

川崎病并发冠状动脉病变风险的列线图模型的构建与分析

龙超, 张睿, 黄飞, 王小菊

(湖北医药学院附属随州市中心医院 儿科, 湖北 随州, 441300)

摘要: **目的** 建立预测川崎病(KD)并发冠状动脉病变(CAL)风险的列线图模型。**方法** 回顾性分析KD患儿的临床资料及血液学指标。根据超声心动图对冠状动脉的检测结果将患儿分为冠状动脉病变组(CAL组)70例和非冠状动脉病变组(NCAL组)95例。采用最小绝对值收敛和选择算子、套索算法(LASSO)回归分析KD合并CAL风险的危险因素,纳入多因素Logistic回归建立预测模型构建列线图,再通过受试者工作特征(ROC)曲线、校正曲线、决策曲线分析3个层面对模型进行验证,评估模型的优劣性。**结果** 采用LASSO回归筛选出5个预测因子,即发热时间 ≥ 10 d、合并支原体感染、白细胞(WBC) $> 20 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT)计数、C反应蛋白(CRP)与白蛋白(ALB)比值。纳入Logistic回归并构建列线图,经验证列线图ROC曲线的曲线下面积(AUC)为0.841(95% CI为0.782~0.900),灵敏度为85.7%,特异度为71.6%。**结论** 本研究所建立的KD并发CAL预测模型具有良好的区分度与准确性,有助于临床工作者筛选出CAL的高危患儿。

关键词: 川崎病; 冠状动脉病变; 危险因素; 套索算法

中图分类号: R 725.4; R 446.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)10-031-05 DOI: 10.7619/jcmp.20213367

Establishment and analysis of Nomogram model for risk of Kawasaki disease complicated with coronary artery lesions

LONG Chao, ZHANG Rui, HUANG Fei, WANG Xiaoju

(Pediatric Department, Suizhou City Central Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou, Hubei, 441300)

Abstract: **Objective** To establish a Nomogram model for predicting the risk of Kawasaki disease (KD) complicated with coronary artery lesions (CAL). **Methods** The clinical data and hematological indexes of children with KD were retrospectively analyzed. According to the results of coronary artery detection by echocardiography, the children were divided into coronary artery lesions group (CAL group) with 70 cases and non-coronary artery lesions group (NCAL group) with 95 cases. The risk factors of KD complicated with CAL were analyzed regressively by minimum absolute value convergence and selection operator as well as the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithm, and these factors were incorporated into multivariate Logistic regression for establishing the prediction model and constructing the Nomogram. The model was verified and the advantages and disadvantages were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve, correction curve and decision curve analysis. **Results** Five predictors were screened by LASSO regression, including duration of fever ≥ 10 d, mycoplasma infection, white blood cell (WBC) count $> 20 \times 10^9/L$, platelet (PLT) count, C-reactive protein (CRP) to serum albumin (ALB) ratio. The five predictors were included in Logistic regression to construct a Nomogram; after verification, the area under the curve (AUC) of Nomogram ROC curve was 0.841 (95% CI, 0.782 to 0.900), the sensitivity was 85.7%, and the specificity was 71.6%. **Conclusion** The established prediction model in the study for KD complicated with CAL has good discrimination and accuracy, which is helpful for clinical workers to screen out high-risk children with CAL.

Key words: Kawasaki disease; coronary artery lesions; risk factors; the least absolute shrinkage and selection operator algorithm

川崎病(KD)是一种病因不明,且好发于5岁以下儿童的急性非特异性全身血管炎综合征,主要累及全身中小动脉。冠状动脉病变(CAL)为KD主要并发症,是目前儿童后天性最常见的获得性心血管疾病的病因之一^[1]。急性期未经治疗的KD患儿15%~25%易并发CAL,甚至发生冠状动脉瘤,心血管病变严重可导致缺血性心脏病、心肌梗死,甚至危及患者生命^[2]。近年来,CAL的发病率逐年上升,早期准确评估冠状动脉损伤风险,及时予以干预,有助于改善患者预后。因此,建立性能良好的预测模型有助于识别CAL高风险患儿,对指导临床工作有切实意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2017年6月—2021年5月湖北医药学院附属随州市中心医院儿科收治的KD患儿165例的临床资料。男102例,女63例,按照心脏多普勒超声结果将其分为冠状动脉病变组(CAL组)70例和非冠状动脉病变组(NCAL组)95例。纳入标准:参考《诸福棠实用儿科学》(8版)^[3],发热持续5d以上,具备以下至少4项者,排除其他疾病即可诊断KD。①四肢末端变化,急性期手掌和脚底红斑,手足硬性水肿;恢复期指趾端甲床脱皮。②多形性皮疹。③双眼结膜一过性充血,非化脓性,无渗出。④口腔黏膜改变,口唇皲裂、杨梅舌、口腔粘膜弥漫性充血。⑤颈部淋巴结非化脓性肿大(直径>1.5cm)。如临床表现不足4项,但超声心动图提示冠状动脉损害,也可诊断为KD。根据《川崎病冠状动脉病变的临床处理意见(2020修订版)》中CAL的诊断标准分组。排除标准:①未明确诊断KD者;②临床数据缺失、资料不完整者;③无超声心动图结果者;④各种病因导致肝肾功能损害、贫血、低白蛋白血症、营养不良者;⑤遗传代谢病、先天性畸形、先天性心脏病患儿;⑥出疹性病毒感染、猩红热、风湿免疫性疾病、血液系统疾病、肿瘤等患儿。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料:包括年龄、性别、临床表现、混合感染。

1.2.2 实验室指标:包括白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(NE%)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基

转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、C反应蛋白(CRP)、血清白蛋白(ALB)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板分布宽度(PDW)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析,计量资料先行Kolmogorov-Sminov检验、P-P图判断正态性,呈正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。采用最小绝对值收敛和选择算子、套索算法(LASSO)回归分析,并采用10倍交叉验证来筛选最佳预测变量子集。根据LASSO回归结果,采用多因素Logistic回归模型确定CAL风险预测因子,建立CAL发生风险的列线图模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)评估列线图预测模型的预测能力。采用Bootstrap法重复抽样1000次对模型进行内部验证。绘制校准曲线评估模型的校准度。采用决策曲线对模型的净收益进行评估。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿临床资料和生化指标比较

CAL组患儿70例,男38例(54.3%),女32例(45.7%)。NCAL组95例,男64例(67.4%),女31例(32.6%)。分析得出发热时间 ≥ 10 d、合并支原体感染、WBC $> 20 \times 10^9/L$ 、高PLT计数、高CRP与ALB比值、高PDW是CAL发生的相关危险因素($P < 0.05$)。见表1、表2。

2.2 LASSO回归用于CAL风险筛查

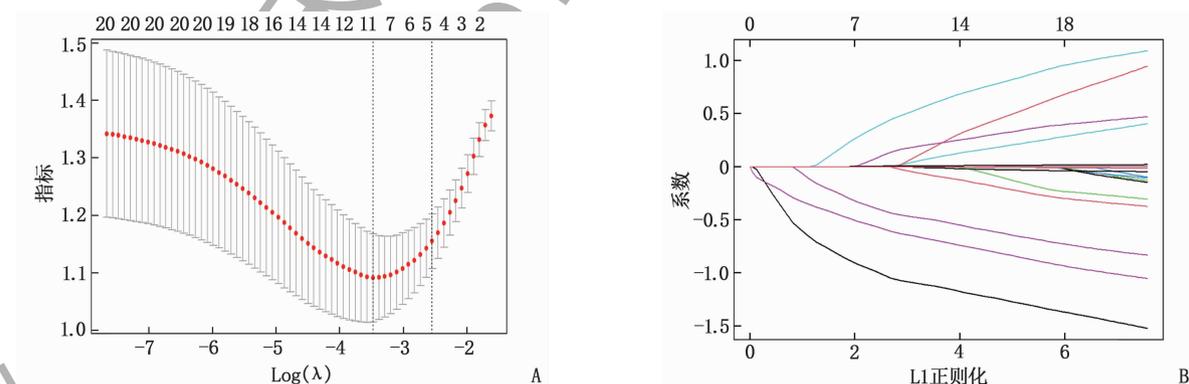
由于不同自变量之间可能存在一定相关性,为进行降维处理,并筛选出最具代表性的CAL危险因素,对所有自变量进行LASSO回归分析,由图1B可知,随着惩罚系数 λ 的变化,模型初始纳入的自变量的系数被逐步压缩,最后部分自变量系数被压缩为0,从而避免模型过度拟合。为寻找最佳惩罚系数 λ ,使模型性能优良且影响因素最少,选择10倍交叉验证,筛选最具潜力的参数。利用Logistic回归筛选出5个最具潜力的预测因子(发热时间 ≥ 10 d、支原体感染、WBC $> 20 \times 10^9/L$ 、PLT计数、CRP与ALB比值)(见图1A、图1B)。将上述5个危险因素纳入Logistic回归并构建列线图,每一预测指标刻度线上的数值对应评分刻度线上的评分,所有预测指标相加为总评分,总评分对应川崎病合并CAL风险预测值(见表3、图2)。根据图2列线图模型,假定1名患儿发热

表 1 2 组患儿临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

指标	CAL 组 (n=70)	NCAL 组 (n=95)	t/χ^2	P
年龄/月	24.72 ± 23.03	27.78 ± 19.54	-0.921	0.358
性别	男	64(67.4)	2.923	0.087
	女	31(32.6)		
发热时间	<10 d	79(83.2)	19.210	0.001
	≥10 d	16(16.8)		
结膜充血	54(77.1)	71(74.7)	0.127	0.722
多形性皮疹	23(32.9)	35(36.8)	0.281	0.596
杨梅舌	19(27.1)	33(34.7)	1.077	0.299
嘴唇皸裂	16(22.9)	32(33.7)	2.290	0.130
卡疤红肿	6(8.6)	8(8.4)	0.008	0.928
手足水肿	9(12.9)	12(12.6)	0.002	0.966
淋巴结肿大	22(31.4)	24(25.3)	0.762	0.383
指趾端脱皮	13(18.6)	15(15.8)	0.221	0.638
支原体感染	23(32.9)	16(16.8)	5.727	0.017

表 2 2 组患者生化指标比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)] [M(P₂₅, P₇₅)]

指标	CAL 组 (n=70)	NCAL 组 (n=95)	$t/Z/\chi^2$	P
白细胞计数 ≤ 20 × 10 ⁹ /L	47(67.1)	84(88.4)	11.154	0.001
白细胞计数 > 20 × 10 ⁹ /L	23(32.9)	11(11.6)		
中性粒细胞百分比/%	65.16(47.41, 75.00)	68.84(50.00, 76.74)	1.272	0.241
血红蛋白/(g/L)	106.38 ± 14.17	107.28 ± 12.54	0.430	0.668
血小板/(×10 ⁹ /L)	385.00(310.00, 614.00)	330.00(279.00, 419.00)	2.918	0.004
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	20.00(12.00, 39.51)	19.00(13.00, 54.00)	0.414	0.679
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	33.50(23.75, 53.50)	31.00(24.00, 41.00)	1.199	0.231
乳酸脱氢酶/(U/L)	326.02(253.75, 350.50)	313.00(254.00, 336.00)	0.511	0.609
C 反应蛋白与白蛋白比值	2.03(-0.87, 2.64)	0.73(0.15, 1.49)	5.197	<0.001
中性粒细胞与淋巴细胞比值	2.24(1.11, 4.49)	3.00(1.34, 4.77)	1.225	0.221
血小板分布宽度/%	15.10(10.27, 16.10)	11.60(10.00, 15.60)	2.135	0.033



A: LASSO 模型中通过 10 倍交叉验证方法筛选参数; B: LASSO 筛选变量动态过程图。

图 1 LASSO 回归模型进行临床特征筛选

表 3 KD 并发 CAL 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

相关指标	回归系数	标准误	Wald's χ^2	OR	P	95% CI
常量	-3.863	0.679	32.393	0.021	0.001	—
发热时间 ≥ 10 d	1.722	0.454	14.384	5.598	0.001	2.299 ~ 13.633
支原体感染	0.777	0.476	2.667	2.175	0.102	0.856 ~ 5.526
白细胞计数 > 20 × 10 ⁹ /L	1.275	0.516	6.109	3.577	0.013	1.302 ~ 9.928
血小板计数	0.003	0.001	7.514	1.003	0.006	1.001 ~ 1.006
C 反应蛋白与白蛋白比值	0.867	0.188	21.217	2.380	0.001	1.646 ~ 3.442

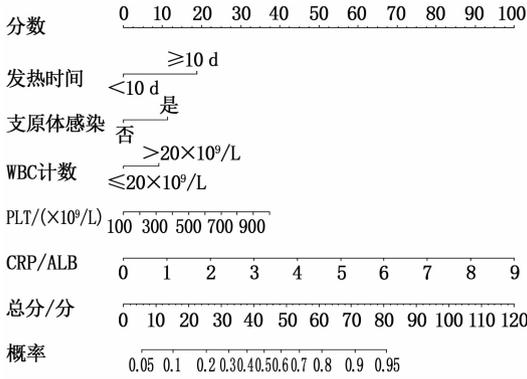


图2 CAL 风险的列线图模型

时间 > 10 d, WBC > 20 × 10⁹/L, PLT 500 × 10⁹/L, 合并支原体感染, CRP 与 ALB 比值为 1.5, 由列线图模型计算该患儿 KD 合并 CAL 的总评分为 72 分, 根据预测该患儿合并 CAL 的概率约 90%,

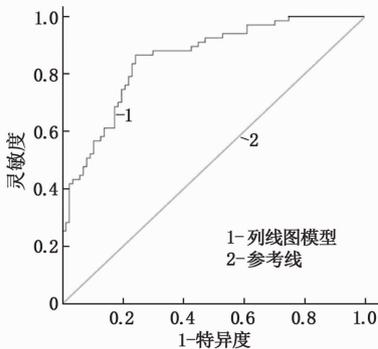


图3 列线图模型的ROC曲线

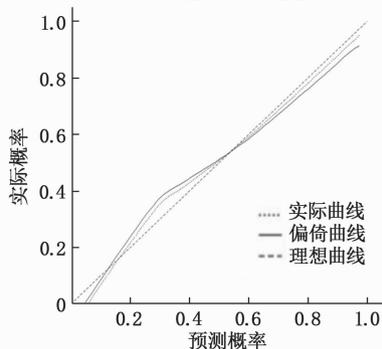
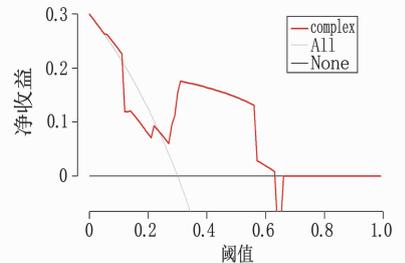


图4 列线图模型的校正曲线



横坐标为阈值, 纵坐标为净收益值。黑色横实线表示所有患儿均未患病, 净获益为斜率的反斜线。左侧红色实线与黑色实线相交处对应横坐标处的阈值是66%。

3 讨论

KD 是一种病因不明的急性、免疫性、血管炎性疾病, 其临床特征多样。CAL 是 KD 最严重的并发症, CAL 累及左主干近端及左前降支近端最多见, 其次为左冠状动脉主干, 孤立的远端动脉瘤较为罕见^[4]。随着国内外对于 KD 的研究深入, 人们发现 KD 并发 CAL 是儿童期冠脉损伤的主要病因, 目前已取代风湿热成为后天获得性心脏病的首位病因。因此, 分析 KD 合并 CAL 的风险, 在病程早期寻找有效指标预测 KD 合并 CAL, 指导临床对其进行干预治疗以及 KD 患儿预后至关重要。

研究^[5]表明, 导致 KD 合并 CAL 的影响因素较多, 综合国内外医学中心及川崎病指南, 男性、低血钠、AST 升高、血中性粒细胞分类高、热程 ≥ 10 d、WBC > 20 × 10⁹/L、ALB 降低、贫血、不完全川崎病等可作为 CAL 的危险因素。赵春娜等^[6]研究发现, 男性、无反应型 KD、发热时间 ≥ 10 d、CRP 升高及低 ALB 为 KD 并发冠状动脉损害的

该患儿具有较高的概率合并 CAL。

2.3 列线图预测性能评估

应用 ROC 曲线分析列线图模型预测 CAL 风险的效率(见图 3), AUC 为 0.841 (95% CI 为 0.782 ~ 0.900), 灵敏度为 85.7%, 特异度为 71.6%。对该模型进行 Bootstrap 法做内部验证, 结果显示: 校正曲线和理想曲线贴合良好(见图 4); C-index 指数为 0.846, 提示模型的区分度较高。此外, Hosmer Lemeshow 的检验水准 P = 0.507 也表明此次预测模型的拟合优度较好。决策曲线分析, 当阈概率在 66% 以下时, 该模型预测 CAL 净收益率大于 0, 模型进行风险评估有临床意义(见图 5)。

独立高危因素。KD 合并 CAL 临床表现多样, 危险因素较多, 各危险因素彼此存在交互作用, 变量之间可能存在共线性。LASSO 回归方法是一种用于多共线数据或高维数据的高级变量选择算法, 通过构造惩罚函数不仅可以简化模型的复杂性, 而且可以提高模型的预测精度^[7]。因此, 本研究利用 LASSO 回归通过调取 KD 的临床资料并结合相关文献公认的风险因素对变量进行筛选, 最终获得了 5 个潜在预测因子, 研究发现发热时间 ≥ 10 d、合并支原体感染、WBC > 20 × 10⁹/L、高 PLT 计数、高 CRP 与 ALB 比值是 CAL 发生的相关危险因素(P < 0.05)。将上述危险因素进行多因素 logistic 回归并构建 KD 合并 CAL 个体化预测其发生概率的列线图模型, 从多角度进行验证。

KD 患儿起病发热时间 ≥ 10 d 是预测 CAL 的危险因素, 与相关研究^[8]结论一致, 随着发热时间越长, 体内炎性反应时间越长, 血管损害进行性加重, CAL 发生率也就越高。支原体感染也是危险因素之一, 其侵犯机体促使炎性细胞因子激活, 损伤血管内皮细胞, 破坏细胞膜及血管壁, 产生血

管炎症反应,损伤冠状动脉。李金玲等^[9]发现,合并支原体感染的 KD 患儿的冠状动脉损伤明显,提示支原体感染与 KD 患儿的冠状动脉扩张具有一定的联系。本研究中 CAL 组支原体感染概率显著高于 NCAL,提示临床诊疗中需警惕 KD 合并支原体感染的患儿并发 CAL。KD 属于一种全身炎性反应,急性期 WBC 水平显著升高与并发 CAL 密切相关,本研究证实 $WBC > 20 \times 10^9/L$ 可作为 CAL 发生独立的危险因素。文一州等^[10]通过对 2015—2017 年成都市儿童医院收治的 827 例 KD 患儿的研究发现,PLT 升高是 CAL 的独立危险因素,PLT 与 CAL 产生呈现同步关系。本研究结果显示,PLT 在合并 CAL 的 KD 患儿体内显著升高,因此动态监测 KD 患儿 PLT 对预测 CAL 具有重要意义。血 CRP 是由肝脏合成的一种急性时相蛋白,炎症反应的严重程度与 CRP 水平具有正相关性。研究^[11]表明 CRP 可通过细胞因子加剧血管炎性损伤,CRP 升高是 CAL 的高危因素。低 ALB 血症与冠状动脉的异常有关,KD 急性期,强烈的血管炎性反应导致微血管通透性增加,ALB 从血管渗出,炎症反应越强烈,ALB 越低,当 $ALB \leq 35 g/L$ 时,与 CAL 密切相关^[6, 12]。CRP 与 ALB 比值作为一项新型的炎症指标,可用于评估炎症反应时微血管通透性状况,在各种肿瘤疾病的预后有着重要的价值^[13],但目前有关 CRP 与 ALB 比值与 KD 急性期合并 CAL 的研究较少。本研究结果表明,CAL 组中 CRP 与 ALB 比值明显大于 NCAL 组中 CRP 与 ALB 比值($P < 0.05$)。因此,及时检测 CRP 与 ALB 对判断 KD 合并 CAL 具有重要意义。

列线图是一种分析临床事件风险的数学模型^[7],将临床资料进行整合,能够将结果可视化、量化,并能够精确预测某个事件发生的概率。本研究首次建立了 KD 合并 CAL 风险的列线图模型,再通过 ROC 曲线、校正曲线、决策曲线分析对模型进行验证。对模型的预测概率行 ROC 曲线分析(图 3),AUC 为 0.841,校正曲线提示该模型预测的概率和实际观测的概率具有较好的一致性,并经过内部验证得出 C-index 指数为 0.846,这可以说明该模型具有较好的预测能力。决策曲线建立在阈概率的基础上,能够观察模型临床适用性并平衡净效益。但是,需要引起注意的是,该模型中未被纳入的因素并不能表明与 CAL 无关,PDW 可作为预测 CAL 的危险因素。本研究采用

LASSO 回归在确保模型完整性的同时也去除了—些候选因素增加临床适用性,这也是构建临床模型与分析危险因素之间的一个主要不同。本研究目前尚有不足之处,本研究对象为随州地区 KD 患儿,样本量偏少,且为回顾性研究而不是前瞻性研究,临床资料可能存在各种偏倚,需要进一步扩大样本量,进一步开展多中心前瞻性研究验证。

参考文献

- [1] 黄国英. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 718-724.
- [2] HOSHINO S, SHIMIZU C, JAIN S, *et al*. Biomarkers of inflammation and fibrosis in Kawasaki disease patients years after initial presentation with low ejection fraction [J]. JAM Heart Assoc, 2020, 9(1): e014569.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 785-786.
- [4] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, *et al*. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association [J]. Circulation, 2017, 135(17): e927-e999.
- [5] KAINTH R, SHAH P. Kawasaki disease: origins and evolution[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(4): 413-414.
- [6] 赵春娜, 杜忠东, 高灵芝. 川崎病儿童冠状动脉病变危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(9): 659-661.
- [7] 卓健伟, 杨理坤, 朱洁, 等. 单侧慢性硬膜下水肿钻孔引流术后复发的临床预测模型建立与验证[J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(1): 58-63.
- [8] 王亚洲, 黄岑, 李小明, 等. 川崎病冠状动脉损害与发热持续时间的相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(2): 87-90.
- [9] 李金玲, 骆盼, 司朝辉, 等. 肺炎支原体感染对川崎病患儿影响研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(7): 794-795.
- [10] 文一州, 王献民, 郭永宏, 等. 基于 Z 值的川崎病并发冠状动脉损伤危险因素分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(9): 1579-1582, 1586.
- [11] 陈彬, 卢蔚薇, 徐忠玉. 血清 NT-proBNP、CRP 与 MMP-9 在儿童川崎病中的临床意义[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 243-246.
- [12] KIM JJ, HONG Y M, YUN S W, *et al*. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease[J]. PediatrCardiol, 2012, 33(4): 513-520.
- [13] 柳麒, 彭影, 江换钢, 等. 结合术前 C 反应蛋白/白蛋白比值建立预测 cNO 胃癌患者淋巴结转移的列线图模型[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(8): 599-603.

(本文编辑: 吕振宇)