

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.01.002

文章编号: 1005-8982 (2024) 01-0007-09

心血管疾病专题·论著

急性心力衰竭患者住院期间发生心血管不良事件风险预测模型的构建与验证*

张世昌¹, 马萍¹, 马萌雪¹, 徐清斌¹, 董丹丹², 马晓彦¹

(1. 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院 心内科, 宁夏 银川 750002;
2. 宁夏医科大学总医院 重症医学科, 宁夏 银川 750002)

摘要: **目的** 分析急性心力衰竭(AHF)患者住院期间心血管不良事件发生的主要影响因素, 构建心血管不良事件风险预测模型并进行验证。**方法** 回顾性选取2021年2月—2022年2月宁夏医科大学总医院心脑血管病医院收治的515例AHF患者, 根据患者住院期间是否发生心血管不良事件将其分为发生组与未发生组。采用R 4.2.1统计软件对两组各项指标进行单因素Logistic分析并进行Lasso回归初步筛选, 再经多因素一般Logistic回归分析确定预测变量, 构建AHF患者住院期间心血管不良事件预测模型, 并通过绘制列线图、受试者工作特征(ROC)曲线及校准曲线对模型的性能进行评价, 最后采用Bootstrap法对模型进行内部验证。**结果** 515例AHF患者中有62例发生心血管不良事件。心血管不良事件发生组与未发生组的冠心病、扩心病、脑卒中、睡眠差、呼吸频率、合并心房颤动(以下简称房颤)比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 先后经单因素Logistic分析及Lasso回归初步筛选变量后, 最终通过多因素一般Logistic回归分析确定AHF患者住院期间发生心血管不良事件的主要影响因素为脑卒中[$OR=7.99$ (95% CI: 3.29, 19.59)]、白细胞计数[$OR=1.25$ (95% CI: 1.00, 1.52)]、血尿素氮[$OR=1.13$ (95% CI: 1.04, 1.23)]、D-二聚体[$OR=1.13$ (95% CI: 1.03, 1.24)]、左心室短轴缩短率[$OR=0.89$ (95% CI: 0.81, 0.96)]、合并房颤[$OR=2.40$ (95% CI: 1.07, 5.31)]。基于以上6个影响因素构建风险预测列线图模型, 结果显示, 模型的ROC曲线下面积(AUC)为0.82 (95% CI: 0.76, 0.88), 校准曲线贴近理想曲线。经Bootstrap法内部验证所得AUC值为0.81 (95% CI: 0.75, 0.87)。**结论** AHF患者住院期间发生心血管不良事件的主要影响因素是脑卒中、白细胞计数、血尿素氮、D-二聚体、左心室短轴缩短率、合并房颤, 以此构建的心血管不良事件风险预测模型具有良好的效能。

关键词: 急性心力衰竭; 心血管不良事件; 危险因素; 预测模型

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

Establishment and validation of a risk prediction model for the occurrence of cardiovascular adverse events during hospitalization in patients with acute heart failure*

Zhang Shi-chang¹, Ma Ping¹, Ma Meng-xue¹, Xu Qing-bin¹, Dong Dan-dan², Ma Xiao-yan¹

(1. Department of Cardiology, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital of General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750002, China; 2. Intensive Care Unit Yinchuan, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750002, China)

Abstract: **Objective** To analyze the main influencing factors of cardiovascular adverse events during hospitalization in patients with acute heart failure (AHF), construct a risk prediction model for cardiovascular

收稿日期: 2023-06-02

* 基金项目: 宁夏医科大学校级科研项目(No: XM2022028)

[通信作者] 徐清斌, E-mail: xu-qb@163.com; Tel: 13519201336

adverse events, and validate its performance. **Methods** We retrospectively selected 515 cases of AHF patients admitted to the Cardiovascular Hospital of General Hospital of Ningxia Medical University from February 2021 to February 2022. Patients were divided into the occurrence group and non-occurrence group based on whether cardiovascular adverse events occurred during hospitalization. R 4.2.1 statistical software was used for univariate Logistic analysis and Lasso regression preliminary screening of various indicators in both groups. Subsequently, multifactorial Logistic regression analysis was performed to determine the predictive variables, construct a risk prediction model for cardiovascular adverse events during AHF patients' hospitalization. Model performance was evaluated through line charts, receiver operating characteristic (ROC) curves, and calibration curves. Bootstrap method was employed for internal validation of the model. **Results** Among the 515 AHF patients, 62 cases experienced cardiovascular adverse events. There were statistically significant differences in aspects such as coronary heart disease, dilated cardiomyopathy, stroke, poor sleep, respiratory rate, and atrial fibrillation (AF) between the cardiovascular adverse event occurrence group and non-occurrence group ($P < 0.05$). After univariate Logistic analysis and Lasso regression preliminary screening, the main influencing factors for cardiovascular adverse events during AHF patients' hospitalization were determined through multifactorial Logistic regression analysis. These factors included stroke [$\hat{OR} = 7.99$ (95% CI: 3.29, 19.59)], white blood cell count [$\hat{OR} = 1.25$ (95% CI: 1.00, 1.52)], blood urea nitrogen [$\hat{OR} = 1.13$ (95% CI: 1.04, 1.23)], D-dimer [$\hat{OR} = 1.13$ (95% CI: 1.03, 1.24)], left ventricular fractional shortening [$\hat{OR} = 0.89$ (95% CI: 0.81, 0.96)], and concomitant AF [$\hat{OR} = 2.40$ (95% CI: 1.07, 5.31)]. A risk prediction line chart model was constructed based on these six influencing factors, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.82 (95% CI: 0.76, 0.88), and the calibration curve closely approximating the ideal curve. The AUC value obtained through Bootstrap internal validation was 0.81 (95% CI: 0.75, 0.87). **Conclusion** The main influencing factors for cardiovascular adverse events during hospitalization in AHF patients are stroke, white blood cell count, blood urea nitrogen, D-dimer, left ventricular fractional shortening, and concomitant AF. The risk prediction model constructed based on these factors demonstrates good efficacy.

Keywords: heart failure, acute; adverse events, cardiovascular; risk factors; prediction model

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是一种或多种病因导致出现新发的心力衰竭(以下简称心衰)症状和体征(新发心力衰竭),或造成原有心衰症状和体征恶化(急性失代偿性心力衰竭)的一种综合征^[1]。大多数已发表的AHF登记研究,包括美国国家急性失代偿性心力衰竭注册研究(ADHERE研究)^[2]和中国心力衰竭注册登记研究(China-HF研究)^[3]表明,其住院病死率为4%~7%。出院后的病死率仍然较高,并且在过去10余年中似乎没有显著改善。据统计,出院后1年的病死率可达25%~30%,最高可达45%^[4-5]。许多研究者通过构建风险预测模型来识别高危患者并实施精准干预,一定程度上可改善患者的预后。较为知名的模型有ADHERE危险分层模型^[6]、OPTIMIZE-HF模型^[7]、GWTG-HF模型^[8]等。但大多以患者死亡为研究终点,从某种程度上忽略了其他可能存在的严重心血管不良事件,并不能真实地反映患者院内的风险水平。为了更直观地了解AHF患者住院期间发生心血管不良事件的风险,本研究通过回顾性分析AHF患者临床资料,构建AHF患者住院期间发生心血管不良事件的风险预测模

型,并验证其有效性,为临床AHF患者住院期间的风险评估及治疗决策制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年2月—2022年2月宁夏医科大学总医院心脑血管病医院收治的明确诊断为AHF的515例患者为研究对象。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[9]的AHF诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁;③临床资料相对完整。该研究未设排除标准。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 一般资料采集

①人口学特征:性别、年龄;②体征:体质量指数(body mass index, BMI)、血压、心率等;③既往病史:冠心病、高血压、糖尿病等;④个人史:吸烟、饮酒;⑤心衰病因:急性冠脉综合征、心肌病、心脏瓣膜病及其他(高血压、病毒性心肌炎、心律失常、肺心病等);⑥入院时首次实验室检查:白细胞、血红蛋白、血小板等;⑦入院时首次影像学检查:心脏超

声(左室射血分数、左心室短轴缩短率、左室舒末内径等);⑧是否合并心房颤动(以下简称房颤)。

1.3 分组

本研究以发生心血管病死亡(以冠心病、心律失常、脑卒中、高血压等心脏和脑血管为直接病因的死亡)、心源性休克(心脏泵功能衰竭后出现血压下降、全身组织和脏器灌注不足的临床表现)、致死性心律失常(持续性室性心动过速、心室颤动/扑动、高度房室传导阻滞)3种心血管不良事件为研究终点,发生上述任意事件即纳入心血管不良事件发生组(62例),否则纳入未发生组(453例)。

1.4 统计学方法

数据分析采用R 4.2.1统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响因素的分析采用Logistic回归模型和Lasso回归模型;绘

制列线图 and 受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及校准度曲线评价模型;采用Bootstrap法对模型进行内部验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

心血管不良事件发生组与未发生组在心衰病因(急性冠脉综合征、心肌病、心脏瓣膜病及其他)、脑卒中、乏力、纳差、呼吸困难、咳嗽、睡眠差、端坐呼吸、呼吸、收缩压、舒张压、肺湿啰音、颈静脉怒张、白细胞、中性粒细胞、血尿素氮、血糖、尿酸、N末端脑钠肽前体、D-二聚体、纤维蛋白原定量、左室射血分数、左心室短轴缩短率、右心室前后径、合并房颤等方面比较,经 χ^2 或 t 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 心血管不良事件发生组与未发生组患者基线资料比较

组别	<i>n</i>	新发急性心衰例(%)	慢性心衰急性加重例(%)	急性冠脉综合征例(%)	心肌病例(%)	心脏瓣膜病例(%)	其他例(%)	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女/例	饮酒例(%)	吸烟例(%)
发生组	62	24(38.7)	38(61.3)	25(40.3)	19(30.6)	8(12.9)	10(16.1)	64.50 $\pm$ 13.75	42/20	9(4.5)	23(7.1)
未发生组	453	188(41.5)	265(58.5)	268(59.2)	74(16.3)	35(7.7)	76(16.8)	64.61 $\pm$ 13.92	282/171	77(17.0)	147(32.5)
χ^2/t 值			0.080		11.350			0.060	0.490	0.100	0.340
<i>P</i> 值			0.778		0.010			0.952	0.484	0.757	0.558

组别	高血压例(%)	糖尿病例(%)	脑卒中例(%)	慢性肾衰例(%)	慢阻肺例(%)	乏力例(%)	纳差例(%)	呼吸困难例(%)	咳嗽例(%)	睡眠差例(%)	端坐呼吸例(%)
发生组	33(53.2)	14(22.6)	22(35.5)	6(9.7)	3(4.8)	15(24.2)	14(22.6)	5(8.1)	20(32.3)	25(40.3)	8(12.9)
未发生组	268(59.2)	133(29.4)	37(8.2)	86(19.0)	30(6.6)	52(11.5)	54(11.9)	7(1.5)	92(20.3)	118(26.0)	15(3.3)
χ^2/t 值	0.570	0.920	37.470	2.620	0.070	6.710	4.520	7.520	3.900	4.850	9.620
<i>P</i> 值	0.452	0.338	0.000	0.106	0.794	0.010	0.034	0.006	0.048	0.028	0.002

组别	BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	体温/($^{\circ}$ C, $\bar{x}\pm s$)	心率/(次/min, $\bar{x}\pm s$)	呼吸/(次/min, $\bar{x}\pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	肺湿啰音例(%)	下肢水肿例(%)	颈静脉怒张例(%)
发生组	25.10 $\pm$ 4.08	36.36 $\pm$ 0.31	85.50 $\pm$ 22.16	20.31 $\pm$ 3.90	118.23 $\pm$ 26.61	73.32 $\pm$ 13.59	30(48.4)	18(29.0)	8(12.9)
未发生组	25.39 $\pm$ 4.63	36.33 $\pm$ 0.30	83.72 $\pm$ 18.53	19.05 $\pm$ 3.16	126.09 $\pm$ 22.49	77.97 $\pm$ 15.21	137(30.2)	109(24.1)	18(4.0)
χ^2/t 值	0.520	-0.620	-0.600	-2.420	2.220	2.490	7.390	0.480	7.300
<i>P</i> 值	0.639	0.527	0.490	0.005	0.012	0.023	0.007	0.487	0.007

组别	白细胞/($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	血红蛋白/(g/h, $\bar{x}\pm s$)	血小板/($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	中性粒细胞/($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	钾/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	钠/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	肌酐/(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	血尿素氮/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
发生组	9.54 $\pm$ 5.07	140.40 $\pm$ 25.86	227.87 $\pm$ 110.05	6.85 $\pm$ 4.44	4.20 $\pm$ 0.69	139.82 $\pm$ 3.97	144.34 $\pm$ 117.59	11.87 $\pm$ 6.44
未发生组	7.42 $\pm$ 2.94	137.00 $\pm$ 24.28	210.68 $\pm$ 73.90	5.06 $\pm$ 2.64	4.10 $\pm$ 0.57	139.99 $\pm$ 4.18	96.24 $\pm$ 79.88	7.99 $\pm$ 4.31
χ^2/t 值	-3.220	-0.980	-1.190	-3.100	-1.160	0.320	-1.140	-4.610
<i>P</i> 值	0.000	0.305	0.109	0.000	0.180	0.760	0.080	0.000

续表 1

组别	血清白蛋白/ (g/h, $\bar{x} \pm s$)	血糖/(mmol/ L, $\bar{x} \pm s$)	尿酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	肌钙白 I/ (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	N 末端脑钠肽前体/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	乳酸/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	D-二聚体/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	纤维蛋白原 定量/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
发生组	37.15 $\pm$ 4.78	8.63 $\pm$ 5.05	473.13 $\pm$ 152.85	1.86 $\pm$ 0.73	8 619.97 $\pm$ 7 077.85	2.33 $\pm$ 1.32	5.85 $\pm$ 4.07	3.63 $\pm$ 2.75
未发生组	38.26 $\pm$ 4.65	7.48 $\pm$ 3.32	431.65 $\pm$ 149.51	8.33 $\pm$ 1.86	6 673.51 $\pm$ 4 838.27	1.97 $\pm$ 1.38	2.54 $\pm$ 1.48	3.08 $\pm$ 0.92
χ^2/t 值	1.710	-1.740	-2.010	2.470	-1.970	-2.000	-3.440	-1.560
P 值	0.081	0.018	0.042	0.289	0.017	0.053	0.000	0.002

组别	左室射血分数/ (%, $\bar{x} \pm s$)	左心室短轴缩 短率/(%, $\bar{x} \pm s$)	左心室舒张末内 径/(mm, $\bar{x} \pm s$)	右心室前后径/ (mm, $\bar{x} \pm s$)	左房前后径/ (mm, $\bar{x} \pm s$)	室间隔舒末厚度/ (mm, $\bar{x} \pm s$)	每搏量/ (mL, $\bar{x} \pm s$)	合并房颤 例(%)
发生组	39.14 $\pm$ 10.84	19.52 $\pm$ 6.26	60.56 $\pm$ 10.26	23.66 $\pm$ 5.61	45.34 $\pm$ 8.93	9.08 $\pm$ 2.11	70.00 $\pm$ 17.70	22(35.5)
未发生组	44.95 $\pm$ 13.24	23.29 $\pm$ 8.33	58.54 $\pm$ 10.08	22.06 $\pm$ 4.65	44.87 $\pm$ 7.73	9.23 $\pm$ 1.95	73.19 $\pm$ 20.01	63(13.9)
χ^2/t 值	3.850	4.250	-1.460	-2.150	-0.390	0.520	1.310	16.890
P 值	0.001	0.001	0.140	0.014	0.660	0.581	0.234	0.000

2.2 AHF 患者住院期间发生心血管不良事件的危险因素分析

以是否发生心血管不良事件（未发生=0，发生=1）为因变量，以基线比较中差异有统计学意义的因素为自变量进行单因素 Logistic 回归分析，结果发现，脑卒中、白细胞计数、血尿素氮、血糖、尿酸、N 末端脑钠肽前体、D-二聚体、左心室短轴缩短率、合并房颤等因素均为差异有统计学意义的变量（ $P<0.05$ ）（见表 2）。考虑到自变量之间的相关关系对模型的影响，将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的变量与是否发生心血管不良事件进行 Lasso 回归分析，对 Lasso 回归的每个惩罚系数 λ 都进行 5 折交叉验证。通过 Lasso

回归模型分析发现，纳入模型的全部变量随着惩罚系数 λ 的变化被逐渐压缩（见图 1A），基于最大 AUC 选择最优 λ （见图 1B）。以是否发生心血管不良事件（未发生=0，发生=1）为因变量，以经 Lasso 回归筛选所得的 14 个预测因素为自变量，进行多因素一般 Logistic 回归分析，最终筛选出 AHF 患者住院期间发生心血管不良事件的主要影响因素是脑卒中[$\hat{OR}=7.99$ （95% CI：3.29，19.59）]、白细胞计数[$\hat{OR}=1.25$ （95% CI：1.00，1.52）]、血尿素氮[$\hat{OR}=1.13$ （95% CI：1.04，1.23）]、D-二聚体[$\hat{OR}=1.13$ （95% CI：1.03，1.24）]、左心室短轴缩短率[$\hat{OR}=0.89$ （95% CI：0.81，0.96）]、合并房颤[$\hat{OR}=2.40$ （95% CI：1.07，5.31）]。见表 3。

表 2 AHF 患者住院期间发生心血管不良事件的单因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
病因							
急性冠脉综合征	参考						
心肌病	1.01	0.33	9.33	2.75	1.42	5.26	0.002
心脏瓣膜病	0.90	0.44	4.07	2.45	0.97	5.66	0.044
既往病史							
冠心病	-0.67	0.28	5.82	0.51	0.29	0.87	0.016
扩心病	0.74	0.31	5.63	2.10	1.11	3.83	0.018
脑卒中	1.82	0.32	33.23	6.18	3.30	11.46	0.000
左心室收缩末容积	0.02	0.01	2.17	1.02	0.99	1.04	0.141

续表 2

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
症状							
端坐呼吸	1.46	0.46	10.10	4.33	1.67	10.45	0.001
睡眠差	0.65	0.28	5.41	1.92	1.10	3.31	0.020
纳差	0.25	0.6	0.1764	1.29	0.38	4.12	0.674
咳嗽	0.53	0.32	2.81	1.70	0.89	3.10	0.094
体征							
收缩压	−0.02	0.01	6.26	0.98	0.97	1.00	0.012
舒张压	−0.02	0.01	5.16	0.98	0.96	1.00	0.023
肺部湿啰音	0.77	0.27	7.93	2.16	1.26	3.70	0.005
呼吸	0.09	0.04	5.21	1.09	1.02	1.19	0.022
颈静脉怒张	1.28	0.45	8.08	3.58	1.41	8.39	0.004
心功能分级(NYHA 分级)							
Ⅳ级	2.23	0.58	14.98	9.33	2.98	30.10	0.000
实验室化验							
白细胞计数	0.15	0.03	19.19	1.16	1.08	1.24	0.000
血尿素氮	0.12	0.02	26.10	1.13	1.08	1.19	0.000
血糖	0.07	0.03	5.38	1.08	1.01	1.14	0.020
尿酸	0.00	0.00	4.10	1.00	1.00	1.00	0.043
N末端脑钠肽前体	0.00	0.00	5.38	1.00	1.00	1.00	0.020
纤维蛋白原定量	0.23	0.09	6.38	1.26	1.06	1.54	0.012
D-二聚体	0.15	0.03	20.87	1.16	1.09	1.24	0.000
心脏彩超							
左室射血分数	−0.04	0.01	10.43	0.96	0.94	0.99	0.001
左心室短轴缩短率	−0.07	0.02	11.31	0.93	0.90	0.97	0.001
右心室前后径	0.06	0.02	5.55	1.06	1.01	1.11	0.019
左心室收缩末容积	0.02	0.01	2.17	1.02	0.99	1.04	0.141
合并房颤	1.23	0.30	16.89	3.40	1.88	6.07	0.000

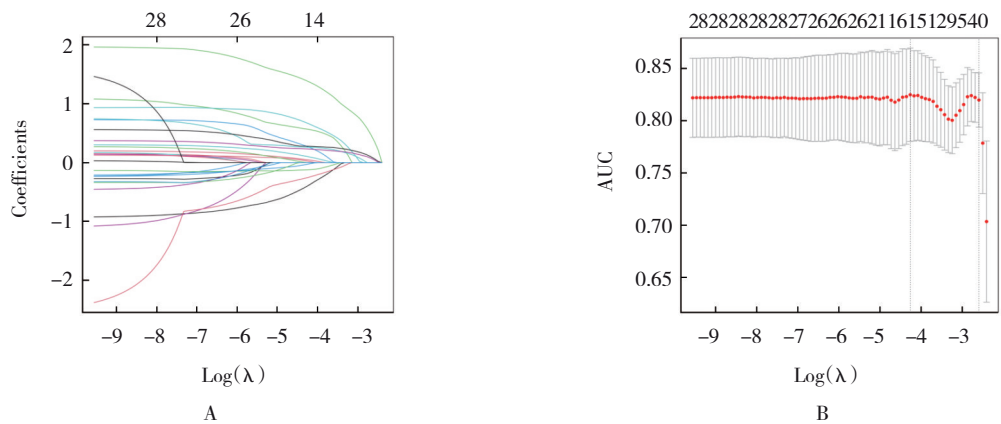


图 1 Lasso 回归模型筛选预测变量:全部危险因素Lasso 系数变化和Lasso 模型中最优参数 λ 的选择

表 3 AHF 患者住院期间发生心血管不良事件的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
既往病史							
冠心病	-0.69	0.48	2.074	0.50	0.20	1.28	0.149
脑卒中	2.08	0.45	21.068	7.99	3.29	19.59	0.000
症状							
端坐呼吸	0.93	0.77	1.464	2.53	0.53	10.92	0.228
睡眠差	-0.24	0.49	0.240	0.79	0.29	2.01	0.625
纳差	0.25	0.6	0.176	1.29	0.38	4.12	0.674
体征							
肺部湿啰音	0.13	0.42	0.090	1.13	0.49	2.56	0.763
呼吸	0.05	0.04	1.369	1.05	0.96	1.14	0.241
实验室化验							
白细胞计数	0.22	0.11	4.368	1.25	1.00	1.52	0.037
血尿素氮	0.12	0.04	8.066	1.13	1.04	1.23	0.005
D-二聚体	0.12	0.05	6.250	1.13	1.03	1.24	0.012
血糖	0.02	0.05	0.185	1.02	0.92	1.12	0.670
心脏彩超							
左心室短轴缩短率	-0.12	0.04	7.508	0.89	0.81	0.96	0.006
左心室收缩末容积	-0.01	0	2.657	0.99	0.98	1.00	0.103
合并房颤	0.88	0.41	4.666	2.40	1.07	5.31	0.031

2.3 AHF 患者住院期间发生心血管不良事件风险预测模型的构建与验证

基于表 3 中多因素一般 Logistic 回归分析筛选出差异有统计学意义的 6 个因素构建风险预测的列线图模型(见图 2)。通过列线图可对每个预测变量按评分标尺进行评分,根据总分得出心血管不良事件发生的概率。通过绘制 ROC 曲线评估模型区分度,结果显示,ROC 曲线下面积(area under the curve,

AUC)为 0.82(95% CI:0.76,0.88),表明该模型具有良好的区分度(见图 3A)。通过校准图发现模型的校准曲线贴近理想曲线,表明该模型在临床预测中具有良好的稳定性(见图 3B)。利用 Bootstrap 法对模型进行内部验证,所得内部验证的 AUC 值为 0.81(95% CI:0.75,0.87),表明该模型经内部验证稳定性良好。

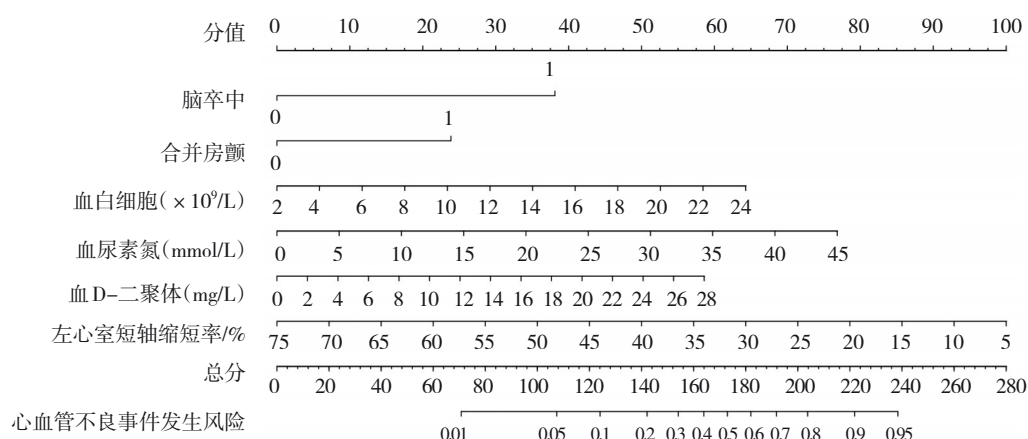


图 2 AHF 患者住院期间发生 CV-AEs 的风险预测列线图模型

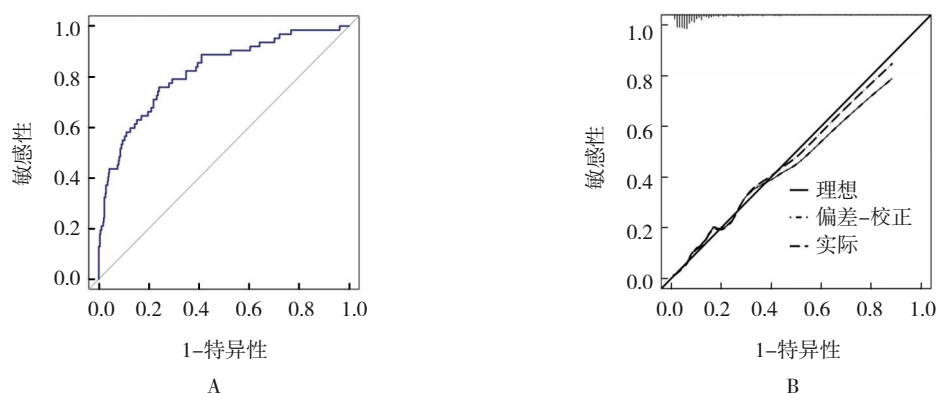


图3 预测模型的ROC曲线和校准曲线

3 讨论

随着对AHF研究的不断深入,目前已形成了多种有效的共识性治疗手段,包括寻找病因、缓解症状、改善充血、恢复灌注、减轻靶器官损伤、降低血栓栓塞风险等^[10],但仍有不少患者住院期间发生心血管不良事件,具体危险因素及发生风险尚不清楚。本研究以AHF患者住院期间发生心血管不良事件为研究终点,通过回顾性分析得出,脑卒中史、白细胞计数、血尿素氮、D-二聚体、左心室短轴缩短率及合并房颤均为AHF患者住院期间发生心血管不良事件的独立影响因素,基于以上因素成功构建了风险预测模型,经一系列统计学手段证实其有效性良好。

本研究发现,白细胞计数升高是AHF患者住院期间发生心血管不良事件的有效预测指标。白细胞是临床最常关注的炎症指标之一,机体存在炎症反应时其计数升高。除此之外,白细胞计数的升高和激活也可发生动脉粥样硬化性疾病引起的器官损伤、糖尿病或与糖尿病相关的微循环功能障碍引起的游离脂肪酸增加等^[11]。由于白细胞存在较大的细胞体积和细胞黏度,过多的白细胞会严重影响内皮细胞功能及血液在毛细血管中的流动性^[12]。一项回顾性登记研究表明,白细胞计数升高是心衰患者住院、全因死亡和急性心肌梗死的有力预测指标^[13],与本研究结果一致。其可能原因是本研究纳入人群多为急性冠脉综合征患者,同时多数AHF患者住院期间合并感染,升高的白细胞可能增加了血液黏度,影响微血管的内皮功能和血液流动性,从而造成心血管不良事件的发生。众所周知,心衰是缺血性卒中的主要危险因素。

研究发现,急性失代偿性心力衰竭患者住院期间缺血性卒中的发病率为1.6%^[14]。ABRAHAM等^[7]研究显示,脑血管意外/短暂性脑缺血发作病史是心力衰竭患者发生院内死亡的独立危险因素,本研究同样显示脑卒中史是AHF患者住院期间发生心血管不良事件的有力预测指标,目前尚未有相关机制的明确报道,仍考虑与脑卒中后出现的自主神经功能紊乱、微循环障碍等病理机制相关^[15]。左心室短轴缩短率同左室射血分数均为反应左心室收缩功能的指标,但临床工作中可能更多关注左室射血分数而忽略了短轴缩短率,目前较少有学者将其纳入心衰预后的风险评估性研究中来,仅有早期学者慕尼黑评分^[16]研究报道,左心室短轴缩短率对充血性心力衰竭患者心脏移植术后死亡风险具有预测价值。本研究将反映左心室收缩功能的主要指标左室射血分数和左心室短轴缩短率均纳入变量进行分析,结果显示左心室短轴缩短率为有意义的预测变量。心力衰竭和房颤是心血管系统中常见的2种疾病,有着类似的疾病成因,两者既可分别出现在不同的患者中,又可同时或先后发病于同一患者,且往往互为因果^[17]。目前大量研究均证实,不论阵发性还是持续性房颤,都增加了心衰患者不良预后的风险,包括死亡^[18]、再入院^[19]、脑卒中^[20]等,本研究也同样证实房颤是增加AHF患者住院期间发生心血管不良事件风险的主要因素之一。近些年随着医疗技术的提高,广大临床工作者呼吁早期借助导管消融控制心衰合并房颤患者心律^[21-22]。AHF患者由于心功能减退引起心排量下降,肾小球滤过率降低,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统,在促进水钠吸收的同时也加强了肾小管中尿素的重吸收^[23]。

许多研究均表明,血尿素氮水平可作为心力衰竭患者预后不良的危险因素^[24-27],这与本研究结果相一致。D-二聚体可反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进。近年来多项研究表明,D-二聚体不仅局限于传统静脉血栓栓塞排除的角色,在心血管疾病的发病、不良事件预测中也具有重要价值^[28]。YUCEL等^[29]研究发现,D-二聚体与心力衰竭患者死亡风险具有相关性。同样国内的回顾性研究显示,血清D-二聚体与AHF患者心功能状态相关,并可协助判断AHF患者的短期预后^[30]。

综上所述,AHF患者住院期间发生心血管不良事件主要与脑卒中、血白细胞计数、血尿素氮、D-二聚体、左心室短轴缩短率及合并房颤有关,并以此成功构建的列线图预测模型经检测区分度良好,使用Bootstrap法进行内部验证后,结果显示模型稳定性良好。但本研究样本量相对不足,仅局限于1家医院的AHF患者资料,无法完成对此模型合理的外部验证,所以今后需增加样本量,结合其他医疗机构的AHF患者资料,通过外部验证手段进一步判断模型的可靠性。

参 考 文 献:

- [1] ARRIGO M, JESSUP M, MULLENS W, et al. Acute heart failure[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 16.
- [2] KURMANI S, SQUIRE I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(5): 385-392.
- [3] ZHANG Y H, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [4] CHIONCEL O, MEBAZAA A, HARJOLA V P, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(10): 1242-1254.
- [5] CHIONCEL O, MEBAZAA A, MAGGIONI A P, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1338-1352.
- [6] ADAMS K F Jr, FONAROW G C, EMERMAN C L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE)[J]. Am Heart J, 2005, 149(2): 209-216.
- [7] ABRAHAM W T, FONAROW G C, ALBERT N M, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF)[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(5): 347-356.
- [8] PETERSON P N, RUMSFELD J S, LIANG L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010, 3(1): 25-32.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10): 760-789.
- [10] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2022, 24(1): 3599-3726.
- [11] WOLFD, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 124(2): 315-327.
- [12] YASU T, MUTOH A, WADA H, et al. Renin-angiotensin system inhibitors can prevent intravenous lipid infusion-induced myocardial microvascular dysfunction and leukocyte activation[J]. Circ J, 2018, 82(2): 494-501.
- [13] KAWABE A, YASU T, MORIMOTO T, et al. WBC count predicts heart failure in diabetes and coronary artery disease patients: a retrospective cohort study[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(5): 3748-3759.
- [14] IGUCHI M, KATO T, YAKU H, et al. Ischemic stroke in acute decompensated heart failure: from the KCHF registry[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(21): e022525.
- [15] WANG M, PENG Y. Advances in brain-heart syndrome: attention to cardiac complications after ischemic stroke[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1053478.
- [16] STEMPFLE H U, ALT A, STIEF J, et al. The Munich score: a clinical index to predict survival in ambulatory patients with chronic heart failure in the era of new medical therapies[J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27(2): 222-228.
- [17] CARLISLE M A, FUDIM M, DEVORE A D, et al. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(6): 447-456.
- [18] VERMOND R A, GEELHOED B, VERWEIJ N, et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(9): 1000-1007.
- [19] AHMED A, ULLAH W, HUSSAIN I, et al. Atrial fibrillation: a leading cause of heart failure-related hospitalizations; a dual epidemic[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2019, 9(5): 109-115.
- [20] SARTIPY U, DAHLSTRÖM U, FU M, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(8): 565-574.
- [21] RILLIG A, MAGNUSSEN C, OZGA A K, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart

- failure[J]. *Circulation*, 2021, 144(11): 845-858.
- [22] CHEN S J, PÜRERFELLNER H, MEYER C, et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(30): 2863-2873.
- [23] LLAUGER L, JACOB J, MIRÓ Ò. Renal function and acute heart failure outcome[J]. *Med Clin (Barc)*, 2018, 151(7): 281-290.
- [24] AUBLE T E, HSIEH M, GARDNER W, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure[J]. *Acad Emerg Med*, 2005, 12(6): 514-521.
- [25] LEE D S, STITT A, AUSTIN P C, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(11): 767-775, W-261, W-262.
- [26] GARCIA-GUTIERREZ S, QUINTANA J M, ANTÓN-LADISLAO A, et al. Creation and validation of the acute heart failure risk score: AHFRS[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(8): 1197-1206.
- [27] LI Y, SUN X L, QIU H, et al. Long-term outcomes and independent predictors of mortality in patients presenting to emergency departments with acute heart failure in Beijing: a multicenter cohort study with a 5-year follow-up[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(15): 1803-1811.
- [28] 李晓娟, 李铁威, 高冬花. D-二聚体在心血管疾病中应用价值的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(12): 1245-1248.
- [29] YUCEL O, YUCEL H, ZORLU A. D-dimer is a predictor of cardiovascular death, and new-onset atrial fibrillation in patients with systolic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 247: 39.
- [30] 贺明铁, 王晶, 翟文亮, 等. 血清D-二聚体水平预测急性心力衰竭患者短期预后的价值分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(10): 1205-1207.
- (张西倩 编辑)

本文引用格式: 张世昌, 马萍, 马萌雪, 等. 急性心力衰竭患者住院期间发生心血管不良事件风险预测模型的构建与验证[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(1): 7-15.

Cite this article as: ZHANG S C, MA P, MA M X, et al. Establishment and validation of a risk prediction model for the occurrence of cardiovascular adverse events during hospitalization in patients with acute heart failure[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(1): 7-15.