

数智健康国际动态

北京市卫生健康大数据与政策研究中心

2026. 6. 29

（六）临床预测模型的开发与应用

临床预测模型通过系统整合患者的临床特征、实验室指标及社会人口学信息，为个体患病风险评估、治疗决策优化及医患共同决策提供循证支持工具。近年来，该类模型在心血管疾病、过敏性疾病及心力衰竭等重大慢病管理领域取得显著进展。本期提供的分别来自英国、泰国和中国的三篇代表性研究，在预测模型构建策略、验证方法学严谨性及临床效用评估维度上各具特色，但都体现了当前临床预测研究从方法规范性向实践可及性纵深发展的趋势。

第一篇是英国牛津大学学者利用 CPRD 电子健康记录数据库、CPRD Gold 数据库和 CPRD Aurum 数据库构建的一个与他汀类药物相关的严重肌肉不良事件风险预测模型。他汀类药物是动脉粥样硬化性心血管疾病一级与二级预防的核心干预措施，但其潜在肌肉安全性问题持续影响患者长期用药依从性。既往研究多集中于非特异性肌痛等轻度症状，而此类表现多数与他汀无明确因果关联；相比之下，横纹肌溶解症等严重肌肉不良事件虽发生率极低（ $<0.1\%$ ），却可能导致急性肾损伤、住院甚至死亡，构成临床实践中亟需量化评估的关键安全终点。目前尚缺乏针对该严重结局的经过充分验证的个体化风险预测工具，制约了他汀治疗获益-风险比的精细化权衡。本研究旨在开发并验证一个专用于预测他汀使用者发生严重肌肉疾病（定义为因肌肉疾病导致住院或死亡）的多变量风险模型。本研究利用英国临床实践研究数据链（CPRD）两大独立数据库：Gold 数据库（含 178.5 万例患者）用于模型推导，Aurum 数据库（含 388.9 万例患者）用于验证。研究纳入 1998—2018 年间英格兰地区注册的 ≥ 50 岁男性及 ≥ 60 岁女性（对应 QRISK2 评估 10 年心血管风险 $>5\%$ 的人群），无论基线是否接受他汀治疗。主要结局为首次因肌肉疾病（ICD-10 编码 M30 - M65，排除 M79.1 “肌痛”）导致的住院或死亡；竞争风险为非肌肉疾病所致死亡。采用 Fine-Gray 竞争风险回归模型分别估计 1 年、5 年及 10 年累积发病风险，并纳入 22 个临床相关预测变量，涵盖他汀种类、既往肌肉病史、维生素 D 水平、合并用药（如贝特类、大环内酯类）及基础共病等。研究发现：推导队列中位随访 6.6 年，严重肌肉疾病发生率为 0.30% （ $n=5723$ ），10 年竞争风险校正累积发病率为 0.45% ；验

证队列中位随访 8.5 年，发生率为 0.35% (n=13549)，10 年累积发病率为 0.44%。多变量分析显示，他汀处方种类具有显著预测价值（阿托伐他汀亚分布风险比 [SHR]=1.77，瑞舒伐他汀 SHR=2.04，辛伐他汀 SHR=1.58），既往肌肉问题 (SHR=6.24)、维生素 D 缺乏 (SHR=2.65) 及联用其他已知肌毒性药物 (SHR=2.04) 亦为独立强预测因子。验证表明，模型对 10 年风险预测的 C 统计量为 0.782，D 统计量为 2.176，校准斜率为 1.063，预期/观测比 (E/O) 为 1.151，提示模型具备良好的区分度与校准性能。值得注意的是，验证队列中 99.6% 个体的 10 年预测风险低于 10%，印证该严重结局在总体他汀适用人群中属罕见事件。决策曲线分析 (DCA) 进一步证实，相较于“全部干预”或“不予干预”的极端策略，基于本模型阈值概率进行分层决策可带来更高的净健康获益。该研究构建了国际首个经大规模验证的他汀相关严重肌肉不良事件风险预测模型，填补了该领域关键方法学空白。该模型可与现行心血管风险评估工具（如 QRISK3）协同使用，支持医患双方在个体层面开展获益-风险的定量对话。对于预测风险极低的绝大多数患者，明确其实际安全边际有助于缓解治疗焦虑、减少非必要停药。研究团队已同步开发并上线交互式在线风险计算器，提升临床可及性。需指出的是，模型在非英国人群、85 岁以上高龄者以及因非年龄因素导致高心血管风险的年轻患者中的泛化能力尚待前瞻性验证。

第二篇是泰国那黎宣医学院科研人员基于其十年过敏性休克登记数据开发的一款简易临床风险评分系统，用以评估患者 10 年内复发的个体化风险。研究为回顾性队列研究，纳入 2011 年 3 月至 2021 年 2 月期间于该院确诊为过敏性休克的 381 例患者（共 439 次发作，其中 58 次为复发，占比 13.2%）。预测时间点为首次发作时，终点为 10 年内再次发作。候选预测因子基于前期研究及文献综述预设，采用多变量 Cox 比例风险回归模型筛选并构建风险评分（依据回归系数加权赋值）。模型性能通过 AuROC、校准曲线和决策曲线评估，内部验证采用 500 次 Bootstrap 重抽样。研究发现：复发组与非复发组相比，食物过敏史 (56.9% vs 27.3%)、药物过敏史 (39.7% vs 27.3%)、昆虫过敏史 (8.6% vs 2.6%) 显著更高，急性发作时咳嗽、胸部不适和咽喉异物感亦更常见。最终模型纳入 6 个预测因子并赋予权重：药物过敏史 (5.5 分)、昆虫过敏史 (5 分)、食物过敏史 (4 分)、胸部不适 (2.5 分)、严重过敏反应 (1.5 分) 和哮喘 (1 分)，总分范围 0—19.5 分。按总分分为低风险 (<3.0 分)、中风险 (3.0—9.0 分) 和高风险 (>9.0 分) 三层，高风险组阳性似然比为 4.65 (95%CI 2.19—9.63)，低风险组为 0.16 (95%CI 0.05—0.41)，分层效果显著。模型 AuROC 为 0.773 (95%CI 0.714—0.832)，校准良好 (E:O=1.000)，

Bootstrap 校正后 AuROC 基本一致 (0.773)，乐观度接近 0，过拟合风险极低。决策曲线显示模型在广泛阈值范围内净获益优于“全部预防”或“不预防”策略。该研究是国际上少数专门针对过敏性休克复发的预测模型之一，其评分工具仅需询问过敏史（食物/药物/昆虫）、识别哮喘病史以及评估急性发作时的胸部不适和严重程度，所有信息均可在急诊或早期随访中便捷获取。对高风险患者（>9 分）应加强过敏原检测、规范哮喘/鼻炎控制、指导肾上腺素自注射笔配备及过敏标识卡使用。但研究存在回顾性设计导致部分记录缺失、单中心样本量有限、缺乏外部验证等局限，模型推广前需在其他医疗环境中进行验证。

第三篇是中国安徽省马鞍山人民医院医生依托本院临床数据开发出的一款可视化的诺姆预测模型，用于预测慢性心力衰竭（CHF）患者 12 个月内急性加重风险。CHF 患者每年约 30%—40% 因急性加重再住院，显著影响生活质量和预后。既往预测模型多聚焦于全因死亡率，专门针对急性加重事件的风险工具较少，且多数模型依赖昂贵或非常规检测指标，临床推广受限。该研究旨在利用常规临床指标开发一个简便、可视化的诺姆图（nomogram），用于预测 CHF 患者 12 个月内急性加重的个体化风险。研究为单中心回顾性队列设计，纳入 2019 年 1 月至 2023 年 12 月于马鞍山人民医院心内科住院的 220 例 CHF 患者，按 7:3 随机分为训练集（154 例）和验证集（66 例）。纳入标准为年龄 ≥ 18 岁、CHF 病程 ≥ 3 个月、临床及随访资料完整。终点定义为 12 个月内发生急性加重（因心衰恶化非计划住院、急诊/门诊静脉使用利尿剂/血管扩张剂/正性肌力药、或心衰相关死亡）。采用 LASSO 回归筛选预测因子，构建多变量 logistic 回归模型并以诺姆图可视化，通过 ROC 曲线、校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验评估性能。研究发现：中位随访 12 个月，108 例（49.1%）发生急性加重。LASSO 回归筛选出 5 个独立预测因子：年龄、高血压、左心室射血分数（LVEF）、冠心病和淋巴细胞计数。多变量 logistic 回归显示，年龄较大、有高血压和冠心病、LVEF 降低、淋巴细胞计数降低均与急性加重风险增加相关。诺姆图模型在训练集的 AUC 为 0.838（95%CI 0.775—0.902），验证集 AUC 为 0.712（95%CI 0.581—0.843），虽有所下降但仍属可接受水平。校准曲线显示预测概率与实际观测一致性良好（Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.865$ ），决策曲线分析表明在 30%—70% 阈值概率范围内净收益优于“全部治疗”或“不治疗”策略。本研究意义在于：该诺姆预测模型仅需年龄、高血压史、LVEF、冠心病史和淋巴细胞计数五项常规指标，可在门诊或住院早期快速估算心衰患者短期内急性加重风险，有助于识别高风险人群并实施强化随访和个体化治疗。但需注意以下局限：样本量较小（尤其验证集仅

66 例）、单中心设计可能存在选择偏倚、未纳入 sST2 和 galectin-3 等新型生物标志物、缺乏射血分数表型的标准化分类（该队列中位 LVEF 为 62%，提示以射血分数保留型心衰为主，但未作正式分型）。未来需多中心大样本外部验证和针对不同心衰表型的亚组分析。

三项研究均展示了良好的区分度和校准度，但验证强度的差异值得注意：他汀模型在独立外部数据库中验证，可信度最高；而心衰和过敏模型仅内部验证，未来需外部数据进一步确证。在临床转化方面，他汀模型已开发在线计算器，心衰模型提供诺姆图直观评分，过敏模型形成简明的风险分层量表，均体现出从模型到工具的转化意识。综合来看，精准化、个体化的风险预测正在成为临床决策支持的重要方向。未来的研究应着重加强多中心外部验证、拓展至不同人群和地区、整合新型生物标志物或遗传信息，并通过前瞻性实施研究评估模型对临床结局和患者预后的实际影响。在气候变暖、病原体变迁和人口老龄化的多重背景下，动态更新和持续验证将是预测模型保持临床适用性的关键。

（徐健编辑）

译文一：

预测符合条件的英国他汀治疗人群中严重肌肉疾病风险： 临床预测模型的推导与验证

Ting Cai, Jennifer A Hirst, Brian D Nicholson et al.

来源：The Lancet Digital Health.

时间：2026 年 6 月

链接：<https://doi.org/10.1016/j.landig.2026.101024>.

1. 简介

他汀类药物是一类降低脂质的药物，是预防心血管疾病（CVD）的一线治疗方法。然而，普遍且常被误认为的潜在不良事件担忧导致符合条件的个体降低他汀类药物的摄取率低和依从性低，进而导致心血管疾病及相关死亡率上升。临床治疗决策可以通过个性化的风险信息更好地指导治疗结果，包括益处和危害。目前，他汀类药物的处方基于临床预测模型（如 QRISK3 和 SCORE2）对个体心血管疾病风险的基线评估，这些模型显示了他汀类药物降低心血管疾病对个体的益处。然而，针对他汀类药物不良事件的个性化风险预测模型非常有限，这使得很难判断他汀治疗对个人的利弊平衡。

1.1 背景研究

1.1.1 本研究前期证据

人们普遍关注他汀类药物可能带来的不良事件，尤其是肌肉相关问题，已成为他汀类药物在心血管疾病预防中的障碍。预测这些不良事件的个体化风险，有助于临床实践中更好地指导个体的他汀类药物治疗决策。我们于 2024 年 11 月 1 日在 PubMed 上搜索了使用“他汀”、AND（“肌肉”或“肌痛”或“肌痛”或“肌病”或“横纹肌溶解症”）和（“预测*”或“评分”）这两个词，并识别出四个针对他汀治疗中肌肉相关不良事件的预测模型。他们的预测结果都包括轻微的肌肉症状，这些症状大多被误认为是他汀类药物引起的。基于当前他汀类药物使用者开发了三个模型，其中一个基于普通人群，未考虑他汀类治疗的资格。大多数模型预测短期

风险（例如 6 个月），只有一个预测风险为 5 年。这些模型都未考虑竞争风险，可能导致结果风险被高估。仅有一个模型进行了外部验证，校准在风险组层面进行了检查。

1.1.2 本研究附加价值

该模型是首个针对他汀类药物可能显著增加严重肌肉不良事件的风险预测模型，因此是他汀类药物使用的主要关注点。该模型是在符合条件接受他汀治疗的人群中开发的，包括现有他汀类药物使用者和潜在的他汀类药物辅助者，他们需要支持以辅助治疗决策。该模型提供了 1 年、5 年和 10 年的风险，能够直接比较个人通常预测 10 年的心血管疾病风险，并与不同患者群体中 CVD 风险重新评估的 5 年和 1 年间隔相符。我们的模型对竞争性死亡风险进行了调整，以减少结局风险可能被高估。该模型进行了外部验证，并在风险组和个体层面进行了校准，确保预测准确性令人满意，支持个体的他汀类药物治疗决策。

1.1.3 现有证据含义

目前针对他汀类药物的临床患者决策辅助工具，提供个性化的心血管疾病风险预测和他汀类药物的人群层面不良反应。我们的模型还可以进一步提供严重肌肉不良事件的个性化风险，帮助患者和医生更好地理解他汀类治疗在个体层面的益害平衡，并支持明智的治疗决策。鉴于对肌肉不良事件的担忧可能被夸大，了解个性化风险（对大多数符合条件的他汀治疗患者来说极低）有助于避免不当的治疗撤销或犹豫。未来评估该模型成本效益和临床影响的研究将进一步支持其临床应用。

肌肉问题是他汀类药物最常见的不良反应，包括通常自限性的轻微肌肉症状，如肌痛症，以及可能导致住院或死亡的严重肌肉疾病，如横纹肌溶解症。研究表明，大多数轻微肌肉症状并非由他汀类药物治疗引起，而严重肌肉疾病则可能因他汀类药物而加重，且相对治疗效果显著。因此，患者和医生一直认为严重的肌肉疾病是他汀类药物使用的主要问题，尽管该人群的发病率非常低。

这一担忧强调了更好地理解并传达严重肌肉疾病绝对风险的重要性，尤其是在个体层面，这可能因个人特征而异，以帮助制定适当的他汀类药物治疗决策。在考虑他汀类药物的启动时，个性化的基线风险，结合他汀类药物的相对治疗效果，可以指示个体服用他汀类药物可能增加风险的绝对幅度。这种个性化的风险增加，加

上他汀类药物对心血管疾病风险的个性化降低，有助于理解个体层面治疗的益害平衡。对于已服用他汀类药物的患者，了解基于当前他汀使用及其他个人特征的个体化严重肌肉疾病风险，有助于决定调整治疗方案。

因此，本研究旨在构建并验证一个预测模型，用于符合条件的个体化严重肌肉疾病风险，以便更好地指导他汀类药物治疗的临床决策，并改善他汀类药物在心血管疾病预防中的使用。

2. 方法

2.1 数据源与研究设计

本研究按照 TRIPOD 指导进行并报告。该研究方案已获临床实践研究数据链（CPRD）独立科学咨询委员会批准（协议编号 19_042）。

本研究使用 CPRD 的电子健康记录数据，模型推导使用 CPRD Gold 数据库，外部验证使用 CPRD Aurum 数据库。Gold 和 Aurum 数据库包含来自英国不同全科医生（GP）的初级保健记录，均可与全国医院住院记录、死亡登记和贫困数据相关联。分别从 Gold 和 Aurum 人群中建立了两个回顾性队列，采用下文描述的队列设计。

研究队列包括 50 岁及以上的男性和 60 岁及以上的女性，他们于 1998 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期间在英格兰 CPRD 全科医生诊所注册。根据英国研究期间常用的 QRISK2 预测模型，这些人群的 10 年心血管疾病风险约高于 5%。此举符合英国最新临床建议，即心血管疾病风险低于 10% 治疗资格阈值的个体也可考虑他汀类药物，从而纳入更广泛的人群，帮助他们在他们汀类药物治疗决策中做出支持。¹ 我们纳入了符合条件的个体，无论其有无他汀处方史，以便该模型在潜在他汀启动者和现有他汀使用者的治疗决策中使用。

符合条件的个体在研究期开始或达到符合条件年龄时（以较晚者为准）加入研究队列。每个人的随访从其指数日期开始，定义为进入队列后 12 个月，以记录近期他汀类药物或其他药物的使用情况并测量其他基线特征。个体在首次结局事件、死亡、全科医生诊所注销、最新可用数据、10 年随访结束或研究期结束（以先发生者为准）离开队列。因缺乏后续数据，排除了在指数日期前或当天退出队列的个体。

CPRD 获得了英国卫生研究局（HMR）通用伦理认证，用于使用 CPRD 初级保健数据及其关联数据进行研究。由于所有数据均为完全匿名的观察数据，因此不要求个别患者同意。

2.2 结果、竞争事件与预测因素

预测结果为严重肌肉疾病，定义为指标日期后首次因肌肉疾病住院或死亡。结局发生情况通过关联的医院住院记录和死亡登记处，使用 ICD-10 诊断代码列表确定，不包括肌痛及其他轻度肌肉表现。这些诊断包括全因严重肌肉疾病，旨在提供基线或当前风险，不仅考虑他汀的使用情况，还包括个人所有风险因素。为减少对结局风险的潜在高估，本研究考虑了竞争性的死亡风险。该比赛被定义为因非严重肌肉疾病而死亡，且发生在潜在严重肌肉疾病出现之前。

通过文献综述、对肌肉疾病与潜在风险因素关联的临床咨询，以及对风险因素在治疗决策中的相关性和重要性的临床咨询，以及对 CPRD 数据的可用性和风险因素质量的评估，确定并选定了候选预测因子。初步建模选出了 24 个候选预测因子，包括人口统计学、健康风险因素、共病以及他汀类药物和其他药物的使用情况，这些均从索引日期前的 CPRD 初级保健记录中确定。

3. 统计分析

3.1 描述性统计

连续变量的基线特征以均值和标准差描述，类别变量则以频率和百分比描述。随访时长以中位数和 IQR 总结。结果与竞争事件的累计发生率由阿伦 - 约翰森估计量计算。

3.2 模型推导

基于 Gold 队列，开发了一个细-灰亚分布比例风险模型，用于预测严重肌肉疾病的风险，并调整了竞争性的死亡风险。使用舍恩费尔德残差图检验了比例风险的模型假设。线性关系的假设通过对数危险比图进行了验证。任何非线性关系都用分

数多项式函数进行变换。连续变量以均值为中心或重新标度以辅助模型收敛。所有候选预测变量均纳入初始模型，除临床意见认为对治疗决策相关时，系数为 $p > 0.05$ 的预测变量除外。报告了每个预测变量的亚分布风险比（SHR），置信区间为 95%。结局的预后指数是所有预测变量及其系数的线性函数。通过 Breslow 方法估算了结局 1 年、5 年和 10 年内的基线累计发病率。²³ 预测结局风险通过将每个人的预后指数与基线发病率结合计算。

3.3 模型验证

模型预测表现在 Gold 队列中进行表观（内部）验证，Aurum 队列中用于外部验证。模型辨别力通过 C 指数和 Royston 和 Sauerbrei 的 D 统计量来衡量。模型校准使用预期观测比（E/O）、校准斜率和校准图进行检验。校准图基于十个风险组，这些组由队列中个体预测风险的十分位数划定。此外，还基于个体预测的风险及其对结果发生的伪观察，创建了个体层面的校准图。模型拟合度由 Royston 和 Sauerbrei 的 R 测量 2D 统计数据。

作为外部验证的一部分，在 Aurum 队列中评估了该模型的临床效用。通过决策曲线分析，估算使用模型预测来指导预防严重肌肉疾病（如肌肉检查、他汀类药物治疗决策）的净效益，与当前临床实践中可能采用的三种决策策略进行比较：（1）不对任何患者采取行动；（2）对所有患者采取行动；（3）根据患者对肌肉问题的经验采取行动。模型通过敏感性、特异性、预测值和不同风险分层阈值的似然比来衡量低风险和高风险个体的分类准确性，以确定临床行为。在临床确认符合他汀治疗资格（即记录的 QRISK2 得分超过 10%）的个体中，通过散点图比较其心血管疾病和严重肌肉疾病预测风险分布，突出未治疗者，以确定模型可用于促进他汀类药物服用的空间。

3.4 缺失数据

预测变量缺失数据通过多元补补由十个补补的链式方程补算。³⁰ 补值数量基于潜在缺失比例（35%）、可接受的统计效率损失（5%）和可接受的统计效能衰减（5%）确定，并考虑计算强度。每个推算数据集的预测系数估计值、基线累计发生率、个

体预后指数、D 统计量和校准斜率均采用 Rubin 规则合并，同时使用 C 指数、E/O 比和 R 值 2D 通过对推算数据集取中位数和 IQR 进行组合。

3.5 样本量

足够样本量约为 90 万用于模型推导，4 万 830 样本用于外部验证，基于推荐的统计标准计算，用于精确模型估计和减少模型过拟合（附录第 36 - 38 页）。33, 34 这两组研究队列均远远超过了充分样本量，如下所述。

所有分析均在 R（版本 3.6.3）中完成。统计检验基于双尾显著水平 $\alpha = 0.05$ 。

3.6 资金来源的作用

研究资助方在研究设计、数据收集、数据分析、数据解释或报告撰写中均未参与。

4. 研究结果

队列选拔过程如图 1 所示。模型衍生队列包括 1, 785, 207 名个体，平均年龄 64 岁（标准差 11.5），女性 785, 238 人（44.0%），随访中位数为 6.6 年（IQR 2.8 - 10）。共有 267, 710 人（15.0%）有心血管疾病病史，247, 313 人（13.9%）被处方他汀类药物。5723 人（0.30%）发现严重肌肉疾病，431, 320 人（24.2%）出现竞争性事件。严重肌肉疾病累计发生率（调整竞争风险后）为 1 年 0.04%（95% CI 0.04 - 0.04），5 年为 0.20%（0.19 - 0.20），10 年为 0.45%（0.44 - 0.47）。

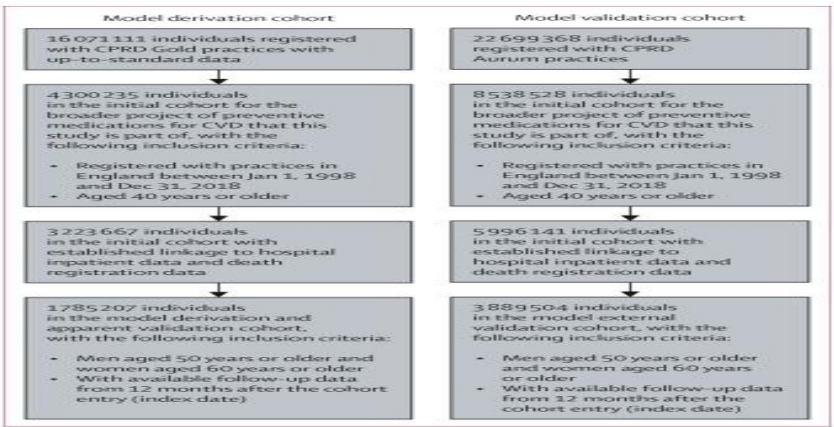


图 1 模型推导与验证队列选择流程图

外部验证队列包括 3,889,504 名个体，平均年龄 62 岁（标准差 11.2），女性 1,664,762 人（42.8%），随访中位数为 8.5 年（IQR 3.5 – 10）。有心血管疾病史的 452,040 人（11.6%），473,977 人（12.2%）被处方他汀类药物。共有 13,549 人（0.35%）患有严重肌肉疾病，701,686 人（18.0%）发生了竞争性事件。严重肌肉疾病调整后的累计发病率为 1 年 0.07%（95% CI 0.06 – 0.07），5 年为 0.24%（0.24 – 0.25），10 年为 0.44%（0.44 – 0.45）。两组的完整特征见表 1。

表 1 模型推导及外部验证队列的总体特征

	推导队列 (n=1,785,207)	验证队列 (n=3,889,504)
平均年龄 (SD)，年数	64 • 0 (11 • 5)	62 • 0 (11 • 2)
性		
女性	785 238 (44 • 0%)	1 664 762 (42 • 8%)
男性	999 969 (56 • 0%)	2 224 742 (57 • 2%)
族裔		
白色	1 193 371 (66 • 8%)	2 241 421 (57 • 6%)
布莱克	18 238 (1 • 0%)	81 044 (2 • 1%)
南亚	22 619 (1 • 3%)	75 740 (1 • 9%)
混合及其他	27 186 (1 • 5%)	77 224 (2 • 0%)
失踪	523 793 (29 • 3%)	1 414 075 (36 • 4%)
贫困		
一级（最不贫困）	423 260 (23 • 7%)	889 783 (22 • 9%)
第二关	409 934 (23 • 0%)	830 618 (21 • 4%)
第三关	383 727 (21 • 5%)	773 322 (19 • 9%)
第四关	314 029 (17 • 6%)	717 981 (18 • 5%)
5 级（最贫困）	252 628 (14 • 2%)	673 054 (17 • 3%)
失踪	1629 人 (<0.1%)	4746 人 (<0.1%)
酒精消费		
不喝酒者	279 213 (15 • 6%)	816 140 (21 • 0%)
普通饮酒者	973 783 (54 • 5%)	1 469 858 (37 • 8%)
高风险饮酒者	119 158 (6 • 7%)	479 618 (12 • 3%)
失踪	413 053 (23 • 1%)	1 123 888 (28 • 9%)
吸烟状况		
非吸烟者	850 660 (47 • 7%)	1 649 606 (42 • 4%)
前吸烟者	359 202 (20 • 1%)	729 622 (18 • 8%)
当前吸烟者	320 494 (18 • 0%)	786 981 (20 • 2%)
失踪	254 851 (14 • 3%)	723 295 (18 • 6%)
BMI 水平		
健康体重	495 609 (27 • 8%)	966 648 (24 • 9%)
体重过轻	23 949 (1 • 3%)	62 235 (1 • 6%)
超重	542 577 (30 • 4%)	1 030 612 (26 • 5%)
肥胖	279 006 (15 • 6%)	635 987 (16 • 4%)
病态肥胖	26 274 (1 • 5%)	61 387 (1 • 6%)
失踪	417 792 (23 • 4%)	1 132 635 (29 • 1%)
平均虚弱指数 (SD)	0 • 06 (0 • 06)	0 • 05 (0 • 06)

	推导队列 (n=1, 785, 207)	验证队列 (n=3, 889, 504)
心血管疾病	267 710 (15 • 0%)	452 040 (11 • 6%)
高血压	470 050 (26 • 3%)	881 681 (22 • 7%)
糖尿病	136 048 (7 • 6%)	290 777 (7 • 5%)
轻度肝脏疾病	4308 (0 • 2%)	11 051 (0 • 3%)
肾脏疾病	67 540 (3 • 8%)	135 112 (3 • 5%)
风湿性关节炎	22 325 (1 • 3%)	41 117 (1 • 1%)
以往的肌肉问题	85 581 (4 • 8%)	119 043 (3 • 1%)
退行性关节疾病	343 640 (19 • 2%)	590 163 (15 • 2%)
甲状腺功能减退	87 452 (4 • 9%)	159 357 (4 • 1%)
维生素 D 缺乏症	7739 (0 • 4%)	41 447 (1 • 1%)
维生素 B12 缺乏症	26 224 (1 • 5%)	62 772 (1 • 6%)
高尿酸血症	74 502 (4 • 2%)	134 479 (3 • 5%)
慢性阻塞性肺病	62 410 (3 • 5%)	116 215 (3 • 0%)
他汀类药物治疗 (所有他汀类药物)	247 313 (13 • 9%)	473 977 (12 • 2%)
阿托伐他汀	74 350 (4 • 2%)	162 847 (4 • 2%)
瑞舒伐他汀	6555 (0 • 4%)	13 401 (0 • 3%)
辛伐他汀	149 326 (8 • 4%)	266 818 (6 • 9%)
氟伐他汀或普伐他汀	17 082 (1 • 0%)	30 911 (0 • 8%)
他汀相互作用药物	156 335 (8 • 8%)	249 831 (6 • 4%)
其他肌毒性药物	362 595 (20 • 3%)	702 280 (18 • 1%)
中位随访 (IQR), 年份	6 • 6 (2 • 8 – 10)	8 • 5 (3 • 5 – 10)
总结果事件*	5723 (0 • 30%)	13 549 (0 • 35%)
结局发生率, 百分比 (95% CI) †		
一年	0 • 04 (0 • 04 – 0 • 04)	0 • 07 (0 • 06 – 0 • 07)
五年	0 • 20 (0 • 19 – 0 • 20)	0 • 24 (0 • 24 – 0 • 25)
十年	0 • 45 (0 • 44 – 0 • 47)	0 • 44 (0 • 44 – 0 • 45)
参赛项目总数‡	431 320 (24 • 2%)	701 686 (18 • 0%)
竞争性风险, 百分比 (95%置信区间) †		
一年	3 • 5 (3 • 5 – 3 • 5)	2 • 7 (2 • 7 – 2 • 7)
五年	16 • 7 (16 • 7 – 16 • 8)	12 • 1 (12 • 0 – 12 • 1)
十年	33 • 2 (33 • 1 – 33 • 3)	23 • 4 (23 • 3 – 23 • 4)

除非另有说明, 数据均为 n (%)。由于四舍五入, 百分比可能加起来不等于 100%。心血管疾病=心血管疾病。COPD=慢性阻塞性肺疾病。

* 预测结果: 严重肌肉疾病。

† 累计归宿率由阿伦 - 约翰森估计计算。

‡ 竞争事件: 非肌肉疾病导致的死亡。

最终模型共包含 22 个预测因子 (图 2), 排除了两个预测因子 (慢性阻塞性肺病和高尿酸血), 初始模型中预测效果有限。与未开他汀类药物相比, 他汀类药物是严重肌肉疾病风险增加的有力预测因子 (阿托伐他汀: SHR 1.77 [95% CI 1.58 – 1.97], 罗舒伐他汀: 2.04 [1.58 – 2.63], 辛伐他汀: 1.58 [1.45 – 1.71], 氟

伐他汀或普伐他汀：1.38 [1.14 – 1.68]）。其他强有力的预测因子包括既往肌肉问题（SHR 6.24 [95% CI 5.87 – 6.64]）、维生素 D 缺乏（2.65 [2.12 – 3.30]）以及潜在肌毒性药物的使用（2.04 [1.93 – 2.71]）。两个年龄项的大型 SHR 并不表明年龄是强预测变量，因为年龄表现出非线性，并且通过分数多项式函数进行变换（图 2 说明）。推算数据的预测系数估计与完整病例数据相似，但精度更高。完整的模型算法见附录（第 45 页）。模型假设的检查及推算数据的一致性见附录。

在外部验证队列中，模型在三个预测时间框架上均表现出良好表现（表 2）。关于 10 年预测的区分力，模型通过预测前者风险较高，正确区分两人发生严重肌肉疾病的可能性为 78.2%（C 指数 0.782 [IQR 0.782 – 0.782]）。将人群除以队列中 10 年预测风险的中位数，风险高于中位数的个体患严重肌肉疾病的可能性是中位数以下者高出两倍以上（D 统计量 2.176 [95% CI 2.139 – 2.212]）。1 年（C 指数 0.840 [IQR 0.839 – 0.840]，D 统计量 2.659 [95% CI 2.578 – 2.740]）和 5 年（C 指数 0.806 [IQR 0.806 – 0.806]，D 统计量 2.419 [95% CI 2.374 – 2.464]）预测的辨别力略好。

表 2 模型的预测性能来自表观验证（在推导队列中）和外部验证

	一年预测		五年预测		十年预测	
	表面上的验证	外部验证	表面上的验证	外部验证	表面上的验证	外部验证
歧视						
C 指数	0.790 (0.789-0.790)	0.840 (0.839-0.840)	0.788 (0.788-0.789)	0.806 (0.806-0.806)	0.775 (0.775-0.775)	0.782 (0.782-0.782)
D-统计量	2.234 (2.232-2.242)	2.659 (2.578-2.740)	2.200 (2.197-2.202)	2.419 (2.374-2.464)	2.013 (2.012-2.014)	2.176 (2.139-2.212)
校准						
E/O 比率	1.016 (0.946-1.099)	0.596 (0.574-0.620)	1.078 (1.041-1.119)	0.853 (0.836-0.872)	1.160 (1.130-1.191)	1.151 (1.131-1.171)
校准斜率	1.070 (1.026-1.113)	1.146 (1.126-1.165)	1.067 (1.045-1.089)	1.113 (1.102-1.125)	1.008 (0.994-1.023)	1.063 (1.052-1.073)
拟合优度						
R^2_D	0.544 (0.543-0.546)	0.628 (0.628-0.628)	0.536 (0.535-0.536)	0.583 (0.583-0.583)	0.492 (0.491-0.492)	0.530 (0.530-0.531)

C 指数、E/O 比率和 R 的估计值 R^2_D 是通过稳健组合方法计算十个输入数据集中 IQR 的中位数；D 统计量和校准斜率的估计是根据 Rubin 规则获得的十个推算数据集中均值 95% 置信区间。E/O = 预期观测。

校准测量（E/O 比 1.151 [IQR 1.131 – 1.171]，校准斜率 1.063 [95% CI 1.052 – 1.073]）及十个风险组的校准图（图 3C 中放大图）显示，队列及所有风险组整体校准良好。在 1 年（E/O 比 0.596 [IQR 0.574 – 0.620]，校准斜率 1.146 [95% CI 1.126 – 1.165]）和 5 年（E/O 比 0.853 [IQR 0.836 – 0.872]，校准斜率 1.113 [95% CI 1.102

- 1.125]) 预测中观察到小幅整体低估, 这在最高风险组 (图 3A 的放大图) 中表现最为明显, B)。校准图在个体层面 (图 3 主图) 及个体预测风险分布 (图 3 密度图) 进一步显示, 大多数队列校准良好, 且在最高风险组部分个体中存在轻微低估。对于极少数风险最高的个体 (占队列不到 0.05%), 风险可能会被高估。

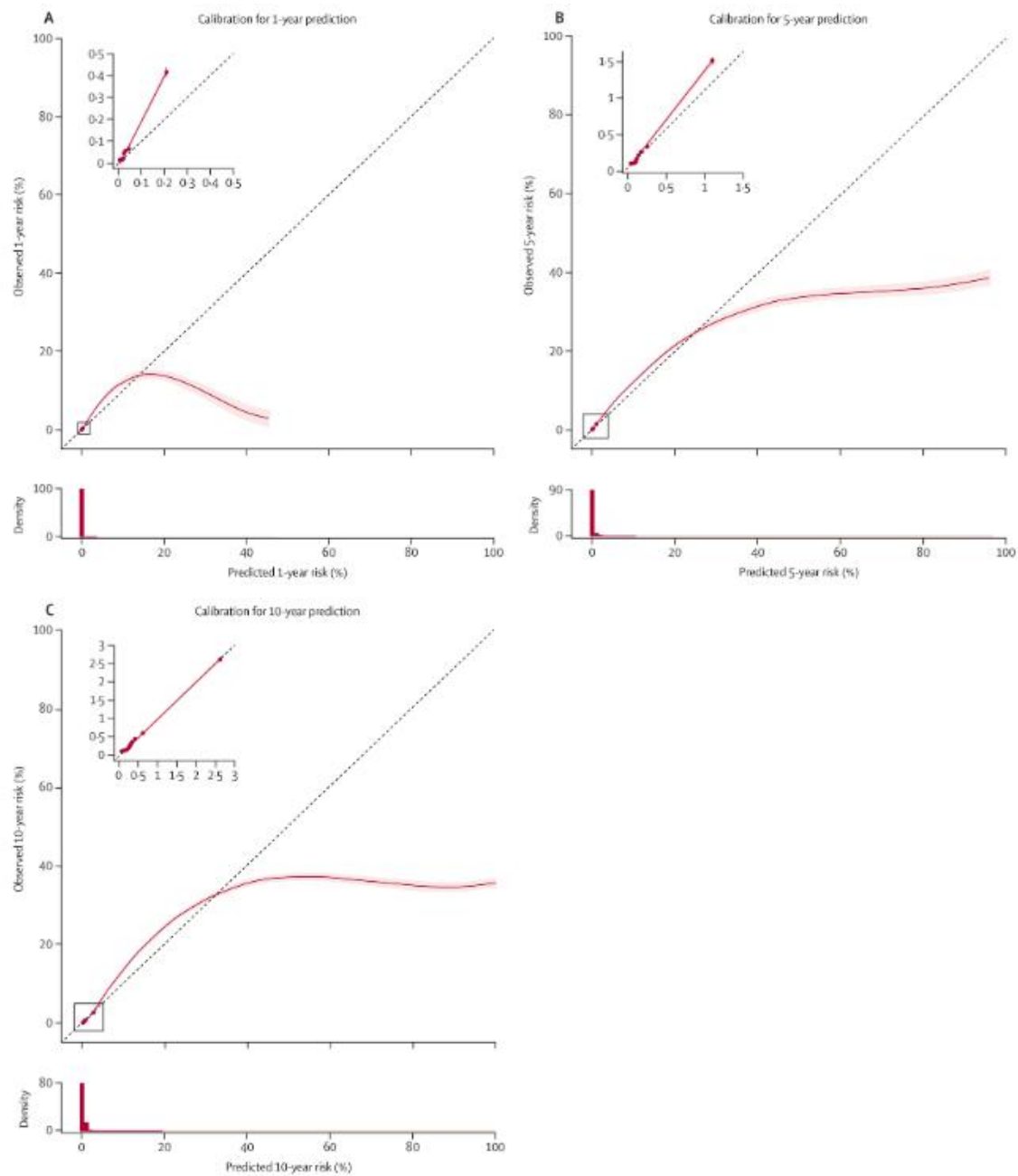


图 3 外部验证模型预测的校准图

拟合优度统计量 (R^2 0.530 [IQR 0.530 – 0.531]) 表明该模型解释了 10 年内严重肌肉疾病预后分离的 53%。这个解释比例在 1 年期 (R) 中更大 2D0.628 [IQR 0.628 – 0.628]) 和 5 年 (R) 2D0.583 [IQR 0.583 – 0.583]) 预测。在表观验证中, 模型还显示出良好的辨别力、校准和基于推导数据的拟合度 (表 2, 附录第 53 – 54 页)。

在外部验证队列中, 决策曲线分析显示, 使用模型预测来指导严重肌肉疾病的临床行动, 整体上相较于未使用模型的其他决策策略具有积极的净效益 (见图 4)。分类准确率统计表明, 模型中的风险分层有助于识别严重肌肉疾病高风险个体, 同时最大限度地减少假阳性 (附录第 55 页)。在各种潜在的风险分层阈值下, 只有极少数队列 (例如 0.4%, 且 10 年风险超过 10%) 被归类为高风险个体 (附录第 56 页)。在临床确认符合他汀治疗资格的个体中 ($n=185,457$), 大多数严重肌肉疾病风险较低 (例如, 98.1% 且 10 年内风险低于 10%), 而 62.5% ($n=115,884$) 未接受治疗, 尽管部分个体表现出极高心血管疾病风险 (附录第 56 – 57 页)。为便于模型的临床应用, 基于模型算法开发了一个在线风险计算器 (附录第 58 页)。

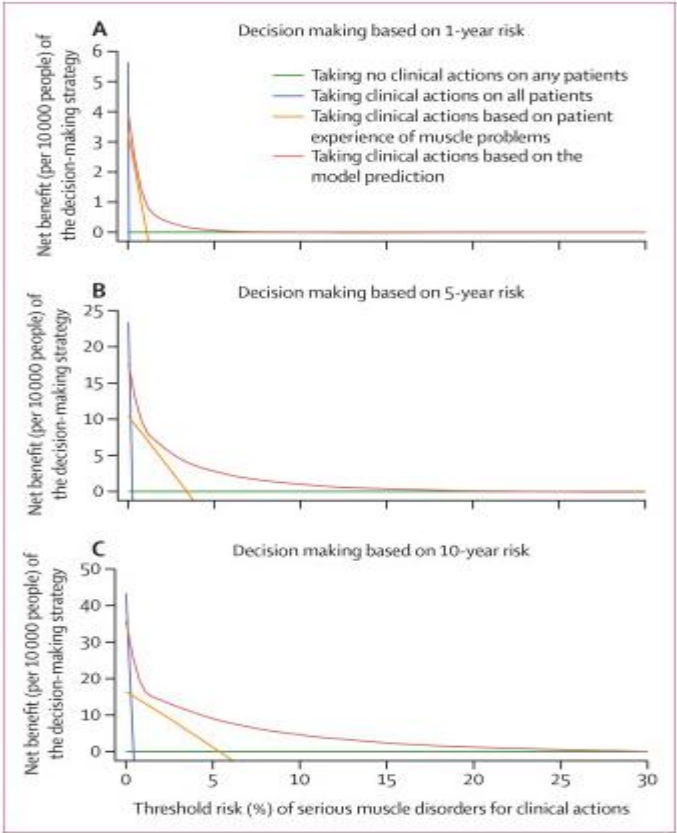


图 4 基于外部验证队列的决策曲线分析

5. 讨论

我们的模型基于 180 万名可能符合他汀治疗条件的个体数据，预测 1 年、5 年和 10 年内严重肌肉疾病个体化风险。该模型包含 22 个预测因子，这些预测因子在英国初级保健环境中是患者常见特征，包括他汀类药物处方。该模型在另外 390 万个体中进行了外部验证，显示出良好的辨别力和校准性，以及有利的净收益和令人满意的分类准确性，以支持他汀类药物治疗的临床决策。

此前关于他汀类药物治疗中肌肉不良事件风险的预测模型，采用了广泛的肌肉问题作为结果，包括肌肉疼痛和其他轻微肌肉症状。大多数模型仅基于当前他汀类使用者，只有一个模型基于普通人群，未考虑其接受他汀治疗的资格。这些模型主要关注短期风险（例如 6 个月），只有一个模型预测风险为 5 年。与这些模型相比，我们的模型旨在针对在他汀类药物治疗决策中更令人担忧的严重肌肉疾病。我们的模型在符合他汀治疗条件的人群中得出并验证，并将他汀处方作为预测因子，以区分和调整现有他汀类药物使用者与非使用者之间的潜在差异，以支持调整和启动他汀治疗的决策。我们的模型预测了 1 年、5 年和 10 年的风险，使得与个体通常预测 10 年的心血管疾病风险进行直接比较，并与高风险人群中通常为 5 年或更短（如每年一次）的心血管风险再评估周期相符。

此前仅有一个模型被外部验证，即针对普通人群中 5 年肌病事件风险的模型。与该模型相比，我们的模型在相同 5 年时间范围内表现出更强的辨别能力，这很可能是因为加入了其他强有力的预测因子，如肌肉问题史。我们的模型还显示出更好的整体校准，这可能是因为调整了竞争风险。

据我们所知，我们的模型是首个针对符合条件的人群严重肌肉不良事件的风险预测模型，基于数百万常规初级保健患者的数据。我们模型的一个主要优势是对竞争风险进行了调整，以减少对结果风险的潜在高估，这在之前的模型中被忽视了。鉴于他汀类药物的不满意摄入和依从性部分归因于患者对他汀类药物安全性的夸大担忧，减少对不良事件风险的高估对于避免不当治疗犹豫或停药非常重要。我们的模型采用独立于模型推导数据的外部验证，与内部验证相比，更有效地证明了模型在更广泛临床应用中的通用性。

一个限制是，一些潜在的肌肉疾病风险因素，如遗传易感性和体育活动，未被纳入我们的模型，因为英国初级保健记录中通常没有此类信息。这可能导致模型分

类的灵敏度较低。然而，鉴于严重肌肉疾病的患病率较低，模型漏诊的病例数量非常少，通过高特异性来减少假阳性对于避免他汀类药物治疗决策中不必要的安全担忧更为重要。模型可能高估了少数预测风险最高的个体的风险，但这不太可能偏向临床决策，因为这些个体的真实（观察到）风险已经足够高（例如，他们 10 年观察到的风险至少为 35%），从而引发对他汀类药物治疗的谨慎态度。由于数据中心血管疾病风险记录不佳，采用了预测心血管风险的截止年龄作为代理指标，以定义符合他汀治疗条件的人群，基于 QRISK2 模型。这可能排除了因年龄外风险因素而有高心血管风险的年轻人群，他们同样符合他汀治疗的条件。因此，我们模型在这些个体中的有效性需要进一步评估。85 岁及以上个体，QRISK2 模型不适用，可能不一定有较高心血管疾病风险。然而，在这个年龄段心血管疾病风险低于 5% 的个体数量可能较少，且将这些额外个体纳入目标人群中不太可能违反我们模型的有效性。尽管模型推导和验证队列均代表了英格兰初级保健人群，我们模型临床应用的目标人群是哪一个，但其对其他人群的推广性，如二级护理患者或其他国家的人群，仍需进一步验证。使用常规医疗记录存在常见缺点，如缺失数据以及可能误判结果或预测变量，尽管我们已使用多重补补处理缺失数据，模型预测表现良好。

我们的模型可纳入患者临床决策辅助工具，配合心血管疾病风险预测模型（如 QRISK3），帮助患者和医生更好地理解他汀类药物治疗的益害平衡，支持明智决策。在考虑他汀类药物启动时，通过结合 QRISK3 和本模型的个性化基线风险，以及临床试验或因果推断研究中的相对治疗效果，可以获得个体心血管疾病绝对风险降低及严重肌肉疾病风险增加。对于严重肌肉疾病基线风险较低的个体，心血管疾病风险降低带来的益处可能超过严重肌肉疾病风险增加带来的潜在危害，这可能让患者和医生安心，并鼓励他汀类药物的服用。相反，严重肌肉疾病的高基线风险可能促使他汀类药物开始使用时采取预防措施，如在他汀药物处方前检查肌肉功能、在他汀治疗期间密切监测，或必要时考虑其他降脂药物。对于现有他汀类药物使用者，尤其是轻度肌肉不适者，了解他们因他汀类药物而面临严重肌肉疾病风险的个性化风险，有助于解决不必要的担忧，避免不当的治疗停药。这种风险沟通对于心血管疾病风险低于 10% 的个体尤为重要，因此在治疗益处与危害之间保持更为平衡，如果个体有知情偏好，他们现在也可以考虑接受他汀类药物治疗。¹ 我们基于该模型开

发的在线风险计算器，有望促进临床实践中的风险沟通和共享决策。附录（第 59 页）提供了如何利用我们的模型支持不同临床场景中他汀类药物治疗决策的示例。

我们的模型还可以支持在人群中开发一种分层的他汀治疗策略，该策略基于心血管疾病及严重肌肉疾病的风险分层，既考虑利弊。我们的研究显示，超过一半符合他汀治疗条件的研究人群仍未接受治疗。通过对严重肌肉疾病风险进行分层，我们的模型有助于加强在被归类为低风险、治疗益害平衡最有利的人群中使用他汀类药物的行为。风险分层还可以帮助医生更好地识别少数严重肌肉疾病的高风险个体，同时避免误报，从而更高效、更经济地针对这些人群实施临床预防措施（如肌肉检查或检测），无论是在他汀类药物治疗前还是治疗期间。虽然严重肌肉疾病的风险阈值还需进一步确定，考虑成本效益和临床影响等其他因素，模型辅助风险分层在不同潜在阈值上均优于其他决策策略，呈现出一致的临床益处。

总之，我们的模型为符合他汀治疗条件的个体化严重肌肉疾病风险提供了可靠的预测，有助于充分知情的共享治疗决策，帮助改善他汀类药物的不合格摄入和依从性，从而实现更好的心血管疾病预防。进一步研究他汀类药物使用障碍，如患者偏好和医疗可及性，也可能有助于改善他汀治疗。

译文二：

反复性过敏性休克临床预测模型的开发

Suwannee Uthaisangsook, Sagoontee Inkate, Susita Wangchiraniran

来源: Journal of Clinical Medicine.

时间: 2026 年 5 月.

链接: <https://doi.org/10.3390/jcm15113990>.

1. 引言

过敏性休克是一种严重且可能致命的全身性过敏反应，需要及时识别并紧急医疗干预以防止危及生命的后果。全球成人和儿科人群中，报告的过敏性休克发作为每 10 万人年 1 至 761 次，估计终生患病率为 0.3% 至 5.1%。值得注意的是，反复出现的过敏性休克发作很常见，复发率在 1.5 至 24 年的随访期内在 26.5% 至 54% 之间。在儿科人群中，年复发率为 17.6%。其他研究显示，儿童复发率在每 100 人年 6.6 至 90 次之间，每 100 人年 1.4 至 57 次事件，涵盖所有年龄段。在泰国，我们最近的研究报告了每 100 人年 4.1 起事件的复发率。

因此，预防反复性过敏性休克至关重要。识别风险因素和复发预测标志物使临床医生和患者能够实施主动的缓解策略。一项观察性队列研究指出，有特应性皮炎、口腔瘙痒、咳嗽和类固醇治疗的病史是与复发相关的重要风险因素。其他研究还强调了其他风险因素，包括哮喘病史、特应性皮炎、食物过敏、过敏性鼻炎、年龄 < 18 岁，以及食物引发的反应。我们之前的研究表明，反复性过敏性休克与既往食物、药物或昆虫过敏相关，同时伴有急性症状的胸部不适和严重过敏性休克。

尽管有这些已知关联，针对反复性过敏性休克预测模型开发的研究仍然有限。因此，本研究旨在识别预测风险因素，并开发一个能够估算反复过敏性休克风险的临床预测模型。应用此类模型有望促进临床决策的改进，更密切地监测高风险患者，最终降低复发或致命性过敏性休克的风险。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计与环境

本预后预测研究采用回顾性观察队列设计，分析了 2011 年 3 月至 2021 年 2 月在泰国北部那瑞苏安大学医院（Naresuan University Hospital）三级护理中心的过敏性休克登记处数据。对经历过敏性休克患者的病历进行了审查，并分为复发和非复发两组。

2.2. 研究人群与数据收集

通过 ICD-10 编码的医疗记录识别了过敏性休克患者，包括 T78.0（因不良食物反应引起的过敏性休克）、T78.2（未指明的过敏性休克）、T80.5（因血清引起的过敏性休克）和 T88.6（因不良药物反应引起的过敏性休克）。随后根据美国第二国家过敏与传染病研究所/食物过敏与过敏性休克网络（NIAID/FAAN）制定的临床标准，确认了过敏性休克的诊断。纳入了所有在 10 年研究期间因过敏性休克到急诊、门诊和住院科就诊的患者。16 岁以下患者被归类为儿童。

收集的数据包括人口统计特征、既往病史、潜在特应性疾病、过敏史、诱因、临床表现、从过敏原暴露到症状出现的时间、治疗干预、临床结局及过敏评估结果。

严重过敏性休克被定义为至少出现以下一种症状：低血压、心血管衰竭、呼吸衰竭或发绀，或失去意识。低血压定义为 1 个月至 1 岁患者收缩压 $<70 \text{ mmHg}$; $<70 + (\text{年龄} \times 2 \text{ 岁})$ 至 10 岁患者 mmHg ; >10 岁患者中为 $<90 \text{ mmHg}$ 。如果脉搏血氧饱和度 (SpO_2) 低于 95%，则被认为发绀。

反复性过敏性休克被定义为符合 NIAID/FAAN 标准的后续发作。在 10 年研究期间记录了每位患者反复发作的总数。

2.3. 候选预测因子与预测时间点

候选变量预测变量在分析数据集前采用预指定方法选定，主要基于我们之前使用同一回顾性数据集研究反复性过敏性休克风险因素的发现，以及综合文献综述的临床相关性和既往证据。这些预测因子包括基线特征（如年龄、性别及食物、昆虫或药物过敏史）、共病（如哮喘、特应性皮炎和心血管疾病）、诱因、症状（如荨麻疹、血管性水肿、咳嗽、胸痛及喉部肿块感）、自行注射肾上腺素处方情况及指标性过敏性休克发作严重程度。

这些预测变量基于指标性过敏性休克发作时的临床信息（即预测时间点），用于估算未来复发性过敏性休克的风险。

2.4. 关注终点

主要结点是在 10 年观察期内发生反复过敏性休克。本研究的预测时间范围为 10 年。无复发的患者在 2021 年 2 月研究期结束时被审查。

2.5. 样本量估计

采用 pmsampsize 方法确定最小样本量，以建立二元临床预测模型。基于预设假设评估 6 个候选预测因子，预期 C 统计量为 0.80，复发率为 0.132，估计至少需 360 名参与者。该队列规模预计约发生 48 次复发性过敏性休克事件。

2.6. 缺失数据

总体而言，本研究缺失数据可忽略不计（<5%）。缺失值仅限于“出院时自行注射肾上腺素处方”变量，5 名因医疗保险原因转诊至省立医院的患者（1.1%）无法获得该项。鉴于缺失数据比例极低，进行了完整病例分析，未进行缺失数据补补，因为这不大会影响主要结局的完整性。

2.7. 统计分析与模型开发（事件发生时间建模）

统计分析使用 Stata（第 18 版;StataCorp LLC，美国德克萨斯州学院站）。类别变量以频率和百分比汇总，连续变量则以四分位数区间的中位数（IQR）表示。使用费舍尔精确检验比较了复发组与非复发组的临床候选预测因子。双侧 p 值 < 0.05 被视为统计学显著。采用事件发生时间分析评估复发间隔和整体随访时长。

基于复发时间终点，采用单变量 Cox 比例风险回归模型评估候选预测风险因子，结果为各参数的 C 统计量。随后构建了一个多变量 Cox 比例风险回归模型以开发预测模型。所有纳入的预测变量均报告了调整后风险比（HR）及 95% 置信区间（CI）。预测变量的选择在分析数据集前采用预规格方法指导。为了识别有影响力的预测因

素，并确定预测变量的移除或添加是否对模型产生了实质性变化，我们进行了敏感性分析进行比较。

2.8. 基于积分的风险评分的推导

在多变量模型中表现出统计显著性的临床预测变量，以及被认为临床必需的参数，被赋予了基于其 Cox 回归 β 系数得出的个别项目得分。具体来说，每个预测变量都被赋予与其 β 系数成正比的权重。这是通过将每个预测因素的回归系数除以模型中最低系数，并将结果四舍五入至最接近的 0.5，以建立标准化的临床风险评分实现的。

随后利用每位患者的累计风险评分评估模型在预测反复过敏性休克发作的整体能力。为提升临床适用性，这些总分进一步分为低风险、中等风险和高风险类别。每个风险层的预测表现基于复发与非复发的发生率进行评估，并采用正似然比 (LHR+) 量化，置信区间为 95%，统计显著性定义为 p 值 < 0.05 。

2.9. 模型性能与验证

为评估模型的预测性能，使用 AuROC 评估了判别能力，CIs 为 95%。模型校准通过使用校准图和汇总指标比较预测风险与观察风险进行评估，包括预期与观察值 (E:O) 比、大范围校准 (CITL) 和校准斜率。

随后进行了内部验证，使用 500 次自助重采样量化并调整模型乐观性，确保预测变量的稳定性。最后，为了确定评分系统的临床效用，进行了决策曲线分析 (DCA)。该研究评估了模型在一系列临床相关阈值概率下的净临床益处。

3. 结果

3.1. 研究人群与结果

根据纳入标准，审查了 2011 年 3 月至 2021 年 2 月期间那瑞宣大学医院的病历。在筛选过程中，共排除了 324 名患者 (381 次发作) 分析：其中 254 名患者 (286 次

发作）记录无法检索，50 名患者（75 发作）数据不足，20 名患者（20 发作）未符合过敏性休克的临床诊断标准。

最终队列共有 381 名患者，10 年研究期间发生了 439 次过敏性休克发作。其中 58 次（13.2%）被归类为复发性过敏性休克。在 381 名患者中，有 339 人经历过单次发作，42 人出现多次复发性过敏性休克，共计 58 次复发事件。复发患者中，29 人有 1 次复发，10 人有 2 次复发，3 人有 3 次复发。

3.2. 临床特征

复发组与非复发组间候选临床预测因子的比较，包括基线特征、基础特异性疾病及症状，汇总于表 1。缺失数据可忽略不计，仅有 5 名患者（1.1%）缺乏出院时自行注射肾上腺素处方的信息。

表 1 10 年反复与非复发性过敏性休克发作的候选临床预测因子和对应 C 统计值

临床参数	缺失数据 n (%)	十年内 再发	10 岁时被 审查	p 值	C-统计量
		集数 (%) (n = 58)	发作次数 (%) (n = 381)		
性	0			0.199	0.58 (0.50 - 0.66)
男性		19 (32.8)	160 (42.0)		
女性		39 (67.2)	221 (58.0)		
年龄	0			0.834	0.52 (0.49 - 0.60)
年龄 ≥ 16 岁		50 (86.2)	332 (87.1)		
年龄 < 16 岁		8 (13.8)	49 (12.9)		
食物过敏的历史	0	33 (56.9)	104 (27.3)	<0.001	0.63 (0.55 - 0.72)
药物过敏史	0	23 (39.7)	104 (27.3)	<0.001	0.66 (0.57 - 0.74)
昆虫蜇过敏的历史	0	5 (8.6)	10 (2.6)	0.036	0.52 (0.49 - 0.56)
基础疾病	0				
哮喘		7 (12.1)	23 (6.0)	0.097	0.53 (0.50 - 0.59)

临床参数	缺失数据 n (%)	十年内 再发	10 岁时被 审查	<i>p</i> 值	C-统计量
		集数 (%) (n = 58)	发作次数 (%) (n = 381)		
特应性皮炎	0	1 (1.7)	6 (1.6)	1.000	0.56 (0.50 – 0.64)
心血管疾病	0	6 (10.3)	40 (10.5)	1.000	0.51 (0.49 – 0.56)
触发器					
食物	0	31 (53.5)	184 (48.3)	0.484	0.53 (0.49 – 0.62)
用药	0	10 (17.2)	51 (13.4)	0.418	0.54 (0.49 – 0.62)
症状呈现					
荨麻疹	0	25 (43.1)	169 (44.7)	0.888	0.50 (0.49 – 0.60)
血管性水肿	0	17 (29.3)	145 (38.1)	0.243	0.54 (0.49 – 0.60)
咳嗽	0	5 (8.6)	11 (2.9)	0.047	0.53 (0.50 – 0.58)
胸部不适	0	38 (65.5)	193 (50.7)	0.047	0.56 (0.51 – 0.63)
喉咙哽咽	0	6 (10.3)	12 (3.2)	0.021	0.52 (0.49 – 0.56)
心悸	0	1 (1.7)	36 (9.5)	0.044	0.53 (0.50 – 0.56)
出院时需自行注射 肾上腺素处方	5 (1.1)	11 (19.0)	39 (10.4)	0.074	0.53 (0.50 – 0.59)
严重的过敏性休克	0	18 (31.0)	105 (27.6)	0.638	0.56 (0.50 – 0.65)

C-统计量 = 一致性统计量;CI = 置信区间。

与非复发病例相比，反复性过敏性休克患者有显著更高的食物过敏史（56.9%对 27.3%， $p < 0.001$ ）、药物过敏史（39.7%对 27.3%， $p < 0.001$ ）和昆虫过敏史比例显著更高（8.6%对 2.6%， $p = 0.036$ ）。就症状而言，咳嗽（8.6% 对 2.9%， $p = 0.047$ ）、胸痛（65.5% 对 50.7%， $p = 0.047$ ）和喉咙肿块感（10.3% 对 3.2%， $p = 0.021$ ）在复发患者中显著更为常见，而心悸则较少（1.7% 对 9.5%， $p = 0.044$ ）。

其他变量，如性别、年龄、潜在特应性疾病、哮喘、特应性皮炎、基础心血管疾病、自我注射肾上腺素处方和严重过敏性休克，组间无显著差异。此外，单个变量的 C 统计量值，基于单变量 Cox 比例风险回归，范围为 0.50 至 0.66（见表 1）。预测能力最高的变量是有药物过敏史，C 统计量为 0.66（95% CI 0.57 – 0.74）。

3.3. 最终预测器与得分推导

在预规格流程后，最终预测模型中包含了六个反复过敏性休克的预测因子。其中五项来自我们之前的研究，旨在识别反复性过敏性休克的风险因素。在该研究中，食物过敏史、昆虫过敏史、药物过敏史、胸部不适和严重过敏性休克等人在多变量Cox 回归分析中被确定为统计学显著的风险因素，风险比为 3.31（95% CI：1.50 - 7.29; $p = 0.003$ ），4.96（95% CI：1.47 - 16.82; $p = 0.010$ ）、5.87（95% CI：2.64 - 13.07; $p < 0.001$ ），2.43（95% 置信区间：1.19 - 4.99; $p = 0.015$ ），以及 2.29（95% CI：1.07 - 4.88; $p = 0.033$ ）。这五个重要风险因素随后被纳入最终预测模型。第六个预测因子哮喘是在分析当前数据集之前添加的，基于多项研究一致证据，指出哮喘是复发性过敏性休克的重要风险因素。

在预测模型中包含的六个预测变量中，多变量 Cox 比例风险回归分析（见表 2）显示有三个预测变量具有统计显著性：食物过敏史（HR 2.79;95% CI：1.47 - 5.29; $p = 0.002$; $\beta = 1.03$ ），有昆虫过敏史（HR 3.51;95% CI：1.22 - 10.08; $p = 0.020$; $\beta = 1.26$ ），并有药物过敏史（HR 4.17;95% CI：2.20 - 7.90; $p < 0.001$; $\beta = 1.43$ ）。其余三个预测因子——基础哮喘、胸痛和严重过敏性休克——在本模型中未达到统计学显著性。对应估计如下：哮喘（HR 1.29;95% CI：0.49 - 3.38; $p = 0.609$; $\beta = 0.25$ ）、胸部不适（HR 1.86;95% 置信区间：0.97 - 3.59; $p = 0.063$; $\beta = 0.62$ ），以及严重的过敏性休克（HR 1.41;95% CI：0.74 - 2.69; $p = 0.299$; $\beta = 0.34$ ）（表 2）。

表 2 多变量 Cox 比例风险回归分析并基于点风险评分以预测复发性过敏性休克

预测性风险因素	人力资源	95%信赖区间	p 值	系数	配乐
食物过敏的历史	2.79	1.47–5.29	0.002	1.03	4
昆虫过敏的历史	3.51	1.22–10.08	0.020	1.26	5
药物过敏史	4.17	2.20–7.90	<0.001	1.43	5.5
哮喘	1.29	0.49–3.38	0.609	0.25	1
胸部不适	1.86	0.97–3.59	0.063	0.62	2.5
严重的过敏性休克	1.41	0.74–2.69	0.299	0.34	1.5

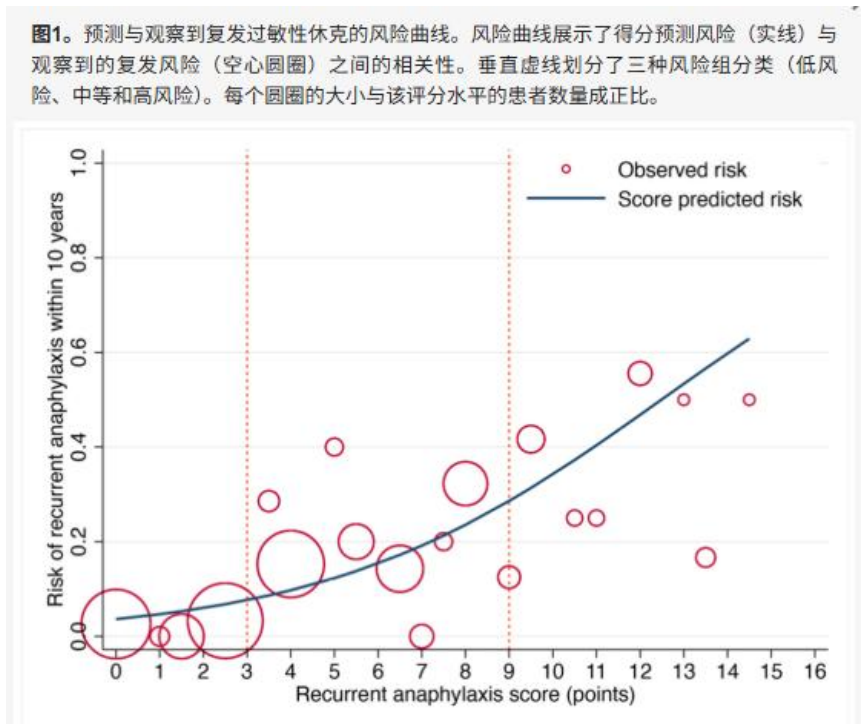
HR = 风险比;CI = 置信区间; β = 回归系数。评分基于多变量 Cox 比例危害模型的 β 系数，并四舍五入至最接近的 0.5 以示临床适用性。

为评估无显著预测变量的影响并评估潜在的过拟合，我们进行了敏感性分析，将完整模型（六个预测变量）与仅包含当前数据分析中三个统计显著预测变量的缩减模型进行比较：食物过敏史、昆虫过敏和药物过敏。完整模型的 AuROC 持续高于减量模型（0.773 [95% CI: 0.714 - 0.832]对比 0.749 [95% CI: 0.686 - 0.812]），AuROC 差异为 0.024。这些发现表明，纳入哮喘、胸部不适和严重过敏性休克增强了模型的判别性能，但并未显著增加过拟合风险。此外，自举修正后的 AuROC 值与完整模型（0.773 对 0.773）和缩减模型（0.750 对 0.749）的对应 AuROC 值非常相似。相应的乐观值分别约为 0.000 和-0.001，表明两个模型的过拟合最小。

通过 β 系数的比例加权，风险评分如下：药物过敏史（5.5 分）、昆虫过敏史（5 分）、食物过敏史（4 分）、胸痛（2.5 分）、严重过敏性休克（1.5 分）和哮喘（1 分）。总潜在得分范围为 0 至 19.5 分（表 2）。

3.4. 评分分布与风险梯度

预测模型得出的总得分分布在有无反复过敏性休克患者之间显著差异，如风险曲线所示（见图 1）。曲线显示，预测复发风险随着总得分升高而增加。此外，每个评分层级观察到的风险与模型预测高度吻合。



按总分分层后，复发性过敏性休克率在风险级别上均有所增加（见表 3，图 1）。在风险曲线（图 1）中，三个风险组分类以虚线划定。预测复发性过敏性休克风险（ y 轴）的增加与我们提出的临床评分（ x 轴）的增加相符，圆圈大小代表每个数据点患者比例。总风险评分范围为 0 至 19.5 分，分为三个不同等级：低风险（ <3.0 分）、中等风险（ $3.0 - 9.0$ 分）和高风险（ >9.0 分）（见表 3）。

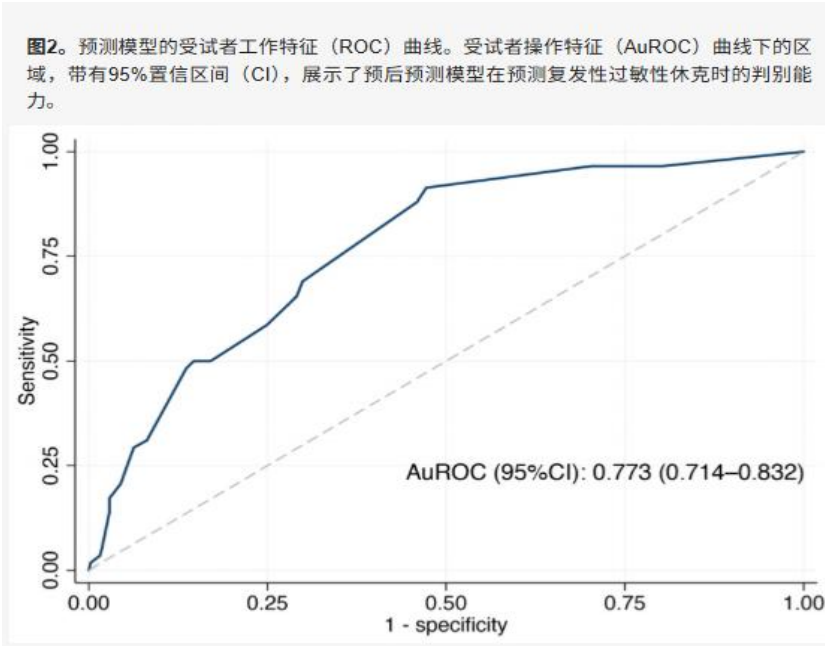
表 3 复发性过敏性休克的风险分层类别及对应似然比。

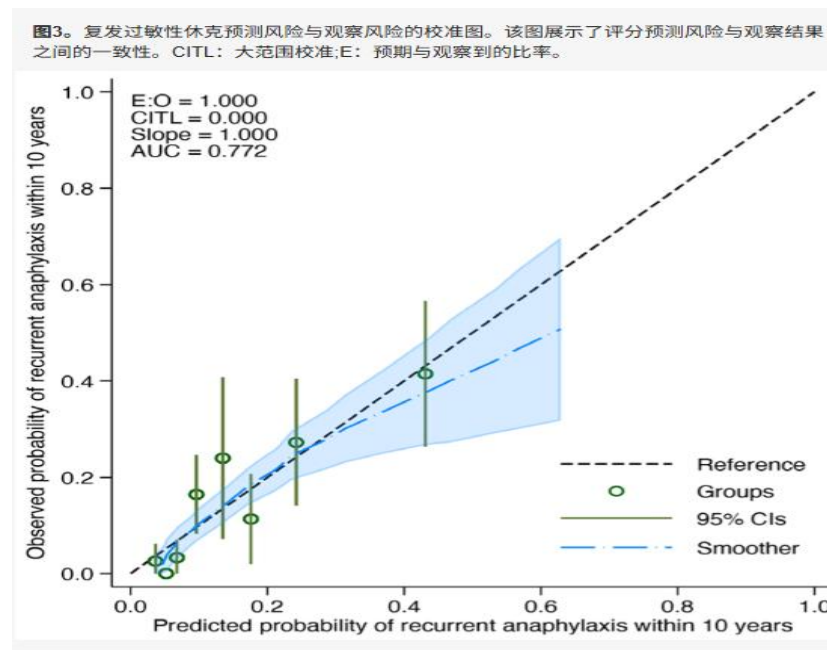
风险类别	配乐	复发率 (n = 58)	非复发 (n = 381)	LHR+	95%信赖区间	p 值
低	<3.0	5 (8.6)	201 (52.8)	0.16	0.05–0.41	<0.001
中等	3.0–9.0	36 (62.1)	156 (40.9)	1.52	0.93–2.44	0.088
高	>9.0	17 (29.3)	24 (6.3)	4.65	2.19–9.63	<0.001

过敏性休克发作表现为 n (%)。LHR+ = 正似然比;CI = 置信区间。

3.5. 模型性能：鉴别与校准

模型表现出可接受的辨别能力，AuROC 为 0.773（95%置信区间：0.714 - 0.832）（见图 2）。校准图分析显示预测风险与观察到的反复过敏性休克风险高度吻合（见图 3）。模型表现出 E: 0 比为 1.000，CITL 为 0.000，校准斜率为 1.000，显示出强劲的校准性能。





3.6. 风险类别与正似然比

患者根据总得分从 0 到 19.5 分被划分为三个风险组。复发性过敏性休克风险分层的阈值 (<3.0 、 $3.0 - 9.0$ 和 >9.0 分) 采用正似然比 (LHR+) 确定 (见表 3)。低风险组 LHR+ 为 0.16 (95% 置信区间: 0.05 - 0.41; $p < 0.001$), 表明复发的可能性极低。相比之下, 高风险组的 LHR+ 为 4.65 (95% 置信区间: 2.19 - 9.63; $p < 0.001$), 表明复发的可能性显著提高。中度风险组 (评分 $3.0 - 9.0$) 的 LHR+ 为 1.52 (95% 置信区间: 0.93 - 2.44; $p = 0.088$), 但未达到统计显著性。这一发现表明, 该组患者无法被明确归类为低风险或高风险, 因此被认为有中度复发风险。

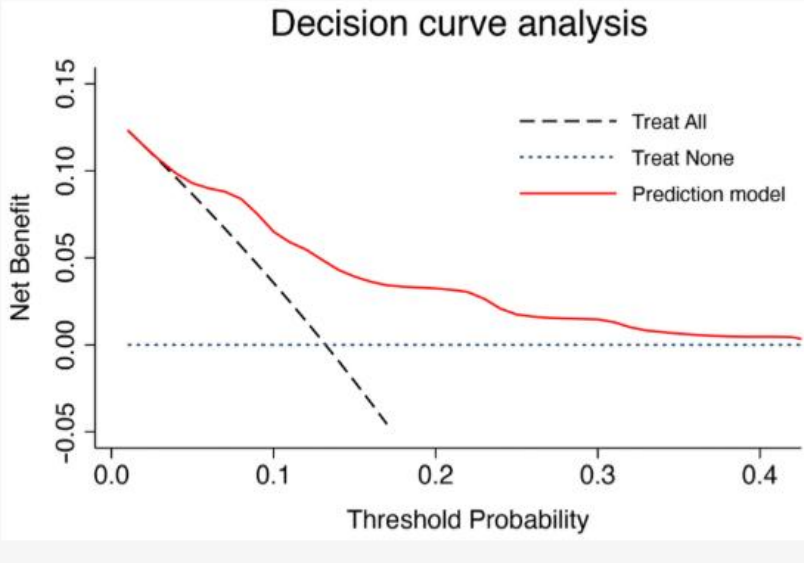
3.7. 内部验证

使用 500 次自助重抽样进行内部验证, 确认模型的鲁棒性, 乐观调整后的 AuROC 为 0.773 (95% 置信区间: 0.714 - 0.831), 估计乐观度约为 0.000, 表明过度拟合极小。收缩因子, 即乐观修正的校准性能估计值, 为 1.02。这些发现表明模型稳定性良好, 并表明模型即使在调整后仍保持强校准。

3.8. 决策曲线分析

决策曲线分析（DCA）表明，与传统“对所有患者或无患者提供预防护理”的方法相比，预测模型在广泛的临床相关阈值概率范围内提供了更大的净收益（见图 4）。该模型的净收益曲线在大多数阈值上始终高于两个参考策略，显示出潜在的临床效用。此外，本研究中 10 年反复过敏性休克比例为 13.2%，与模型显示最大临床净益处的阈值概率区间一致（见图 4）。

图4。预测模型的决策曲线分析（DCA）。决策曲线分析展示了使用该模型预测在一系列临床相关阈值概率下复发过敏性休克的临床净益处。



4. 讨论

过敏性休克是一种严重且可能危及生命的状况，常常发生在意外之中。然而，经历初次发作的患者仍面临后续复发的风险。在这项为期 10 年的研究中，过敏性休克发作中复发性休克的比例为 13.2%，复发率为每 100 人年 4.1 例，中位复发时间为 9.9 个月。这些发现低于一些国际研究报告的，这些研究的复发率高达 54%，每 100 人年发生 90 次，凸显了不同人群和医疗环境中的差异。

预防反复性过敏性休克至关重要，因为早期识别高风险患者有助于有针对性的监测和干预。以往研究已确定多种复发风险因素，包括哮喘、特应性皮炎、食物过敏以及药物或昆虫过敏史。过敏性鼻炎、18 岁以上的年龄以及食物相关诱因等其他因素也与复发风险增加相关。关于表现出的症状，只有少数研究（包括我们之前的报告）将咳嗽、口腔瘙痒、胸痛和严重过敏性休克症状等临床表现视为复发的重要预测因子。

尽管有这些发现，反复过敏性休克的预测模型仍然稀少。此类模型在临床实践中尤为重要，因为它们为急诊科就诊和早期随访中的风险分层提供了结构化方法。因此，有必要进一步研究预测模型的发展，结合以往研究和我们自身分析中发现的因素。据我们所知，这是首批开发出针对常规临床应用的简单临床预测模型的复发性过敏性休克的研究之一。

最终基于评分的模型包含六个预测因素：食物过敏史、昆虫过敏史、药物过敏史、哮喘、胸痛和严重过敏性休克。其中，三个预测变量——食物过敏史、昆虫过敏和药物过敏——在多变量分析中具有统计学显著性，而其余变量在本模型中未达到统计显著性。如前所述，这六个预测变量是通过预规格流程选定的。基于我们之前关于复发性过敏性休克的研究中的五个预测因子——胸痛、严重过敏性休克、食物过敏史、昆虫过敏史和药物过敏史——根据其作为风险因素的统计显著性纳入。最后一个预测因子哮喘也被先验纳入，因为多项研究一致认为哮喘是复发性过敏性休克的临床相关风险因素。

为评估无显著预测变量的影响及潜在过拟合，我们进行了敏感性分析，比较最终六预测变量模型与仅包含三个统计显著预测变量的缩减模型。包含哮喘、胸痛和严重过敏性休克的完整模型相较于无显著过拟合证据的缩减模型，显示出更优的判别性能。模型表现出可接受的判别能力，AuROC 为 0.773（95% CI：0.714 - 0.832），且校准良好，显示预测风险与观察风险高度吻合。此外，使用 500 次自助重采样进行内部验证，乐观调整后的 AuROC 为 0.773（95% 置信区间：0.714 - 0.831），支持模型的稳健性。决策曲线分析显示，在多个阈值概率范围内具有良好的临床效用，表明该模型的使用可能相较于非基于模型的方法改善临床决策。

模型的总风险得分范围为 0 至 19.5 分，并分为三类进行复发性过敏性休克风险评估。截止阈值（<3.0、3.0 - 9.0 和 >9.0 分）通过正似然比（LHR+）确定。对模型预测表现的评估显示，低风险组（<3.0 分）复发概率显著非常低，而高风险组（>9.0 分）则表现出显著较高的复发概率。在患者接触时实施该预测模型的风险评分，有助于管理、规划和预防未来过敏性休克事件。在急症护理环境中，常规评估并记录四个预测因子——食物、昆虫或药物过敏史及潜在哮喘。此外，另外两个预测因子——胸部不适和严重过敏性休克症状——也常在临床评估中评估。为了提高可行性和一致性，急性护理机构可以实施结构化检查表或电子系统，记录预测变量并自动

计算风险评分。随后，可以根据其估计的复发风险评分来管理过敏性休克患者，以帮助预防复发。然而，缺乏外部验证仍是实施的潜在障碍，可能限制模型在不同医疗环境中的推广性。

对于被归类为高风险（得分>9.0）的患者，管理策略应包括更密切的观察、增加随访频率，以及强调调查和预防。对高风险群体的评估应包括过敏测试和合并过敏疾病的评估。预防策略可能包括避免过敏原、最佳控制过敏性鼻炎和哮喘、携带自我注射的肾上腺素，以及使用过敏性休克识别卡或腕带。

这项研究存在若干局限性。回顾性观察队列设计导致部分无法检索或不完整的信息，可能影响了结果的解释。此外，使用针对过敏性休克的 ICD-10 编码的初步病历筛查可能排除了少数相关编码患者，如 T78.3（血管神经性水肿、喉头水肿、Quincke 水肿、荨麻疹-喉）、T78.4（过敏，未明确）、T78.9（不良反应，未明确说明）和 T80.9（输注、输血或治疗注射后未明确并发症）。另一个局限是样本量相对较小，这可能影响模型对其他群体的适用性，并需要谨慎解释。此外，由于这是最早建立反复性过敏性休克预测模型的研究之一，目前尚无明确的简单排除标准或标准化基准来比较其表现。在该模型在不同医疗环境中实施之前，还需要进一步的外部验证。尽管如此，这项研究代表了最早的复发性过敏性休克预测模型之一，提供了一种利用现成临床预测因子来估算复发风险的简单工具。该预测模型有助于医护人员改进医疗决策，提供更精确的预防和管理策略。

5. 结论

本研究提出了一个临床适用的预测模型，用于估算复发性过敏性休克的风险。该模型包含六个预测风险因素：食物、昆虫、药物过敏史，以及哮喘、胸痛和严重过敏性休克。这些因素分别对应加权分数为 4、5、5.5、1、2.5 和 1.5 分。

累计风险评分范围为 0 至 19.5 分，有效将患者分为三个不同风险等级：低风险（<3.0 分）、中度风险（3.0 - 9.0 分）和高风险（>9.0 分）。高风险组患者复发的可能性显著增加。总体来看，该模型表现出良好的统计表现，具有可接受的辨别和校准，支持其在临床实践中的潜在效用。

该预测模型为早期风险分层和预防管理策略提供了简便工具。其应用可能使临床医生能够识别高风险患者，实施针对性的干预措施，并改善临床结果。

译文三：

慢性心力衰竭急性加重的临床预测模型：

诺姆图的开发与应用

Yang, Da, Zhai, Shuting , Ma Jian , Shi, Fachao

来源：Medicine.

时间：2026 年 5 月.

链接：<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000048603>.

1. 引言

慢性心力衰竭（CHF）是一个全球重大公共卫生问题，持续高发病率和死亡率，且随着人口加速老龄化，其患病率持续上升。据估计，全球约有 6400 万人患有心力衰竭，其五年死亡率高达 50%，超过许多恶性肿瘤。在该疾病过程中，急性心力衰竭加重（AHFE）是一个关键转折点，导致反复住院、显著降低生活质量和预后恶化。约有 30%到 40%的出院患者在 6 个月内因急性病情加重而再次入院，这不仅增加了患者的病情负担，也消耗了大量医疗资源。

目前，已有多个预测性模型用于慢性心力衰竭的长期预后评估，如西雅图心力衰竭模型和慢性心力衰竭风险评分全球荟萃分析。然而，大多数模型主要侧重于预测全因死亡，而专门设计用于预测急性加重事件风险的模型仍然相对稀少。急性加重的病理生理机制包括血流动力学恶化、神经激素过度激活和炎症反应等。AHFE 的风险因素可能与死亡率不同。因此，开发一款专门用于预测 AHFE 风险的实用工具具有重要的临床意义。

近年来，基于多元回归模型的视觉预测工具——被广泛应用于医学预后研究。它可以将复杂的统计模型转化为直观的图形界面，使临床医生能够快速整合多个预测指标，并定量估计个别患者特定事件的概率。在肿瘤学、心脏病学及其他慢性病管理领域，结线图已证明其预测准确性和临床实用性。

尽管有这些优势，专门用于预测 CHF 患者急性加重风险的计程模型仍然不足。现有的预测模型通常存在局限性，例如依赖昂贵或非常规的测试指标，缺乏充分的外部认可，或者校准不良。因此，基于常规临床指标构建经过充分验证且有效的诺莫图预测模型，将有助于识别高风险患者，并为实施有针对性的强化管理策略提供基础。

本研究旨在利用临床数据识别与 CHF 急性加重密切相关的独立预测因素，并开发个性化风险预测调目图模型。通过内部和外部验证，将评估模型的判别能力、校准性和临床效用。

2. 材料与方法

2.1. 研究设计与主题

本研究采用回顾性队列设计，招募了 2019 年 1 月至 2023 年 12 月期间在马安山人民医院心脏病科住院的充血性心衰竭患者。该研究获得了参与医院伦理委员会的批准，由于其追溯性质，放弃了知情同意。纳入标准如下：年龄 ≥ 18 岁，确诊 CHF 符合 2022 年欧洲心脏病学会心衰诊断与治疗指南的标准病程 ≥ 3 个月，完整临床数据，完整随访数据。排除标准包括：急性心肌梗死或不稳定心绞痛、严重瓣膜性心脏病、先天性心脏病、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、怀孕或哺乳期、预期寿命 < 12 个月、随访时间减少。

2.2. 数据收集

所有协变量均从指数住院时的电子病历中提取。除非另有说明，数值均反映入院时的首次可用测量数据，并通过标准化医院程序和检测获得。人口统计：年龄（年龄）和性别从登记记录中提取。身体质量指数以体重（kg）除以身高（m）平方计算。吸烟史记录于入院记录；有吸烟史的患者被归类为常吸烟者，而无吸烟者则被归类为从未吸烟者。共病：高血压和糖尿病由医生确诊和/或持续使用相应的降压药或降糖药物定义。慢性肾病由病史中医生确诊定义。冠心病（CHD）被定义为有记录的心肌梗死病史、既往冠状动脉血运重建或临床诊断冠状动脉疾病，且有影像学（如侵入

性血管造影或冠状动脉断层扫描)支持的病史。临床状态和生命体征:根据基于指南的临床评估,在入院时分配了纽约心脏协会的功能类别。收缩压和舒张压均在入院时测量,并以毫米汞柱为单位报告。实验室测量:全血细胞计数包括绝对淋巴细胞计数(分析中主要免疫细胞标志物)、中性粒细胞计数、血红蛋白和血小板计数。血清化学成分包括白蛋白、血清肌酐、血尿素氮、尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、空腹血浆葡萄糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和B型钠利尿肽。所有检测均由医院中央实验室采用标准化方法进行;差分计数指的是报告的绝对值。心脏影像:通过经胸超声心动图获得左心室射血分数(LVEF,%),并在可用时采用双翼 Simpson 法计算,符合标准操作。分析编码:在建模数据集中,二元共病(如高血压、糖尿病、慢性肾病、先天性心脏病)、性别和吸烟史被编码为0=否,1=是。连续变量(如年龄、低血胎率、实验室指数)在其原生尺度上使用,未进行二分法。因变量为12个月内急性发作的CHF发生情况(0=无,1=有)。

2.3. 主要结点事件的定义

主要结点定义为12个月内CHF急性加重,满足以下任一标准:因心力衰竭症状加重而非计划住院;因心力衰竭恶化,在门诊或急诊环境中静脉注射利尿剂、血管舒张剂或肌力增强剂;心力衰竭相关的死亡。终点事件由两位经验丰富的心脏病专家独立评估。任何差异均由第三位心脏病专家解决。心衰表型未被预先指定用于标准化收集。在各中心进行不同时间和方案的常规临床护理进行超声心动检查,关键参数记录不完整。因此,我们未将患者分为射血分数降低的心力衰竭、射血分数轻度降低的心衰竭或射血分数保持性心衰(HFpEF),也未报告亚型频率。

2.4. 后续方法

随访通过门诊诊所复查、电话随访和电子病历审查进行。在出院后1、3、6和12个月进行评估,记录症状变化、再住院事件、药物调整及终点事件的发生情况。后续调查于2024年12月31日结束。

2.5. 统计方法

统计分析使用 SPSS 26.0 (IBM 公司, Armonk) 和 R 软件 4.3.0 版本 (R 统计计算基金会, 维也纳, 奥地利) 进行。分析前, 所有记录均进行了完整筛查。根据研究纳入标准 (“完整临床数据” 和 “完整随访数据”), 在分析前排除了缺乏基线临床变量、影像指标、关键实验室检测或主要结点信息的患者。因此, 对于最终分析队列 ($n = 220$), 模型开发中使用的所有候选预测因子 (年龄、高血压、LVEF、冠心病和淋巴细胞计数) 及主要结点均已完成。因此, 模型构建和验证均使用完整案例数据, 未应用单一或多重补补。在实施这些完整性标准后, 对训练组 (70%) 和验证组 (30%) 进行了随机分配。具有正态分布的连续变量以均值 $\pm$ 标准差表示, 而具有非正态分布的变量则以中位数 (四分位数范围) 表示。类别变量汇总为数字 (百分比)。连续变量使用 t 检验或曼-惠特尼 U 检验进行组别比较, 类别变量则使用卡方检验或费舍尔精确检验。

我们使用最小绝对收缩与选择算子 (LASSO) 逻辑回归来进行变量选择并降低维度。惩罚参数 λ 通过训练队列中的 10 折交叉验证调整, 选择距离最小交叉验证误差 ($1-SE$ 规则) 1 个标准误差以内的 λ , 以支持更简洁的模型。保留在选定 λ 处系数非零的预测变量。最终预测模型是一个多变量逻辑回归, 使用 LASSO 选定的预测变量拟合训练队列。估算回归系数 (β) 和比值比, 95% 置信区间 (CI)。评估了 logit 量表连续预测变量的线性性; 在无重大偏差的情况下, 预测变量采用线性建模。候选的双向交互作用基于临床合理性进行了筛选, 未发现任何一种通过似然比检验显著提升模型拟合度; 因此, 没有保留任何交互项。从拟合逻辑模型构建了一个节点图, 点分配与 β 系数成正比。总得分对应于预测的 12 个月急性加重风险。内部验证通过自助重抽样对训练队列中的 1000 个重复样本进行, 以估计并校正辨别和校准的潜在乐观性。鉴别力以受试者工作特征曲线 (AUC) 下的面积和 95% 置信区间 (DeLong 方法) 总结, 并在独立验证队列中单独报告。校准通过校准图 (自举修正) 和 Hosmer - Lemeshow 拟合优度检验进行评估。通过决策曲线分析, 评估临床效用, 量化在多个阈值概率范围内的净收益。

3. 结果

3.1. 患者基线特征

研究期间共筛查了 356 名 CHF 患者。由于数据不完整，排除了 106 名患者，30 名未能随访，最终纳入了 220 名患者。这些被分为训练集（n = 154）和验证集（n = 66）。患者的中位年龄为 56.00 岁（41.75, 68.00）岁；107 人（48.6%）为男性，113 人（51.4%）为女性。根据纽约心脏协会功能分类，患者有 15 例 I 类，80 例 II 类，104 例 III 类，21 例 IV 类患者。中位数 LVEF 为 62.00%（57.75, 65.00）。训练组与验证组之间基线特征无统计学显著差异（P 为 > 0.05），表明两组平衡良好（见表 1）。

表 1 - 训练集与验证集的一般临床数据比较。

变量	总计 (N = 220)	测试数据 (N = 66)	列车数据 (N = 154)	P 值
年龄, 中位数 (一、三季)	56.00 (41.75, 68.00)	58.00 (46.75, 65.00)	55.00 (36.75, 70.00)	.694
BMI, 中位数 (一、三季)	30.05 (25.89, 33.40)	30.25 (26.13, 33.85)	29.94 (25.80, 32.95)	.555
SBP, 中位数 (一、三季)	124.00 (114.00, 137.00)	123.00 (115.00, 144.75)	124.00 (113.00, 135.00)	.462
DBP, 中位数 (Q1, Q3)	70.00 (63.00, 78.00)	70.50 (64.75, 79.25)	68.50 (61.75, 77.00)	.170
FPG, 中位数 (Q1, Q3)	5.83 (5.33, 6.75)	5.88 (5.38, 6.55)	5.80 (5.33, 6.86)	.606
HbA1c, 中位数 (Q1, Q3)	5.70 (5.30, 6.23)	5.75 (5.40, 6.20)	5.70 (5.30, 6.30)	.493
ALT, 中位数 (Q1, Q3)	21.50 (16.00, 29.00)	21.00 (16.00, 26.00)	22.00 (16.00, 31.25)	.228
AST, 中位数 (Q1, Q3)	22.00 (19.00, 28.00)	22.00 (19.00, 25.25)	23.00 (19.00, 29.00)	.211
白蛋白, 中位数 (Q1, Q3)	4.20 (4.00, 4.40)	4.15 (3.90, 4.40)	4.20 (4.00, 4.40)	.480
肌酐, 中位价 (Q1, Q3)	78.68 (65.42, 93.04)	76.91 (67.18, 90.17)	80.44 (63.65, 97.24)	.751
UA, 中位数 (Q1, Q3)	345.00 (279.60, 410.40)	353.90 (273.60, 400.00)	345.00 (285.50, 416.40)	.910
BUN, 中位数 (Q1, Q3)	5.00 (3.93, 6.43)	4.64 (3.84, 5.71)	5.00 (3.93, 6.78)	.320
TG, 中位数 (Q1, Q3)	1.47 (0.99, 2.11)	1.47 (0.98, 2.08)	1.48 (1.00, 2.14)	.743
TC, 中位数 (Q1, Q3)	4.79 (4.22, 5.69)	4.78 (4.26, 5.79)	4.81 (4.21, 5.59)	.729
HDL, 中位数 (Q1, Q3)	1.21 (1.02, 1.53)	1.21 (1.03, 1.45)	1.21 (1.00, 1.53)	.970
低密度脂蛋白, 中位数 (Q1, Q3)	2.77 (2.28, 3.44)	2.79 (2.30, 3.58)	2.74 (2.28, 3.31)	.685
淋巴细胞, 正中细胞 (Q1, Q3)	3.50 (2.50, 3.60)	3.50 (2.40, 3.60)	3.50 (2.50, 3.60)	.496
中性粒细胞, 中位数 (Q1, Q3)	4.20 (3.30, 5.40)	4.50 (3.40, 5.60)	4.10 (3.18, 5.20)	.344
血红蛋白, 中位数 (Q1, Q3)	14.10 (13.10, 15.00)	14.10 (13.28, 15.00)	14.10 (13.10, 14.90)	.479
血小板, 中位数 (Q1, Q3)	246.00 (203.75, 289.00)	253.50 (206.75, 295.25)	242.50 (202.75, 285.50)	.275
LVEF, 中位数 (第一季度, 第三季度)	62.00 (57.75, 65.00)	62.00 (56.75, 65.00)	62.00 (58.00, 65.00)	.405
纽约冰球协会 III-IV, 无 (%)	180 (56.30)	54 (56.25)	126 (56.25)	.965
BNP, pg/mL	624 (289 - 1156)	638 (294 - 1168)	595 (281 - 1142)	.421
CHF, n (%)				.863
不	112 (50.9%)	32 (50.0%)	80 (51.3%)	
是的	108 (49.1%)	32 (50.0%)	76 (48.7%)	
性别, n (%)				.738

变量	总计 (N = 220)	测试数据 (N = 66)	列车数据 (N = 154)	P值
女性	113 (51.4%)	34 (53.1%)	79 (50.6%)	
男性	107 (48.6%)	30 (46.9%)	77 (49.4%)	
烟雾, n (%)				.203
前成员	53 (24.1%)	15 (23.4%)	38 (24.4%)	
绝不	96 (43.6%)	23 (35.9%)	73 (46.8%)	
现在	71 (32.3%)	26 (40.6%)	45 (28.8%)	
高血压, n (%)				.072
不	82 (37.3%)	18 (28.1%)	64 (41.0%)	
是的	138 (62.7%)	46 (71.9%)	92 (59.0%)	
糖尿病, n (%)				.729
不	144 (65.5%)	43 (67.2%)	101 (64.7%)	
是的	76 (34.5%)	21 (32.8%)	55 (35.3%)	
先天性心脏病, n (%)				.029
不	178 (80.9%)	46 (71.9%)	132 (84.6%)	
是的	42 (19.1%)	18 (28.1%)	24 (15.4%)	
慢性肾病, n (%)				.073
不	149 (67.7%)	49 (76.6%)	100 (64.1%)	
是的	71 (32.3%)	15 (23.4%)	56 (35.9%)	

ALT = 丙氨酸氨基转移酶, AST = 天冬氨酸氨基转移酶, BMI = 体质指数, BNP = B型利钠肽, BUN = 血尿氮, CHD = 冠心病, CHF = 慢性心力衰竭, CKD = 慢性肾病, DBP = 舒张压, FPG = 空腹血浆葡萄糖, HbA1c = 糖化血红蛋白, HDL = 高密度脂蛋白, LDL = 低密度脂蛋白, LVEF = 左心室射血分数, n/N = 参与者人数, NYHA = 纽约心脏协会, SBP = 收缩压, TC = 总胆固醇, TG = 甘油三酯, UA = 尿酸。

3.2. 随访结果与终点事件

中位随访时间为 12.0 个月（范围：12.0 - 15.2 个月）。随访期间，共有 108 例（33.75%）患者经历了 CHF 急性加重，其中训练组 76 例（48.7%）和验证组 32 例（50.0%）。两组间的发病率差异未达到统计学显著性（ $P = 0.863$ ）。急性加重事件分布如下：94 例（87.04%）因心力衰竭恶化住院，8 例（7.41%）在门诊或急诊接受静脉用药，6 例（5.56%）因心力衰竭相关死亡。大多数急性加重病例（68.4%）发生在随访前 6 个月内。

3.3. 风险因素筛查

应用了 LASSO 回归以进行变量选择和降维。通过 10 折交叉验证确定了最优 λ 值，并选定了距离最小均方预测误差 1 SE 以内的值（见图 1）。最终，LASSO 回归分析

确定了 5 个系数非零的预测因子：年龄、高血压、LVEF、先天性心脏病和淋巴细胞计数。

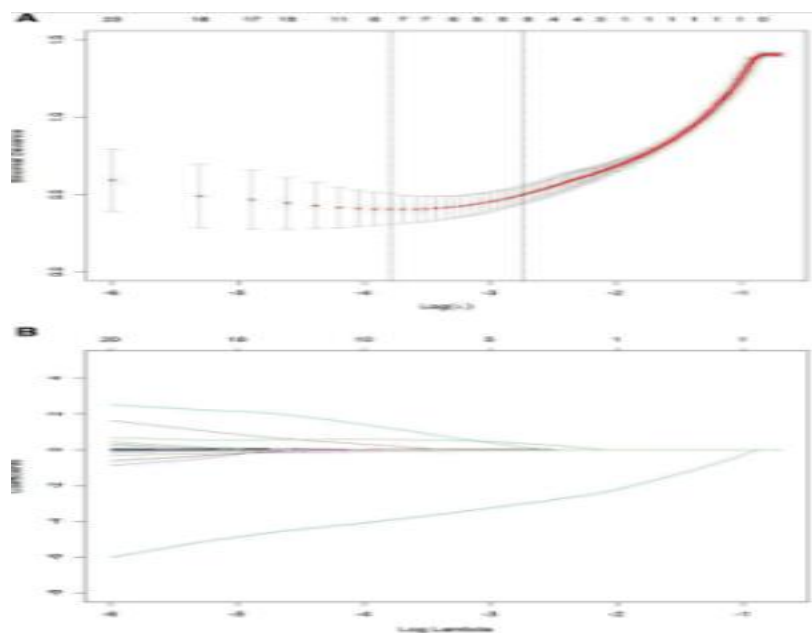


图 1：LASSO 急性心衰竭加重风险因素筛查

(A) 调参数 λ (二项偏差) 的 10 倍交叉验证; (B) 系数曲线与对数 (λ) 的对比。CHF = 慢性心力衰竭, LASSO = 最小绝对收缩和选择算子, SE = 标准误。

3.4. 命名图模型构建

基于 LASSO 回归分析结果, 开发了一个命名图模型, 用于预测 CHF 患者急性加重的风险 (见图 2)。在命名图中, 每个预测变量都被赋予一个分数。通过将各个得分加法得到的总分对应于 12 个月内急性加重的预测概率。

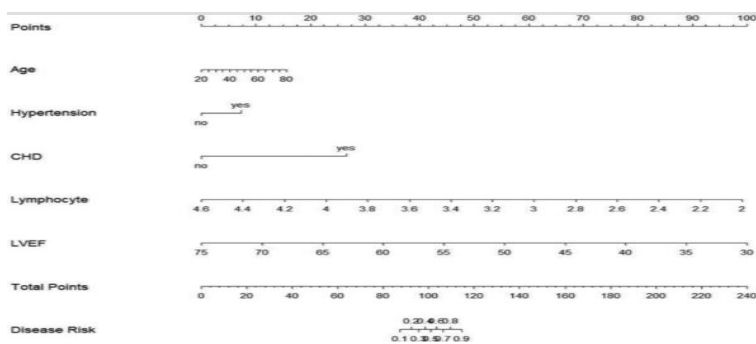


图 2：预测急慢性心衰竭急性加重风险的命名图模型

CHD = 慢性心脏病, CHF = 慢性心力衰竭, LVEF = 左心室射血分数。

3.5. 模型验证与性能评估

单位图模型在训练组的 AUC 为 0.838 (95% CI: 0.775 - 0.902)，验证组为 0.712 (95% CI: 0.581 - 0.843)，表明具有良好的判别能力和稳健的内部验证表现（见图 3）。校准曲线显示预测概率与实际发生率高度吻合。Hosmer - Lemeshow 拟合优度检验分别给出训练集和验证集的 P 值为 0.865 和 0.558（均>为 0.05），表明模型校准非常出色（见图 4）。

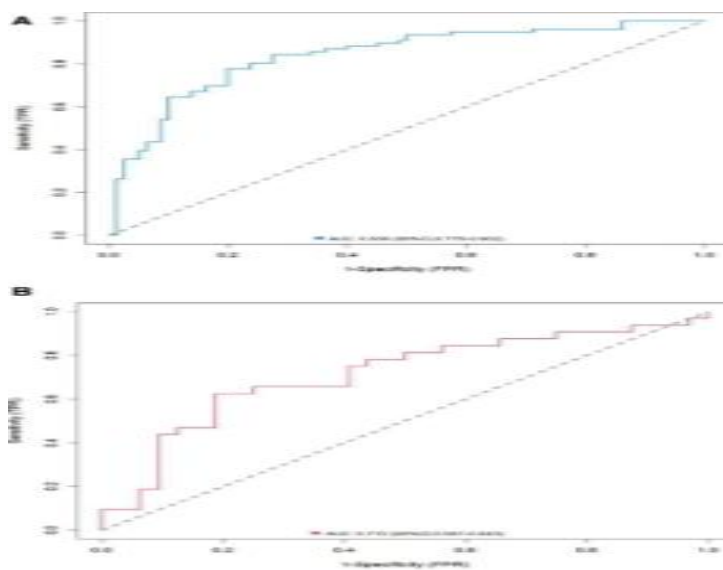


图 3：训练集和验证集的计时图模型 ROC 曲线分析

(A) 训练集；(B) 验证集。AUC = 曲线下面积，CI = 置信区间，FPR = 假阳性率（1 特异性），ROC = 受试者操作特征，TPR = 真阳性率（灵敏度）。

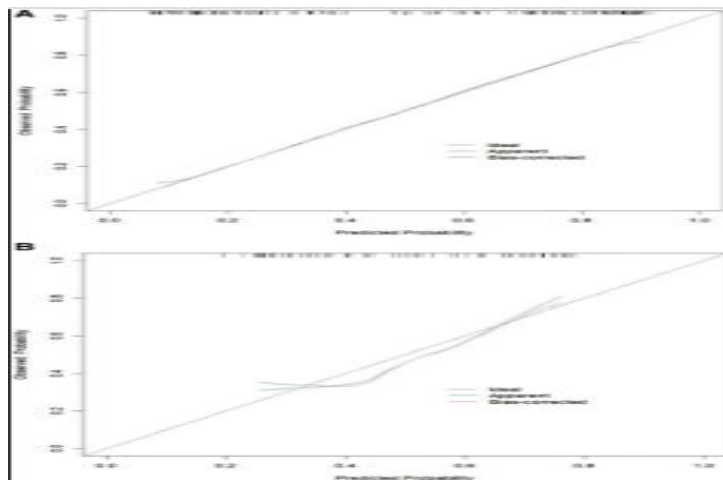


图 4：训练集与验证集计数图模型的校准曲线分析

(A) 训练集；(B) 验证集

决策曲线分析显示，在 30%至 70%的阈值概率范围内，计式图模型提供的净收益均高于“全部治疗”和“不治疗”策略。这表明该模型在支持决策方面具有临床效用和实际价值（见图 5）。

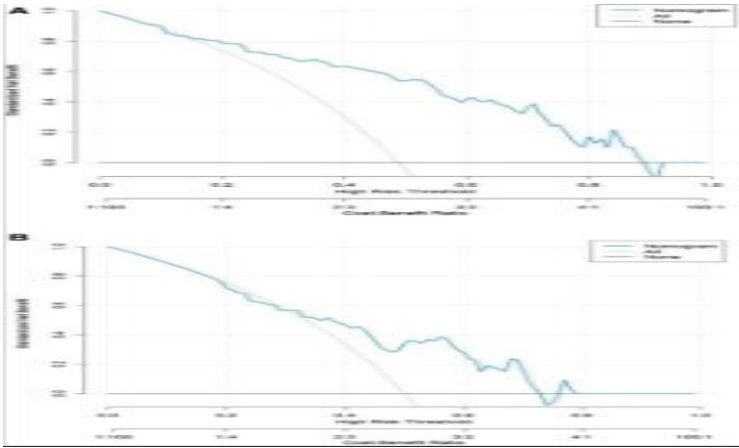


图 5：训练集与验证集计式图模型的决策曲线分析
(A) 训练集；(B) 验证集

4. 讨论

基于 LASSO 回归方法，本研究成功开发并验证了一个结合年龄、高血压、左心力衰竭、先天性心脏病和淋巴细胞计数的计量模型，以预测充血性心衰竭患者急性加重的风险。该模型在训练集和验证集中分别显示 AUC 值为 0.838 和 0.712，显示出良好的判别能力。值得注意的是，尽管验证集的 AUC 低于训练集，但在预测模型中，0.712 的值仍代表可接受的判别性能，尤其是在临床预测模型中。

研究人群中位年龄为 56.00 岁，中位 LVEF 为 62.00%，表明该队列很可能主要由心力衰竭且射血分数保持的患者组成。这些特征与此前关于 HFpEF 人群急性加重风险因素的研究一致。LASSO 回归选出的 5 个预测因子都与 AHFE 的病理生理密切相关。年龄是心力衰竭的公认预后因素，与心脏储备减少和多药相关。高血压是心力衰竭的主要病因之一，常通过增加心脏后负荷和促进心室重塑，导致急性失代偿。

LVEF 作为收缩功能的定量测量，已被广泛验证为与加重风险呈负相关。值得注意的是，在该研究中，LVEF 即使在相对较高的范围内（中位数 62%）仍是显著的预

测因子，表明即使在正常范围内的细微变异也可能在 HFpEF 中具有预后意义。冠心病（CHD）代表缺血性心肌病，通过心肌缺血事件直接导致急性恶化。

淋巴细胞计数作为一种新兴的炎症标志物，因其与心力衰竭结局的关联而受到越来越多的关注。淋巴减少症可能反映慢性炎症状态，这与心力衰竭进展中的免疫激活和炎症通路相符。研究表明，淋巴细胞计数与 B 型利钠肽水平呈反相关，并独立预测心力衰竭患者的住院风险。

与以往研究相比，这项工作的创新之处在于其专注于开发 HFpEF 人群急性加重的预测模型。大多数现有模型主要针对射血分数降低的心力衰竭患者，而 HFpEF 则表现出不同的病理生理和临床特征。本研究中使用 LASSO 回归有效解决了变量间的多重共线性，增强了模型的稳定性和可推广性。

通过 Hosmer - Lemeshow 检验 ($P > 0.05$) 确认模型校准，显示预测概率与观察结果良好吻合。决策曲线分析进一步证明了该模型在 30%至 70%阈值概率范围内的临床效用，支持其在个体化治疗决策中的价值。例如，模型识别的高风险患者可能从加强随访、优化用药方案或早期干预中受益。

这项研究存在若干局限性。首先，相对较小的样本量可能限制了模型的稳定性，尤其是在验证集中。其次，单中心设计可能引入选择偏差，降低结果的泛化性。此外，模型未包含某些新兴生物标志物，如可溶性刺激肿瘤发生 2 蛋白或半凝蛋白-3，这些可能提升预测表现。第三，我们没有标准化、前瞻性收集的数据来分类心力衰竭表型（心衰伴射血分数降低/心衰但射血分数轻微降低/HFpEF）。由于超声心动图变量在各中心记录不完整且不一致，事后亚型分配可能引入误分类偏差；因此，我们没有报告亚型频率。未来的前瞻性工作将包括规范化成像，以实现稳健且针对亚型的分析。最后，缺乏外部验证队列，需要进一步评估该模型在更广泛人群中的适用性。

总之，本研究基于 5 个现成临床变量开发的命名图在辨别力、校准性和净临床效益方面表现良好。它为 CHF 患者个体化 AHFE 风险评估提供了实用工具。

*注：原文和译文版权分属作者和译者所有，若转载、引用或发表，请标明出处。