

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期不良预后 列线图的构建

李未寒¹ 冯城婷¹ 吴云¹

[摘要] **目的:**明确急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者发病 30 d 内出现主要心血管不良事件 (MACE) 的危险因素并建立列线图预测模型。**方法:**选取 2018 年 1 月—12 月期间就诊于苏州大学附属第一医院的 STEMI 患者作为建模组,通过逐步回归法找出危险因素并建立列线图预测模型,前瞻性收集 2019 年 1 月—2020 年 1 月就诊于该医院的 STEMI 患者作为验证组。通过绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 与校准曲线对该模型的准确性进行验证。**结果:**列线图预测模型共纳入 Killip 分级、肌酐、休克指数、白细胞/平均血小板体积以及中性粒细胞/淋巴细胞、NT-proBNP, 共计 6 个临床指标。模型的 ROC 曲线下面积为 0.905 (95% CI: 0.868~0.942, $P < 0.001$), 当概率为 0.267 时模型的准确性最好 (敏感度 0.807, 特异度 0.902, 约登指数 0.709)。验证人群的 ROC 曲线下面积为 0.832 (95% CI: 0.796~0.892, $P < 0.001$)。校准曲线显示该模型的预测概率与患者实际发生 MACE 的概率具有较高的一致性。**结论:**本研究建立的列线图预测模型能够较好地预测 STEMI 患者住院期间是否发生 MACE。

[关键词] 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 主要心血管不良事件; 预后; 列线图

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.04.006

[中图分类号] R542.22 **[文献标志码]** A

Construction of a nomogram for the short-term poor prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

LI Mohan FENG Chengting WU Yun

(Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

Corresponding author: WU Yun, E-mail: shui.ru.yun@163.com

Abstract Objective: To identify risk factors for major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 30 days of onset and develop a nomogram prediction model in patients with acute STEMI. **Methods:** STEMI patients who visited the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2018 to December 2018 were selected as the modeling group to identify the risk factors and establish a nomogram prediction model by stepwise regression, and STEMI patients who visited the hospital from January 2019 to January 2020 were prospectively collected as the validation group. The accuracy of this model was validated by plotting a receiver operating curve versus a calibration curve. **Results:** The nomogram prediction model incorporated Killip class, creatinine, shock index, leukocyte/mean platelet volume as well as neutrophil/lymphocyte, NT-proBNP for a total of six clinical parameters. The area under the receiver operating curve of the model was 0.905 (95% CI: 0.868-0.942, $P < 0.001$), and the accuracy of the model was best when the probability was 0.267 (sensitivity 0.807, specificity 0.902, Youden index 0.709). Area under the ROC curve was 0.832 (95% CI: 0.796-0.892, $P < 0.001$) for the validation population. The calibration curve showed high agreement between the predicted probabilities of the model and the patients' actual probability of experiencing a MACE. **Conclusion:** The nomogram prediction model developed in this study was better able to predict whether MACE occurred during hospitalization in patients with STEMI.

Key words acute ST-segment elevation myocardial infarction; major adverse cardiovascular events; prognosis; nomogram

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是世界范围内引起人类死亡的最重要原因之一, 每年约有超过 300 万人罹患严重的急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[1]。AMI 不仅具有较高的病死率, 患者在病程中常会发生主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular event, MACE;

包括再发心肌梗死、心绞痛、心力衰竭、心律失常、死亡), 因此, 利用早期的临床指标筛查出 MACE 潜在风险较高的患者具有临床意义。列线图 (nomogram) 可以对复杂的逻辑回归结果进行可视化, 并且能够通过预测参数的值直观且精确地评估个体发生某种结局事件的概率, 方便临床工作者评估患者的预后。

本文旨在联合使用患者入院时的各项临床指标预测 STEMI 患者发病 30 d 内发生 MACE 的概率。

¹ 苏州大学附属第一医院重症医学科 (江苏苏州, 215000)
通信作者: 吴云, E-mail: shui.ru.yun@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集2018年1月—12月期间就诊于苏州大学附属第一医院的STEMI患者入院时的临床资料,标记为建模组,包括人口学资料、生命体征、Killip分级、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、生化指标(肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶)、白细胞/平均血小板体积(white blood cell/mean platelet volume ratio, WMR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、N末端前体脑利钠肽(N-terminal pro-brain nitric peptide, NT-proBNP)、高敏肌钙蛋白T。

1.2 研究方法

前瞻性收集2019年1月—2020年1月期间该院收治的STEMI患者的上述临床资料,标记为验证组。建模组患者与验证组患者均已实行急诊PCI改善冠脉血流情况。排除标准:合并有严重感染、先天性心脏病、恶性肿瘤终末期、肝肾功能衰竭。使用建模组患者的数据进行逐步回归分析,筛选出与STEMI患者住院期间发生MACE有关的危险因素,使用危险因素绘制列线图预测模型,并

绘制校准曲线评价模型的一致性。使用验证组患者数据绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对该模型的有效性进行验证。

1.3 统计学方法

使用SPSS 26.0、R软件(版本号:4.0.3, <http://www.R-project.org>)对数据进行处理。非正态分布的连续型资料以中位数(Q25, Q75)表示。计数资料表示为百分数(%)。使用Mann-Whitney U检验对非正态分布的连续型变量进行分析,使用 χ^2 检验对计数资料进行分析。使用R软件绘制列线图对逐步回归结果可视化,并绘制校准曲线;采用ROC下面积(area under ROC curve, AUC)评价模型的区分度,计算出最佳临界点(cut-off value)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模组与验证组STEMI患者的临床资料

本研究共纳入700例STEMI患者,建模组与验证组各350例。发病30d内发生MACE的患者有229例(32.7%),其中建模组115例,验证组114例,各项临床指标的组间分布较为均衡,差异无统计学意义,具有良好的可比性。见表1。

表1 STEMI患者的人口学资料与疾病相关资料

项目	建模组(n=350)	验证组(n=350)	Z/ χ^2	P
MACE	115(32.86)	114(32.57)	0.006	1.000
男性	274(79.29)	284(81.14)	0.883	0.398
年龄/岁				
0~44	29(8.29)	35(10.00)	0.619	0.512
45~59	94(26.86)	101(28.86)	0.348	0.613
≥60	227(64.86)	214(61.14)	1.036	0.348
高血压病	237(67.71)	225(64.29)	0.917	0.380
糖尿病	96(27.43)	89(25.43)	0.360	0.607
吸烟史	172(49.14)	191(54.57)	2.066	0.173
饮酒史	210(62.86)	199(54.00)	0.712	0.443
Killip分级				
I	269(76.86)	254(72.57)	1.701	0.223
II	35(10.00)	48(13.71)	2.310	0.160
III	8(2.29)	13(3.71)	1.227	0.376
IV	38(10.86)	35(10.00)	0.138	0.805
休克指数				
≥1	18(5.14)	11(3.14)	1.763	0.255
<1	332(94.86)	339(96.86)	1.763	0.255
LVEF/%				
≥50	187(53.43)	177(50.57)	0.572	0.496
40~49	103(29.43)	112(32.00)	0.544	0.512
<40	60(17.14)	61(17.43)	0.010	1.000
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	34(23.57)	36(21.61)	-0.519	0.604
谷草转氨酶/(U·L ⁻¹)	63(26.227)	87(34.252)	-0.650	0.522
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	74(62.88)	73(62.89)	-0.485	0.627
WMR	1.0(0.7, 1.3)	0.9(0.7, 1.2)	-0.689	0.491
NLR	4.5(2.5, 8.8)	4.7(2.7, 8.0)	-0.522	0.602
PLR	130(91, 201)	132(91, 203)	-0.145	0.884
NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	289(79, 1609)	409(107, 1899)	-1.369	0.171
高敏肌钙蛋白T/(ng·mL ⁻¹)	329(70, 1457)	245(39, 1423)	-1.145	0.252

2.2 建模组患者发生住院期间 MACE 的风险因素的筛查

使用逐步回归法筛选可以用于预测 STEMI 患者发病 30 d 内发生 MACE 的临床指标,最终筛选出 Killip 分级、休克指数、WMR、NLR、NT-proBNP 和肌酐 6 个指标为患者发生 MACE 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 建模组各项指标的逐步回归分析结果

危险因素	OR	95%CI	P
Killip 分级	9.808	5.720~16.818	0.000
休克指数	13.175	3.267~53.131	0.000
WMR	1.380	1.124~1.693	0.002
NLR	1.164	1.110~1.221	0.025
NT-proBNP	1.002	1.000~1.005	0.000
肌酐	2.674	1.322~5.409	0.006

2.3 STEMI 患者住院期间发生 MACE 列线图预测模型图的构建

使用上述 6 个指标建立预测 MACE 的列线图(图 1),总分取值范围为[0,180]分。使用建模人群绘制预测模型的 ROC 曲线(图 2)对该模型进行区分度的评价,ROC 曲线下面积为 0.905 (95% CI:0.868~0.942, $P < 0.001$),当概率为 0.267 时模型的准确性最好(敏感度 0.807,特异度 0.902,约登指数 0.709)。并使用验证人群绘制该预测模型的 ROC 曲线(图 3),曲线下面积为 0.832 (95% CI:0.796~0.892, $P < 0.001$)。绘制列线图模型的校准曲线(图 4),由图可知预测概率与实际概率具有较好的一致性($P = 0.912, P > 0.05$ 表示预测概率与实际概率差异无统计学意义,具有较高的一致性)。

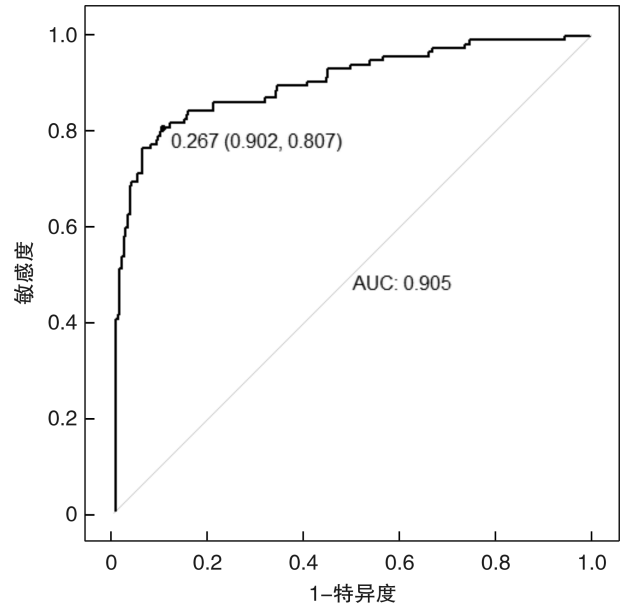


图 2 列线图预测模型在建模人群中的 ROC 曲线

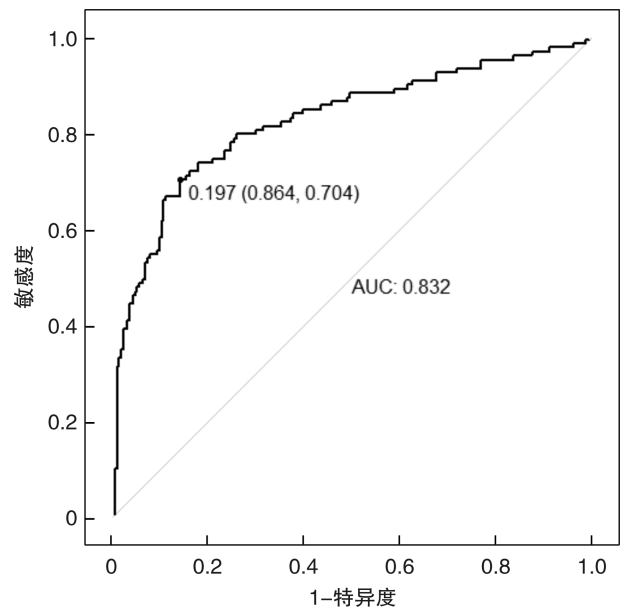
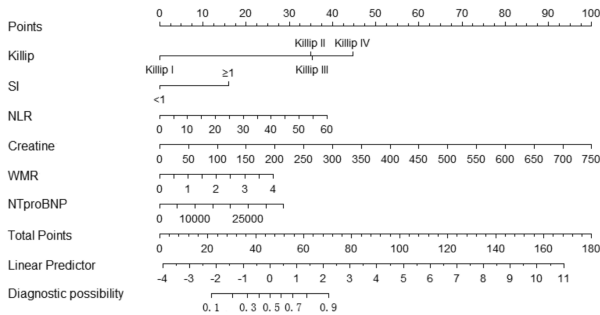
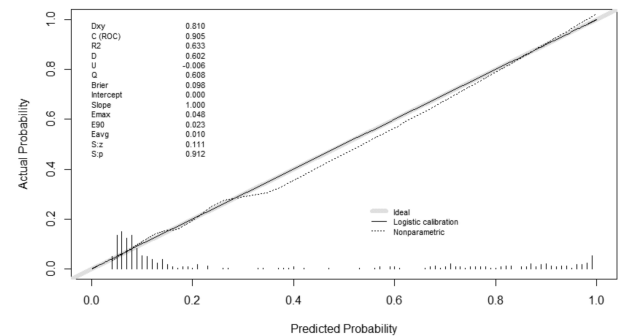


图 3 列线图预测模型在验证人群中的 ROC 曲线



Killip 为 Killip 分级;SI 为休克指数;NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值;WMR 为白细胞/平均血小板体积;Creatine 为肌酐;NT-proBNP 为 N 末端前体脑利钠肽。

图 1 预测 STEMI 患者发病 30 d 内发生 MACE 的列线图



x 轴:列线图模型预测的 STEMI 患者发病 30 d 内发生 MACE 的概率;y 轴:STEMI 患者发病 30 d 内发生 MACE 的实际概率。

图 4 列线图预测模型的校准曲线

3 讨论

随着介入治疗的发展以及诊断技术的提高,目前AMI患者的死亡率得到明显的控制,但是每年仍有20万例AMI患者复发^[2]。有相当一部分患者支配心梗无效腔区域的罪犯血管经介入手术治疗后已经成功再通,但心肌组织并没有出现再灌注现象^[3],导致不良预后的发生。因此目前对于冠心病的临床研究主要着眼于评估和改善心肌梗死患者的预后情况。本研究旨在使用临床上常见的指标预测STEMI患者发病后30d内发生MACE的概率,通过逐步回归法筛选出Killip分级、WMR、NLR、肌酐、休克指数、NT-proBNP 6个独立危险因素,绘制出列线图模型将回归结果进行可视化,并对该模型进行区分度和一致性的检验,结果显示该模型具有良好的预测准确性。

NT-proBNP由心肌细胞合成、分泌,目前是临床上常用于判断心功能的指标,可以反映心室壁张力水平,是AMI患者发生心室重构的早期较敏感的预测指标,可以用于评估AMI患者的临床预后^[4]。Killip分级常用于床边评估AMI患者左心室功能,既往许多研究已经证明Killip分级与AMI患者死亡率呈现明显的正相关,故已被各种权威指南推荐作为评估AMI患者病情严重程度的有效手段^[5]。本研究显示出Killip分级是患者发病30d内出现MACE的独立危险因素,有较好的预测能力,但是Killip分级并非绝对客观的指标,不同的临床医师对于同一个患者可能给出不同的评级,这对预测结果有一定的影响,联合其他客观指标共同评估有利于增强准确性。Killip IV级即出现心源性休克,临床上除了单纯地观测动脉血压外还可以使用休克指数评估患者是否出现休克以及休克的程度。休克指数为脉率与收缩压的比值,最初用于评价急诊室中感染性或低血容量性休克患者的血流动力学情况^[6],目前有研究表明休克指数也可以作为AMI患者的预后指标^[7],一项纳入了20000多例AMI患者(包括STEMI、NSTEMI)的Meta分析发现休克指数升高是患者短期及长期不良预后的危险因素,临界值在0.7左右^[8]。

AMI是一种涉及心血管系统的无菌性炎症反应,炎症发生后白细胞聚集使得机体处于高凝状态,进一步加剧血管损伤。既往研究显示白细胞水平与心肌梗死面积呈现显著的正相关^[9],白细胞水平可以作为独立预测AMI患者短期以及长期预后的指标^[10]。血小板平均体积是血小板活化的标志物,也是AMI的诊断及预后指标^[11]。近期有研究发现白细胞与血小板平均体积的比值对于评估AMI患者的预后具有较高的价值^[12]。本研究发现住院期间发生MACE的患者WMR平均值为1.29,未发生MACE的患者WMR平均值为0.95,与上述研

究结果一致。在白细胞分型中,中性粒细胞及淋巴细胞与心血管相关疾病密切相关,许多研究发现NLR与AMI患者梗死面积、术后无复流有着密切关系^[13],可以用于独立预测AMI患者短期及长期预后^[14]。本研究发现WMR、NLR是患者发病30d内发生MACE的独立危险因素,联合其他4个临床指标对评估预后具有较高的准确性(AUC=0.905, $P<0.001$)。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是常见的AMI并发症,13%~16%的STEMI患者在病程中出现AKI^[15]。心梗作为一种无菌性炎症反应,在其发生发展过程中产生的炎症因子可以作用于肾组织,造成肾小球、肾小管细胞损伤。此外,当患者出现心源性休克时,有效循环血容量明显降低,组织灌注下降,肾血流量继而减少,肾脏组织可能由于缺血缺氧而受损。血清肌酐水平是反映患者肾功能水平的常用指标,肌酐水平短时间升高可以灵敏地反映患者肾小球功能的受损情况。肌酐已被国内外许多研究证明与心肌梗死患者预后密切相关,有研究表明,由年龄、肌酐、射血分数组成的ACEF评分是评估STEMI患者PCI术后预后的良好工具^[16]。张小兰^[17]发现肌酐升高(肌酐水平 $\geq 116 \mu\text{mol/L}$)的AMI患者与未见明显升高的患者相比,发病6个月发生MACE的概率明显升高(55.88% vs. 19.57%)。

综上所述,本研究联合Killip分级、WMR、NLR、肌酐、NT-proBNP以及休克指数所建立的列线图模型可以较好地预测STEMI患者发病30d内发生MACE的概率。但是由于本研究是单中心研究,并且样本量较小,无法避免选择偏倚的影响。推广该临床预测模型前还需要大型多中心的前瞻性临床研究。

参考文献

- [1] White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2008, 372(9638): 570-584.
- [2] GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition[J]. *Lancet*, 2015, 386(10009): 2145-2191.
- [3] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281-292.
- [4] 张杰, 马礼坤, 张理想, 等. 急性心肌梗死患者院内死亡风险列线图预测模型的构建[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 311-317.
- [5] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment eleva-

- tion; The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39: 119-177.
- [6] Berger T, Green J, Horeczko T, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study[J]. *West J Emerg Med*, 2013, 14(2): 168-174.
- [7] Huang B, Yang Y, Zhu J, et al. Usefulness of the admission shock index for predicting short-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(9): 1315-1321.
- [8] Zhang X, Wang Z, Wang Z, et al. The prognostic value of shock index for the outcomes of acute myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(38): e8014.
- [9] Chung S, Song YB, Hahn JY, et al. Impact of white blood cell count on myocardial salvage, infarct size, and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a magnetic resonance imaging study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(1): 129-136.
- [10] Taglieri N, Bacchi Reggiani ML, Palmerini T, et al. Baseline white blood cell count is an independent predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, but it does not improve the risk classification of the GRACE score[J]. *Cardiology*, 2013, 124(2): 97-104.
- [11] Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, et al. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction[J]. *Heart Asia*, 2016, 8(1): 16-20.
- [12] Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour-Sani L. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome[J]. *Cardiol J*, 2015, 22(4): 437-445.
- [13] 肖园园, 樊仲国, 王芳, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及平均血小板体积与 STEMI 患者临床结局及预后的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 604-608.
- [14] 黄涛, 曾恋, 冉旋, 等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与急性冠脉综合征患者住院死亡风险的相关性分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 600-603.
- [15] Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(6): 816-822.
- [16] 杨昕宇, 顾怡钰, 徐明珠, 等. 年龄、肌酐和射血分数评分对 STEMI 患者经皮冠状动脉介入术后 1 年预后的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(8): 719-723.
- [17] 张小兰. 高血清肌酐对急性心肌梗死患者临床治疗效果和预后的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(7): 830-832.

(收稿日期: 2020-11-04)

(上接第 255 页)

- [17] Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(16): 2048-2090.
- [18] 俞尧, 陈东旭, 廖凤卿, 等. HEART, TIMI 及 GRACE 评分对非 ST 段抬高型心肌梗死患者心血管不良事件的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(7): 908-913.

(收稿日期: 2021-02-18)