

本文引用: 王凯阳, 艾力菲热·帕尔哈提, 杨燕, 等. 冠状动脉钙化病变介入治疗术后主要不良心血管事件列线图预测模型的建立与评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(2): 122-130. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.02.004.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-02-0122-09

冠状动脉钙化病变介入治疗术后主要不良心血管事件列线图预测模型的建立与评价

王凯阳^{1,2}, 艾力菲热·帕尔哈提¹, 杨燕¹, 李秀芬^{1,2}

(1. 新疆医科大学第四附属医院心内科, 2. 新疆维吾尔自治区中医药研究院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000)

[摘要] **[目的]** 探讨冠状动脉钙化(CAC)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后主要不良心血管事件(MACE)发生的危险因素, 据此构建CAC患者PCI术后MACE发生的列线图预测模型。**[方法]** 回顾性分析2018年1月—2019年12月就诊于新疆医科大学第四附属医院心内科行冠状动脉造影(CAG)或血管内超声(IVUS)明确诊断为CAC并接受PCI术的406名患者的临床资料。根据随访期间是否出现MACE将研究对象分为事件组(60例)和非事件组(346例)。采用LASSO和多因素Logistic回归分析确定CAC患者PCI术后MACE发生的独立危险因素, 在此基础上构建列线图预测模型并对模型进行评价。**[结果]** LASSO和多因素Logistic回归分析结果显示, 高龄、糖尿病、肾功能不全、Gensini评分升高和旋磨术是MACE发生的危险因素, 而最小管腔直径(MLD)增大是MACE发生的保护因素($P < 0.05$)。利用上述6个预测指标构建列线图预测模型, 内部验证后, 列线图预测CAC患者PCI术后MACE发生的ROC曲线下面积(AUC)为0.824(95% CI: 0.767 ~ 0.875), 灵敏度为0.771, 特异度为0.720, 提示模型具有较好的区分度。校准曲线提示列线图预测模型的偏差校正曲线与理想曲线具有较好的一致性。临床决策曲线分析(DCA)结果显示模型的预测阈值在0~0.6之间时患者的临床净收益水平最高, 提示列线图模型具有较好的临床适用性。**[结论]** 本研究建立的列线图预测模型可以较好地定量评估CAC患者PCI术后MACE发生的危险程度, 有助于临床医师筛选高危患者, 制定个体化针对性治疗措施, 改善患者预后。

[关键词] 冠状动脉钙化; 经皮冠状动脉介入治疗; 主要不良心血管事件; 列线图预测模型

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Establishment and evaluation of a nomogram prediction model for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery calcification after PCI

WANG Kaiyang^{1,2}, Alfira · PARHATI¹, YANG Yan¹, LI Xiufen^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 2. Xinjiang Autonomous Region Institute of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To explore the risk factors of major adverse cardiovascular events (MACE) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary artery calcification (CAC), and to construct a nomogram prediction model for MACE in CAC patients after PCI. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 406 patients admitted to the Department of Cardiology of the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to December 2019, they were diagnosed with CAC by coronary angiography (CAG) or intravascular ultrasound (IVUS) and underwent PCI. The subjects were divided into event group (60 cases) and non-event group (346 cases) according to the incidence of MACE during the follow-up period. The LASSO regression and multivariate Logistic regression analysis were used to determine the independent risk factors of MACE in CAC patients after PCI, and then a nomogram prediction model was constructed and evaluated. **Results** LASSO regression and multivariate Logistic regression analysis results showed that advanced age, diabetes, renal dysfunction, elevated Gensini score and rotational atherectomy were risk factors for the

[收稿日期] 2020-08-23

[修回日期] 2022-10-23

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C165)

[作者简介] 王凯阳, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病的临床与介入治疗, E-mail: 663235516@qq.com。通信作者李秀芬, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: liuxiufen20070526@163.com。

incidence of MACE, and enlarged minimum lumen diameter (MLD) was a protective factor for the incidence of MACE ($P < 0.05$). The nomogram prediction model was constructed using the above six predictive indicators. After internal validation, the AUC values of nomogram for predicting MACE in CAC patients after PCI was 0.824 (95% CI: 0.767 ~ 0.875), the sensitivity was 0.771, and the specificity was 0.720, suggesting that the model had a good discrimination.

The calibration curve indicated that the deviation correction curve of the nomogram prediction model had good consistency with the ideal curve. The clinical decision curve analysis (DCA) suggested that when the prediction threshold of the model was in range of 0 ~ 0.6, the patient's clinical net benefit level was the highest, and the nomogram model had good clinical applicability.

Conclusion The nomogram prediction model established in this study can better quantitatively assess the risk degree of MACE in CAC patients after PCI, which is helpful for clinicians to screen high-risk patients, formulate individualized targeted interventions, and improve patients' prognosis.

[KEY WORDS] coronary artery calcification; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events; nomogram prediction model

冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)是冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)中常见的复杂病变。在择期 PCI 患者中,钙化病变比例接近 40%,在急诊 PCI 患者中,约有 31.9% 存在钙化病变^[1]。随着年龄增长钙化病变发生率逐渐上升,60 岁以上人群发病率高达 80%^[2]。并且冠状动脉病变程度越重合并钙化的可能性也越高,SYNTAX 研究显示左主干或多支血管病变中,钙化比例高达 50.6% ~ 54.2%^[3]。钙化病变是 PCI 术后各类不良结局事件发生的独立危险因素。由于病变硬度较高,普通非顺应性球囊不能对病变进行有效扩张,需要借助旋磨或者切割球囊等,导致血管夹层或穿孔、壁内血肿的风险大大增加^[4]。同时环形钙化限制了支架的充分膨胀和贴壁,导致支架内再狭窄、支架内血栓形成、靶血管血运重建发生率增加^[5]。因此,对钙化病变患者 PCI 术后进行危险分层,定量评估未来发生不良事件的风险,具有重要的临床意义,目前尚无相关预测模型。本研究基于回顾性队列研究数据构建出可视化的列线图预测模型,该模型可以定量地评估钙化病变患者 PCI 术后出现不良事件的危险程度。临床医师据此可以对患者进行危险分层,把精力更多地投入到高危患者的精细化管理当中。对于患者来说可以直观地认识到自身疾病的严重程度,有助于加强自我管理,提高治疗依从性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续入选自 2018 年 1 月—2019 年 12 月就诊于新疆医科大学第四附属医院心内科行 PCI 术的 1 082 名患者,筛选其中经冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)或血管内超声(intravascular ultra-

sound, IVUS)明确诊断为钙化病变的 406 名患者的临床资料。钙化病变定义和分级^[2]:①依据 CAG 结果,将钙化病变严重程度进行分级:0 级(无钙化);I 级(轻度钙化)只有在心脏搏动时看到淡而模糊的高密度阴影,心脏不搏动时完全看不到钙化影的存在;II 级(中度钙化)在心脏搏动时看到较清晰、较容易看到的高密度阴影;III 级(重度钙化)在心脏搏动和不搏动时均可看到清晰高密度阴影。②依据 IVUS 结果,钙化病变的典型表现为病变表面的明亮、白色影像,而钙化病变后方伴有黑色声影,常伴多重反射。根据钙化病变累及血管腔的范围,将钙化病变进行分级:I 级为钙化范围 $< 90^\circ$, II 级为钙化范围在 $90^\circ \sim 180^\circ$, III 级为钙化范围在 $180^\circ \sim 270^\circ$, IV 级为钙化范围 $\geq 270^\circ$ ^[2]。排除标准:①存在原发性心肌病、心脏瓣膜病或者合并其他严重心脏疾病者;②合并恶性肿瘤者;③存在免疫系统、血液系统疾病者;④合并严重的肝肾系统疾病者;⑤无法耐受双联抗血小板聚集药物者;⑥失访或随访资料不全者。本研究中受试者知情同意,并签署临床研究协议书,且经本院医学伦理委员会批准同意。

1.2 随访及分组

对所有介入治疗术后的出院患者进行 1、3、6、12、18 及 24 个月的定期随访。团队有专门的医生负责这项工作,随访的方式为电话随访或者门诊随访。随访的内容包括复查的相关检查结果、药物依从性以及是否发生各类不良事件。终点事件定义为主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生, MACE 定义为:非计划性靶血管血运重建、非致死性心肌梗死、因心绞痛或心力衰竭的非计划性再入院、非致死性卒中及心源性死亡(死因不明确者亦认为是心源性死亡)^[6]。根据是否出现终点事件,分为事件组和非事件组。

1.3 冠状动脉造影检查

所有患者经充分评估后采用标准 Judkin's 技术行选择性 CAG 检查,多体位投照,充分展示各支冠状动脉血管。对左前降支(left anterior descending branch, LAD)、左回旋支(left circumflex, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)或者较大的对角支(diagonal branch, D)、钝缘支(obtuse marginal branch, OM)、后降支(posterior descending branch, PD)等分支狭窄程度 $\geq 75\%$,左主干(left main, LM)狭窄 $\geq 50\%$ 的患者均行 PCI 或经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA),共计 1 082 例。所有 CAG 结果经由两位心脏介入专家判读,判定不清者采用 IVUS 检查。采用 Gensini 评分对冠状动脉狭窄程度进行定量分析。①病变系数:LM $\times 5$;LAD、LCX 近段 $\times 2.5$;LAD 中段 $\times 1.5$;LAD 远段、D1、LCX 中远段、OM、RCA、PD $\times 1$;其他小分支 $\times 0.5$;②狭窄程度: $<25\%$ 计 1 分; $25\% \sim 50\%$ 计 2 分; $50\% \sim 75\%$ 计 4 分; $75\% \sim 90\%$ 计 8 分; $90\% \sim 99\%$ 计 16 分; 100% 计 32 分;③Gensini 评分为每一支冠状动脉狭窄程度与病变系数乘积的总和^[7]。

1.4 血管内超声检查

采用 iLab 血管内超声系统(Boston Scientific, American)进行检查及分析。检查前于冠状动脉内给予硝酸甘油 100~200 μg ,沿引导导丝送入超声导管至靶病变以远约 10 mm 处,以 0.5 mm/s 的速度进行自动回撤并记录实时图像。记录介入治疗手术前后相关测量数据。

1.5 诊断标准

研究对象既往史诊断标准:高血压^[8]定义为:在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。糖尿病^[9]定义为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。血脂异常^[10]定义为:合并以下血脂谱中任意一项异常:①甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高(≥ 1.7 mmol/L);②高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平降低(<1.3 mmol/L);③总胆固醇(total cholesterol, TC)水平升高(>5.2 mmol/L);④低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平升高(>3.1 mmol/L)。肾功能不全^[11]定义为:出现以下任何一项指标,且持续时间超过 3 个月:①白蛋白尿(尿液白蛋白排泄率 ≥ 30 mg/24 h;尿白蛋白肌酐比值 ≥ 3 mg/mmol);②尿沉渣异常;③肾小管相关病变;④组织学异常;⑤影像学

所见结构异常;⑥肾移植病史;⑦估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)下降 <60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)。吸烟^[12]定义为:每日吸烟至少 1 支以上,时间大于 6 个月,无论目前是否已经戒烟。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 22.0 软件或者 R 软件(3.6.2 版本)进行统计学分析。对于连续性变量,正态性分布检验用 Shapiro-Wilks 以及 Kolmo-gorov-Smirnov 检验验证,符合正态分布的资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的资料采用中位数(四分位数间距)表示。对于正态分布的数据,两组间比较用 t 检验;对于偏态分布的数据,则用 Mann-Whitney U 检验。对于分类变量采用例数(%)表示,组间比较采用卡方检验或者 Fisher 精确概率法。LASSO 回归分析用于筛选变量,消除变量间多重共线性。采用多因素 Logistic 回归分析 MACE 发生的独立危险因素,比值比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(credibility interval, CI)表示相对风险度。基于多因素 Logistic 回归分析结果建立列线图预测模型并对模型进行评价。评价指标包括:①ROC 曲线下面积(area under curve, AUC);②使用 Bootstrap 抽样方法进行内部验证,该方法是重复 1 000 次抽样以降低过度拟合偏差并绘制出校正曲线;③采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)法,用以评判预测模型的可用性及实际效益。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 事件组与非事件组临床资料比较

共有 1 082 名患者接受 PCI 术,其中钙化病变患者 406 名,发生率为 37.5%,随访期间出现终点事件的患者有 60 例,发生率为 14.8%。依据钙化病变 PCI 术后是否出现终点事件将研究对象分为事件组(60 例)和非事件组(346 例)。事件组患者年龄、糖尿病、肾功能不全、旋磨术及 Gensini 评分明显高于非事件组,而最小管腔直径(minimum lumen diameter, MLD)明显低于非事件组,差异具有统计学意义($P<0.001$ 或 $P<0.05$;表 1)。

2.2 MACE 发生的风险因素

由于本研究纳入的研究变量较多,不同变量之间存在相关性,发生结局事件的病例数有限,因此采用 LASSO 回归对 37 个变量进行筛选和降维处理,选择可以预测 MACE 发生的特征性变量。利用

10 折交叉验证计算最小的 Lambda 的估计值,该值为最优参数,筛选出 LASSO 回归模型中系数不为 0 的变量并计数。LASSO 回归筛选出的变量有 7 个,

包括年龄、糖尿病、肾功能不全、Gensini 评分、LDLC、MLD 和旋磨术。这 7 个变量可能是 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生的危险因素(图 1)。

表 1. 两组患者基线资料比较
Table 1. Baseline characteristics of the two groups

项目	非事件组(<i>n</i> =346)	事件组(<i>n</i> =60)	<i>P</i>
年龄/岁	60(50,68)	66(59,70)	<0.001
男性/[例(%)]	263(76.0)	46(76.7)	0.255
BMI/(kg/m ²)	25.39(22.52,26.82)	25.86(23.49,26.57)	0.328
高血压/[例(%)]	134(38.7)	25(41.7)	0.774
糖尿病/[例(%)]	126(36.4)	37(61.7)	<0.001
血脂异常/[例(%)]	27(7.8)	8(13.3)	0.246
吸烟史/[例(%)]	144(41.6)	24(40.0)	0.926
CAD 家族史/[例(%)]	42(12.1)	4(6.7)	0.311
肾功能不全/[例(%)]	12(3.5)	12(20.0)	<0.001
既往 CABG/[例(%)]	17(4.9)	5(8.3)	0.348
RBC/×10 ¹² L ⁻¹	4.56±0.53	4.56±0.62	0.979
WBC/×10 ⁹ L ⁻¹	6.96(5.89,8.62)	7.12(6.29,8.82)	0.264
PLT/×10 ⁹ L ⁻¹	182(153.6,233.5)	208(152.3,252.4)	0.196
Hb/(g/L)	140(131,151)	140(129,149)	0.624
NE/%	61.90(55.23,68.10)	63.45(54.95,69.05)	0.378
LY/%	28.55(22.72,35.42)	26.10(21.10,33.12)	0.145
TG/(mmol/L)	1.54(1.08,2.24)	1.46(1.12,2.05)	0.661
TC/(mmol/L)	3.90(3.15,4.56)	3.62(3.00,4.34)	0.157
HDLC/(mmol/L)	0.94(0.79,1.16)	0.92(0.79,1.04)	0.359
LDLC/(mmol/L)	2.4(1.8,3.0)	2.11(1.58,2.78)	0.066
BUN/(nmol/L)	5.3(4.3,6.5)	5.0(3.9,6.3)	0.385
SCr/(μmol/L)	78.32(67.20,89.25)	78.46(69.00,88.05)	0.623
ALT/(U/L)	22.46±13.15	23.06±13.08	0.167
AST/(U/L)	24.96±11.45	25.62±12.73	0.225
HbA1c/%	6.06(5.47,6.80)	6.27(5.21,6.62)	0.111
血钾/(mmol/L)	3.87(3.65,4.09)	3.88(3.60,4.12)	0.631
血钠/(mmol/L)	139.0(137.0,140.0)	138.5(136.5,141.0)	0.403
血钙/(mmol/L)	2.20(2.09,2.31)	2.16(2.02,2.28)	0.086
BNP/(ng/L)	244.9(232.5,255.6)	247.1(237.0,260.7)	0.148
LVEF/%	51.69±6.45	50.56±6.90	0.147
LVEDD/mm	53.63±5.09	53.65±5.41	0.321
Gensini 评/分	20(6,42)	46(29,57)	<0.001
MLD/mm	3.40(2.77,4.10)	3.01(2.77,3.37)	<0.001
旋磨术/[例(%)]	30(8.7)	14(23.3)	0.002
切割球囊/[例(%)]	80(23.1)	16(26.7)	0.306
重度钙化/[例(%)]	59(17.1)	11(18.3)	0.724
随访时间/月	17.3(13.3,23.8)	16.8(12.8,22.3)	0.701

注: BMI: 体质指数; CAD: 冠状动脉疾病; CABG: 冠状动脉搭桥术; RBC: 红细胞; WBC: 白细胞; PLT: 血小板; Hb: 血红蛋白; NE: 中性粒细胞百分比; LY: 淋巴细胞百分比; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDLC: 高密度脂蛋白胆固醇; LDLC: 低密度脂蛋白胆固醇; BUN: 血尿素氮; SCr: 血清肌酐; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; HbA1c: 糖化血红蛋白; CRP: C 反应蛋白; BNP: 脑钠肽; LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张期末内径; MLD: 最小管腔直径。

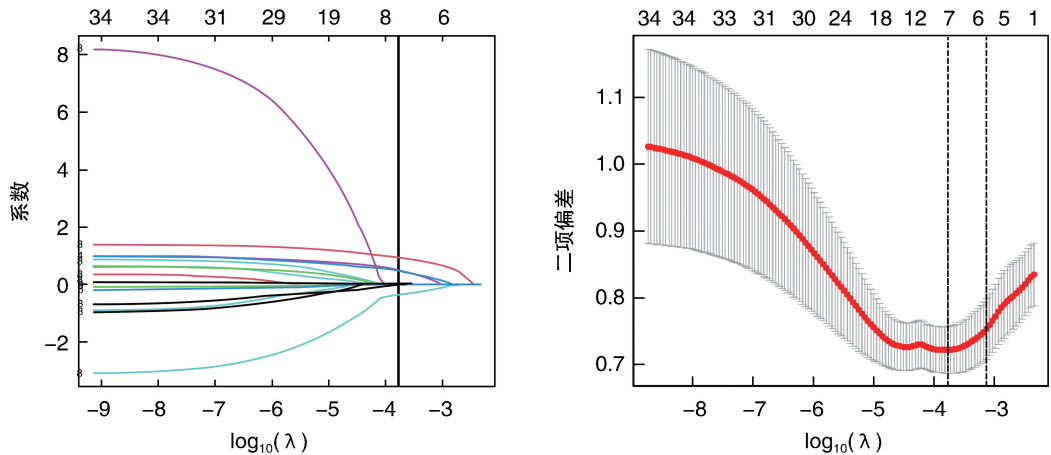


图 1. MACE 风险因素的 LASSO 回归筛查结果

左图:LASSO 回归的系数路径图;右图:LASSO 回归的交叉验证图。

虚垂线为最优 Lambda 参数取值时所纳入 LASSO 回归模型的 MACE 发生风险因素数目。

Figure1. LASSO regression results of risk factors of MACE

2.3 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生风险的 Logistic 回归分析

根据 LASSO 回归筛选的结果,将 7 个变量作为自变量,MACE 发生与否作为因变量进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,LDLC 没有显著性,故将该变量排除。将其余 6 个变量纳入多因素 Logistic 回归模型,变量赋值情况为:年龄、糖尿病(是=1,否=2)、肾功能不全(是=1,否=2)、Gensini 评分、MLD、旋磨术(是=1,否=2),结果表明,高龄、糖尿病、肾功能不全、Gensini 评分升高和旋磨术是 MACE 发生的危险因素,而 MLD 增大是 MACE 发生的保护因素($P < 0.05$;表 2)。Gensini 评分预测 MACE 发生风险的 ROC 曲线下面积最大($AUC = 0.740$),其次是年龄($AUC = 0.658$),见图 2。

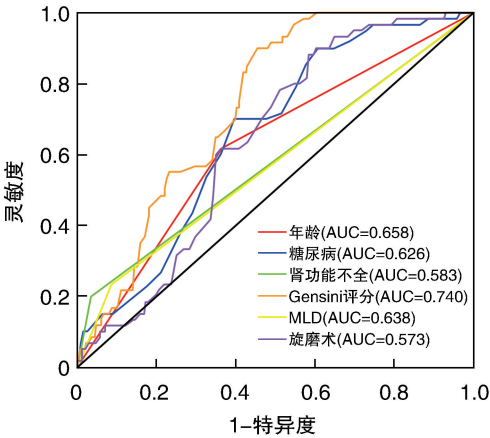


图 2. 不同指标对 MACE 发生风险预测效果的 ROC 曲线分析

Figure 2. ROC curve analysis of different factors for the risk prediction of MACE

表 2. CAC 患者 MACE 发生风险的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of the risk of MACE in CAC patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	0.94	0.92 ~ 0.97	<0.001	1.06	1.03 ~ 1.10	<0.001
糖尿病	0.36	0.2 ~ 0.63	<0.001	2.48	1.33 ~ 4.74	0.005
肾功能不全	0.14	0.06 ~ 0.34	<0.001	3.78	1.28 ~ 11.4	0.015
Gensini 评分	0.97	0.97 ~ 0.98	<0.001	1.02	1.01 ~ 1.03	<0.001
LDLC	1.42	1.00 ~ 2.00	0.05	—	—	—
MLD	1.89	1.33 ~ 2.67	<0.001	0.47	0.30 ~ 0.70	<0.001
旋磨术	0.31	0.15 ~ 0.63	<0.001	2.73	1.14 ~ 6.29	0.02

注:—表示无法获得。

2.4 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生风险的列线图预测模型

由于多因素 Logistic 回归模型中的 6 个变量均具有统计学意义($P < 0.05$),故全部纳入 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生风险的列线图预测模型中(图 3)。列线图的解读:每一个变量根据实际情况在横轴上找到对应的位置向上作一条垂线,对应“Points”上的一个具体的分数;6 个变量分数依次相加得到总分;在“Total Points”上找到总分对应的位置向下作一条垂线,对应“MACE 发生风险”上的数值即为该患者的风险预测值。例如:老年男性患者 70 岁,患有糖尿病合并肾功能不全,此次行 CAG 检查,结果显示多支血管病变合并钙化病变,Gensini 评分 50 分,术中使用旋磨术后植入支架,IVUS 结果显

示最小管腔直径 2.50 mm,则该患者对应的总分为 36+17+24+20+40+18=155,列线图风险预测值约为 68%,提示该患者 PCI 术后出现 MACE 的风险较高。

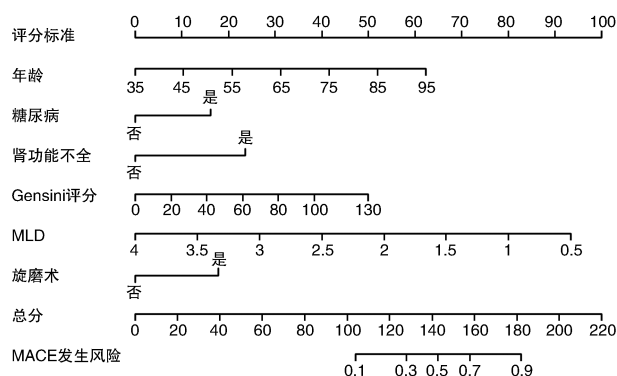


图 3. CAC 患者 MACE 发生风险预测列线图
Figure 3. A nomogram for predicting the risk of MACE in CAC patients

2.5 列线图预测模型的临床适用性分析

将 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生与否作为因变量,列线图预测模型得到的风险预测值作为自变量,绘制列线图预测模型的 DCA 曲线。如图 4 所示,当预测阈值在 0~0.6 之间时,DCA 曲线与两条极端曲线不相交,表明列线图预测模型的净收益率比全干预和不干预要高,提示列线图模型具有较好的临床适用性。

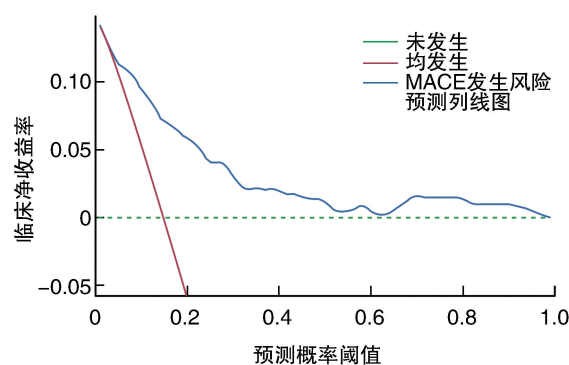


图 4. 列线图预测模型的 DCA 曲线分析
Figure 4. DCA curve analysis of nomogram prediction model

2.6 列线图预测模型的内部验证

利用 Bootstrap 抽样方法,自采样 1 000 次对列线图预测模型进行内部验证,以评价模型的稳定性和可信度。Hosmer-Lemeshow 检验发现模型的预测值与实际值之间的没有显著差异 ($\chi^2 = 6.72, P = 0.567$)。图 5 表明,列线图内部验证前后的 AUC 分别为 0.826 (95% CI: 0.773~0.879)、0.824 (95% CI: 0.767~0.875),均大于图 2 中任何单一变量预测的 AUC 值。内部验证前后的灵敏度为 0.867、0.771,特异度为 0.668、0.720,提示模型的区分能力较好;校准曲线提示列线图预测模型内部验证前后的平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 较小,分别为 0.020 和 0.023,提示模型具有较好的校准度和一致性。

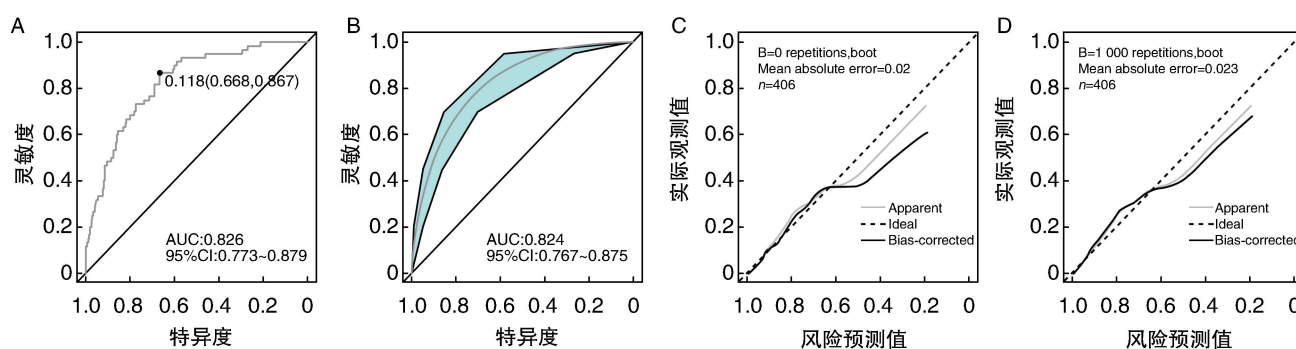


图 5. 列线图预测模型的 ROC 曲线及校准曲线分析
A: 验证前 ROC 曲线; B: 验证后 ROC 曲线; C: 验证前校准曲线; D: 验证后校准曲线。
Figure 5. ROC curve and calibration curve analysis of nomogram prediction model

3 讨论

CAC 是临床 PCI 术中常见的复杂病变,中重度钙化病变发生率超过三分之一,其中重度钙化病变占比接近五分之一^[13]。高龄、合并各类慢性疾病和

代谢异常是钙化病变的高发人群。这部分患者接受 PCI 术在围手术期本身就存在一定的风险,容易出现预后不良。更重要的是钙化病变往往呈现弥漫、扭曲、成角的特点,限制器械的通过造成内膜损伤;再者钙化环硬度高,普通非顺应性球囊无法进

行有效扩张,需要借助旋磨或者切割球囊,导致相应并发症如夹层、血肿、穿孔的风险^[14];另外钙化病变处支架植入后容易出现膨胀不全和贴壁不良,使血栓形成和支架内再狭窄的风险大大增加^[15]。因此每一台钙化病变 PCI 操作都是心内科介入医师水平的考验。手术即刻成功也并不代表患者都有良好的预后,早期识别高危患者具有重要的临床意义,有助于医生开展针对性干预措施,如:延长使用抗血小板、抗凝药物时间,缩短复查造影时间以及强化血脂控制等。本研究基于回顾性队列研究数据建立列线图预测模型,可以定量评估不同患者出现不良结局事件的风险程度,指导临床决策,改善患者预后。

年龄是 PCI 术后各类不良结局事件发生的独立危险因素,年龄每增加 1 岁 MACE 发生风险增加 2% (RR=1.02, 95% CI: 1.00 ~ 1.03)^[16], 本研究结果与其一致。高龄患者动脉粥样硬化病变更加显著,较长的病程导致钙化病变发生率明显增加,影响手术即刻成功率和预后^[17]。再者,老年患者多合并各类慢性疾病(高血压、糖尿病、慢性肾功能不全等),以及复杂的既往病史(既往 MI、既往 CABG、各种原因导致的 LVEF 降低等),这些因素都会累积,增加各类不良结局事件的发生风险。因此,介入医师术前对于高龄患者应做好预见性评估和干预。Gensini 评分是临床上常用的冠状动脉病变程度评价系统,充分考虑了病变的数量、位置和狭窄程度^[18]。最新的一项研究显示, Gensini 评分是 PCI 术后多种不良事件发生的独立危险因素。与低分组相比,高分组全因死亡发生风险增加 142%, 心源性死亡发生风险增加 165%, MACE 发生风险增加 79%, 并且这一趋势在糖尿病人群里更加显著^[7]。目前我国糖尿病呈流行趋势, 18 岁及以上人群患病率为 11.2%, 10 年以上糖尿病病史冠状动脉性心脏病的患病率高达 95.6%^[19]。这部分患者冠状动脉病变程度往往更加严重,弥漫病变、闭塞病变、钙化病变、左主干病变十分常见。因此糖尿病患者 PCI 术后不良事件发生率显著高于非糖尿病患者。研究证实,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)置入后 MACE 发生的独立危险因素, HbA1c 每增加 1%, MACE 发生风险增加 40% (RR=1.40, 95% CI: 1.13 ~ 1.74)^[20]。而积极控制血糖保持 HbA1c ≤ 7%, 可以减少支架内再狭窄和 MACE 的发生风险^[21]。长期血糖控制欠佳,导致糖尿病肾病及肾功能减退,在临床中十分常见。我国约 20% ~ 40% 的

糖尿病患者合并糖尿病肾病, 现已成为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和终末期肾病的主要原因^[22]。研究显示,肾功能不全可能加快了动脉粥样硬化的进程,导致不良事件发生风险高达 97% (RR=1.97, 95% CI: 1.1 ~ 3.4)^[16]。白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 作用于内皮细胞,导致内皮损伤,而氧化应激使损伤进一步加重。多种炎症因子参与肾脏损害的同时诱发了不良心血管事件的发生^[23]。糖尿病肾病诊断主要依赖于尿蛋白和 eGFR 测定。推荐所有糖尿病患者每年进行至少 1 次尿蛋白/血清肌酐比值和 eGFR 测定进行早期筛查。对已明确诊断为糖尿病肾病的患者应进行包含不良生活方式的调整、危险因素(高血糖、高血压、脂代谢紊乱等)的控制及慢性肾脏病一体化治疗的综合管理,以延缓肾功能恶化,减少不良结局事件的发生^[24]。

冠状动脉旋磨术(coronary rotational atherectomy, CRA)是利用带有橄榄型钻石颗粒旋磨头选择性祛除钙化或纤维化斑块,而对于弹性血管组织会自动弹开,有效避开正常冠状动脉对血管中膜无损伤。旋磨术可以改善血管顺应性,使球囊容易通过和扩张,为支架植入提供良好条件^[25]。与单纯球囊扩张相比,旋磨术可获得光滑的血管内腔,提高支架的释放质量,达到理想的支架贴壁和膨胀效果,降低支架内血栓形成及再狭窄发生率^[2]。但是在 ROTAXUS 研究中,患者被随机分为 CRA+DES 组(120 例)及常规 PCI 组(120 例),尽管旋磨增加介入手术的成功率,却未能减少晚期管腔丢失(随访 9 个月),更未能在支架内再狭窄、靶病变血运重建和 MACE 等结局事件上获益^[26]。随后 ROTAXUS 研究公布了两年的随访结果,结论与前相同, CRA 组与常规 PCI 组的 MACE 发生率差异无统计学意义(29.4% 比 34.3%, $P=0.47$)^[27]。英国的另一项大样本队列研究^[28]结果显示, CRA 患者全因死亡风险增加 121% (HR=2.21, 95% CI: 1.97 ~ 2.49), 本研究结果与之一致。但是将 CRA 作为不良结局事件的独立危险因素这一结论尚需谨慎看待,首先不良结局组患者年龄更大、合并各种慢性病,可能是患者的高危因素影响了预后而不是旋磨术;另外,每一台 CRA 操作的术者水平以及设备条件都存在差异,也可能对结果产生偏倚。MLD 也是 PCI 术后 MACE 发生的影响因素。研究表明,MLD 每增加 1 mm, MACE 发生风险降低 55% ~ 65%^[29]。较大的支架术后 MLD 与良好临床结局具有密切关系,尤其是再狭窄率明显降低。可能原因是较大的残余管

腔更益于平滑肌细胞增殖形成新的内膜^[30]。为了获得更好的 MLD, 钙化病变支架植入前的预处理十分重要。钙化病变多数情况下需较高的压力扩张, 可以选择短、小、非顺应性球囊, 但也应尽量避免对病变外正常血管的过度扩张引起的夹层。对于较低压力扩张即出现撕裂或球囊破裂者一定要慎重, 应尽早考虑下一步的策略: 停止手术、换用切割球囊还是旋磨^[31]。

本研究的局限性: ①本研究仅收集了就诊于新疆医科大学第四附属医院心内科 PCI 术后患者的临床资料, 因此, 研究对象来源受限, 病例数较少; ②本研究为回顾性队列研究, 研究结果尚需前瞻性、多中心、大样本的队列研究进一步验证; ③受样本量限制, MACE 发生的例数较少, 故仅进行了内部验证, 尚需其他中心来源的钙化病变 PCI 术后患者的临床资料进行外部验证, 进一步证明列线图预测模型的普适性; ④本研究最终筛选出 6 个变量作为预测 MACE 发生的危险因素, 临床指标易于获得, 确保了该列线图预测模型的实用性和便捷性。但是冠心病作为一种基因遗传易感性疾病仅从临床指标进行预后评估缺乏全面性, 因此建立整合相关生物信息学指标的前瞻性队列研究以改进列线图预测模型的预测效能是本课题组下一步的研究方向。

综上所述, 本研究采用 LASSO 回归模型筛选变量, 多因素 Logistic 回归分析确定年龄、糖尿病、肾功能不全、Gensini 评分、MLD、旋磨术是 MACE 发生的独立影响因素, 最终建立列线图预测模型。通过 ROC 曲线、校准曲线、DCA 曲线证实该模型具有良好的区分度和预测效能, 可以定量地评估 CAC 患者 PCI 术后 MACE 发生的风险程度, 有助于早期识别高危人群, 为积极采取个体化针对性精准医疗提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] 柴萌, 张海涛, 杜保, 等. 冠状动脉复杂钙化病变治疗的循证医学进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(1): 81-85.
CHAI M, ZHANG H T, DU W, et al. Advances in evidence-based medicine in the treatment of complex calcification of coronary arteries [J]. Chin J Pract Int Med, 2019, 39(1): 81-85.
- [2] 王伟民, 霍勇, 葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识 (2021 版) [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(5): 251-259.
WANG W M, HUO Y, GE J B. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of coronary artery calcification (2021 edition) [J]. Chin J Interv Cardiol, 2021, 29(5): 251-259.
- [3] FAROOQ V, SERRUYS P W, GARCIA-GARCIA H M, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(3): 282-294.
- [4] 温尚煜, 尚瑞平, 于宏颖, 等. 冠状动脉内旋磨术并发症分析、预防及处理技巧[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2017, 25(12): 677-681.
WEN S Y, SHANG R P, YU H Y, et al. Analysis, prevention and management of complications of internal rotation of coronary artery [J]. Chin J Interv Cardiol, 2017, 25(12): 677-681.
- [5] KOBAYASHI Y, OKURA H, KUME T, et al. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion [J]. Circ J, 2014, 78(9): 2209-2214.
- [6] 王凯阳, 闵轩, 宁怡, 等. GRACE 评分联合血栓弹力图对急性冠脉综合征患者主要心血管不良事件的早期预测价值[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2022, 40(3): 383-389.
WANG K Y, MIN X, NING Y, et al. Early predictive value of GRACE score combined with thromboelastography for major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. J Shihezi Univ (Nat Sci Ed), 2022, 40(3): 383-389.
- [7] WANG K Y, ZHENG Y Y, WU T T, et al. Predictive value of Gensini score in the long-term outcomes of patients with coronary artery disease who underwent PCI [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 778615.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION CARDIOVASCULAR SOCIETY, CHINESE MEDICAL DOCTOR ASSOCIATION HYPERTENSION PROFESSIONAL COMMITTEE. Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension (2018 revision) [J]. Chin J Cardiol, 2019, 24(1): 24-56.
- [9] 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) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
DIABETES SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (one part) [J]. Chin J Pract Int Med, 2021, 41(8): 668-695.
- [10] 李伯睿, 邓雪蓉, 宋志博, 等. 银屑病关节炎患者中代谢综合征的患病率及其各组分与临床特征的关联研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(2): 97-103.
LI B R, DENG X R, SONG Z B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis and its correlation with clinical characteristics [J]. Chin J Rheumatol, 2021, 25(2): 97-103.
- [11] 上海市肾脏病临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南 (2022 年版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
EXPERT GROUP OF SHANGHAI CLINICAL QUALITY CONTROL CENTER OF NEPHROLOGY. Guidelines for early screening, diagnosis and prevention of chronic kidney disease (2022 edition) [J]. Chin J Nephrol, 2022, 38(5): 453-464.
- [12] 中国老年医学学会内分泌代谢分会. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南 (2022 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.

- ENDOCRINOLOGY BRANCH OF CHINESE GERIATRICS SOCIETY. Clinical guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in the elderly in China (2022 edition) [J]. *Chin J Diab*, 2022, 30(1): 2-51.
- [13] GÉNÉREUX P, MADHAVAN M V, MINTZ G S, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) and ACUTY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(18): 1845-1854.
- [14] 李其勇, 李刚, 陶剑虹. 旋磨联合切割球囊治疗冠状动脉重度钙化病变的可行性及安全性[J]. *重庆医学*, 2019, 48(2): 233-236.
- LI Q Y, LI G, TAO J H. Feasibility and safety of the treatment of severe coronary artery calcification with rotary grinding combined with cutting balloon [J]. *Chongqing Med J*, 2019, 48(2): 233-236.
- [15] KUBO T, SHINKE T, OKAMURA T, et al. Optical frequency domain imaging *vs.* intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5): 455-460.
- [16] HOEBERS L P, CLAESSEN B E, DANGAS G D, et al. Long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in elderly patients (≥ 75 years): five-year outcomes from a 1 791 patient multi-national registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1): 85-92.
- [17] BATCHELOR W B, ANSTROM K J, MUHLBAIER L H, et al. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7 472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(3): 723-730.
- [18] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606-610.
- [19] 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]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482-548.
- DIABETES SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 201, 41(5): 482-548.
- [20] UEDA H, MITSUSADA N, HARIMOTO K, et al. Glycosylated hemoglobin is a predictor of major adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus [J]. *Cardiology*, 2010, 116(1): 51-57.
- [21] KASSAIAN S E, GOODARZYNEJAD H, BOROUHAND M A, et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary artery stenting [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(3): 82-85.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版) [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(4): 388-410.
- MICROVASCULAR COMPLICATIONS GROUP, DIABETES SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese guidelines for prevention and treatment of diabetic nephropathy (2021 edition) [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2021, 41(4): 388-410.
- [23] 苏胜, 邱宁, 张红, 等. 糖尿病对老年冠状动脉慢性完全闭塞患者经皮介入治疗后的影响 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(9): 714-717.
- SU S, QIU N, ZHANG H, et al. Effect of diabetes mellitus on chronic complete coronary artery occlusion in elderly patients after percutaneous interventional therapy [J]. *J Interv Radiol*, 2013, 22(9): 714-717.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(8): 762-784.
- DIABETES SOCIETY OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Chinese guidelines for prevention and treatment of diabetic nephropathy (2021 edition) [J]. *Chin J Diabet Mellit*, 2021, 13(8): 762-784.
- [25] 吕明智, 宁彬. 旋磨与球囊预扩张治疗冠状动脉重度钙化病变的疗效分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(4): 344-349.
- LV M Z, NING B. Efficacy analysis of rotational atherectomy and balloon predilation in the treatment of severe coronary artery calcification [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(4): 344-349.
- [26] ABDEL-WAHAB M, RICHARDT G, JOACHIM BÜTTNER H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (rotational atherectomy prior to taxus stent treatment for complex native coronary artery disease) trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(1): 10-19.
- [27] DE WAHA S, ALLALI A, BÜTTNER H J, et al. Rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: two-year clinical outcome of the randomized ROTAXUS trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(4): 691-700.
- [28] 吴永健. 冠状动脉钙化病变预处理不同方法的选择 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(7): 517-520.
- WU Y J. Selection of different pretreatment methods for coronary artery calcification [J]. *J Clin Cardiol*, 2022, 38(7): 517-520.
- [29] 王凯阳, 闵轩, 马依彤, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变患者PCI术后主要不良心血管事件影响因素的Meta分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 778-786.
- WANG K Y, MIN X, MA Y T, et al. Meta-analysis of major adverse cardiovascular events in patients with chronic complete coronary artery occlusion after PCI [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 778-786.
- [30] KORNOWSKI R, FORT S, ALMAGOR Y, et al. Impact of vessel size, lesion length and diabetes mellitus on angiographic restenosis outcomes: insights from the NIRTOP study [J]. *Acute Card Care*, 2008, 10(2): 104-108.
- [31] 李晓冉, 赵笑男, 陈晖. 冠状动脉钙化病变干预策略及治疗进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(4): 509-512.
- LI X R, ZHAO X N, CHEN H. Intervention strategy and treatment progress of coronary artery calcification [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2020, 12(4): 509-512.