

本文引用: 陈坤, 安慧, 齐鹏, 等. 基于预后营养指数对冠心病合并 2 型糖尿病患者发生主要不良心血管事件预测模型的构建与评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(2): 125-134. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.02.005.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-02-0125-10

· 临床研究 ·

## 基于预后营养指数对冠心病合并 2 型糖尿病患者发生主要不良心血管事件预测模型的构建与评价

陈坤<sup>1,2</sup>, 安慧<sup>2</sup>, 齐鹏<sup>2</sup>, 陈淑霞<sup>1,2</sup>, 谷剑<sup>1,2</sup>

1. 河北北方学院研究生院, 河北省张家口市 075000; 2. 河北省人民医院心血管内科, 河北省石家庄市 050051

**[摘要]** **[目的]** 探讨基于预后营养指数(PNI)对冠心病(CHD)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者发生主要不良心血管事件(MACE)的相关影响因素,并构建预测模型。**[方法]** 收集 2022 年 1 月—2023 年 1 月于河北省人民医院心血管内科住院的 391 例 CHD 合并 T2DM 患者临床资料,随访 1 年,根据有无 MACE 发生,分为 MACE 组( $n=99$ )与非 MACE 组( $n=292$ )。采用随机数字法以 7:3 的比例分为训练集( $n=273$ )及验证集( $n=118$ ),依据训练集患者是否发生 MACE,分为 MACE( $n=67$ )组和非 MACE 组( $n=206$ )。采用 Lasso 回归筛选相关影响因素并构建列线图预测模型,通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、决策曲线(DCA)及临床影响曲线(CIC),对预测模型进行验证。**[结果]** Lasso 回归显示,使用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、空腹血糖(FBG)、C 反应蛋白(CRP)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、PNI 是 CHD 合并 T2DM 发生 MACE 的预测因素。基于上述预测因素构建列线图预测模型并对模型进行验证,训练集 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.838(95% CI: 0.778~0.898),验证集的 AUC 为 0.872(95% CI: 0.803~0.942),模型的区分度良好;校准曲线在训练集和验证集的 C 值分别为 0.838、0.872,具有较好的拟合度;决策曲线及临床影响曲线结果显示,列线图预测模型预测 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的净收益率较高,临床实用性较强。**[结论]** PNI 是 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的影响因素,基于 PNI 等预测因子所构建的列线图模型对于预测 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 方便临床使用,具有较高的预测价值。

**[关键词]** 冠心病; 2 型糖尿病; 预后营养指数; 主要不良心血管事件; 预测模型

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Construction and evaluation of a predictive model for the occurrence of major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus based on a prognostic nutritional index

CHEN Kun<sup>1,2</sup>, AN Hui<sup>2</sup>, QI Peng<sup>2</sup>, CHEN Shuxia<sup>1,2</sup>, GU Jian<sup>1,2</sup>

1. Graduate School of Hebei North College, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the related influencing factors of major adverse cardiovascular events (MACE) in coronary heart disease (CHD) patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on prognostic nutritional index (PNI), and to construct a prediction model. **Methods** The clinical data of 391 patients with CHD combined with T2DM who were hospitalised in the Department of Cardiovascular Medicine of Hebei Provincial People's Hospital from January 2022 to January 2023 were collected and followed up for 1 year, and were divided into the MACE group ( $n=99$ ) and the non-MACE group ( $n=292$ ) according to the presence or absence of the occurrence of MACE, and were divided into the training set ( $n=273$ ) and the validation set ( $n=118$ ) in a ratio of 7:3 by using the computer-generated random number method, and the patients in the training set were divided into the MACE ( $n=67$ ) group and the non-MACE group ( $n=$

[收稿日期] 2024-09-26

[修回日期] 2024-11-12

[基金项目] 河北省重点研发计划项目(22377783D)

[作者简介] 陈坤, 硕士研究生, 研究方向为冠心病、心力衰竭, E-mail: ck1171757765@163.com。通信作者陈淑霞, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、心力衰竭、高血压、心脏瓣膜病等, E-mail: shuxia.chen@126.com。

206) according to whether they had MACE or not. Lasso regression was used to screen the relevant influencing factors and to construct the prediction model of the column-line diagram, and the prediction model was validated by plotting receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, decision curve analysis (DCA), and clinical impact curve (CIC). **Results** Lasso regression showed that the use of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), fasting blood glucose (FBG), C-reactive protein (CRP), platelet to lymphocyte ratio (PLR), lipoprotein(a) (Lp(a)), and PNI were the predictors of the occurrence of MACE in patients with CHD combined with T2DM. A column-line graph prediction model was constructed and validated based on the above predictors, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.838 (95% CI: 0.778 ~ 0.898) in the training set and 0.872 (95% CI: 0.803 ~ 0.942) in the validation set, with a good discriminatory degree of the model, and the C-values of the calibration curves in the training set and the validation set were 0.838 and 0.872, respectively, with good fit. The results of the decision curve analysis and the clinical impact curve showed that the column-line graph prediction model had a higher net yield of MACE in patients with CHD combined with T2DM, with high clinical utility. **Conclusion** PNI is an influential factor in the occurrence of MACE in patients with CHD combined with T2DM, and the column-line graphical model constructed on the basis of predictors such as PNI is convenient for clinical use and has high predictive value in predicting the occurrence of MACE in patients with CHD combined with T2DM.

[**KEY WORDS**] coronary heart disease; type 2 diabetes mellitus; prognostic nutritional index; major adverse cardiovascular events; predictive modeling

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是全球死亡的主要原因, 它是由血管腔狭窄、缺氧或坏死导致的冠状动脉粥样硬化病变<sup>[1]</sup>。研究表明, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是 CHD 主要危险因素之一, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是 DM 的主要类型, 与血糖正常的个体相比, DM 前期或患有 DM 的患者发生主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 的风险增加<sup>[2]</sup>, 持续的高血糖可能会导致血管损伤并出现 CHD 等血管并发症, 进而导致心绞痛或心肌梗死<sup>[3]</sup>。准确评估 CHD 合并 T2DM 患者的 MACE 风险, 对临床治疗和管理具有重要意义。既往研究<sup>[4-6]</sup>对 CHD 及合并其他疾病以及经皮冠状动脉介入治疗的患者发生不良结局构建了多个预测模型, 显示炎症、血红蛋白、年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟以及自我健康评价水平、收入水平和教育水平是其潜在影响因素, 但对于人体免疫和营养状况及合并 T2DM 患者发生 MACE 研究较少。预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 反映了慢性炎症、免疫系统和营养状况, 是一种简单而客观的不良结局预测指标<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8-9]</sup>表明, PNI 与急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI)、T2DM 患者的预后相关, 本研究通过收集 CHD 合并 T2DM 患者的临床资料, 探讨基于 PNI 对 CHD 合并 T2DM 患者 MACE 发生的预测因子, 并构建及验证列线图预测模型, 为临床提供新的预测指标, 优化患者的治疗和管理策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2022 年 1 月—2023 年 1 月于河北省人民医院心内科住院的 CHD 合并 T2DM 患者 425 例, 根据纳入、排除标准, 排除 15 例, 随访过程中 19 例失访, 最终纳入 391 例, 男性 254 例, 女性 137 例, 年龄  $65 \pm 12$  岁, 采用计算机产生随机数字法以 7:3 的比例分为训练集 ( $n=273$ ) 及验证集 ( $n=118$ )。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) 以任一主要冠状动脉如左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉或其分支 (对角支、钝缘支、左心室后支、后降支) 狭窄  $\geq 50\%$  作为诊断标准; (3) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》<sup>[10]</sup> 中 T2DM 的诊断标准; (4) 患者知情同意, 自愿参加此研究。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能异常、心肌炎、心脏瓣膜病、心肌病、免疫系统疾病、恶性肿瘤者; (2) 合并感染性疾病、甲状腺疾病、精神疾病; (3) 临床资料不完整。本研究经河北省人民医院伦理委员会批准 (No:2024-LW-101) (图 1)。

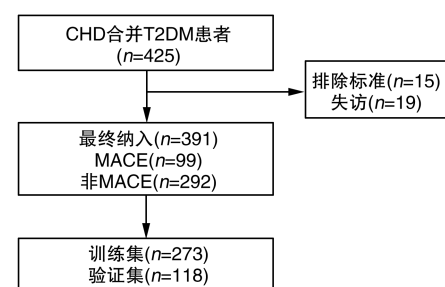


图 1. 流程图

Figure 1. Flow chart

## 1.2 资料收集

收集患者资料,包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等。所有患者入院后清晨空腹时采集肘静脉血,检测白细胞(white blood cell, WBC)计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、血小板(platelet, PLT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)含量、白蛋白(albumin, ALB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]等,并计算PNI[PNI = 白蛋白(g/L) + 5 × 淋巴细胞计数(× 10<sup>9</sup>L<sup>-1</sup>)]、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、统计钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB)、降脂药、口服降糖药、抗血小板聚集药等使用情况。

## 1.3 随访

通过电子病历、门诊及电话进行随访,终点事件为MACE(包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、心力衰竭、再发心绞痛、恶性心律失常等),对于失访患者进行排除,随访时间截至2024年1月31日。

## 1.4 统计学处理方法

采用SPSS 26.0统计软件进行分析,正态分布

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布计量资料以中位数和四分位数表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。应用R Studio软件对训练集数据进行Lasso回归分析,筛选出重要的影响因素,并构建列线图模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、校准曲线、临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)对预测模型进行验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料比较

391例患者根据是否发生MACE分为非MACE组( $n=292$ )和MACE组( $n=99$ ),MACE发生率为25.3%。结果显示,与非MACE组相比,MACE组年龄增大了6.0%、ARNI使用率增高了1.09倍、FBG增高了14.61%、HbA1c增高了8.33%、WBC增高了13.05%、CRP增高了5.65倍、NLR增高了44.51%、PLR增高了17.48%、D-D增高了3.23%、FIB增高了8.85%、Lp(a)增高了1.42倍、LVEF降低了4.76%、eGFR降低了8.10%、LYM降低了25.14%、PNI降低了12.07%、ALB降低了9.41%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),性别、心率、收缩压、舒张压、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压病史、除ARNI外其他用药情况、Hb等,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ;表1)。训练集以是否发生MACE分为非MACE组( $n=206$ )和MACE组( $n=67$ ),性别、年龄等基线资料差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),与非MACE组相比,MACE组ARNI使用率增高了1.14倍、FBG增高了11.86%、LYM降低了28.81%、CRP增高了5.97倍、NLR增高了39.43%、PLR增高了18.64%、Lp(a)增高了1.46倍、PNI降低了13.05%、ALB降低了10.11%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表2)。

表 1. 两组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

基线资料	非 MAC 组( $n=292$ )	MACE 组( $n=99$ )	检验值	$P$ 值
年龄/岁	65(57,72)	69(59,74)	-2.602	0.009
男性/[例(%)]	196(67.12)	58(58.59)	2.368	0.124
心率/(次/min)	78(70,90)	79(71,90)	-0.29	0.772
收缩压/mmHg	135(122,149)	137(117,154)	-0.111	0.912

续表

基线资料	非 MAC 组 ( $n=292$ )	MACE 组 ( $n=99$ )	检验值	$P$ 值
舒张压/mmHg	78(70,87)	77(68,89)	-0.236	0.813
BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.98(23.97,27.81)	25.39(23.30,28.08)	-1.503	0.133
LVEF/%	63(59,66)	60(53,64)	-3.401	0.001
吸烟史/[例(%)]	77(26.37)	29(29.29)	0.32	0.572
饮酒史/[例(%)]	34(11.64)	11(11.11)	0.021	0.886
高血压病史/[例(%)]	208(71.23)	67(67.68)	0.459	0.928
SGLT2i/[例(%)]	140(47.95)	49(49.49)	0.071	0.790
ARNI/[例(%)]	31(10.62)	22(22.22)	8.499	0.004
ACEI/ARB/[例(%)]	102(34.93)	32(32.32)	0.223	0.637
降脂药/[例(%)]	271(92.81)	94(94.95)	0.546	0.460
口服降糖药/[例(%)]	192(65.75)	63(63.64)	0.146	0.702
抗血小板聚集药/[例(%)]	253(86.64)	87(87.88)	0.099	0.753
FBG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	7.46(5.85,9.80)	8.55(6.50,11.00)	-3.233	0.001
HbA1c/%	7.2(6.5,8.1)	7.8(6.8,8.9)	-3.052	0.002
WBC/( $\times 10^9/\text{L}^{-1}$ )	6.82(5.65,8.31)	7.71(6.07,9.44)	-2.677	0.007
Hb/( $\text{g}/\text{L}$ )	137(126,148)	134(120,147)	-1.697	0.090
LYM/( $\times 10^9/\text{L}^{-1}$ )	1.75(1.35,2.17)	1.31(1.00,1.90)	-4.853	<0.001
NEU/( $\times 10^9/\text{L}^{-1}$ )	4.70(3.53,5.95)	4.97(3.94,7.17)	-1.94	0.052
PLT/( $\times 10^9/\text{L}^{-1}$ )	224(180,267)	240(200,289)	-1.91	0.056
CRP/( $\text{mg}/\text{L}$ )	1.86(1.37,2.41)	12.36(9.65,17.75)	-12.921	<0.001
NLR	2.534(1.857,3.917)	3.662(2.408,5.557)	-4.579	<0.001
PLR	129.01(96.83,169.83)	151.56(121.37,213.00)	-4.912	<0.001
D-D/( $\text{mg}/\text{L}$ )	0.31(0.18,0.46)	0.37(0.21,1.17)	-2.822	0.005
FIB/( $\text{g}/\text{L}$ )	3.05(2.61,3.67)	3.32(2.85,4.46)	-3.244	0.001
eGFR/[ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 173 \text{ m}^2)$ ]	91.77(77.28,100.04)	84.34(62.87,96.68)	-2.841	0.005
TC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.10(3.32,5.04)	4.03(3.28,5.21)	-0.164	0.870
TG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.36(0.94,2.11)	1.28(0.98,1.84)	-1.018	0.309
HDLc/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.00(0.85,1.20)	1.02(0.86,1.23)	-0.333	0.739
LDLc/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.54(1.96,3.20)	2.41(1.92,3.33)	-0.205	0.838
Lp(a)/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	147.50(81.83,265.28)	356.90(105.50,531.80)	-4.791	<0.001
PNI	46.23(42.60,49.20)	40.65(35.50,44.80)	-7.572	<0.001
ALB/( $\text{g}/\text{L}$ )	37.2(34.2,39.7)	33.7(28.3,37.4)	-5.871	<0.001

表 2. 训练集基线资料

Table 2. Baseline data of training set

基线资料	非 MAC 组 ( $n=206$ )	MACE 组 ( $n=67$ )	检验值	$P$ 值
年龄/岁	65(57,71)	68(58,73)	-1.429	0.153
男性/[例(%)]	139(67.48)	41(61.19)	0.888	0.346
心率/(次/min)	78(70,89)	79(70,91)	-0.592	0.554
收缩压/mmHg	134(122,148)	140(119,153)	-0.378	0.706
舒张压/mmHg	77(69,86)	78(70,89)	-0.365	0.715
BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	26.11(24.17,28.11)	25.07(23.30,27.68)	-1.884	0.060
LVEF/%	63(59,66)	62(56,65)	-1.616	0.106
吸烟史/[例(%)]	59(28.64)	19(28.36)	0.002	0.965
饮酒史/[例(%)]	25(12.14)	5(7.46)	1.129	0.288
高血压病史/[例(%)]	146(70.87)	48(71.64)	0.292	0.962
SGLT2i/[例(%)]	101(49.03)	31(46.27)	0.154	0.694
ARNI/[例(%)]	23(11.17)	16(23.88)	6.676	0.010

续表

基线资料	非 MAC 组 (n=206)	MACE 组 (n=67)	检验值	P 值
ACEI/ARB/[例(%)]	69(33.50)	23(34.33)	0.016	0.900
降脂药/[例(%)]	187(90.78)	64(95.52)	0.963	0.326
口服降糖药/[例(%)]	142(68.93)	46(68.66)	0.002	0.966
抗血小板聚集药/[例(%)]	174(84.47)	59(88.06)	0.522	0.470
FBG/(mmol/L)	7.59(5.86,9.83)	8.49(6.50,10.38)	-2.277	0.023
HbA1c/%	7.2(6.5,8.4)	7.7(6.6,8.6)	-1.316	0.188
WBC/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	7.02(5.90,8.46)	7.36(5.84,8.81)	-0.843	0.399
Hb/(g/L)	138(125,149)	136(124,148)	-0.68	0.497
LYM/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	1.77(1.42,2.23)	1.26(1.00,1.82)	-5.297	<0.001
NEU/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	4.90(3.62,6.06)	4.82(3.70,6.58)	-0.35	0.726
PLT/( $\times 10^9 L^{-1}$ )	226(181,267)	235(189,276)	-0.73	0.465
CRP/(mg/L)	1.86(1.48,2.45)	12.96(10.12,17.75)	-10.786	<0.001
NLR	2.597(1.863,3.929)	3.621(2.570,5.640)	-3.848	<0.001
PLR	128.34(94.48,164.11)	152.26(125.43,213.68)	-4.465	<0.001
D-D/(mg/L)	0.31(0.18,0.44)	0.32(0.21,0.95)	-1.513	0.130
FIB/(g/L)	3.10(2.63,3.67)	3.26(2.88,4.15)	-1.929	0.054
eGFR/[mL/(min $\cdot$ 173 m <sup>2</sup> )]	92.00(76.00,101.00)	85.00(72.00,97.00)	-1.791	0.073
TC/(mmol/L)	4.11(3.35,5.09)	4.17(3.31,5.16)	-0.132	0.895
TG/(mmol/L)	1.34(0.94,2.15)	1.25(0.92,1.83)	-1.051	0.293
HDLc/(mmol/L)	0.99(0.85,1.17)	1.04(0.87,1.22)	-0.838	0.402
LDLc/(mmol/L)	2.55(1.97,3.20)	2.41(1.89,3.30)	-0.029	0.977
Lp(a)/(mmol/L)	142.55(78.08,271.75)	350.60(84.80,519.70)	-3.061	0.002
PNI	46.75(43.59,49.50)	40.65(35.65,44.60)	-7.028	<0.001
ALB/(g/L)	37.6(34.3,40.0)	33.8(29.0,37.8)	-4.841	<0.001

### 2.2 Lasso 回归分析

以 MACE 为结局,将训练集基线资料中共 36 个自变量,进行 Lasso 回归分析显示,Lambda. min = 0.041 853 46,ARNI、FBG、CRP、PLR、Lp(a)、PNI 为 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的预测因素。

Lambda. 1se = 0.116 459 7,PLR、PNI 为 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的预测因素。由于 Lambda. 1se 筛选的变量仅有 2 个,故选择 Lambda. min 为惩戒系数(图 2A 和图 2B)。

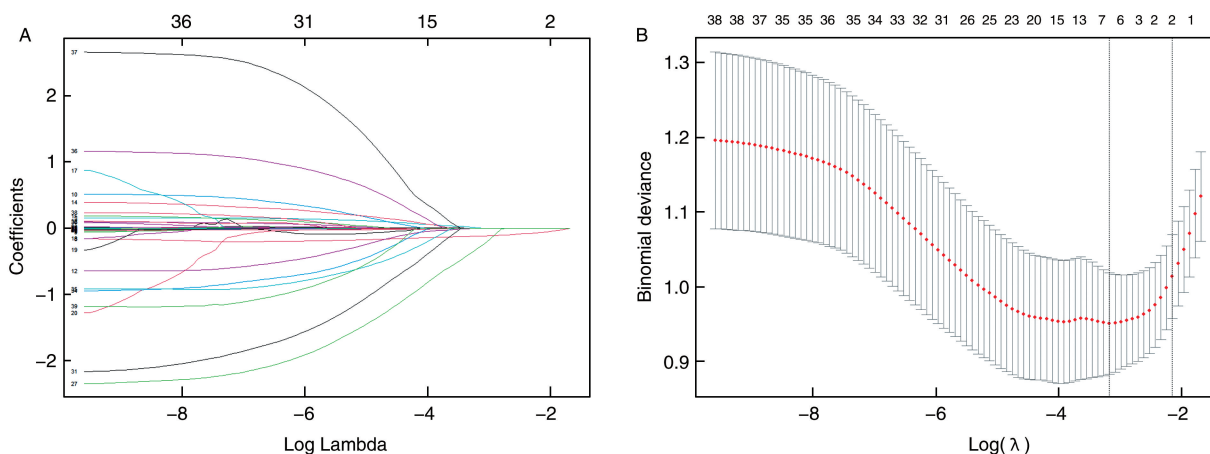


图 2. 训练集 Lasso 回归分析  
Figure 2. Lasso regression analysis of the training set

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

将 Lasso 回归分析筛选的 6 个 MACE 发生风险的预测因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 PLR、PNI、ARNI 是 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的影响因素,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但考虑到 FBG、Lp(a) 及 CRP 与 CHD 合并 T2DM 患者发生终点事件存在相关性,因此将 6 个自变量均纳入预测模型中得到列线图预测模型(图 3)。

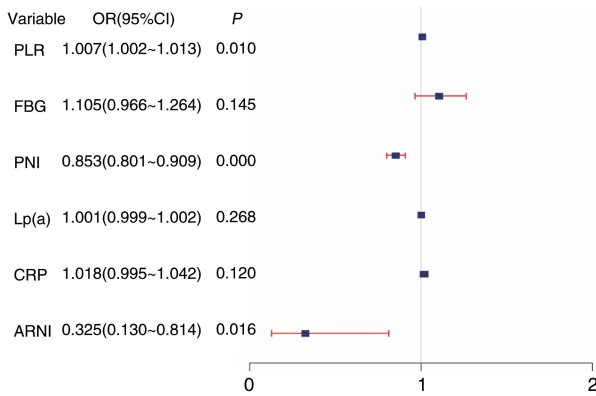


图 3. 两组患者发生 MACE 多因素 Logistic 回归分析  
Figure 3. Multivariate Logistic regression analysis of MACE occurrence in two groups of patients

### 2.4 建立预测患者发生 MACE 的列线图模型

基于 Lasso 回归分析筛选出的 6 个预测因素构建列线图模型,其中 PLR、CRP、PNI 所占分值较高。从列线图模型图中各变量在“分值”线上对应的得分相加,得到总分,然后将总分在“总分”线上的点,对应到“MACE 发生”线上,得到该患者发生 MACE 的概率(图 4)。

### 2.5 预测模型的验证

2.5.1 区分度 以 ARNI、FBG、CRP、PLR、Lp(a)、PNI 构建的预测模型为模型 1,以去除 PNI、ARNI、

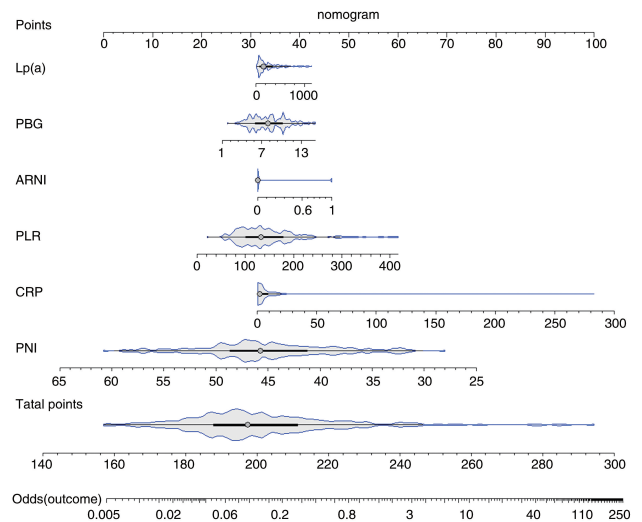


图 4. CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的列线图模型  
Figure 4. Nomogram model for predicting MACE in patients with CHD complicated with T2DM

FBG、CRP、PLR、Lp(a) 为模型 2,以 Lambda. 1se 筛选的 PNI、PLR 为模型 3,行 ROC 曲线分析,结果显示训练集模型 1 的 ROC 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 为 0.838 (95% CI: 0.778 ~ 0.898),模型 2 的 AUC 为 0.788 (95% CI: 0.723 ~ 0.853),模型 3 的 AUC 为 0.799 (95% CI: 0.737 ~ 0.862);验证集模型 1 的 AUC 为 0.872 (95% CI: 0.803 ~ 0.942),模型 2 的 AUC 为 0.857 (95% CI: 0.786 ~ 0.927),模型 3 的 AUC 为 0.700 (95% CI: 0.583 ~ 0.817),去除 PNI 后模型 2 训练集和验证集的 AUC 分别较各自模型 1 低 5.97%、1.72%,表明 PNI 在预测模型中有不可或缺的作用,且根据 Lambda. 1se 构建的模型 3,在训练集及验证集的 AUC 分别较各自模型 1 低 4.65%、19.72%,因此,再次显示 ARNI、FBG、CRP、PLR、Lp(a)、PNI 构建的预测模型更能评估 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的风险(图 5)。

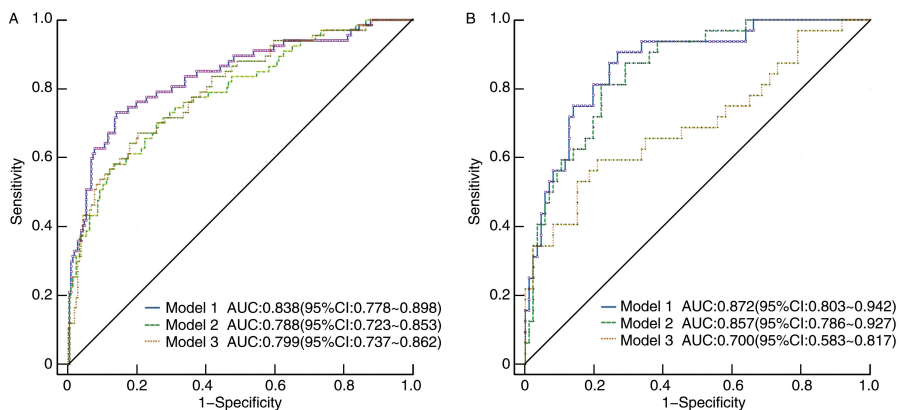


图 5. 预测模型的 ROC 曲线  
A 为训练集,B 为验证集。  
Figure 5. ROC curve of the predictive model

2.5.2 校准度 通过 Bootstrap 重抽样法对列线图模型绘制 Calibration 校准曲线,结果显示,该模型在训练集和验证集的 C 值分别为 0.838、0.872,表

明实际曲线与理想曲线较为贴合,反映出预测值与实际值的良好一致性及拟合度(图 6)。

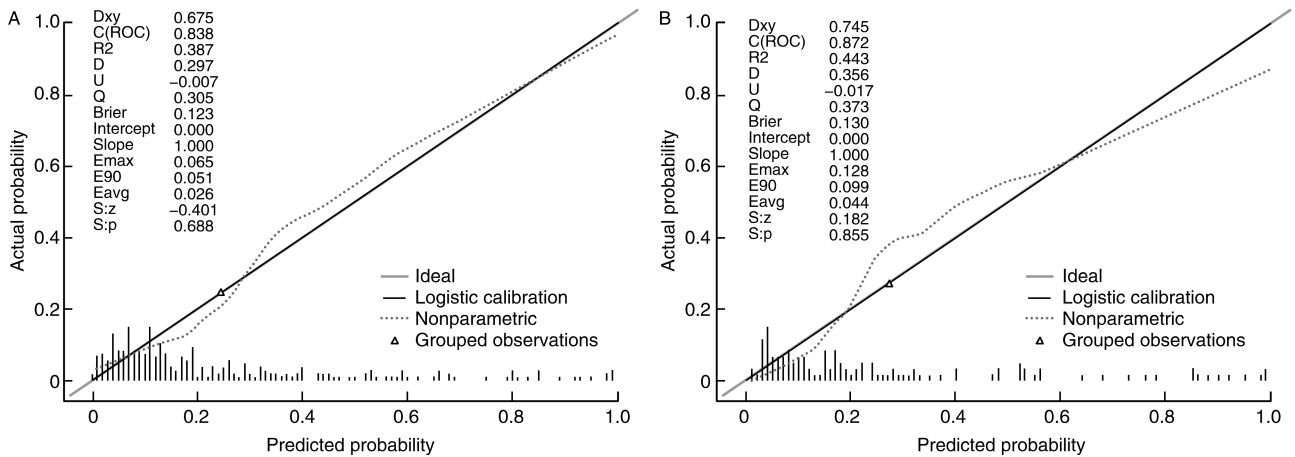


图 6. 预测模型在训练集和验证集的 Calibration 校准曲线

A 为训练集,B 为验证集。

Figure 6. Calibration curves of the predictive model in the training and validation sets

2.5.3 临床有效性 决策曲线(图 7)、临床影响曲线(图 8)所示,列线图预测模型预测和实际发生高度匹配,临床预测有效率高。

重危害人类的生存<sup>[1]</sup>。T2DM 被认为是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的独立危险因素,会增加心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险<sup>[14]</sup>,因此,本研究旨在探讨基于 PNI 等预测因子构建的预测模型可预测 CHD 合并 T2DM 不良预后将有助于更全面地评估患者的生存风险,从而采取更有效的临床决策,减少不良事件的发生。

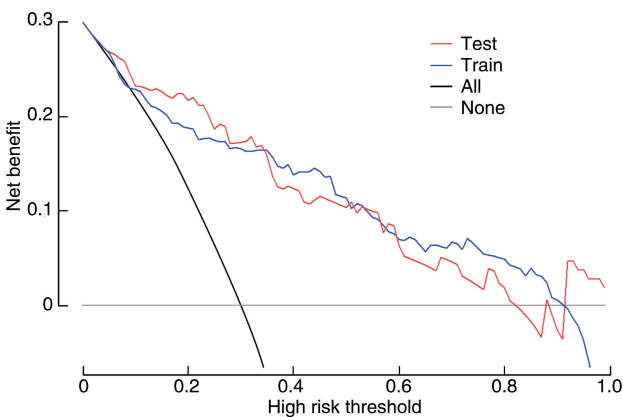


图 7. 预测模型在训练集和验证集的 DCA 曲线

横坐标表示阈概率,纵坐标表示在不同概率下实行干预的净收益;黑色横线表示所有患者均不干预;灰色斜线表示所有患者均干预,蓝色及红色曲线表示列线图模型指导下实行干预的净收益。

Figure 7. Decision curve analysis curves of the predictive model in the training and validation sets

有研究<sup>[15-17]</sup>表明,FBG、Lp(a)、hs-CRP 与 T2DM 患者 CHD 发生风险较高呈正相关,高血糖和不受控制的血糖已被广泛认为是普通人群和 T2DM 患者发生中风和冠心病的危险因素。高血糖可以影响正常的内皮功能,导致斑块形成和破裂,最后导致血栓形成,因此与动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的风险增加相关。hs-CRP 浓度升高与 ASCVD 发生风险呈正相关,因为 hs-CRP 对斑块形成和破裂、内皮功能障碍和冠状动脉血栓形成有影响。Lp(a)是一种新的 CVD 标志物,为 ASCVD 的独立致病危险因素<sup>[18]</sup>,它由富含胆固醇酯的脂质核心和与 ApoA 结合的载脂蛋白 B100 组成<sup>[19]</sup>,且在确诊的 T2DM 患者中,Lp(a)升高会增加 ASCVD 发生的风险<sup>[20]</sup>。Lp(a)可通过促进斑块形成、血栓形成和炎症起作用<sup>[21]</sup>。本研究发现,MACE 组患者的 FBG、CRP、Lp(a)水平高于非 MACE 组,多因素 Logistic 回归分析显示三者为患者发生 MACE 的危险因素,与上述一

### 3 讨论

CHD 仍是危害人类健康的重要疾病<sup>[11]</sup>,已成为成人死亡的主要原因,也是全球人口主要死亡原因之一<sup>[12-13]</sup>,占全球死亡人数的 30.8%~40%,严

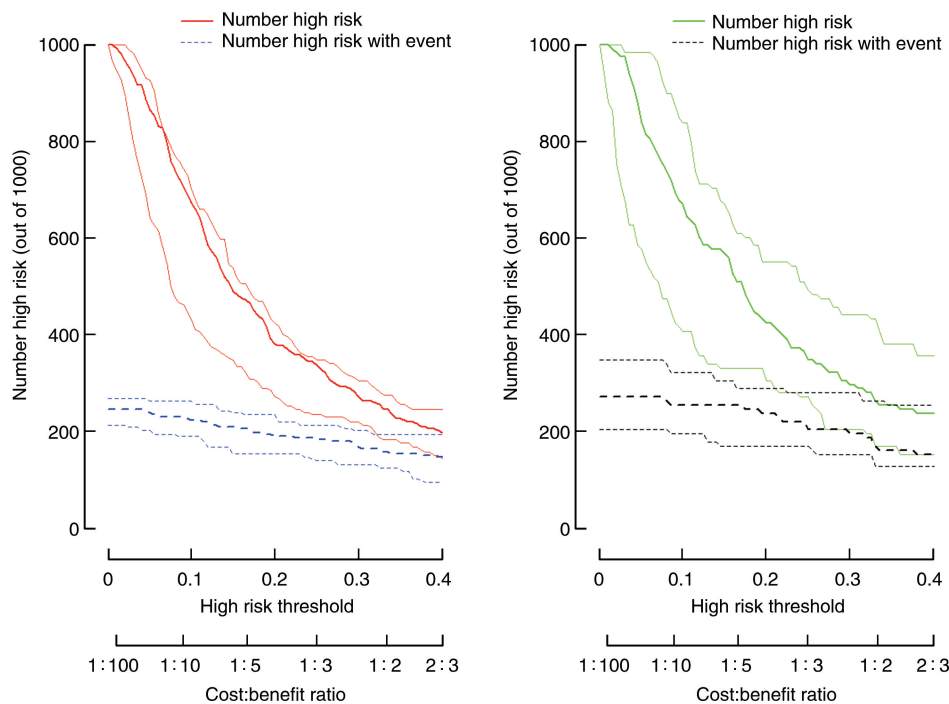


图 8. 预测模型在训练集和验证集的 CIC 曲线

横轴表示概率阈值,纵轴表示在千人队列中预测临床获益情况;红色、绿色实线表示在不同概率阈值下,被模型判定为高风险的个体数量,蓝色、黑色虚线表示在不同概率阈值下,被模型判定为高风险并且真实发生结局事件的个体数量。

图表底部的获益比反映了在不同概率阈值下,损失与获益之间的比例关系。

Figure 8. Clinical impact curves of the predictive model in the training and validation sets

致。另有研究<sup>[22]</sup>表明,PARADISE-MI 试验中,在近期 AMI、心力衰竭或两者兼而有之的患者中,与雷米普利相比,使用 ARNI 者冠状动脉相关事件的风险降低了 14%。可能与 ARNI 抑制脑啡肽酶对冠状动脉循环存在有利作用,从而对心肌缺血产生有利影响有关;另一可能的机制为,ARNI 可通过减少斑块脂质含量和横截面积、提高斑块的胶原含量和增加纤维帽厚度来抑制动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[23]</sup>。本研究多因素 Logistic 回归分析发现 ARNI 为患者发生 MACE 的保护因素。Joshi 等<sup>[24]</sup>研究表明,与对照组相比,T2DM 合并稳定型缺血性心脏病(stable ischemic heart disease, SIHD)患者的 PLR 更高。PLR 反映了血栓形成和炎症通路之间的平衡<sup>[25]</sup>,研究发现在 T2DM、T2DM 合并 CHD 组中血小板活化增加和血小板免疫细胞聚集体形成增加<sup>[26]</sup>。本研究结果显示,患者 PLR 水平越高发生 MACE 的风险越大,PLR 是 MACE 的危险因素。Li 等<sup>[27]</sup>研究表明 DM 合并 CHD 患者低 PNI 组全因死亡风险最高,预后最差,DM 加重了低 PNI 的不良影响,营养免疫状况不良在增加 CHD 患者全因死亡风险方面比 DM 更重要,术前 PNI 可作为 CHD 患者(尤其合并 DM)的营养和炎症风险评估工具以及独

立预测因子。PNI 包括血清白蛋白和淋巴细胞计数两种营养标志物<sup>[28]</sup>,易于评估营养、免疫和炎症状态。其机制有:(1)白蛋白是血液中含量最多的循环蛋白<sup>[29]</sup>,具有多种生理活性,如胶体渗透、抗炎、抗氧化、抗凝血和抗血小板聚集以及保护血管壁完整的积极作用。氧化应激现已成为许多心血管疾病的重要病理途径,如 As、CHD、心力衰竭(heart failure, HF)等。血清白蛋白是全血中最丰富的抗氧化剂,可清除游离活性氧和氮。此外,血小板聚集与 As 和血栓的发生密切相关,血浆白蛋白结合类二十烷和一氧化氮,调节血管张力、抑制血小板聚集,对 CHD 起到保护作用<sup>[30]</sup>。同样,在 T2DM 中,营养不良可使 DM 恶化,促进胰岛素抵抗,改变脂肪细胞因子的平衡并抑制宿主保护性细胞因子反应,CHD 是 DM 的并发症之一,对患者死亡率和生活质量有显著影响<sup>[31]</sup>。(2)长期以来,慢性炎症一直被认为是 DM 的核心生物学支柱,许多证据表明,炎症在 DM 相关并发症中起着重要作用。As 是大血管并发症的基础,是一种慢性炎症性病变。炎症细胞可促进 As 病变的发生、进展及破坏,从而导致心血管事件。较高的淋巴细胞计数具有保护作用,包括淋巴细胞在内的大多数白细胞比率可预测心血管和全

因死亡率<sup>[32]</sup>。Zafirir 等<sup>[33]</sup>发现在 T2DM 人群中,低淋巴细胞计数是心血管和全因死亡率的预测因子,与红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)的联合提高了其预测能力。本研究采用 Lasso 回归与 Logistic 回归相结合的方式筛选自变量,通过基于 PNI 等预测因子构建 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 风险的预测模型,分为训练集和验证集对其进行验证,该模型在训练集的 AUC 为 0.838(95% CI:0.778 ~ 0.898),验证集的 AUC 为 0.872(95% CI:0.803 ~ 0.942),校准曲线在训练集和验证集的 C 值分别为 0.838、0.872,具有较好的拟合度,决策曲线及临床影响曲线结果表明,列线图预测模型预测 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 具有较高的准确性。本研究更注重 PNI,其通常见于手术及肿瘤等,在 CHD 合并 T2DM 患者中往往容易被忽视,在 CHD 合并 T2DM 患者中,对基于 PNI 的预测模型相关研究较少,本研究注重患者的营养状况、免疫能力,相对更加全面评估患者发生 MACE 的风险,并且 PNI 简单易得,因此基于 PNI 等预测因子构建的预测模型在一定程度上可作为临床 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 的辅助预测工具,对临床工作具有重要作用<sup>[34-38]</sup>。

综上所述,PNI 与 CHD 合并 T2DM 患者近期发生 MACE 有关,基于 PNI 等预测因子构建的列线图预测模型对 CHD 合并 T2DM 患者发生 MACE 具有较高的预测价值。本研究存在不足之处:样本量较小,为单中心回顾性研究;随访时间较短,不能准确反映长期预后;本研究 PNI 均为单次采样计算,未进行动态监测。

#### [参考文献]

- [1] BAO J. Weighted gene coexpression network analysis identifies crucial genes involved in coronary atherosclerotic heart disease[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 6971238.
- [2] CHITSAZAN M, CHITSAZAN M. The role of free fatty acids as a prognostic biomarker in coronary artery disease patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(8): 728-729.
- [3] ADELA R, REDDY P N C, GHOSH T S, et al. Serum protein signature of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 17.
- [4] CHENG Y, CHEN Y, MAO M, et al. Association of inflammatory indicators with intensive care unit mortality in critically ill patients with coronary heart disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1295377.
- [5] 岳海涛, 何婵婵, 成羽攸, 等. 基于机器学习的冠心病风险预测模型构建与比较[J]. *中国全科医学*, 2024. DOI:10.1214/J.issn.1007-9572.2023.0323.
- [6] YUE H T, HE C C, CHENG Y Y, et al. Coronary heart disease risk prediction model based on machine learning[J]. *Chin Gen Pract*, 2024. DOI:10.1214/J.issn.1007-9572.2023.0323.
- [6] 陈梅青, 唐秀丽. 急诊经皮冠状动脉介入治疗术后中青年不稳定型心绞痛患者心力衰竭的预测模型构建和效应分析[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(9): 842-847.
- [7] CHEN M Q, TANG X L. Predictive model construction and effect analysis of heart failure in young and middle-aged patients with unstable angina pectoris after emergency PCI[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2023, 21(9): 842-847.
- [7] HU Y, CAO Q, WANG H, et al. Prognostic nutritional index predicts acute kidney injury and mortality of patients in the coronary care unit[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 123.
- [8] KIM H R, KANG M G, KIM K, et al. Comparative analysis of three nutrition scores in predicting mortality after acute myocardial infarction[J]. *Nutrition*, 2021, 90: 111243.
- [9] ZHANG J, CHEN Y, ZOU L, et al. Prognostic nutritional index as a risk factor for diabetic kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(2): 235-245.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- [11] Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2021, 37(4): 311-398.
- [11] CHEN H, LI B, XIAO Y, et al. Diagnostic efficacy of the optical flow ratio in patients with coronary heart disease: a Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(5): e0285508.
- [12] JIAN J, ZHANG L, HE S, et al. The identification and prediction of atrial fibrillation in coronary artery disease patients: a multicentre retrospective study based on Bayesian network[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2423789.
- [13] ELMONGUI E, ABU-SHEASHA G, ZAKI A, et al. Uncovering patients' preferences for brand among essential classes of coronary heart disease medications using a discrete choice experiment[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 26643.
- [14] DONG X, LI N, ZHU C, et al. Diagnosis of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus based on computed tomography and pericoronary adipose tissue radiomics: a retrospective cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 14.
- [15] JIN Y, XU Z, ZHANG Y, et al. Serum/plasma biomarkers and the progression of cardiometabolic multimorbidity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1280185.
- [16] 周允, 卢丽霞, 魏利龙, 等. 冠心病患者四种常规炎症标志物联合检测对急性心肌梗死的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 297-303.
- [17] ZHOU Y, LU L X, WEI L L, et al. Predictive value of combined detection of four conventional inflammatory markers for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 297-303.
- [17] 冯巧丽, 吴佳逢, 孟娟, 等. 冠心病患者血清 sLDL、hs-CRP、MPV/PLT 水平与冠状动脉病变严重程度相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 491-498.
- [17] FENG Q L, WU J F, MENG J, et al. Correlation between serum

- levels of sdLDL, hs-CRP, MPV/PLT and severity of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 491-498.
- [18] DAMAY V A, SETIAWAN, LESMANA R, et al. Electronic cigarette and atherosclerosis: a comprehensive literature review of latest evidences[J]. *Int J Vasc Med*, 2022, 2022: 4136811.
- [19] AMIRI M, RAEISI-DEHKORDI H, VERKAAR A J C F, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response Meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(5): 485-499.
- [20] ZHANG W, JIN J, ZHANG H, et al. The value of HDL subfractions in predicting cardiovascular outcomes in untreated, diabetic patients with stable coronary artery disease: an age-and gender-matched case-control study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13: 1041555.
- [21] TOMIC NAGLIC D, MANOJLOVIC M, PEJAKOVIC S, et al. Lipoprotein(a): role in atherosclerosis and new treatment options[J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(4): 575-583.
- [22] MEHRAN R, STEG P G, PFEFFER M A, et al. The effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibition on major coronary events in patients with acute myocardial infarction: insights from the PARADISE-MI trial[J]. *Circulation*, 2022, 146(23): 1749-1757.
- [23] ZHANG H, LIU G, ZHOU W, et al. Neprilysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination therapy (sacubitril/valsartan) suppresses atherosclerotic plaque formation and inhibits inflammation in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6509.
- [24] JOSHI A, BHAMBHANI A, BARURE R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as markers of stable ischemic heart disease in diabetic patients: an observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(5): e32735.
- [25] 梅超生, 闵轩. 血常规衍生复合炎症指标在冠心病患者中研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(12): 1145-1150.
- MEI C S, MIN X. Advances in the study of routine blood-derived composite inflammatory indexes in patients with coronary artery disease[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2023, 21(12): 1145-1150.
- [26] JOHNY E, BHASKAR P, ALAM M J, et al. Platelet mediated inflammation in coronary artery disease with type 2 diabetes patients[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5131-5147.
- [27] LI T, YUAN D, WANG P, et al. Association of prognostic nutritional index level and diabetes status with the prognosis of coronary artery disease: a cohort study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 58.
- [28] CHANG W T, SUN C K, WU J Y, et al. Association of prognostic nutritional index with long-term mortality in patients receiving percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: a Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13102.
- [29] MANOLIS A A, MANOLIS T A, MELITA H, et al. Low serum albumin: a neglected predictor in patients with cardiovascular disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 102: 24-39.
- [30] RONIT A, KIRKEGAARD-KLITBO D M, DOHLMANN T L, et al. Plasma albumin and incident cardiovascular disease: results from the CGPS and an updated Meta-analysis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 473-482.
- [31] RAJAMANICKAM A, MUNISANKAR S, DOLLA C K, et al. Impact of malnutrition on systemic immune and metabolic profiles in type 2 diabetes[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 168.
- [32] CARDOSO C R L, LEITE N C, SALLES G F. Importance of hematological parameters for micro- and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 133.
- [33] ZAFRIR B, HUSSEIN S, JAFFE R, et al. Lymphopenia and mortality among patients undergoing coronary angiography: long-term follow-up study[J]. *Cardiol J*, 2022, 29(4): 637-646.
- [34] 周乐琴, 徐慧琳, 何伟喜. 2型糖尿病合并冠心病患者血清RBP、Lp(a)、NT-proBNP变化及对PCI术后近期主要不良心血管事件的预测[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10): 2305-2308.
- ZHOU L Q, XU H L, HE W X. Changes in serum RBP, Lp(a), and NT-proBNP in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease and their predictive value for major adverse cardiovascular events in the short term after PCI[J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(10): 2305-2308.
- [35] JIAO X, ZHANG Q, PENG P, et al. HbA1c is a predictive factor of severe coronary stenosis and major adverse cardiovascular events in patients with both type 2 diabetes and coronary heart disease[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 50.
- [36] WONG Y K, CHEUNG C Y Y, TANG C S, et al. High-sensitivity troponin I and B-type natriuretic peptide biomarkers for prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 171.
- [37] XU S, QIN Z, YUAN R, et al. The hemoglobin glycation index predicts the risk of adverse cardiovascular events in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 992252.
- [38] LI C, FAN H, LIU Y, et al. The monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(21): 1627.

(此文编辑 许雪梅)