

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.011

心血管疾病专题

绝经期女性冠心病发病风险预测模型的构建与验证

徐巧茜,刘乘光,陈楚寒,郑景辉



基金项目: 国家自然科学基金(82160875); 广西中医药大学高层次人才团队培育项目——中医药系统生物学创新研究团队(2021005); 2019~2021 年广西一流学科建设开放课题(2019XK152); 中西医结合广西一流学科(桂教科研[2022]1 号)
作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学(徐巧茜、刘乘光、陈楚寒); 广西中医药大学附属瑞康医院心内科(郑景辉)
通信作者: 郑景辉, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

【摘要】目的 明确绝经期女性冠心病(CAD)发病的影响因素,并基于上述影响因素构建绝经期女性冠心病风险预测模型,同时验证其预测效能。**方法** 通过计算机检索国外 4 个电子数据库(Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science)和 4 个中文电子数据库(中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库),收集建库到 2022 年 12 月公开发表的文献。使用 RevMan5.4 软件运用 Meta 分析方法对纳入文献 5 次或以上的影响因素进行频次统计与分析,计算影响绝经期女性 CAD 发病的相关因素的综合危险度 OR,将有统计学意义($P < 0.05$)的因素纳入构建 Logistic 回归预测模型并进行外部验证;同时使用 2017 年 9 月—2022 年 7 月在广西中医药大学附属瑞康医院心内科住院的 303 例绝经期女性患者的临床资料绘制列线图模型并验证。**结果** Meta 分析结果显示,合并糖尿病、合并高血压、吸烟、体质指数(BMI)、冠心病家族史、合并血脂异常、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、血小板平均容积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)等 10 项因素($X_1 \sim X_{10}$)是绝经期女性 CAD 发病的独立危险因素($P < 0.05$),构建绝经期女性 CAD 发病风险预测模型: $\text{Logit}(P) = -0.26 + 0.61X_1 + 0.65X_2 + 0.88X_3 + 0.7X_4 + 0.87X_5 + 1.26X_6 + 0.56X_7 + 0.27X_8 + 0.94X_9 + 1.13X_{10}$,经验证该模型有一定的准确性($AUC = 0.630$),列线图模型准确度较高($AUC = 0.732$),经校准度检验及决策曲线分析后均提示模型具有较高的临床应用价值。**结论** 该预测模型具有较好的准确度,可以为临床早期筛查绝经期女性 CAD 发生风险提供循证依据。

【关键词】 冠心病;绝经期女性;Meta 分析;危险因素;预测模型

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A

Construction and validation of a risk prediction model for coronary heart disease in postmenopausal women Xu Qiaoxi*, Liu Chengguang, Chen Chuhan, Zheng Jinghui. * Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Province, Nanning 530001, China

Corresponding author: Zheng Jinghui, E-mail: jinghuizheng@yeah.net

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82160875); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine High Level Talent Team Cultivation Project-Traditional Chinese Medicine System Biology Innovation Research Team (2021005); 2019-2021 Guangxi First Class Discipline Construction Open Project (2019XK152); Guangxi First-class Discipline; Chinese and Western Integrative Medicine (Scientific Research of Guangxi Education Department [2022]No. 1)

【Abstract】 Objective Through 34 clinical studies, the influencing factors of coronary heart disease (AD) incidence in postmenopausal women were identified, and a risk prediction model for coronary heart disease in postmenopausal women was constructed based on the above influencing factors, while verifying its predictive efficacy. **Methods** Retrieve 4 foreign electronic databases (Cochrane Library, Embase, PubMed, Web of Science) and 4 Chinese electronic databases (CNKI, Wanfang Database, China Biomedical Literature Database, and VIP Database) through computer retrieval, and collect literature from the public development table established until December 2022. Using RevMan5.4 software and meta-analysis method, frequency statistics and analysis were conducted on the influencing factors included in the literature 5 or more times, to calculate the comprehensive risk OR of the relevant factors affecting the onset of CAD in menopausal women. Statistically significant ($P < 0.05$) factors were included in the construction of a logistic regression prediction model and external validation was conducted; Using the clinical data of 303 menopausal female patients admitted to the Department of Cardiology at Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine from September 2017 to July 2022, a column chart model was

drawn and validated. **Results** Meta analysis showed that 10 risk factors ($X_1 \sim X_{10}$), including diabetes, hypertension, smoking, body mass index (BMI), family history of coronary heart disease, Dyslipidemia, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), mean platelet volume (MPV), and platelet distribution width (PDW), were independent risk factors for CAD in menopausal women ($P < 0.05$). Constructing a risk prediction model for CAD in menopausal women: $\text{Logit}(P) = -0.26 + 0.61X_1 + 0.65X_2 + 0.88X_3 + 0.7X_4 + 0.87X_5 + 1.26X_6 + 0.56X_7 + 0.27X_8 + 0.94X_9 + 1.13X_{10}$. The model has been verified to have certain accuracy ($AUC = 0.630$), and the column chart model has a high accuracy ($AUC = 0.732$). After calibration test and decision curve analysis, it indicates that the model has high clinical application value. **Conclusion** This prediction model has good accuracy and can provide evidence-based basis for early clinical screening of the risk of CAD in menopausal women.

【Key words】 Coronary artery disease; Menopause woman; Meta analysis; Risk factors; Prediction model

冠心病 (coronary artery disease, CAD) 为女性心血管疾病中最主要的死因, 已经超过恶性肿瘤成为导致女性死亡的最主要因素, 且患病、死亡人数逐年增加, 全球每年大约有 380 万女性因 CAD 死亡^[1]。绝经期是女性 CAD 的剧增点, 根据 2019 年美国心脏病及卒中的数据发现, 女性 CAD 的病死率呈逐年下降态势, 但是绝经期女性 CAD 的病死率仍在以每年 1.3% 的速度不断增长^[1], 绝经后女性心脏相关症状的发病率、病死率较绝经前上升 4 倍^[2], 因此为减少疾病的患病率, 降低病死率, 提高绝经期女性 CAD 风险管理意识显得尤为重要。我国多个团队结合我国心血管流行病学和疾病谱的特点, 开发了针对我国人群的心血管病风险评估工具, 如国家“十五”攻关团队开发的 10 年 CAD 和缺血性卒中发病风险预测模型^[3-4]; 中国多省市心血管病队列研究团队开发的我国人群 10 年急性 CAD 和急性脑卒中发病风险预测模型^[5], 有关 CAD 小团队的风险预测模型也逐渐涌现, 但针对绝经期女性这一特殊群体的多中心大样本量的风险预测模型仍未出现。因此, 本研究通过使用 Meta 分析方法对国内外现有的关于绝经期女性 CAD 发病危险因素的相关文献进行整理分析, 同时结合 Logistic 回归方法构建风险预测模型, 并根据真实世界中患者的临床资料对模型预测的准确度展开外部验证, 以期临床提供更加便捷的早期判断疾病风险的方式, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 Meta 分析

1.1.1 文献纳入与排除标准: (1) 纳入标准。①研究类型为队列研究或病例对照研究; ②研究对象为绝经期女性 (绝经期指从出现绝经相关临床表现及变化到最后一次月经后 12 个月); ③暴露因素, 至少有 1 个危险因素且能获取其 OR 值及 95% CI; ④结局指标, 研究文献需提供 CAD 的诊断依据。(2) 排除标准。①综述、病例报告、个案或非临床研究; ②无法获得充分的原始数据或数据不完整的研究; ③研究中未给予研究对象明确的疾病诊断的文献。

1.1.2 文献检索策略: 计算机检索国外 4 个电子数据库 (Cochrane Library、Embase、PubMed、Web of Science) 和 4 个中文电子数据库 (中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库), 检索时限均从建库到 2022 年 12 月。出版语言不限制。英文检索词包括: Climacteric、Menopause、Angina Pectoris、Coronary Disease、Myocardial Infarction、Risk Factors、Affected Factors、Associated Factor、Forecast Factor、Causa; 中文检索词包括: 绝经期、更年期、冠心病、冠状动脉粥样硬化、冠状动脉综合征、心绞痛、心肌梗死、心肌梗塞、胸痛、心痛、真心痛、胃心痛、危险因素、影响因素、相关因素、预测因素、病因。

1.1.3 文献筛选及质量评价: 由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险, 并交叉核对结果。本研究纳入的文献包括队列研究及病例对照研究, 偏倚风险评价均采用纽卡斯尔—渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 量表^[6]; 该量表包括研究人群选择、组间可比性及结果测量等 3 个方面共 8 个条目对纳入文献进行质量评价, 共计 9 分, ≥ 7 分为高质量, 4~6 分为中等质量, < 4 分为低质量。质量评价过程中的分歧由 2 名研究者共同讨论并达成一致意见。制定提取表, 由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧, 则咨询第三方协助判断, 缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括: 第一作者、发表时间、研究类型、样本量大小、CAD 诊断方式及诊断标准、多因素校正后的危险因素及效应指标等。

1.1.4 进行 Meta 分析: 应用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。采用 OR 为效应分析统计量, 各效应量均给出其点估计值和 95% CI。纳入研究结果间的异质性分析采用 I^2 检验, 其中 $P < 0.05$ 及 $I^2 > 60\%$ 表示各项研究存在明显异质性。若各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 在排除明显临床异质性的影

响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析,对明显的临床异质性,采用敏感性分析等方法进行处理,或只进行描述性分析。采用 Egger's 检验对纳入文献的发表偏倚进行分析。

1.2 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型的构建及验证

1.2.1 临床资料:收集 2017 年 9 月—2022 年 7 月在广西中医药大学附属瑞康医院心内科住院的绝经期女性患者 303 例的临床资料,纳入标准:(1)入选患者均为行冠状动脉造影检查的绝经期女性(患者处于绝经期,即从月经不规则至绝经后 1 年);(2)临床资料完整。排除标准:(1)合并严重的心律失常(如永久性、持续性心房颤动,Ⅲ度房室传导阻滞等),或严重的心脏瓣膜病(如风湿性心脏病),或其他心肌病(如扩张性心肌病、肥厚性心肌病)等;(2)伴有心功能不全,纽约心脏病学会(Newyork Heart Association, NYHA)分级为Ⅲ或Ⅳ级的患者;(3)伴有恶性肿瘤、重症感染、结缔组织病或其他重要脏器实质性损害的患者,如肝、肾功能异常等。

1.2.2 预测模型的构建与验证:通过 Meta 分析计算影响绝经期女性 CAD 发病的相关因素的综合危险度 OR,根据公式计算 β 系数,在此基础上建立绝经期女性 CAD 发病风险的 Logistic 回归预测模型。主要采用 SPSS 24.0 中受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)评价模型的预测能力及最佳临界值。当 $AUC < 0.7$ 表示模型预测效果的准确性一般, AUC 为 $0.7 \sim 0.9$ 表示诊断价值中等, $AUC > 0.9$ 表示模型的诊断价值较高^[7]。

1.2.3 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型列线图构建及验证:应用 R4.1.0 软件包及 rms 程序包,根据 Meta 分析中筛选出的预测因子建立列线图预测模型,再运用 R 4.1.3 软件,通过计算 ROC 曲线下面积(AUC)对该列线图模型进行区分度检验,评估绝经期女性发生 CAD 的预测价值;采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次,进行校准度评价并绘制校准曲线,评估该模型预测绝经期女性发生 CAD 的效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;最后通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)量化列线图模型在不同阈概率的净获益来评估模型的临床应用价值。

2 结果

2.1 文献检索结果 本研究共获取文献 5 500 篇,对文献进行查重,获得文献 4 385 篇。阅读题目和摘要后进行初筛,排除 4 308 项研究,其中包括与本研究题

目不符 4 253 篇、综述 55 篇。进一步阅读全文进行复筛,最终纳入 34 篇文献^[8-41],包括 17 152 例患者,纳入研究的基本特征及质量评分,见表 1。

2.2 Meta 分析结果 对纳入文献次数 5 篇以上的危险因素进行 Meta 分析,Meta 分析结果显示:合并糖尿病、合并高血压、吸烟、体质量指数(BMI)、CAD 家族史、合并血脂异常、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、血小板平均容积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)等 10 项因素是绝经期女性 CAD 发病的独立危险因素($P < 0.05$);Egger's 检验结果显示,绝经期女性 CAD 发病风险影响因素的文献存在发表偏倚($P < 0.05$),见表 2。

2.3 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型的构建及验证情况

2.3.1 模型的构建情况:根据 Meta 分析的相关结果,将各个危险因素合并 OR 和 95% CI 进行汇总,并根据公式 $\beta = \ln(OR)$,计算绝经期女性 CAD 发病风险预测模型中各个危险因素的系数。在此基础上,对各个危险因素赋值,合并糖尿病、合并高血压、吸烟、BMI、CAD 家族史、合并血脂异常、TC、LDL、MPV、PDW,分别为 $X_1, X_2, X_3, \dots, X_{10}$ 。由此初步构建绝经期女性 CAD 发病风险预测模型: $\text{Logit}(P) = -0.26 + 0.61X_1 + 0.65X_2 + 0.88X_3 + 0.7X_4 + 0.87X_5 + 1.26X_6 + 0.56X_7 + 0.27X_8 + 0.94X_9 + 1.13X_{10}$ 。

2.3.2 模型的验证情况:最终纳入 303 例患者进行模型的验证, AUC 为 $0.630(95\% CI 0.560 \sim 0.700)$, $P < 0.01$,计算各个临界点的 YI,最大值为 0.266 ,此时敏感度为 0.553 ,特异度为 0.713 ,见图 1。

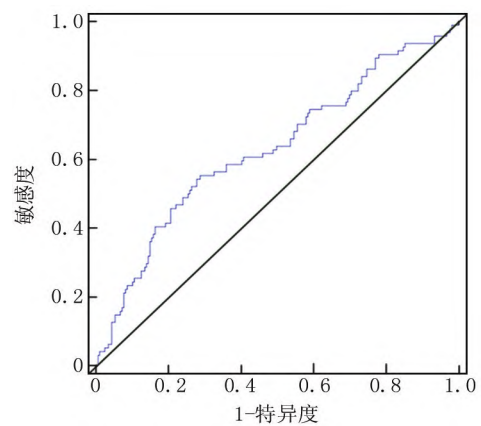


图 1 基于 Meta 分析风险预测模型验证的 ROC 曲线
Fig. 1 Receiver operating characteristic verified by risk prediction model based on Meta analysis

表 1 纳入研究的基本特征及质量评分

Tab. 1 Basic characteristics and quality scores of included studies

纳入研究	年份	总样本量	CAD 例数	年龄(岁)	危险因素	NOS 文献质量评分
Lui ^[8]	2018	127	53	40 ~ 56	Lp-PLA2、MPV、PDW	8
Zhang ^[9]	2020	540	226	NR	首次分娩年龄、产次	8
Pang ^[10]	2021	188	88	45 ~ 55	CysC、RDW、SCr	8
Xu ^[11]	2022	160	120	NA	Lp-PLA2、MPV、hs-CRP	8
Jia ^[12]	2020	388	201	40 ~ 55	合并高血压、合并糖尿病、TG、Crouse 积分	7
Qian ^[13]	2022	690	87	NR	BMI、合并高血压、合并糖尿病、吸烟史、CAD 家族史、合并脑卒中、MPV、PDW、LDL、FSH、LH、E2	8
Xi ^[14]	2022	1 000	177	> 40	baPWV、Hey	6
Yu ^[15]	2021	175	95	45 ~ 55	BMI、腹型肥胖、高血压、早发 CAD 家族史、糖尿病、吸烟、FSH、E2、LH、PDW、MPV、TC 及 LDL	7
Xi ^[16]	2022	1 000	344	45 ~ 65	合并糖尿病、合并高血压、合并高脂血症、吸烟史、FSH、E2、骨密度	8
Zhang ^[17]	2020	540	226	40 ~ 60	首次分娩年龄	6
Ge ^[18]	2017	388	201	40 ~ 55	合并糖尿病、合并血脂异常、吸烟史	7
Liu ^[19]	2021	170	170	NR	IL-6 增高、E2 降低、TNF-α 升高	7
Bai ^[20]	2021	226	69	40 ~ 60	BMI、吸烟史、合并高血压、CAD 家族史、胰岛素抵抗指数、E2	7
Xia ^[21]	2021	2190	110	NR	腹型肥胖、合并糖尿病史、早发型 CAD 家族史、MPV、TC、PDW、LDL	6
Lei ^[22]	2021	92	44	40 ~ 60	SHBG、E2/TT	7
Xu ^[23]	2020	120	54	43 ~ 55	吸烟史、合并糖尿病、合并高血压、BMI 升高、LDL 升高、TG 升高、Hey 升高、CRP 升高	7
Sun ^[24]	2020	69	69	40 ~ 60	non-HDL	7
Li ^[25]	2020	112	56	NA	合并高脂血症史、HbA _{1c} 水平过高、HDL 水平过低	7
Chen ^[26]	2020	103	48	NR	合并糖尿病、CAD 家族史、TC、LDL、MPV、PDW	6
Chen ^[27]	2020	164	54	40 ~ 57	TGPHam	7
Wang ^[28]	2019	240	135	39 ~ 57	合并糖尿病、TC	8
Wen ^[29]	2019	129	68	40 ~ 60	超重、腹型肥胖、吸烟史、合并糖尿病、绝经	7
Wang ^[30]	2019	120	67	45 ~ 55	合并高脂血症、HDL、HbA _{1c}	6
Liu ^[31]	2019	286	112	NA	合并糖尿病、早发 CAD 家族史、腹型肥胖、TC、MPV、PDW	8
Guo ^[32]	2017	100	35	39 ~ 60	TC、LDL、BMI、吸烟、饮酒、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数	7
Zhang ^[33]	2017	200	100	NA	吸烟、糖尿病、高血压、高 TC、E2 分泌减少	8
Lan ^[34]	2017	70	12	45 ~ 55	BMI、血压、血糖、TC、颈动脉粥样硬化	6
Zhao ^[35]	2016	140	65	43 ~ 55	TC、LDL、BMI、吸烟、饮酒、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数	6
Ji ^[36]	2016	640	330	38 ~ 50	高血压、糖尿病、FPG、肥胖、超重、TC、TG、LDL、混合高脂血症、LDL	7
He ^[37]	2014	500	162	46 ~ 53	BMI、HDL、LDL、UA、高血压、糖尿病	6
Yang ^[38]	2014	617	359	45 ~ 55	UA	6
Chen ^[39]	2012	360	152	42 ~ 56	吸烟、肥胖、有 CAD 家族史、高血压、TC、低 E2	6
Chu ^[40]	2011	276	135	NA	吸烟、BMI、TC、胰岛素抵抗、E2、LDL	6
Guo ^[41]	2020	4 644	3 039	NA	AIP	7

2.4 风险预测模型列线图构建及验证情况

2.4.1 列线图构建情况:根据 Meta 分析中筛选出的 10 个预测因子及纳入的 303 例临床患者,构建绝经期女性 CAD 发病风险预测模型列线图,见图 2。

2.4.2 列线图的验证情况:预测模型的 ROC 曲线分析结果显示,AUC 为 0.732,提示模型预测水准较高,见图 3;校准曲线分析结果显示,绝经期女性 CAD 发病风险预测模型的预测结果与实际观察结果基本吻合,提示模型具有较好的校准度,见图 4;决策曲线分

析结果显示,大部分净获益曲线在 y = 0 上方,表明预测模型具有良好的临床净获益,见图 5。

3 讨论

绝经期女性 CAD 的发病受生理、心理、社会环境等多因素的影响,目前越来越多的研究证实了绝经女性 CAD 发病的危险因素,但以往关于相关因素的研究不能多角度、全方面的对绝经期女性 CAD 发病进行早期诊断与筛查,造成绝经期女性 CAD 患者常常被漏诊、误诊,进一步加重疾病的进展及死亡风险,为更好

表 2 绝经期女性 CAD 发病危险因素 Meta 分析结果及偏倚分析

Tab. 2 Meta analysis results and bias analysis of risk factors for CAD in postmenopausal women

危险因素	纳入文献(篇)	异质性分析		合并结果			Eggers 发表偏倚检验	
		I^2 值(%)	效应模型	OR 值	95% CI	P 值	t 值	P 值
合并糖尿病	15 ^[8, 12, 13, 15, 18, 21, 23, 26, 28, 29, 31, 33, 36, 37, 38]	54	固定	1.84	1.62 ~ 2.09	<0.01	5.26	<0.05
合并高血压	11 ^[12, 13, 15, 16, 20, 23, 33, 34, 36, 37, 39]	92	随机	1.91	1.17 ~ 3.13	<0.01	1.31	0.22
吸烟	12 ^[13, 15, 16, 18, 20, 23, 29, 32, 33, 35, 39, 10]	87	随机	2.42	1.66 ~ 3.55	<0.01	-0.23	<0.05
BMI	11 ^[13, 15, 20, 23, 29, 32, 34, 35, 37, 39, 10]	88	随机	2.01	1.35 ~ 2.99	<0.01	-0.49	0.08
CAD 家族史	8 ^[8, 13, 15, 20, 21, 26, 36, 39]	64	随机	2.39	1.67 ~ 3.43	<0.01	0.56	0.02
血脂异常	5 ^[16, 18, 25, 30, 36]	0	固定	3.52	2.56 ~ 4.83	<0.01	2.33	0.21
TC	13 ^[16, 22, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41]	89	随机	1.75	1.51 ~ 2.02	<0.01	4.33	<0.05
LDL	13 ^[9, 14, 16, 22, 24, 25, 27, 32, 33, 36, 37, 38, 41]	90	随机	1.31	1.19 ~ 1.46	<0.01	-1.68	<0.05
MPV	7 ^[9, 12, 14, 16, 22, 27, 32]	63	随机	2.57	1.90 ~ 3.49	<0.01	0.23	0.19
PDW	6 ^[9, 14, 16, 22, 27, 32]	84	随机	3.10	1.90 ~ 3.49	<0.01	3.12	0.04

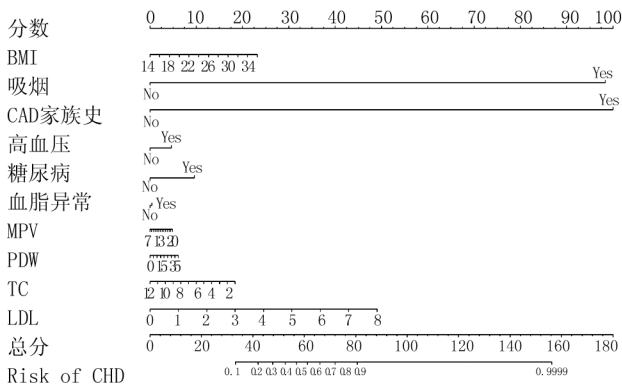


图 2 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型列线图

Fig. 2 Line chart of the risk prediction model for CAD in postmenopausal women

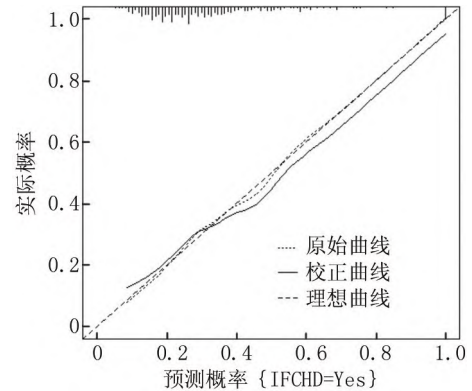


图 4 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型的校准度曲线图

Fig. 4 Calibration curve of the risk prediction model for CAD in postmenopausal women

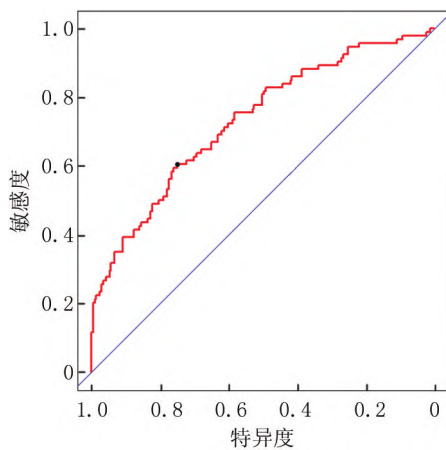


图 3 绝经期女性 CAD 发病风险预测模型验证的 ROC 曲线

Fig. 3 Receiver operating characteristic verified by CAD incidence risk prediction model for menopausal women

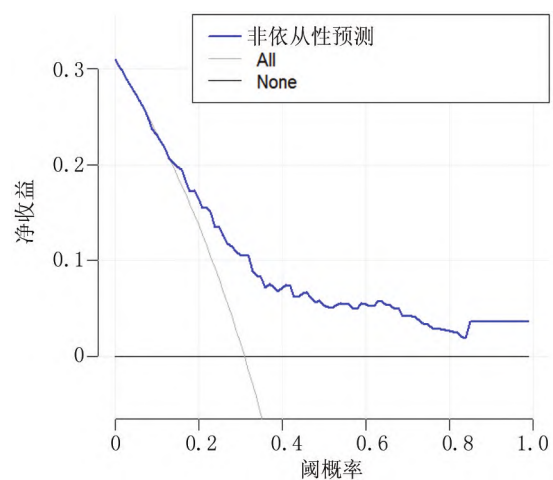


图 5 决策曲线分析图

Fig. 5 Decision Curve Analysis Chart

地指导绝经期女性 CAD 的防治,目前亟需对绝经期女性这一特殊群体的疾病发病风险进一步展开多中心大样本的深入研究,全面探索与分析疾病发生的相关因

素。因此,本研究通过使用 Meta 分析方法对国内外现有的关于绝经期女性 CAD 发病危险因素的相关文献进行整理分析,同时结合 Logistic 回归方法构建风险预测模型,并根据真实世界中患者的临床资料对模型预测的准确度展开外部验证,以期临床提供更加便捷

的早期判断疾病风险的方式。

本研究 Meta 分析结果显示,合并糖尿病、合并高血压、吸烟、BMI、CAD 家族史、合并血脂异常、TC、LDL、MPV、PDW 等 10 项因素是绝经期女性 CAD 发病的独立危险因素,与既往相关研究结果一致。目前的研究证实,糖尿病可使内皮源性血管舒张因子产生减少和活性降低,加剧血管内皮损伤,促进血管收缩,管腔变窄,进一步导致血管的微循环发生组织缺氧、缺血并导致血液淤积,从而导致 CAD 的发生^[42]。同时,绝经期女性随着雌激素的逐年下降,合并糖尿病的患者体内糖代谢产物增多,更加减弱女性雌激素的保护作用,使其发生 CAD 的几率大幅增加。高血压是绝经期女性发生 CAD 的重要危险因素,由于血压升高产生的血流动力学变化可激活血液中的血小板,从而促发粥样硬化病变,进而导致心肌缺血缺氧坏死,最终引起 CAD。本研究提示,吸烟患者的 CAD 发病风险是不吸烟患者的 2.42 倍,吸烟促使一氧化氮的可利用性降低从而引发血管内皮舒张功能障碍,并且提高炎性因子在血液中的含量,促使氧化应激以及血小板凝固,从而导致动脉粥样硬化发生^[43]。相关研究表明,绝经期女性血脂水平越高^[44-45],CAD 的发生风险越大,与本研究结论一致。研究表明 LDL 是导致 CAD 的危险因素,其机制为 LDL 通过血管内皮进入血管壁,随后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,大量融合的泡沫细胞即为构成动脉粥样硬化斑块的脂质核心,从而导致 CAD 的发生^[46-47]。相关研究表明当 BMI > 26 kg/m² 时,CAD 的发病风险明显上升^[15],与本研究结论一致,认为与 BMI 较低的绝经期女性相比,BMI 较高的绝经期女性 CAD 的发病风险较高。MPV 是血小板活化标志物,可作为心血管疾病发生的预测指标,当绝经期女性 CAD 患者发生血小板异常聚集,会显著升高 MPV,其释放的多种生物活性物质、趋化因子会与蛋白结合,促进炎性反应,从而导致动脉硬化^[48]。PDW 能反映外周血小板的质量、体积,若其内含颗粒物质增加,可促进血栓形成,从而增加 CAD 的发病风险。

目前已有研究构建了小样本量、单中心的绝经期女性 CAD 发病风险预测模型^[14,18],本研究通过使用 Meta 分析方法对国内外现有的关于绝经期女性 CAD 发病危险因素进行分析,基于得出的合并糖尿病、合并高血压、吸烟史、BMI、CAD 家族史、合并血脂异常、TC、LDL、MPV、PDW 等 10 个危险因素构建疾病风险预测模型,并通过医院绝经期女性的病史资料绘制列线图模型,经验证该模型准确度较高 (AUC = 0.732),校准度检验及决策曲线分析后均提

示模型具有较高的临床应用价值。本研究也存在一定的不足,在模型的构建方面,由于 Meta 分析存在异质性较大、存在发表偏倚等不足,可能导致绝经期女性 CAD 发病风险预测模型也存在一定的偏倚,并且模型的验证集也仅局限于单中心样本,验证结果也存在一定局限性,在未来的研究中需增加样本量,增加临床试验中心,进一步深化构建绝经期女性 CAD 发病的预测模型。

综上所述,本研究基于 34 项临床研究构建的绝经期女性 CAD 发病风险预测模型由 10 个变量组成,包括合并糖尿病、合并高血压、吸烟史、BMI、CAD 家族史、合并血脂异常、TC、LDL、MPV、PDW。可以为临床医护人员早期筛查绝经期女性 CAD 发生风险提供循证依据及提供进一步检查与治疗计划。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐巧茜:提出研究方向,设计研究方案,分析数据,撰写论文;刘乘光:设计研究方案,资料收集整理,分析数据;陈楚寒:资料收集整理,分析数据;郑景辉:设计研究方案,分析数据,论文审核

参考文献

- [1] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
- [2] van Dijk GM, Kavousi M, Troup J, et al. Health issues for menopausal women; The top 11 conditions have common solutions[J]. *Maturitas*, 2015, 80(1): 24-30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.013.
- [3] Wu YF, Liu XQ, Li X, et al. Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in chinese adults[J]. *Circulation*, 2006, 114(21): 2217-2275. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607499.
- [4] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12): 902-908. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.006.
- [5] Liu J, Hong Y, D'Agostino RBSr, et al. Predictive value for the chinese population of the framingham chd risk assessment tool compared with the chinese multi-provincial cohort study[J]. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2004, 291(21): 2591-2599. DOI: 10.1001/jama.291.21.2591.
- [6] Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. *Ottawa Hospital Research Institute*, 2011, 2(1): 1-12.
- [7] 黄悦勤. 临床流行病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [8] 刘东升, 韩海莉, 何芬. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平、平均血小板体积、血小板分布宽度与围绝经期女性冠心病的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(12): 26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.12.006.
- [9] 张静, 王志宏, 王杰, 等. 孕产史与围绝经期女性冠心病的关

- 系[J]. 医学信息, 2020, 33(5): 111-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-1959. 2020. 05. 035.
- [10] 庞有成. 血清胱抑素 C 和红细胞分布宽度与围绝经期 2 型糖尿病女性患者合并冠心病的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [11] 许文强, 韩海莉, 郭力那, 等. 血清 Lp-PLA2、MPV 及 hs-CRP 水平与围绝经期女性冠心病血管内皮功能的关系[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(3): 32-36. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2022. 03. 009.
- [12] 贾梦鸽, 郭森, 赵洛沙. 血浆致动脉硬化指数联合颈动脉超声对围绝经期女性冠心病的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 170-174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2020. 02. 008.
- [13] 钱菊英, 邵翠颖, 于志芳. 围绝经期妇女并发冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险因素和风险模型构建[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 2100-2103. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2022. 11. 048.
- [14] 席爱萍, 李欣, 刘可心, 等. 围绝经期女性 baPWV、ABI 及血清 Hey、Lp(a) 与心血管事件的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(6): 799-803. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2022. 06. 003.
- [15] 俞晶芳, 谢琼娜. 围绝经期妇女并发冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险因素和防控措施分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(22): 5321-5324. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 22. 061.
- [16] 席爱萍, 桂艳红, 李欣, 等. 围绝经期女性发生动脉粥样硬化性心血管疾病的危险因素及其预测模型构建[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(8): 49-53. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2022. 00. 202.
- [17] 张静. 不良孕产史与围绝经期女性心血管疾病的关系研究[D]. 承德: 承德医学院, 2020.
- [18] 葛毅萍, 谭凯, 姜先雁, 等. 传统危险因素与围绝经期女性冠心病患者预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(S1): 27-28.
- [19] 刘颖, 董京京, 江涛, 等. 围绝经期女性冠心病雌二醇、炎症水平及其与冠脉钙化程度的相关性[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2021, 18(2): 249-252. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-016X. 2021. 02. 072.
- [20] 白茹, 戴思燕, 汤彩虹. 围绝经期女性冠心病发病率调查和影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(17): 4098-4102. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 17. 063.
- [21] 夏珊珊, 蔡媛媛, 夏春桔. 围绝经期女性健康状况与保健需求调查及冠心病影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 5077-5080. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 21. 059.
- [22] 雷梅先, 蔡霜婷. 围绝经期女性性激素与血管内皮功能及冠心病的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9): 594-597. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 09. 006.
- [23] 徐春红, 沈丽萍. 围绝经期妇女冠心病发病情况及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(11): 2044-2046. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 11. 028.
- [24] 孙飞, 仲鹏, 张文迪, 等. 围绝经期女性冠脉病变程度与非高密度脂蛋白水平相关性[J]. 济宁医学院学报, 2020, 43(1): 36-39, 43. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2020. 01. 009.
- [25] 李彦芳, 王莉莉. 围绝经期女性 CAD 发病的危险因素研究[J]. 母婴世界, 2020(34): 272.
- [26] 陈仕毅, 刘少奎, 刘羽. 围绝经期女性冠心病发病危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(5): 606-608. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 20.
- [27] 陈丽妹. 围绝经期女性甲状腺功能与冠心病严重程度的相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [28] 王佩文, 靳之, 崔新月, 等. 围绝经期冠心病患者血清总胆汁酸、胆固醇水平的变化及相关性[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(10): 22-25. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-4756. 2019. 10. 007.
- [29] 文新强, 董南, 王光明, 等. 围绝经期及绝经后女性冠心病临床特点及影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(7): 885-888. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5293. 2019. 07. 026.
- [30] 王楠, 宋毓青, 吴其明. 围绝经期女性发生冠心病的危险因素[J]. 山东医药, 2019, 59(36): 66-68. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 36. 017.
- [31] 刘东升, 韩海莉, 刘娜, 等. 围绝经期女性冠心病的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(1): 35-39. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-5971. 2019. 01. 008.
- [32] 郭小燕, 徐会圃. 围绝经期女性冠心病的影响因素及临床治疗分析[J]. 家庭医药· 就医选药, 2017(12): 66-67. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4954. 2017. 12. 084.
- [33] 张永庆, 涂云勇, 陈炎. 围绝经期女性冠心病相关因素及心脏功能[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(2): 3-5. DOI: 10. 16833/j. cnki. jbm. 2017. 02. 002.
- [34] 蓝亚平, 余朝萍, 黄瑛. 围绝经期女性胸痛与冠心病关系探讨[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26): 2-3. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-6681. 2017. 26. 002.
- [35] 赵洪涛, 夏彦东. 围绝经期女性冠心病影响因素分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(5): 587-589. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2016. 05. 22.
- [36] 季晓东, 刘姣, 邱毅, 等. 围绝经期女性心血管疾病危险因素分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(6): 819-821.
- [37] 何燕. 更年期女性冠心病患者心血管危险因素与干预现状的调查研究[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(6): 289-292. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6213. 2014. 06. 006.
- [38] 杨鲲, 刘文娟, 康铁朵, 等. 围绝经期女性血尿酸水平与冠心病及冠脉病变的关系[J]. 河北医药, 2014, 36(16): 2469-2472. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2014. 16. 027.
- [39] 陈韵宇, 洪泽文, 赖国勇, 等. 广西钦州地区围绝经期妇女中冠心病发生的影响因素[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(5): 724-726. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-930X. 2012. 05. 021.
- [40] 储毓舜, 田军, 孙婧, 等. 围绝经期女性发生冠心病的危险因素及相关分析[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(2): 105-108. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2011. 02. 008.
- [41] Guo QY, Zhou S, Feng XX, et al. The sensibility of the new blood lipid indicator-atherogenic index of plasma (AIP) in menopausal women with coronary artery disease[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 27. DOI: 10. 1186/s12944-020-01208-8.

(下转 861 页)

2019. 1580105.
- [9] Guo JC, Wei QS, Dong L, et al. Prognostic value of an autophagy-related five-gene signature for lower-grade glioma patients [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 644443. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 644443.
- [10] Yang J, Rao S, Cao R, et al. miR-30a-5p suppresses lung squamous cell carcinoma via ATG5-mediated autophagy [J]. *Aging*, 2021, 13 (13): 17462-17472. DOI:10. 18632/aging. 203235.
- [11] Yuan Y, Li X, Xu Y, et al. Mitochondrial E3 ubiquitin ligase 1 promotes autophagy flux to suppress the development of clear cell renal cell carcinomas [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110 (11): 3533-3542. DOI: 10. 1111/cas. 14192.
- [12] Gui CP, Liao B, Luo CG, et al. circCHST15 is a novel prognostic biomarker that promotes clear cell renal cell carcinoma cell proliferation and metastasis through the miR-125a-5p/EIF4EBP1 axis [J]. *Molecular Cancer*, 2021, 20 (1): 169. DOI: 10. 1186/s12943-021-01449-w.
- [13] Wang J, Chen M, Dang C, et al. The early diagnostic and prognostic value of BIRC5 in clear-cell renal cell carcinoma based on the cancer genome atlas data [J]. *Urologia Internationalis*, 2022, 106 (4): 344-351. DOI:10. 1159/000517310.
- [14] Wang X, Wu F, Deng Y, et al. Increased expression of PSME2 is associated with clear cell renal cell carcinoma invasion by regulating BNIP3-mediated autophagy [J]. *International Journal of Oncology*, 2021, 59 (6): 106. DOI:10. 3892/ijo. 2021. 5286.
- [15] Wu H, Liu M, He Y, et al. Expression of BAG1 is associated with prognosis in kidney renal clear cell carcinoma based on bioinformatics [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 160. DOI: 10. 1186/s12885-021-07874-w.
- [16] 陈敏, 张勇. 基于 TCGA 数据库分析 BIRC5 在肾透明细胞癌中的表达及预后 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25 (4): 344-349. DOI:10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2020. 04. 015.
- [17] Xing Q, Ji C. Identification of small molecule drugs and development of a novel autophagy-related prognostic signature for kidney renal clear cell carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (19): 7034-7051. DOI:10. 1002/cam4. 3367.
- [18] 陈俊逸, 陈晶, 张蒙, 等. 基于 TCGA 数据库构建肾透明细胞癌自噬相关基因风险预测模型 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56 (5): 757-761. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2021. 05. 016.
- [19] 段万里, 任伟, 邓骞, 等. 基于 TCGA 数据库的肾癌自噬相关基因预后模型的建立与应用 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25 (10): 870-875, 889. DOI:10. 3969/j. issn. 1009-8291. 2020. 10. 003.
- [20] Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment [J]. *Current Biology: CB*, 2020, 30 (16): R921-R925. DOI: 10. 1016/j. cub. 2020. 06. 081.
- [21] Han C, Yang Y, Sheng Y, et al. The mechanism of lncRNA-CRNDE in regulating tumour-associated macrophage M2 polarization and promoting tumour angiogenesis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25 (9): 4235-4247. DOI:10. 1111/jcmm. 16477.
- [22] Salmaninejad A, Valilou SF, Soltani A, et al. Tumor-associated macrophages: Role in cancer development and therapeutic implications [J]. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 2019, 42 (5): 591-608. DOI: 10. 1007/s13402-019-00453-z.
- [23] Zhu Y, Yang J, Xu D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade [J]. *Gut*, 2019, 68 (9): 1653-1666. DOI: 10. 1136/gutjnl-2019-318419.
- [24] Alsamman K, El-masry OS. Staurosporine alleviates cisplatin chemoresistance in human cancer cell models by suppressing the induction of SQSTM1/p62 [J]. *Oncology Reports*, 2018, 40 (4): 2157-2162. DOI:10. 3892/or. 2018. 6615.
- [25] Jia J, Yang X, Zhao Q, et al. BNIP3 contributes to cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10 (8): 1463-1473. DOI:10. 1002/2211-5463. 12881.

(收稿日期: 2022-10-27)

(上接 851 页)

- [42] 李强, 张志凌, 郭宏怡. 超声造影评价糖尿病合并高血压患者颈动脉斑块内新生血管形成的临床观察 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47 (5): 556-558. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-8552. 2019. 05. 017.
- [43] Kumagai S, Amano T, Takashima H, et al. Impact of cigarette smoking on coronary plaque composition [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (1): 60-65. DOI: 10. 1097/MCA. 000000000000168.
- [44] Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (25): 2366-2373. DOI:10. 1016/j. jacc. 2009. 10. 009.
- [45] 宫玉霞, 张德龙, 王世锋, 等. 银杏叶片联合阿托伐他汀对冠心病伴代谢综合征患者血清 BPA、ADMA、visfatin 水平及 TLR4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (1): 7-12. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 01. 002.
- [46] 米日喀米力·玉苏甫, 亚森江·买买提, 穆克达·阿布力提甫. 老年冠心病并 OSAHS 患者 AHI 变化及对 MACE 发生风险的预警价值 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (6): 593-598. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 008.
- [47] 刘翰. 冠脉造影证实的冠心病稳定型心绞痛患者相关危险因素与其中医证型关系研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [48] 鲁津津, 夏勇. 血小板指标与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15 (7): 1009-1011. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 039.

(收稿日期: 2023-02-24)