;合并糖尿病和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)是影响CAP-CT值的独立风险因素(均 $P<0.05$),重要性分别为0.121、0.564。**[结论]** 重视肾脏功能的保护及血糖达标将有利于降低CAP的形成及增加CAP稳定性,尤其在择药时,应该更多关注肾功能。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化斑块; 计算机断层成像; 糖尿病; 年龄; 估算的肾小球滤过率; β_2 微球蛋白

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Construction of nomogram prediction model of atherosclerotic plaque shown on coronary CT and the influencing factors of plaque stability

TANG Yuanxue¹, JIAO Huan², LI Kui³, WU Lei⁴, DING Hong⁵

(1. The Medical Imaging Centre, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 2. Department of Tuberculosis Prevention and Control, Ankang Center for Disease Control and Prevention, Ankang, Shaanxi 725000, China; 3. Department of Infectious Diseases, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 4. Department of Endocrinology, Zhushan People's Hospital, Zhushan, Hubei 442200, China; 5. Department of Cardiovascular, Suizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suizhou, Hubei 441300, China)

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the construction of the nomogram model of coronary atherosclerotic plaque (CAP) shown on chest computed tomography (CT) and the influencing factors of plaque stability. **Methods** The data of patients at high risk of cardiovascular disease that received CT examination from January 2020 to October 2021 were collected for a retrospective cross-sectional study. Basic information (including gender and age), medical history, complications, blood pressure, blood biochemical indicators, etc. of the patients were collected. According to their coronary artery conditions shown by CT imaging, the patients were divided into CAP group and CAP-free group. The data were then reduced

[收稿日期] 2023-06-23

[修回日期] 2023-08-16

[基金项目] 陕西省重点研发计划项目(2020SF-247)

[作者简介] 唐远雪, 主管技师, 主要研究方向为心血管疾病的CT成像, E-mail: 2903691703@qq.com。通信作者丁红, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病介入治疗, E-mail: dinghongyisheng@163.com, 原工作单位为安康市中心医院。

by using LASSO regression cross-validation. The nomogram model was built and validated, and its application value was evaluated by the decision curve. In the end, the influencing factors of CAP-CT value were evaluated by optimal scaling regression. **Results** There were 240 patients with CAP and 52 patients without CAP included in the research. After adjusting the parameter ($\lambda+1se$), age, uric acid, estimated glomerular filtration rate (eGFR) were non-zero variables.

The statistically significant age and eGFR were used to build the nomogram model. Area under ROC curve was 0.759 (95% CI: 0.691 ~ 0.828), sensitivity was 73.8%, specificity was 71.2%. Hosmer-Lemeshow test indicated good model fit ($\chi^2=11.846, P=0.158$). The prediction accuracy was 82.2%. Mean absolute error of Bootstrap resampling internal verification was 0.029. The calibration curve basically fits the ideal curve. According to the decision curve, the nomogram model shows good net benefits within the risk threshold of 0.10 ~ 0.40. Combined diabetes mellitus and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) were independent risk factors for CAP-CT values (both $P<0.05$), with the importance of 0.121 and 0.564, respectively. **Conclusion** Emphasis on the protection of renal function and glycemic compliance will help to reduce the formation of CAP and increase CAP stability. In particular, more attention should be paid to renal function when selecting medications.

[**KEY WORDS**] coronary atherosclerotic plaque; computed tomography; diabetes mellitus; age; estimated glomerular filtration rate; β_2 -microglobulin

世界卫生组织报告全球最大杀手是缺血性心脏病,占世界总死亡人数的16%^[1],其常见的病因是冠状动脉粥样硬化性心脏病,聚焦冠状动脉粥样硬化斑块(coronary atherosclerotic plaque, CAP)相关研究是心血管领域的热点。近年来,心血管成像技术的飞速发展为研究CAP的形成提供了新的评估工具,如计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)^[2]和磁共振成像^[3]可以评估CAP的形态学特征,而正电子发射断层扫描^[4-5]可以检测CAP内的代谢活动,这些无创方法不仅省时,而且避免了导管相关的冠状动脉痉挛、急性血管闭塞等风险。前期研究内容重点关注于CAP成分和高危CAP的识别^[6],而对CAP的影响因素研究不足。因此,本研究以计算机断层成像(computed tomography, CT)人工智能分析为基础,旨在通过分析CAP的有无以及CAP的CT值来探究影响斑块形成及其稳定性的因素,以期对冠状动脉粥样硬化患者的治疗及干预措施提供更有力的证据。

1 资料和方法

1.1 病例选择及一般资料

本研究回顾性分析了安康市中心医院和竹山县人民医院心血管疾病高危人群患者292例,数据访问时间在2020年1月—2021年10月。本研究已通过医院伦理委员会的批准(ECACH-2019005),经患者本人或其家属知情同意并签署同意书后实施。纳入标准:(1)心血管疾病高危人群,包括高血压、高血脂和高血糖人群、超重/肥胖者、有心血管疾病家族史者以及经常有胸痛、胸闷等状况人群;(2)进

行了胸部CT平扫检查且数据可获得的患者;(3)年龄20~80岁。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期者;(2)经皮冠状动脉介入治疗者;(3)接受血液透析治疗者;(4)临床资料、图像分析数据缺失或错误。

1.2 分组及观察内容

按照胸部CT人工智能软件处理后,划分为有CAP组和无CAP组。收集患者的CAP-CT值、基本情况(包括性别、年龄、体质指数)、既往史(吸烟、饮酒、合并糖尿病)、血压(收缩压、舒张压及平均动脉压)、血液生物化学指标[血脂5项、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)等肾功能5项、血糖使用西门子ADVIA 2400全自动生化分析仪采用常规比色法检测,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)使用东曹株式会社的全自动糖化血红蛋白分析仪采用离子交换高效液相色谱法检测],共21种变量数据。

1.3 相关定义

CAP定义为存在于冠状动脉管腔内,且与附近心包组织、心外膜脂肪和血管腔本身不同,大于 1 mm^2 的组织结构^[2]。根据1997年世界卫生组织建议,吸烟定义为每日吸卷烟 ≥ 1 支且连续或累计 ≥ 6 个月^[7]。饮酒定义为一天饮用酒的乙醇量男性 $>25\text{ g}$,女性 $>15\text{ g}$ ^[8]。糖尿病定义为既往有明确的糖尿病诊断并口服降糖药或者是应用胰岛素控制血糖,或者随机血糖 $\geq 11.1\text{ mmol/L}$ 或空腹血糖 $\geq 7.0\text{ mmol/L}$ ^[9]。

1.4 变量检测

胸部CT平扫采用美国GE T660型全身X射线计算机断层扫描系统,管电压120 kV,层厚0.625 mm,重建层厚0.6~1.5 mm,扫描时间肺动脉

期 8~11 s、主动脉期 20~30 s、静脉期 60 s,扫描范围肺尖至肋膈角,影像数据由 PACS 存储,将数据导入德国 Siemens 公司 AI-Rad Companion 自动处理软件工具中,自动计算提取 CAP-CT 值,分析结果显示“0”视为无 CAP。胸部 CT 平扫由一名影像技师报告后,另一名影像技师复核,再次由心血管内科临床医师调取数据后判断,结果仍不一致者由专家组重新阅片,讨论后达成共识。基本情况、既往史及血压以入院时医护人员采集记录为准,入院后次晨空腹采血检测血液生物化学指标。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件、R 软件 4.1.3 (<https://www.r-project.org/>) 进行统计学处理。计数资料以例数(率)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,缺失值采用系列均值替代。LASSO 回归使用 glmnet 安装包,交叉验证(3 倍)采用 cv.glmnet 估计 λ 值。经 LASSO 降维后为非零特征的变量进行 Logistic 回归分析,对模型的拟合度进行 Hosmer-Lemeshow 检验,rms 安装包构建列线图模型及校正曲线,以无 CAP 组为参照,应用 ROC 曲线评估模型的效能,rmda 安装包绘制决策曲线。CAP-CT 值的影响因素采用最优尺度回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

1.6 LASSO 回归和列线图模型具体步骤

LASSO 回归通过剔除冗余特征而对模型进行优化,尤其对影像学特征进行筛选和降维,在此基础上构建列线图模型及决策曲线,从而获得个体化预测模型和评估模型的实用价值。LASSO 回归:(1)载入相应的数据包;(2)指定当前工作路径;(3)读取文件并指定标题;(4)对数据进行矩阵转换;(5)拟合 LASSO 模型;(6)查看回归系数;(7) LASSO 交叉验证;(8)查看最小 λ 值;(9)查看最小 $\lambda+1se$ 值;(10)传入调节参数;(11)查看图形。列线图模型在前述数据的基础上:(1)构建模型;(2)查看模型概要;(3)建立列线图;(4)构建校正曲线;(5)查看图形。

2 结果

2.1 患者的一般情况

在 292 例患者中,男性 119 例(占 40.75%),女性 173 例(占 59.25%),年龄范围 25~80 岁,平均年龄 58(52,64)岁,体质指数为 24.22(22.03,26.64) kg/m^2 。有 CAP 组 240 例(占 82.19%),平均 CT 值为 15.51(14.69,19.16) HU(表 1)。

表 1. 292 例患者的临床特征

Table 1. Clinical characteristics of 292 patients

项目	CAP 组($n=240$)		无 CAP 组($n=52$)	
	缺失例数	实际观察值	缺失例数	实际观察值
CT 值/HU	0	15.51 (14.69,19.16)	0	0
男/[例(%)]	0	99(41.25)	0	20(38.46)
吸烟史/[例(%)]	0	39(16.25)	0	12(23.08)
饮酒史/[例(%)]	0	45(18.92)	0	11(22.58)
合并糖尿病/[例(%)]	0	217(90.42)	0	46(88.46)
年龄/岁	4	59.00 (53.00,66.00)	2	53.50 (47.00,59.00)
体质指数/ (kg/m^2)	7	24.14 (21.96,26.67)	5	24.78 (22.22,26.43)
血压/ mmHg				
收缩压	8	134.50 (120.00,150.00)	3	132.00 (120.00,142.00)
舒张压	8	81.50 (75.00,91.75)	3	84.00 (79.00,92.50)
平均动脉压	8	98.67 (92.00,110.33)	3	99.67 (94.34,106.84)
总胆固醇/ (mmol/L)	9	4.97 (4.18,5.72)	2	4.75 (4.19,5.46)
甘油三酯/ (mmol/L)	9	1.93 (1.24,3.01)	2	2.31 (1.47,3.40)
HDLc/ (mmol/L)	9	1.15 (0.95,1.33)	2	1.14 (0.99,1.24)
LDLc/ (mmol/L)	9	2.83 (2.17,3.43)	2	2.85 (2.34,3.26)
sdLDL/ (mmol/L)	18	0.76 (0.56,0.98)	7	0.78 (0.49,0.98)
尿素/ (mmol/L)	6	5.39 (4.48,6.75)	2	5.68 (4.27,6.56)
肌酐/ $(\mu\text{mol}/\text{L})$	6	62.00 (50.00,76.00)	2	54.00 (42.00,63.25)
尿酸/ $(\mu\text{mol}/\text{L})$	5	301.00 (243.00,365.00)	2	242.50 (206.00,325.50)
eGFR/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	14	110.87 (88.15,129.73)	4	139.99 (122.70,161.92)
$\beta 2\text{-MG}/(\text{mg}/\text{L})$	42	2.24 (1.79,2.89)	8	1.76 (1.54,1.96)
血糖/ (mmol/L)	10	11.95 (8.00,18.25)	3	12.50 (8.60,15.45)
HbA1c/%	40	7.75 (6.20,9.80)	6	8.50 (6.88,9.80)

注:HDLc 为高密度脂蛋白胆固醇,LDLc 为低密度脂蛋白胆固醇,sdLDL 为小而密低密度脂蛋白,eGFR 为估算的肾小球滤过率。

2.2 CAP 影响因素的 LASSO 降维

LASSO 回归 3 倍交叉验证,最小 λ 值为 0.041, $\lambda+1se$ 值为 0.103,交叉验证均方误差为 0.142,将

0.103 作为调节参数传入模型, 获得年龄、尿酸、估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration

rate, eGFR) 为系数非零的变量 (图 1)。

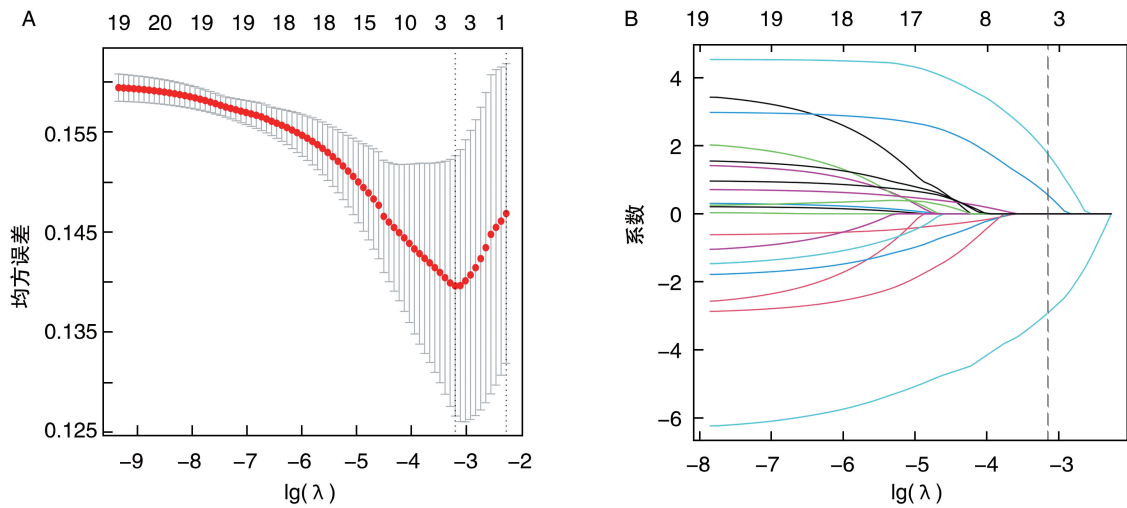


图 1. 临床特征的筛选

A 为 LASSO 模型中调节参数 λ 的选择, B 为 21 个临床特征在模型中的系数。垂直虚线表明经过 3 倍交叉验证后选择的 $\lg(\lambda)$ 值, 选择得到 3 个系数非零的特征。

Figure 1. Screening of clinical features

2.3 CAP 影响因素的 Logistic 回归分析

将以上 3 个降维后保留的变量赋值 (因变量: 无 CAP=0, 有 CAP=1, 自变量为定量变量), 纳入 Logistic 回归分析。结果显示, 模型拟合度较好 ($\chi^2 = 11.846, P = 0.158$), 年龄 (OR = 1.037, 95% CI: 1.002 ~ 1.073, $P = 0.040$) 和 eGFR (OR = 0.976, 95% CI: 0.965 ~ 0.987, $P < 0.0001$) 为 CAP 的独立危险因素, 尿酸因影响作用有限而未进入模型; 在调整 eGFR 的混杂作用后, 年龄每上升 1 岁风险增加 1.037 倍; 调整年龄的混杂作用后, eGFR 每下降一个单位风险增加 1.024 倍 (表 2)。

表 2. CAP 患者的 Logistic 回归分析结果

Table 2. Logistic regression analysis results of CAP patients

因素	β	S_x	Wald χ^2	P	OR	95% CI
常数项	2.559	1.368	3.501	0.061	12.922	
年龄	0.036	0.018	4.225	0.040	1.037	1.002 ~ 1.073
eGFR	-0.024	0.006	18.158	<0.0001	0.976	0.965 ~ 0.987

注: 空白表示不适用。

2.4 列线图模型的建立与验证

将多因素 Logistic 回归分析后差异有统计学意义的 2 个变量构建列线图, 每个变量在不同取值下垂直向上分别对应单项分数, 单项分数相加合计为总得分。当总得分约为 62 分、90 分时垂直向下对应

发生 CAP 的风险概率分别为 80%、95% (图 2)。列线图模型的 ROC 曲线下面积为 0.759 (95% CI: 0.691 ~ 0.828), 灵敏度为 73.8%, 特异度为 71.2% (图 3A)。

采用 Bootstrap 重抽样 1 000 次进行内部验证, 平均绝对误差为 0.029, 一致性较好 (C-index = 0.759), Hosmer-Lemeshow 检验 ($\chi^2 = 11.846, P = 0.158$) 及校正曲线显示模型拟合度较好, 预测准确性为 82.2% (图 3B)。

2.5 列线图决策曲线分析

图 4 中, 以高风险阈值为横坐标, 净获益为纵坐标。黑色直线表示患者经列线图评估后, 全不预测为 CAP, 净获益率为 0; 灰色斜线表示经模型评估后, 全预测为 CAP 患者。红色曲线表示列线图模型的决策曲线, 其在风险阈值为 0.10 ~ 0.40 时, 模型具有较好的实用价值。

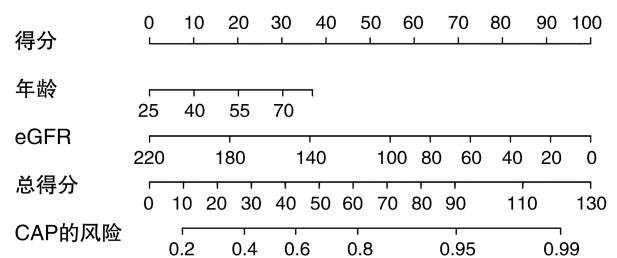


图 2. CAP 患者的列线图模型

Figure 2. Nomogram of CAP patients

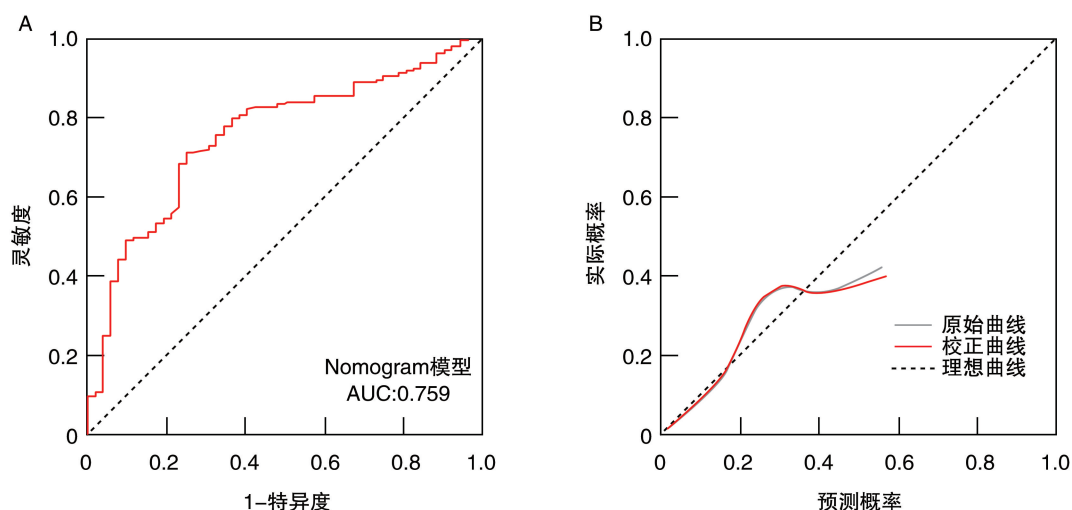


图 3. CAP 患者列线图的 ROC 曲线(A)和校准曲线(B)

Figure 3. ROC curve (A) and calibration curve (B) of nomogram of CAP patients

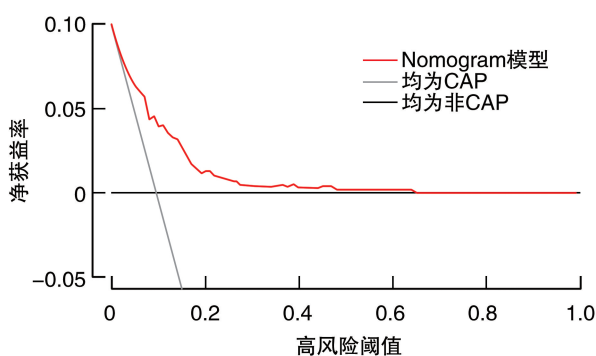


图 4. CAP 患者列线图模型的决策曲线

Figure 4. Decision curve of nomogram model in CAP patients

2.6 CAP-CT 值的影响因素

以 240 例 CAP-CT 值为因变量,纳入 21 个自变量,最优尺度回归分析显示回归模型具有统计学意义(调整后 $R^2 = 0.126$, $F = 2.646$, $P < 0.0001$),合并糖尿病和 $\beta 2$ -MG 是 CAP-CT 值的影响因素($F = 4.659$, $P = 0.032$; $F = 7.479$, $P = 0.007$),重要性分别为 0.121、0.564, $\beta 2$ -MG 较糖尿病影响更显著(表 3)。无糖尿病者 CAP-CT 值为 16.94 (15.54, 20.94) HU,有糖尿病者 CAP-CT 值为 16.34 (14.69, 19.03) HU。不同危险因素对 CAP-CT 值影响的典型影像图见图 5。

表 3. CAP-CT 值的最优尺度回归分析结果

Table 3. Optimal scale regression analysis results of CAP-CT value

因素	β	回归系数的标准误	自由度	F	P	容许度		重要性
						转换后	转换前	
合并糖尿病	0.206	0.096	1	4.659	0.032	0.783	0.783	0.121
$\beta 2$ -MG	0.331	0.121	1	7.479	0.007	0.890	0.890	0.564

注: $R^2 = 0.203$, 调整后 $R^2 = 0.126$, $F = 2.646$, $P < 0.0001$ 。

3 讨论

本研究通过在心血管疾病高危人群中以冠状动脉 CT 显示斑块有无进行分类,从定性和定量角度对可能影响 CAP 的因素进行分析, LASSO 回归筛选出了影响 CAP 形成的可能因素, Logistic 回归分析显示年龄和 eGFR 是 CAP 的独立危险因素, 最优尺度回归分析显示合并糖尿病或 $\beta 2$ -MG 对 CAP 的

稳定性产生影响,部分反映了心、肾之间复杂的相互作用。

目前相关研究对年龄与 CAP 进行了探究,多数研究显示冠状动脉的狭窄和累及程度与年龄呈正相关^[10-11]。随着年龄的增加,引发核因子 κB 、前列腺素 $F2\alpha$ 受体、microRNA-34a 等促炎因子表达导致年龄相关的纤维素和细胞外基质、血管平滑肌细胞刚度增加^[12-14],这些促炎症信号的反复慢性增加导

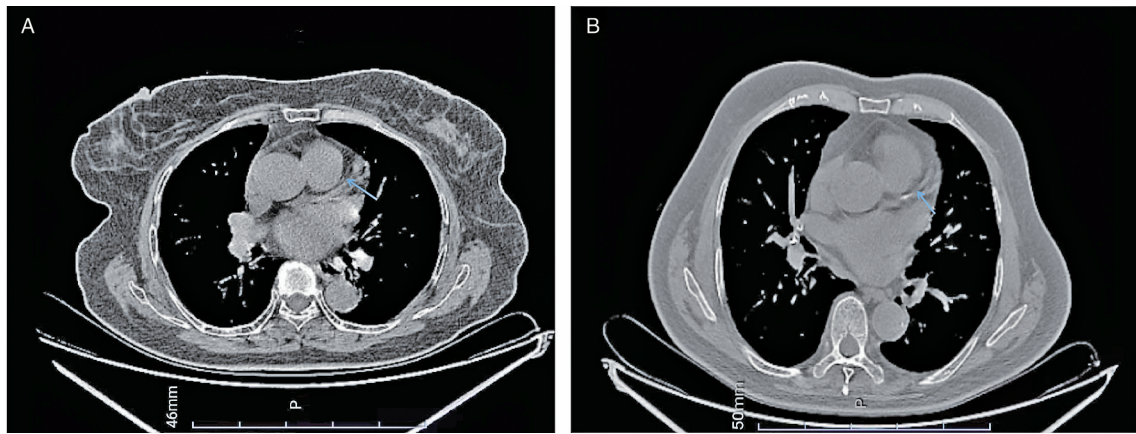


图 5. 不同危险因素对 CAP-CT 值影响的典型影像图

A: 老年女性,既往有糖尿病史,间断胸闷、胸痛 1 周入院。血肌酐为 $46.00 \mu\text{mol/L}$ 。胸部 CT 平扫提示左前降支近段动脉粥样硬化斑块(箭头示),斑块 CT 值为 10 HU。B: 老年男性,既往有高血压病史,无糖尿病史,间断胸闷、胸痛 1 月入院。血肌酐为 $85.00 \mu\text{mol/L}$ 。胸部 CT 平扫提示左前降支近段动脉粥样硬化斑块(箭头示),斑块 CT 值为 519 HU。

Figure 5. Typical image of the influence of different risk factors on CAP-CT value

致动脉结构和功能重构^[15-16],未来针对炎症调节通路的白藜芦醇和 $\text{PGF2}\alpha$ 受体抑制剂等药物在血管保护作用方面可能带来潜在希望。本研究显示年龄在列线图模型中最高分值为 37 分,随着年龄的增加,发生 CAP 的概率越大,其最佳临界值 ≥ 64 岁,发生 CAP 的概率约 50%,这一研究结果为老年人的年龄划分标准提供了科学依据。但本研究与文献^[17-18]报道 CT 高危斑块的比例随着年龄呈先上升后下降的单峰曲线变化不同,可能与年龄越大非高危斑块占比上升有关。

慢性肾脏疾病是 CAP 的危险因素^[19]。在反应肾脏功能的 5 项指标(尿素氮、肌酐、尿酸、eGFR、 $\beta 2\text{-MG}$)中,虽然尿酸在降维后进入多因素回归,但最终仅 eGFR 是进入模型的变量。随着 eGFR 的下降,肌酐清除率降低,一方面,肾素-血管紧张素系统的过度激活导致蛋白、糖代谢的终产物滞留可能损伤了血管系统^[20];另一方面,慢性肾脏疾病通过增强巨噬细胞进入血管壁并抑制胆固醇外流来增强泡沫细胞的生成^[21-22],这些假定的途径为临床治疗药物的选择提供了生理学基础^[23]。同时较低的 eGFR 水平与斑块内较高的脂质(脂质含量越高,CT 值越低)和较低的纤维含量相关,从而导致 CAP 的脆弱性增加^[24],更易发生心血管事件。本研究发现,在列线图模型中,即使正常 eGFR 得分也占一定比例,可能在反映 CAP 时其分辨率更优。eGFR 的最佳临界值为 $133.29 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时发生 CAP 的概率约 70%,可能与本研究未纳入重度肾功能损伤的患者使临界值偏高有关。

列线图结合了上述两个因素,直观地显示了 CAP 高危患者的风险概率。可以根据风险程度解释个体对干预措施的需求,这符合目前个体化医疗的趋势并有助于医生做出明智的临床决策,比单一风险因素更好,决策曲线显示收益率也更高。因此,该模型不仅可以用于高风险人群的筛查,还可用于定期评估 CAP 风险,有助于 CAP 的初级预防。

Criqui 等^[25]研究表明,钙浓度与心血管事件呈负相关,低密度病变更易受损,高密度病变代表更稳定的斑块。研究表明,高血糖会引起内皮细胞炎症和氧化应激,增加单核细胞与内皮细胞黏附,并增加内皮细胞凋亡或心肌细胞损伤,导致心血管事件^[26-27]。本研究以 CAP-CT 值作为稳定性的替代指标,结果显示合并糖尿病患者尽管在 CAP 的发生率上统计学不显著,但糖尿病患者 CAP-CT 值更低,提示更可能是混合性斑块,这与其他研究^[28-29]结果一致,斑块成分的差异可能在一定程度上解释了糖尿病患者心血管疾病和死亡率增加的风险,也解释了糖尿病患者相对轻微的冠状动脉病变可能导致冠状动脉事件的发生^[30]。CAP-CT 值与空腹血糖及 HbA1c 之间的相关性不显著,这与 Heinsen 等^[31]研究结果不一致,可能与高危 CAP 的分类标准不一致有关。为了更好地理解导致糖尿病患者 CAP 不稳定和心血管事件的机制,还需要深入研究。

$\beta 2\text{-MG}$ 主要由淋巴细胞及血小板产生,是评估肾功能更敏感的参数,在 CAP 进展的过程中免疫系统激活,局部淋巴细胞聚集,导致 $\beta 2\text{-MG}$ 分泌增加,释放入血;另一方面冠心病伴随肾小动脉硬化以及

炎症反应导致的肾脏微小血管变化,影响了肾脏的滤过和重吸收功能,双重因素引起血中 β 2-MG 增加。前期研究提示 β 2-MG 与动脉粥样硬化有较好的相关性^[32],而且对心血管事件具有较强的预测能力^[33]。 β 2-MG 与转化生长因子 β 受体结合,通过非标准化 Smad 信号通路转化生长因子激酶 1 被激活,继而 c-Jun 氨基末端激酶和 NF- κ B 激活并移位细胞核内,导致促炎症基因表达^[34],较高的 β 2-MG 可能提示斑块内更多的炎症细胞而致斑块的稳定性下降。本研究结果表明, β 2-MG 是影响 CAP-CT 值的另一独立危险因素,其重要性是糖尿病的 4.66 倍(0.564/0.121),在慢性肾脏疾病存在的情况下,糖尿病对 CAP 形成的影响减弱,或者在 CAP 形成的过程中,慢性肾脏疾病相关的炎症超过了糖尿病相关的炎症过程。未来通过抑制转化生长因子 β 受体可能是抗炎、改善肾功能、稳定斑块有吸引力的治疗方法。本研究没有观察到血压、血脂相关指标在 CAP 有无及 CAP-CT 值方面产生差异,这可能与未纳入正常参照人群或者指标敏感性不高有关,需要在进一步的研究中进行针对性分析。

本研究的局限性:第一,未对 CAP 不同 CT 征象(量化斑块狭窄、体积或成份等)和不同年龄群体进行分层研究,可能存在混杂因素和交互效应的影响。第二,严重肾功能不全并透析患者被排除在分析范围之外,因此对 CAP 的影响仅代表轻度和中度肾功能不全,而且没有随访评估肾功能,一些急性肾损伤患者可能被错误分类为慢性肾脏疾病。第三,CAP-CT 值较高(钙化负荷 3 级)患者的数量相对较少,仅占 1.67% (4/240),可能使结果存在偏倚。第四,解释 CAP-CT 值变异的信息量较低,其他未知因素有待进一步探索与研究。第五,通过 CT 检查时仅选择了心血管疾病高危人群的患者,这可能反映出这些患者更复杂、治疗更具挑战性,因此应该谨慎的解释结果,而不是将其推广到大多数非心血管疾病高危人群中。尽管如此,本研究从定性及定量角度评估了 CAP 的影响因素,首次构建了个性化的评估模型,结果进一步支持了肾脏功能与 CAP 的关系,并对这种影响进行细化。

综上所述,在心血管高危人群中报告了年龄和 eGFR 对 CAP 的影响,明确了糖尿病和 β 2-MG 对 CAP 稳定性的重要程度,这一结果对研究冠心病的精准干预措施有一定的临床意义。结果表明,重视肾脏功能的保护及血糖达标将有利于降低 CAP 的形成及增加 CAP 的稳定性,尤其在糖尿病选择用药时,应该更多关注肾功能。未来仍需进一步深入研

究肾脏功能与 CAP 不良事件的发病率与预后的影响。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Global Health Estimates: life expectancy and leading causes of death and disability [EB/OL]. [2022-05-10]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- [2] OTSUKA K, FUKUDA S, TANAKA A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(4): 448-457.
- [3] ASAUMI Y, NOGUCHI T, MORITA Y, et al. High-intensity plaques on noncontrast T1-weighted imaging as a predictor of periprocedural myocardial injury [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(6): 741-743.
- [4] LEE J M, BANG J I, KOO B K, et al. Clinical relevance of 18F-sodium fluoride positron-emission tomography in noninvasive identification of high-risk plaque in patients with coronary artery disease [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11): e006704.
- [5] MAYER J, WURSTER T H, SCHAEFFTER T, et al. Imaging coronary plaques using 3D motion-compensated [18F]NaF PET/MR [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2455-2465.
- [6] NOGUCHI T, NAKAO K, ASAUMI Y, et al. Noninvasive coronary plaque imaging[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(4): 281-293.
- [7] World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic[R]. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO, 1997.
- [8] 杨月欣,张环美.《中国居民膳食指南(2016)》简介[J]. 营养学报, 2016, 38(3): 209-217.
YANG Y X, ZHANG H M. Introduction to the dietary guidelines for chinese residents (2016) [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2016, 38(3): 209-217.
- [9] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S13-S27.
- [10] CHOI T Y, LI D, NASIR K, et al. Differences in coronary atherosclerotic plaque burden and composition according to increasing age on computed tomography angiography[J]. Acad Radiol, 2013, 20(2): 202-208.
- [11] AYOUB C, KRITHARIDES L, YAM Y, et al. Prognostic value of age adjusted segment involvement score as measured by coronary computed tomography: a potential marker of vascular age [J]. Heart Vessels, 2018, 33(11): 1288-1300.
- [12] CSISZAR A, SOSNOWSKA D, WANG M, et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate Macaca mulatta; reversal by resveratrol treatment[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012, 67(8): 811-820.
- [13] HU B A, SAI W W, YUAN J, et al. PGF2 α -FP receptor ameliorates senescence of VSMCs in vascular remodeling by Src/PAI-1 signal pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2908261.
- [14] ZUCCOLO E, BADI I, SCAVELLO F, et al. The microRNA-34a-

- induced senescence-associated secretory phenotype (SASP) favors vascular smooth muscle cells calcification [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4454.
- [15] QIU H, ZHU Y, SUN Z, et al. Short communication: vascular smooth muscle cell stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness with aging[J]. *Circ Res*, 2010, 107(5): 615-619.
- [16] 乔莞宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
QIAO W N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [17] ABDERRAHMAN H A, AL-ABDALLAT I M, IDHAIR A K. Age threshold for proper definition of premature coronary artery disease in males[J]. *J Forensic Leg Med*, 2018, 58: 45-49.
- [18] 赵 娜, 侯志辉, 安云强, 等. 基于冠状动脉 CT 血管成像的冠状动脉粥样硬化斑块量化特征及易损性的门诊队列研究[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(5): 467-473.
ZHAO N, HOU Z H, AN Y Q, et al. Analysis of quantitative characteristics and vulnerability of coronary atherosclerotic plaques with distribution of age: based on an out-patient cohort study of coronary CT angiography [J]. *Chin J Radiol*, 2020, 54(5): 467-473.
- [19] BABER U, STONE G W, WEISZ G, et al. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(3 Suppl): S53-S61.
- [20] YAMAMOTO S, YANCEY P G, ZUO Y, et al. Macrophage polarization by angiotensin II -type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2856-2864.
- [21] PONDA M P, BARASH I, FEIG J E, et al. Moderate kidney disease inhibits atherosclerosis regression[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 57-62.
- [22] SUGANUMA E, ZUO Y, AYABE N, et al. Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 433-441.
- [23] YAMAMOTO S, ZHONG J, YANCEY P G, et al. Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 56-64.
- [24] HAYANO S, ICHIMIYA S, ISHII H, et al. Relation between estimated glomerular filtration rate and composition of coronary arterial atherosclerotic plaques[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(8): 1131-1136.
- [25] CRIQUI M H, DENENBERG J O, IX J H, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events [J]. *JAMA*, 2014, 311(3): 271-278.
- [26] WU N, SHEN H, LIU H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo* [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 109.
- [27] 孟宪杰, 刘 蕊, 曹丽慧, 等. 长链非编码 RNA MIAT 在 2 型糖尿病合并冠心病患者血清中的水平及对高糖诱导的心肌细胞损伤的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 481-490.
MENG X J, LIU R, CAO L H, et al. Serum levels of long non-coding RNA MIAT in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease and its effect on high glucose-induced cardiomyocyte injury [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 481-490.
- [28] IBEBUOGU U N, NASIR K, GOPAL A, et al. Comparison of atherosclerotic plaque burden and composition between diabetic and non diabetic patients by non invasive CT angiography [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009, 25(7): 717-723.
- [29] KWON Y S, JANG J S, LEE C W, et al. Comparison of plaque composition in diabetic and non-diabetic patients with coronary artery disease using multislice CT angiography [J]. *Korean Circ J*, 2010, 40(11): 581-586.
- [30] Emerging Risk Factors Collaboration, SARWAR N, GAO P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease; a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- [31] HEINSEN L J, PARARAJASINGAM G, ANDERSEN T R, et al. High-risk coronary artery plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes; clinical risk factors and coronary artery calcium score [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 164.
- [32] 党晶艺, 郝启萌, 蒋 娜, 等. 血清脂蛋白(a)、 β_2 微球蛋白和肿瘤坏死因子水平 α 与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 702-706.
DANG J Y, HAO Q M, JIANG N, et al. Relationship between serum lipoprotein(a), β_2 -microglobulin and tumor necrosis factor- α levels and degree of coronary artery lesion in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(8): 702-706.
- [33] MÖCKEL M, MULLER R, SEARLE J, et al. Usefulness of beta2-microglobulin as a predictor of all-cause and nonculprit lesion-related cardiovascular events in acute coronary syndromes (from the PROSPECT study) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(7): 1034-1040.
- [34] HILT Z T, MAURYA P, TESORO L, et al. β_2 M signals monocytes through non-canonical TGF β receptor signal transduction [J]. *Circ Res*, 2021, 128(5): 655-669.

(此文编辑 文玉珊)