

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002734

预测心衰患者并发心肾综合征的列线图模型构建研究

夏 翼, 刘 丹, 李 勇, 王 铭

(成都中医药大学附属第四临床医学院/重庆市中医院心血管内科, 重庆 400021)

【摘要】目的:构建并验证个体化预测心衰患者并发心肾综合征风险的列线图模型。**方法:**纳入 2010 年 1 月至 2019 年 12 月重庆市中医院心血管内科明确诊断为急性心力衰竭的 621 名患者作为研究对象,将研究对象随机分为建模组(70%)与验证组(30%)。应用单因素及多因素 logistic 回归分析建模组数据,分析心衰患者并发心肾综合征的独立危险因素。应用 R 软件构建心衰患者并发心肾综合征风险的列线图模型,并对该模型进行验证。**结果:**多因素 logistic 回归分析显示,年龄、糖尿病、NYHA 分级、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)均为心衰患者并发心肾综合征的独立危险因素。对该模型进行内部和外部验证,建模组 AUC 值为 0.807(95%CI=0.771~0.843);验证组 AUC 值为 0.798(95%CI=0.757~0.839)。无论是建模组还是验证组,其校准曲线均提示该预测模型具有良好稳定性。**结论:**该列线图能准确预测心衰患者并发心肾综合征的个体化风险,具有较高的潜在临床应用价值。

【关键词】心肾综合征;心力衰竭;列线图;预测模型

【中图分类号】R541

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-07-02

Construction of nomogram model for predicting cardiorenal syndrome in patients with heart failure

Xia Yi, Liu Dan, Li Yong, Wang Ming

(Department of Cardiovascular Medicine, The Fourth Clinical Medical College Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To construct and validate the individualized nomogram model for predicting the risk of cardiorenal syndrome in patients with heart failure, by analyzing the independent risk factors of heart failure patients complicated with cardiorenal syndrome. **Methods:** A total of 621 patients diagnosed with acute heart failure in our hospital from January 2010 to December 2019 were included in the study, and they were randomized into modeling group (70%) and validation group (30%). Univariate and multivariate logistic regression were used to analyze the independent risk factors of cardiorenal syndrome in patients with heart failure. R software was used to construct a nomogram model of the risk of cardiorenal syndrome in patients with heart failure. **Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that age, diabetes mellitus, NYHA grade and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were independent risk factors of heart failure complicated with cardiorenal syndrome. Through the internal and external validation, the AUC value was 0.807 (95%CI=0.771-0.843) in the modeling group and 0.798 (95%CI=0.757-0.839) in the validation group. The calibration curves of both the modeling group and the validation group have indicated that the prediction model has good stability. **Conclusion:** This nomogram can accurately predict the individualized risk of cardiorenal syndrome in patients with heart failure, and has high potential clinical application value.

【Key words】cardiorenal syndrome; heart failure; nomogram; prediction model

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是一种较为常见但极其危险的临床表现。CRS 的主要特征

为心功能持续恶化所致的急性肾损伤^[1]。大型流行病学研究指出,25%~44%的心衰患者在住院期间会出现 CRS 相关的临床表现。该临床表现的出现往往造成患者住院时间延长、再入院风险增加、死亡率增加及生活质量严重下降^[2]。目前,CRS 的诊断主要依赖血清肌酐的变化和尿量的改变,这些改变对诊断 CRS 的灵敏度与特异度均欠佳,无法指导临床进

作者介绍:夏 翼, Email:125769757@qq.com,

研究方向:心脏危重症研究。

通信作者:刘 丹, Email:3395534539@qq.com。

基金项目:重庆市科卫联合资助项目(编号:2018MSXM100)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210323.1648.004.html

(2021-03-25)

行早期的干预,最终导致患者预后较差^[3]。

近年来,CRS 早期诊断的相关研究中,研究人员已对肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)、白蛋白和尿血管紧张素原(urinary angiotensinogen,uAGT)等临床指标进行了相应的研究^[4]。然而,它们对于预测 CRS 的准确性仍存在争议。目前,尽管医务工作者普遍认识到 CRS 的重要性,但仍缺乏准确的预测方法及早发现 CRS,从而及时采取干预措施^[5]。列线图是一种基于多因素回归分析结果整合而成的图形计算工具^[6]。它可将多个指标进行整合,然后利用具有刻度的线段在同一平面上按一定比例绘制,从而用以评估所构建预测模型中各指标因素间的内在联系^[7]。与传统的预测评估方法相比,列线图可整合更多的预测指标,并且以可视化的方式呈现,便于使用,因此在临床实践中具有更高的临床效用^[8]。本研究旨在探究 CRS 风险相关的指标,并建立一个预测 CRS 风险的列线图模型。这将有助于识别高危患者,进而指导高危患者及早预判并选择合适的治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,纳入对象为 2010 年 1 月至 2019 年 12 月重庆市中医院心血管内科(南桥寺院区)明确诊断为急性心力衰竭的 621 名患者。急性心力衰竭的诊断主要依据 ESC 2005 年至 2015 年发布的心衰诊断标准^[9]。本研究纳入所有因急性心力衰竭就诊于重庆市中医院(南桥寺院区)内科,并住院时长超过 2 d 的患者。排除标准如下:肾透析患者;入院时 eGFR<30 mL/(min·1.73 m²)患者;恶性肿瘤或严重感染患者;尿路感染或梗阻患者;临床相关检查资料不全。根据纳除标准,排除 289 例患者。最后,共有 621 名急性心力衰竭患者纳入本研究。使用简单随机抽样法按照 7:3 的比例将全部患者拆分为建模人群(70%)与验证人群(30%)。住院前 7 d 的急性肾损伤是本研究的主要结局变量,其诊断主要依据 KDIGO 指南^[10]。

1.2 观察指标

基本临床资料包括年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)、吸烟状况、冠心病病史、高血压病史、糖尿病病史及慢性肾脏病病史。实验室指标包括肌酐、BNP、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)。上述检验指标均在重庆市中医院中心实验室入院时测得。eGFR 采用 Cockcroft-Gault 法计算^[11]。

1.3 统计学处理

使用 R 软件(版本 3.5.3;https://www.R-project.org)及相

关程序包进行统计分析。比较建模人群和验证人群的基线特征时,以正态分布的连续变量表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$),分类变量以频率(比例)表示。连续变量的平均值通过正态分布数据的独立组 *t* 检验和非正态分布数据的 Mann-Whitney 检验进行比较。分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确检验比较比例。在建模人群中,利用单因素、多因素 logistic 回归分析所挑选的元素作为基础,拟合列线图预测模型。列线图验证包括 2 部分:内部验证和外部验证。首先,通过 1 000 次重采样的 bootstrap 方法进行内部验证。其次,集中进行外部验证。采用 ROC 曲线下面积 AUC 值评估该模型的分辨能力,当 AUC 值≥0.7 时,可认为该模型辨别能力较好。通过 Hosmer-Lemeshow 检验与校准曲线图评估该预测模型的校准度^[12]。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 建模人群与验证人群一般资料

建模人群 435 例,其中包括心肾综合征(102 例)与非心肾综合征(333 例)。验证人群 186 例,其中包括心肾综合征(43 例)与非心肾综合征(143 例)。2 组间的基线资料见表 1。

表 1 建模人群与验证人群的基线资料(*n*,%; $\bar{x} \pm s$)

变量	建模人群 (<i>n</i> =435)	验证人群 (<i>n</i> =186)	<i>P</i> 值
年龄/岁	56.9 ± 11.3	57.8 ± 10.9	0.508
性别(男性)	211 (48.5)	93 (50.0)	0.501
BMI/(kg·m ⁻²)			0.911
<24	281 (64.6)	120 (64.5)	
≥24	154 (35.4)	66 (35.5)	
冠心病	229 (52.6)	97 (52.2)	0.684
高血压	208 (47.8)	89 (47.8)	0.893
糖尿病	168 (38.6)	70 (37.6)	0.481
慢性肾脏病	93 (21.4)	42 (22.7)	0.164
NYHA 分级			0.456
I	5 (1.1)	2 (1.0)	
II	12 (2.8)	5 (2.7)	
III	204 (46.9)	88 (47.3)	
IV	214 (49.2)	91 (48.9)	
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	102.4 ± 28.6	101.9 ± 29.1	0.738
BNP/(ng·L ⁻¹)	1 208.6 ± 380.1	1 189.9 ± 372.8	0.145
CRP/(mg·L ⁻¹)	10.6 ± 4.1	11.1 ± 3.5	0.238
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	74.6 ± 18.1	72.9 ± 20.4	0.128
心肾综合征	102 (24.1)	43 (23.1)	0.398

2.2 回归分析结果

单因素回归分析结果显示,年龄、糖尿病、NYHA 分级、肌酐、BNP、CRP 和 eGFR 等差异均具有统计学意义($P<0.05$) (表2)。进一步进行多因素回归分析结果显示,年龄、NYHA 分

级、糖尿病和 eGFR 是心力衰竭患者出现心肾综合征的独立危险因素($P<0.05$)(表 2)。

2.3 心衰患者并发心肾综合征风险的列线图

根据多因素回归分析结果,绘出心衰患者并发心肾综合征风险的列线图(图 1)。

2.4 列线图模型预测性能分析

建模人群中该模型 AUC 值为 0.807 (95% CI=0.771~

0.843)(图 2A);验证人群中该模型 AUC 值为 0.798(95%CI=0.757~0.839)(图 2B)。

2.5 校准图

建模人群(图 3A)和验证人群(图 3B)的校准图显示,该预测模型校准曲线与标准曲线均极为接近。拟合优度检验结果提示预测情况与实际情况不存在较大误差;建模人群($P=0.656$)、验证人群($P=0.119$)。

表 2 单因素、多因素回归分析结果

变量	单因素 logistic 回归			多因素 logistic 回归		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.048	1.009~1.069	0.003	1.048	1.009~1.069	0.003
性别	1.2	0.8~1.9	0.344	—	—	—
BMI						
<24	参考					
≥24	1.3	0.6~1.9	NS	—	—	—
冠心病	1.0	1.0~1.1	0.054	—	—	—
高血压	5.4	0.5~58.8	0.165	—	—	—
糖尿病	45.7	4.1~511.1	0.002	7.1	5.5~9.1	<0.001
慢性肾脏病	1.1	0.7~1.8	0.678	—	—	—
NYHA 分级						
I	0.9	0.5~1.6	0.763	—	—	—
II	1.3	0.8~2.2	0.318	—	—	—
III	19.5	17.3~24.8	<0.001	11.6	6.3~18.1	<0.001
IV	24.7	20.3~28.1	<0.001	18.3	12.2~22.0	<0.001
肌酐	1.3	1.1~1.9	0.034	1.1	0.6~1.3	0.263
BNP	1.6	1.4~1.9	0.022	1.2	0.7~1.5	0.357
CRP	1.9	1.3~2.8	0.007	1.4	0.8~1.9	0.233
eGFR	0.7	0.3~0.9	0.005	0.8	0.6~0.9	0.016

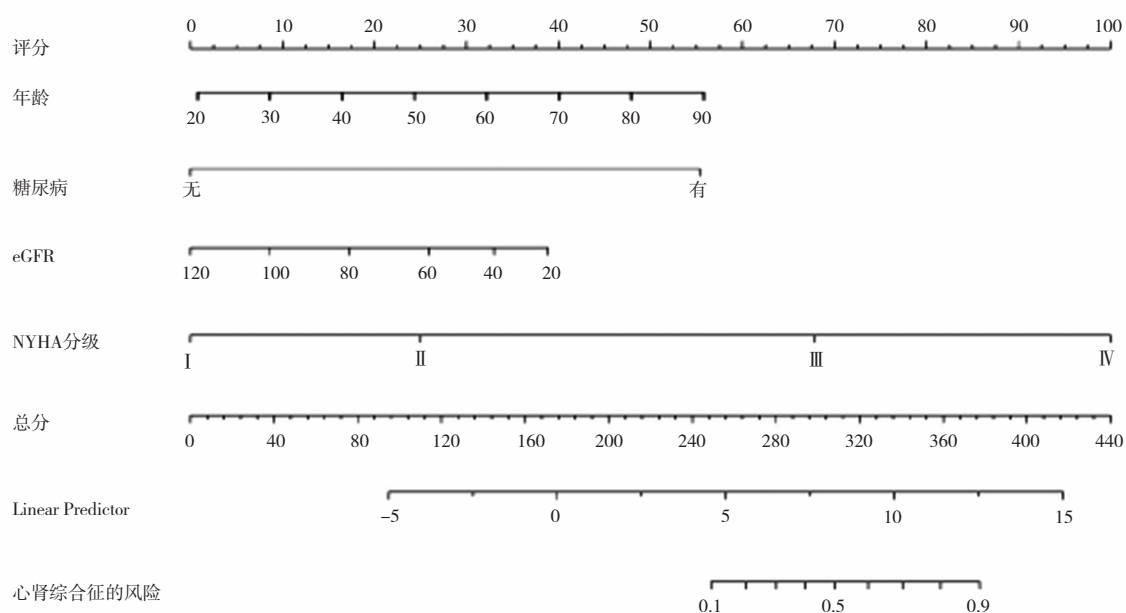


图 1 预测心衰患者并发心肾综合征风险的列线图模型

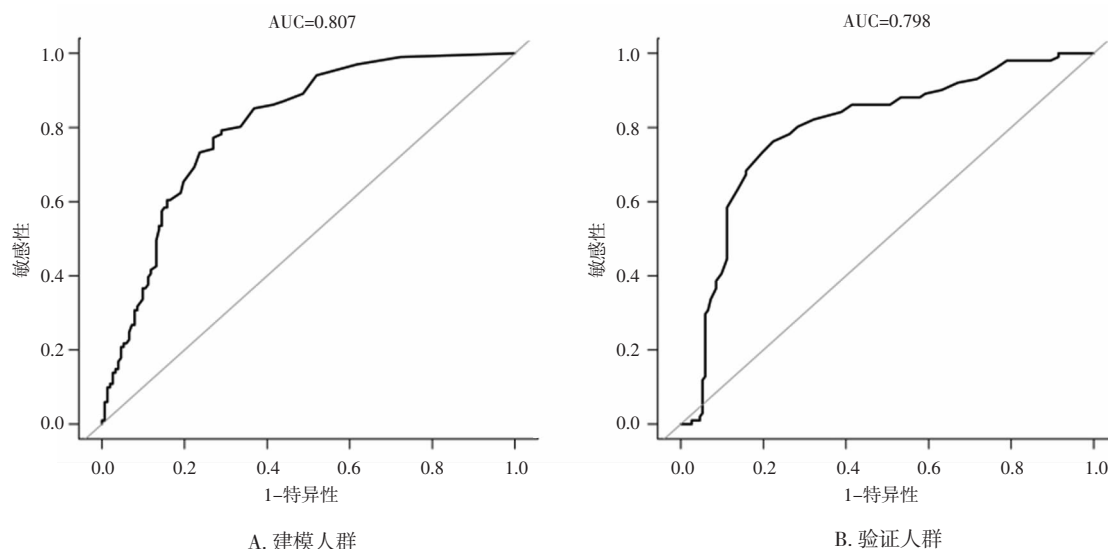


图 2 列线图模型预测心衰患者并发肾综合征风险的 ROC 曲线

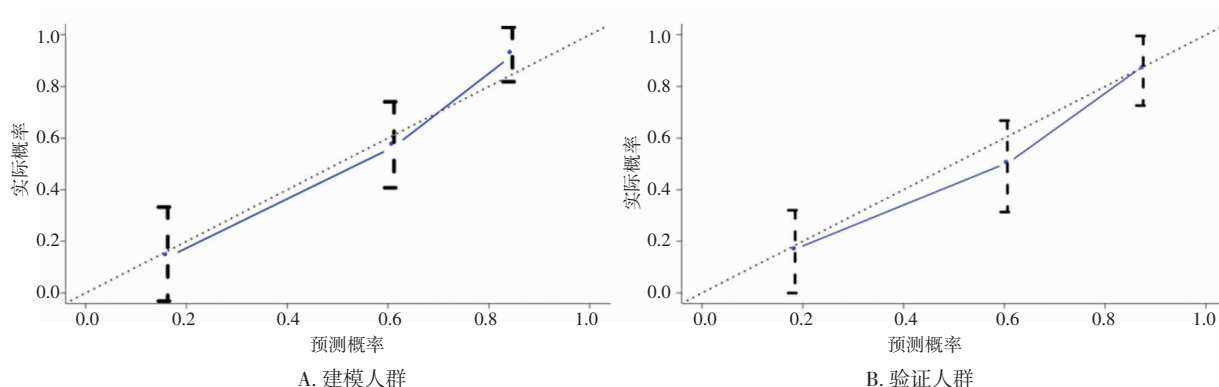


图 3 列线图模型预测心衰患者并发肾综合征风险的校准图

3 讨论

心脏和肾脏都参与大量的基本生理活动,其功能紧密相连。当心脏为全身提供营养和富氧的液体时,肾脏负责提供液体、酸碱及电解质稳态,以及促红细胞生成素的合成和维生素 D 的活化。根据目前公认的定义,CRS 是一种描述器官间相互依赖的疾病状态,即原发性功能障碍导致其他器官出现继发性功能障碍。CRS 是一个全球性的医疗问题,具有高发病率和高死亡率的特点,给卫生保健系统带来了沉重负担。CRS 发生发展的病理生理机制极其复杂,主要涉及神经激素、炎症过程、氧化应激和代谢紊乱之间的相互作用。以急性心功能衰竭所致急性肾损伤为特征的 CRS 与急性心功能衰竭患者的高

发病率和高死亡率密切相关^[13]。因此,对 CRS 高危患者的早期识别有助于疾病的诊断^[14]。然而,尚未有针对急性心功能衰竭患者出现 CRS 的早期诊断模型。如何以量化的指标实现对急性心功能衰竭患者出现 CRS 的个体化预测,仍是一个医学难题^[15]。目前,列线图已广泛应用于多种疾病的诊断和预后分析。列线图依赖更准确的量化结果和对用户友好的可视化界面,可辅助临床大夫作出更好的决策并提高医疗质量^[16]。

本研究显示,年龄、eGFR、糖尿病和 NYHA 分级均是 CRS 的独立预测因子。与既往研究一致,高龄、糖尿病状态和较低水平的基础 eGFR 均可能导致 CRS 的发生与发展。此外,本研究还发现 NYHA 分级也是 CRS 的重要预测因子,与 NYHA I、II 级相比,NYHA III、IV 级更易发生 CRS。

本研究首次提出预测急性心功能衰竭患者出现 CRS 风险的列线图模型。该列线图模型基于 4 个简单有效和成本极低的指标构建而成,可以方便、简单地计算急性心功能衰竭患者出现 CRS 风险的概率。在训练集中,该列线图模型的 AUC 值为 0.807;在验证集中,该列线图模型的 AUC 值为 0.798。校准曲线表明,无论在训练集还是在验证集,该列线图模型预测概率与实际概率高度吻合。这些结果均提示,该模型对于预测急性心功能衰竭患者出现 CRS 风险具备足够的判别能力和较高的准确性。虽然本列线图模型在内部和外部验证中均表现良好,但本研究仍存在一些局限性。首先,所有参与者都来自重庆,因此其结果可能不适用于其他国家或地区。其次,所包含的变量可能并未完全覆盖 CRS 的所有危险因素,因此模型的预测能力受到限制。最后,本列线图模型构建以回顾性队列为基础,排除了数据不完整的个体,这可能导致选择性偏倚。

综上所述,本研究基于年龄、糖尿病、NYHA 分级和 eGFR 等 4 个指标构建了预测急性心功能衰竭患者出现 CRS 的列线图模型。该模型具有良好的区分度与校准度,能个体化实现对急性心功能衰竭患者出现 CRS 风险概率的预测,有助于医务人员快速、直观地评估急性心功能衰竭患者出现 CRS 风险的高低,从而选择更具针对性的治疗措施。

参 考 文 献

- [1] Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal syndrome: pathophysiology[J]. *Cardiol Clin*, 2019, 37(3): 251–265.
- [2] Rangaswami J, Bhalla V, Blair J, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies; a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(16): e840–e878.
- [3] Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, et al. Cardiorenal syndrome in acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39(1): 31–40.
- [4] Petra E, Zoidakis J, Vlahou A. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(4): 325–336.
- [5] Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, et al. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction—an under-recognized clinical entity[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(4): 421–437.
- [6] Liang W, Yang P, Huang R, et al. A combined nomogram model to preoperatively predict histologic grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(2): 584–594.
- [7] Han L, Zhu Y, Liu Z, et al. Radiomic nomogram for prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(7): 3820–3829.
- [8] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3): 506–514.
- [9] Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm; a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(40): 3297–3317.
- [10] Turakhia MP, Blankstijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(24): 2314–2325.
- [11] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604–612.
- [12] Paul P, Pennell ML, Lemeshow S. Standardizing the power of the Hosmer–Lemeshow goodness of fit test in large data sets[J]. *Stat Med*, 2013, 32(1): 67–80.
- [13] Clementi A, Virzi GM, Battaglia GG, et al. Neurohormonal, endocrine, and immune dysregulation and inflammation in cardiorenal syndrome[J]. *Cardiorenal Med*, 2019, 9(5): 265–273.
- [14] Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Implication of acute kidney injury in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(4): 463–476.
- [15] He Y, Zhu Z, Chen Y, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease; a 6-year prospective multicenter study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 490–499.
- [16] Wang S, Yang L, Ci B, et al. Development and validation of a nomogram prognostic model for SCLC patients[J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(9): 1338–1348.

(责任编辑:唐秋姗)