

NDR 和 DIAL 模型在宁波市社区 2 型糖尿病患者人群中预测心血管病发生风险的应用

李倩倩¹ 梁靖媛¹ 王佳敏¹ 沈鹏² 孙焯祥² 陈奇² 邬金国³ 路平³ 张敬谊³
林鸿波² 唐迅⁴ 高培^{1,5}

¹北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,北京 100191;²宁波市鄞州区疾病预防控制中心,宁波 315100;³上海万达信息股份有限公司,上海 201112;⁴北京大学临床研究所真实世界证据评价中心,北京 100191;⁵北京大学分子心血管学教育部重点实验室,北京 100191

通信作者:高培,Email:peigao@bjmu.edu.cn;唐迅,Email:tangxun@bjmu.edu.cn

【摘要】目的 在我国社区 2 型糖尿病患者人群中独立验证并比较基于瑞典糖尿病登记数据(NDR)建立的心血管病短期风险预测模型和糖尿病终生风险预测(DIAL)模型评估 5 年和 10 年心血管病发生风险的准确性。**方法** 研究对象为 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在中国鄞州电子健康档案研究中的基线无心血管病史且年龄在 30~75 岁的 2 型糖尿病队列人群。采用校准后的 NDR 模型评估研究对象 5 年心血管病风险,采用 DIAL 模型评估 5 年和 10 年心血管病发生风险,采用调整竞争风险 Kaplan-Meier 法计算研究对象 5 年和 10 年心血管病实际发生风险。采用区分度 *C* 统计量、校准度 χ^2 值和校准图评价预测模型的准确性。**结果** 经过中位 7.0 年的随访,83 503 名研究对象共发生 7 326 例心血管病事件和 2 937 例非心血管病死亡事件。在 5 年心血管病风险预测中,NDR 模型对男性和女性发病风险分别高估 39.4% 和 8.6%,DIAL 模型分别高估 14.6% 和 50.1%。在男性 5 年风险预测中 DIAL 模型区分度优于 NDR 模型,其 *C* 统计量(95%CI)分别为 0.681(0.672~0.690)和 0.667(0.657~0.677);女性中两模型 *C* 统计量(95%CI)分别为 0.698(0.689~0.706)和 0.699(0.690~0.708)。在 10 年风险预测中,DIAL 模型准确度有所提高,在男性中低估 1.6%,在女性中高估 12.8%。**结论** 在我国社区 2 型糖尿病患者人群中,校准后的 NDR 短期风险模型高估了 5 年心血管病风险,校准后的 DIAL 终生风险模型高估程度更严重;但随着预测年限延长到 10 年,DIAL 模型预测准确性有所改善,体现了终生风险评估的价值,并提示需要建立适合我国 2 型糖尿病患者人群的心血管病终生风险预测模型。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 心血管病风险评估; 终生风险模型; 队列研究

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2003503);国家自然科学基金(81961128006,81973132)

Applications of the NDR and DIAL models for risk prediction on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Ningbo

Li Qianqian¹, Liang Jingyuan¹, Wang Jiamin¹, Shen Peng², Sun Yexiang², Chen Qi², Wu Jinguo³, Lu Ping³, Zhang Jingyi³, Lin Hongbo², Tang Xun⁴, Gao Pei^{1,5}

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; ²Yinzhou District Center for Disease Control and Prevention of Ningbo, Yinzhou 315100, China; ³Wonders Information Company Limited, Shanghai 201112, China; ⁴Center of Real-world Evidence Evaluation, Clinical Research Institute, Peking University, Beijing 100191, China; ⁵Key

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20211116-00891

收稿日期 2021-11-16 本文编辑 万玉立

引用格式:李倩倩,梁靖媛,王佳敏,等. NDR 和 DIAL 模型在宁波市社区 2 型糖尿病患者人群中预测心血管病发生风险的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(6): 945-952. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211116-00891.

Li QQ, Liang JY, Wang JM, et al. Applications of the NDR and DIAL models for risk prediction on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Ningbo[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(6): 945-952. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211116-00891.



Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Gao Pei, Email: peigao@bjmu.edu.cn; Tang Xun, Email: tangxun@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To validate the performance of cardiovascular risk prediction models based on the Sweden National Diabetes Register (NDR) and Diabetes Lifetime-perspective prediction (DIAL) model for assessing risks of 5-year and 10-year cardiovascular disease (CVD) among Chinese patients with type 2 diabetes. **Methods** Based on the Chinese Electronic Health Records Research in Yinzhou study, 83 503 patients with type 2 diabetes aged 30-75 years without a history of CVD at baseline were included from January 1, 2010 to December 31, 2020. Recalibrated NDR model was used to estimate 5-year risk, while the recalibrated DIAL model was used to predict 5-year and 10-year risks. The competing events adjusted Kaplan-Meier analysis was used to obtain the observed cardiovascular events. Discrimination *C* statistics evaluated model accuracy, calibration χ^2 value, and calibration plots. **Results** Through a median follow-up of 7.0 years, 7 326 cardiovascular events, and 2 937 non-vascular deaths were identified among a total of 83 503 subjects. The recalibrated NDR model overestimated 5-year risk by 39.4% in men and 8.6% in women, whereas the overestimation for the recalibrated DIAL model was 14.6% in men and 50.1% in women. The DIAL model had a better discriminative ability (*C*-statistic=0.681, 95%*CI*: 0.672-0.690) than NDR model (*C*-statistic=0.667, 95%*CI*: 0.657-0.677) in 5-year risk prediction for men, and the models had a similar ability for women (*C*-statistic=0.699, 95%*CI*: 0.690-0.708 for NDR and *C*-statistic=0.698, 95%*CI*: 0.689-0.706 for DIAL). The prediction accuracy of the DIAL model was improved in the 10-year risk, with the underestimation being 1.6% for men and the overestimation being 12.8% for women. **Conclusions** Both recalibrated NDR and DIAL models overestimated 5-year cardiovascular risk in Chinese patients with type 2 diabetes, while the higher overestimation was shown using the DIAL model. However, the improvement was found in predicting 10-year CVD risk using the DIAL model, which suggested the value of lifetime risk prediction and indicated the need for research on the lifetime risk prediction model for cardiovascular risk assessment in Chinese patients with type 2 diabetes.

【Key words】 Diabetes, type 2; Cardiovascular risk assessment; Lifetime risk prediction model; Cohort study

Fund programs: National Key Research and Development Plan of China (2020YFC2003503); National Natural Sciences Foundation of China (81961128006, 81973132)

2019 年全球疾病负担研究提示心血管病仍然是我国及全球范围内主要的致死和致残原因之一^[1],并且研究发现 2 型糖尿病等代谢性疾病是心血管病负担的主要驱动因素^[2]。目前大部分临床指南直接将具有 2 型糖尿病病史的患者作为心血管病的高风险人群进行管理,但这种简单划分心血管病风险等级的做法不利于对糖尿病人群进行精准管理。例如,本课题组前期研究发现,在我国人群中校准后的基于糖尿病人群的心血管病风险预测模型预测 5 年发病风险的区分度优于基于一般人群的心血管病风险预测模型^[3]。2021 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)的心血管病预防指南推荐临床实践中采用基于 2 型糖尿病人群的心血管病预测模型进行风险评估^[4]。另一方面,由于年龄作为预测因素在 5 年或 10 年短期风险预测模型中的影响较大,不利于准确评估年轻个体未来的心血管病发病风险,而终生风险预测模型同时考虑竞争风险的影响,将年龄作为时间函

数,通过累加各年龄层的风险,得到个体在剩余寿命年内的总体风险,从而可以反映年轻个体未来的高风险状态^[5]。最新的 ESC 指南特别推荐采用糖尿病终生风险预测(diabetes lifetime-perspective prediction, DIAL)模型进一步评估 2 型糖尿病患者发生心血管病的终生风险^[6]。DIAL 模型使用了瑞典糖尿病登记数据(National Diabetes Register, NDR)构建,该数据库还构建了另一个心血管病 5 年风险预测模型(即 NDR 模型)^[7]。考虑到建模人群的一致性和模型参数的可获得性,本研究将分别采用 NDR 模型和 DIAL 模型在我国 2 型糖尿病人群中开展 5 年和 10 年心血管病风险预测,独立验证并比较两种模型的准确性。

资料与方法

1. 研究对象:来自于中国鄞州电子健康档案研究项目(Chinese Electronic Health Records Research

in Yinzhou, CHERRY) 中的 2 型糖尿病人群队列^[8]。CHERRY 基于宁波市鄞州区区域卫生信息平台,该平台包括调查对象的基本人口信息数据库、电子病历数据库、健康体检信息数据库、疾病管理数据库、死亡数据库等并整合了当地公共卫生监测、人群筛查等数据,各数据库间通过去标识后的研究对象唯一识别码进行链接^[9]。本研究纳入标准:①2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在区域卫生信息系统中有医疗记录;②基线时年龄在 30~75 岁;③ 2 型糖尿病患者。排除标准:①研究对象身份记录不完整;②基线时有心血管病病史者;③有癌症、肾移植、肾透析病史或肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR) 低于 $30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$;④妊娠期糖尿病或确诊年龄 < 25 岁的 2 型糖尿病早发患者(排除 1 型糖尿病的影响)。随访观察至 2020 年 12 月 31 日,共 83 503 名 2 型糖尿病患者纳入最终分析,研究对象选择流程见图 1。本研究通过北京大学生物医学伦理委员会审查(批准文号:IRB00001052-20086)。

2. 危险因素的定义:NDR 模型和 DIAL 模型共同纳入性别、吸烟状况、SBP、BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)、白蛋白尿、糖尿病病程、心血管病病史 8 个变量。NDR 模型纳入糖尿病确诊年龄、房颤病史、TC 与 HDL-C 比值(TC/HDL-C),而 DIAL 模型则增加了 eGFR、非 HDL-C、胰岛素治疗等变量。上述信息主要来自基本信息数据库、疾病管理数据库、健康体检数据库和电子病历数据库。

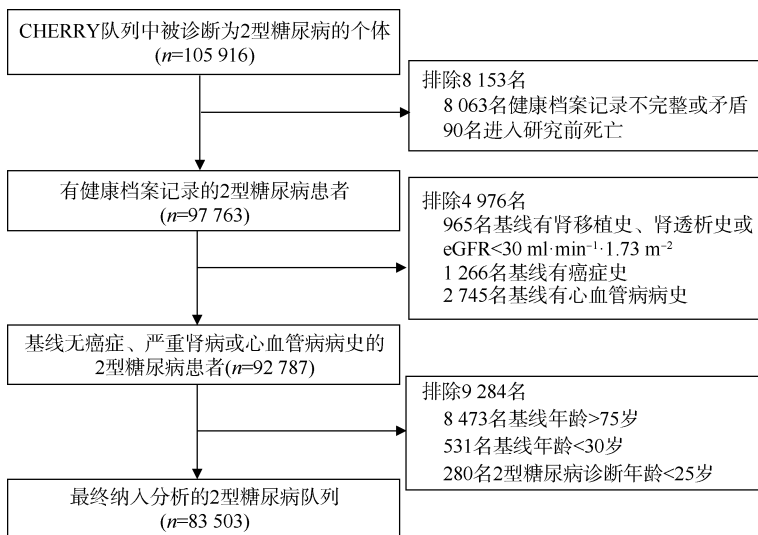
3. 随访及结局事件定义:根据 NDR 模型和

DIAL 模型中结局事件的定义,本研究中的心血管病事件的定义主要包括脑卒中、冠心病、心力衰竭、短暂性脑缺血发作导致的发病或死亡。脑卒中定义为急性进行性血管源性的中枢神经系统局灶性或大范围的功能障碍[包括出血性、缺血性脑卒中,标准国际疾病分类第十版(ICD-10)编码为 I60~I67, I69];冠心病定义为由冠状动脉器质性(动脉粥样硬化或动力性血管痉挛)狭窄或阻塞引起的心肌缺血缺氧(心绞痛)或心肌坏死(心肌梗死)(ICD-10: I20~I25);心力衰竭以及短暂性脑缺血发作 ICD-10 编码分别为 I50 和 G45。DIAL 模型涉及竞争事件的定义,即非心血管病死亡事件定义为除以上心血管病导致的其他死亡。CHERRY 研究中结局事件的信息每年更新一次。本研究随访截止时间为研究对象首次出现结局事件、死亡、失访或研究终止时间(2020 年 12 月 31 日)中最早的时间记录。

4. 质量控制:本研究中的区域卫生信息系统的数据由万达信息股份有限公司进行链接及初步核查;生化检测指标由当地体检或医疗机构检测后直接导入系统中,并由研究者对来不同数据库的数据按照统一标准进行清理及合并;系统中的心血管病及恶性肿瘤的结局事件诊断由专业医生在浙江省疾病监测及死因登记平台核查确认,均采用 ICD-10 编码记录疾病类型和死因,时间记录明确。

5. 统计学分析:连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量采用频数(百分比,%)表示,非正态分布变量采用对数转换后进行检验。连续性变量和分类变量

分别采用 t 检验和 χ^2 检验比较不同性别中各变量水平的差异。采用校准后的 NDR 模型计算研究对象 5 年心血管病发生风险,校准过程与既往研究一致^[10]。NDR 的 Cox 回归模型表达式为 $S_0(t)^{\exp(f(x, M))}$, 其中 $f(x, M) = b_1(x_1 - M_1) + \dots + b_p(x_p - M_p)$, $S_0(t)$ 为建模队列人群危险因素处于平均水平时的第 t 年基线生存率, b_1, \dots, b_p 为危险因素的回归系数, x_1, \dots, x_p 为个体危险因素水平, M_1, \dots, M_p 为建模队列人群平均危险因素水平。模型再校准时需要将 NDR 的 5 年基线生存率 [$S_0(5) = 0.902370$] 和预测变量的平均水平替换为本队列研究人群的 5 年基线生存率 [$S_0(5) = 0.961786$] 和预测变量平均水平,计算校准后的 5 年心血管



注:CHERRY:中国鄞州电子健康档案研究项目;eGFR:肾小球滤过率估计值

图 1 验证 NDR 模型和 DIAL 模型的 2 型糖尿病患者筛选流程

病发病风险。采用 DIAL 心血管病和竞争事件模型的公式和参数计算研究对象每寿命年间隔的心血管病风险、非心血管病死亡风险和累积生存概率。调整竞争事件的每寿命年心血管病风险为每寿命年累积生存概率和每寿命年心血管病风险的乘积。使用本队列人群基线危险因素平均水平及各年龄层心血管事件和非心血管死亡的风险值对 DIAL 模型进行校准,计算研究对象分别累积 5 年和 10 年的心血管病风险。

采用调整竞争风险的 Kaplan-Meier 方法计算研究对象 5 年和 10 年心血管病事件的实际发生率。模型准确性的验证包括区分度和校准度的评估^[11]。区分度表示正确区分具有不同发病风险个体的能力,通过 *C* 统计量 (*C*-statistics) 反映,一般认为 *C* 统计量 > 0.7 时区分度较好;校准度是在群体水平上反映模型的预测风险与实际发病风险的一致程度,根据预测概率将研究对象分组,计算每组的平均预测概率与实际发生率并绘制校准图进行比较,通过 Hosmer-Lemeshow 法计算 χ^2 值, $\chi^2 < 20$ 时校准度较好。计算模型预测概率与实际发生率的比值 (expected-observed ratio, *EOR*), *EOR* 越接近 1 表示模型预测越准确, *EOR* < 1 表示低估风险, *EOR* > 1 表示高估风险^[12]。研究中采用多重填补的方法对变量缺失数据基于随机缺失的假定进行填补,最终估计的统计量将采用 Rubin's rule 合成^[13]。本研究遵循个体多变量预后预测模型报告规范 (transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis)^[14]。采用 Stata 16.0 软件进行统计学分析,均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本特征:共纳入研究对象 83 503 人,基线年龄为 (57.5±9.8) 岁,49.0% 为女性。研究人群基线特征(表 1)显示,男性的腰围、目前吸烟率、FPG、HbA1c、TC/HDL-C、eGFR、胰岛素治疗率均高于女性,而 TC、非 HDL-C、微量白蛋白尿比例、降压药和降脂药治疗率均低于女性(均 $P < 0.001$)。在中位随访时间 7.0 年内,共发生了 7 326 例(8.8%)新发心血管病事件,其中男性 3 676 例(8.6%),女性 3 650 例(8.9%);共发生 2 937 例(3.5%)非心血管病死亡事件,其中男性 1 666 例(3.9%),女性 1 271 例(3.1%)。调整竞争风险的 Kaplan-Meier 法计算的

10 年心血管病事件发生数男性高于女性 ($P < 0.001$)。见表 2。原始的 NDR 和 DIAL 模型均未分性别建模,在总人群中 NDR 模型评估 5 年风险时出现高估、DIAL 模型在评估 5 年和 10 年风险时出现先低估后高估的情况,由于研究对象心血管事件和危险因素存在性别差异,提示需要分性别进行评估。见图 2。

2. 男性中 NDR 模型和 DIAL 模型的验证:在男性中调整竞争风险的 Kaplan-Meier 法计算的 5 年心血管病事件发生数为 2 035.3 例,校准后的 NDR 模型和 DIAL 模型预测事件数分别为 2 836.4 例和 2 333.4 例(表 2);进一步计算 *EOR* 发现各模型在男性 5 年风险的预测中均出现高估,NDR 模型和 DIAL 模型分别高估了 39.4% 和 14.6%。校准图(图 2)提示两个模型在不同风险组中准确度差异较大,校准后的 NDR 模型在各风险组中均高估风险,在最高风险组高估了 25.5%,而 DIAL 模型显示在低风险组低估,高风险组高估的情况,尤其是在最高风险组中高估更严重,高估了 79.9%。在男性的 5 年风险预测中,DIAL 模型的区分度 *C* 统计量 (0.681, 95%CI:0.672~0.690) 高于 NDR 模型 (0.667, 95%CI:0.657~0.677)。

在男性中调整竞争风险的 Kaplan-Meier 法计算的 10 年心血管病事件发生数为 5 733.1 例,使用 DIAL 模型计算的预测事件数为 5 640.6 例(表 2),区分度 *C* 统计量为 0.682 (95%CI:0.672~0.691)。总体上,DIAL 模型相较于 5 年风险高估 14.6% 的情况,在 10 年风险预测中低估了 1.6%。该模型 10 年预测风险校准图与 5 年预测风险相似(图 2),呈现低风险组低估、高风险组高估的情况;但 10 年预测风险在最高风险组中高估情况有所缓和,相较于 5 年预测风险高估的 79.9%,10 年预测风险高估了 67.0%,提示随着预测年限的延长,终生风险预测模型的准确度有所改善。

3. 女性中 NDR 模型和 DIAL 模型的验证:女性中调整竞争风险的 Kaplan-Meier 法计算的 5 年心血管病事件发生数为 1 791.1 例,NDR 模型相较于 DIAL 模型预测准确性更高,两模型预测事件数分别为 1 945.4 例和 2 688.7 例(表 2)。NDR 模型和 DIAL 模型计算 5 年事件风险均出现高估,分别高估了 8.6% 和 50.1%,提示 DIAL 模型高估更严重。区分度 *C* 统计量在 DIAL 模型 (0.698, 95%CI:0.689~0.706) 和 NDR 模型 (0.699, 95%CI:0.690~0.708) 相似,但校准图(图 2)显示,DIAL 模型在最高风险组

表 1 研究对象的基线特征与结局事件

指标	总人群(n=83 503)	男性(n=42 588)	女性(n=40 915)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	57.5±9.8	56.5±10.1	58.4±9.4
城镇人口	34 989(41.9)	18 909(44.4)	16 080(39.3)
文化程度			
初中及以下	71 512(85.6)	34 092(80.0)	37 420(91.4)
高中	8 168(9.8)	5 566(13.1)	2 602(6.4)
大学及以上	3 823(4.6)	2 930(6.9)	893(2.2)
吸烟状况			
目前吸	16 904(20.2)	14 282(33.5)	2 622(6.4)
已戒	4 159(5.0)	3 968(9.3)	191(0.5)
从不吸	62 440(74.8)	24 338(57.2)	38 102(93.1)
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.2±3.1	24.2±2.9	24.1±3.2
腰围(cm, $\bar{x}\pm s$)	83.6±8.5	85.4±8.5	81.7±8.2
糖尿病病程[年, $M(Q_R)$]	0.0(1.4)	0.0(1.0)	0.0(1.8)
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	7.5±2.4	7.6±2.6	7.3±2.1
HbA1c(mmol/mol, $\bar{x}\pm s$)	59.6±31.7	61.0±34.7	58.0±30.2
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	131.3±10.7	131.3±10.9	131.4±10.8
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	80.1±6.4	80.4±6.7	79.8±6.3
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.8±1.4	4.7±1.3	5.0±1.5
非 HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.6±1.3	3.5±1.2	3.7±1.3
TC/HDL-C($\bar{x}\pm s$)	4.1±1.5	4.1±1.4	4.0±1.5
eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	95.1±20.9	96.5±23.6	93.8±18.2
白蛋白尿			
无	53 627(64.2)	27 928(65.6)	25 699(62.8)
微量	27 631(33.1)	13 492(31.7)	14 139(34.6)
大量	2 245(2.7)	1 168(2.7)	1 077(2.6)
房颤病史	619(0.7)	335(0.8)	284(0.7)
胰岛素治疗	12 862(15.4)	6 864(16.1)	5 998(14.7)
降压药治疗	56 614(67.8)	26 654(62.6)	29 960(73.2)
降脂药治疗	29 462(35.3)	14 287(33.6)	15 175(37.1)
随访时间[年, $M(Q_R)$]	7.0(6.4)	6.6(6.3)	7.3(6.5)
新发心血管病事件	7 326(8.8)	3 676(8.6)	3 650(8.9)
非心血管病死亡事件	2 937(3.5)	1 666(3.9)	1 271(3.1)

注:除特殊说明外,括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)或率(%);HbA1c:糖化血红蛋白;TC/HDL-C:总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值;eGFR:肾小球滤过率估计值;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 研究人群中 NDR 模型和 DIAL 模型外部验证结果

类别	NDR 模型(5 年风险预测)		DIAL 模型(5 年风险预测)		DIAL 模型(10 年风险预测)	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
观察事件数(例)	3 676	3 650	3 676	3 650	3 676	3 650
预测事件数(例)	2 836.4	1 945.4	2 333.4	2 688.7	5 640.6	6 107.9
心血管病实际发生数(例) ^a	2 035.3	1 791.1	2 035.3	1 791.1	5 733.1	5 416.3
预测观察比(EOR)	1.394	1.086	1.146	1.501	0.984	1.128
区分度 C 统计量(95%CI)	0.667 (0.657~0.677)	0.699 (0.690~0.708)	0.681 (0.672~0.690)	0.698 (0.689~0.706)	0.682 (0.672~0.691)	0.699 (0.690~0.708)
校准度 $\chi^2(P)$ 值	26.91(0.001)	7.15(0.622)	78.72(<0.001)	42.22(<0.001)	306.20(<0.001)	54.76(<0.001)

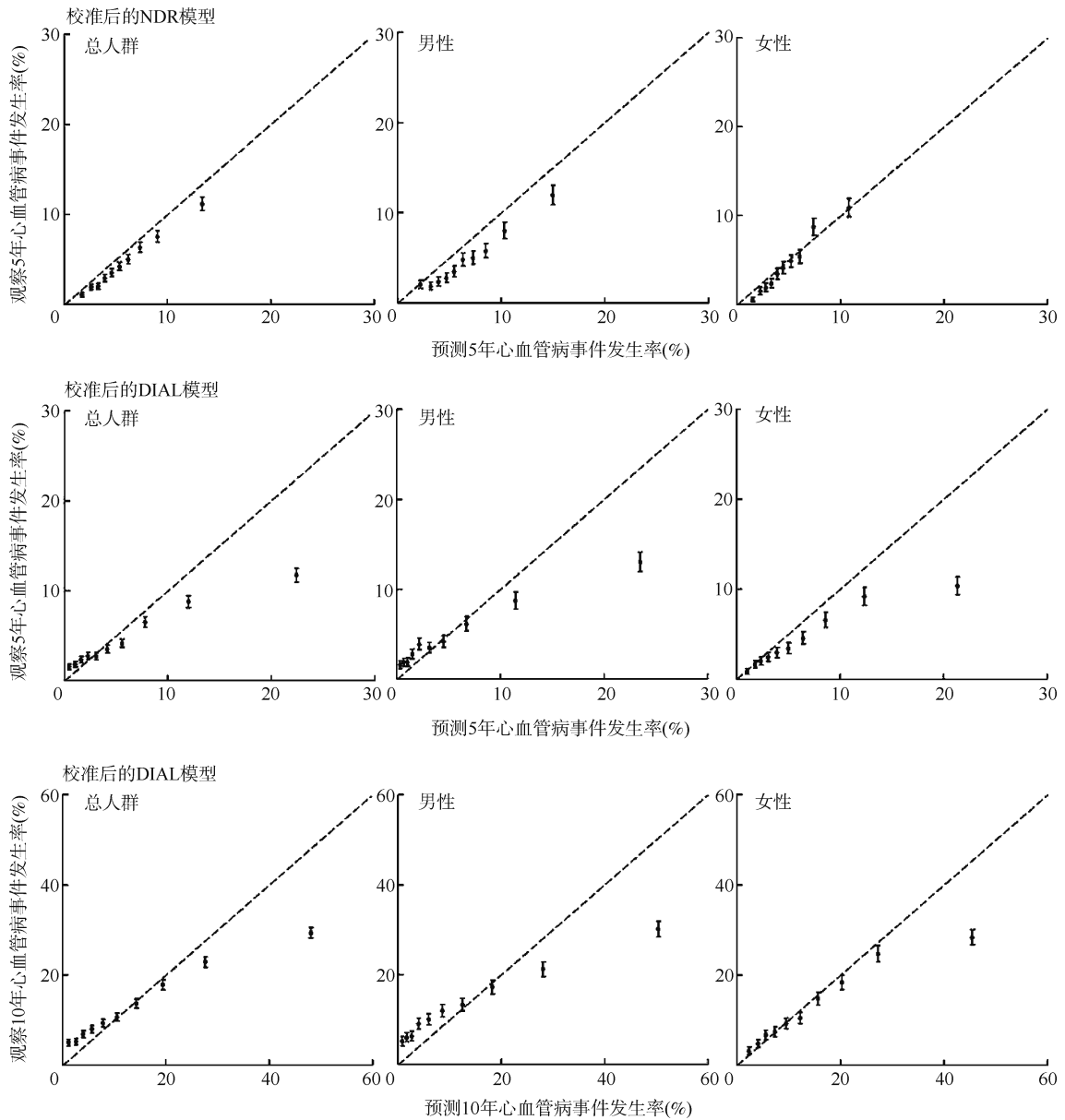
注:^a调整竞争风险 Kaplan-Meier 法计算的心血管病事件发生数;NDR:糖尿病登记数据;DIAL:糖尿病终生风险预测;EOR:模型预测发病风险与实际发病风险的比值

中出现严重高估,高估了 106.2%。

在女性 10 年心血管病风险预测中,调整竞争风险 Kaplan-Meier 法计算的心血管病事件发生数为 5 416.3 例, DIAL 模型计算的预测事件数为 6 107.9 例(表 2), 区分度 C 统计量为 0.699(95%CI: 0.690~0.708)。与男性相似, DIAL 模型高估了 5 年风险,但在 10 年心血管病风险预测中的高估情况有所改善,高估了 12.8%。校准图也显示 DIAL 模型相较于累积 5 年心血管病风险, 10 年心血管病风险的预测准确度有所提升(图 2),在最高风险组相较于 5 年风险预测的高估 106.2%, 10 年风险高估了 60.4%,提示随着预测时限的延长, DIAL 模型预测准确性有所改善,但仍高估了风险。

讨 论

风险评估及分层干预是心血管病预防和管理的重要基础。2021 年中国心肌梗死注册研究发现,在 < 55 岁的急性心肌梗死患者中, 47.0% 的患者 10 年心血管病风险评估为低危^[15],提示仅评估心血管病短期风险存在局限。预测个体心血管病终生风险将有助于在生命早期管理危险因素^[16],虽然基于一般人群的心血管病风险预测模型已经广泛建立,针对 2 型糖尿病人群的心血管病



注:NDR:糖尿病登记数据;DIAL:糖尿病终生风险预测

图2 研究人群中NDR模型和DIAL模型外部验证校准图

风险预测模型也越来越多^[17],但仍然缺乏经过外部验证并适用于中国2型糖尿病人群模型^[18],特别是终生风险预测模型。NDR模型是基于24 288名2型糖尿病患者建立的心血管病5年风险模型,在瑞典2型糖尿病人群的外部验证显示准确性较好(仅低估了3%)^[7]。2019年该研究团队使用相同数据源,建立了考虑竞争风险DIAL模型,用来评价2型糖尿病患者发生心血管病的终生风险,该模型主要在欧洲和北美地区人群中进行了外部验证,评估5年心血管病风险的区分度C统计量在0.64~0.65之间^[6]。

本研究在我国2型糖尿病大样本人群中同时

验证并比较了采用NDR短期风险预测模型计算的5年心血管病风险,以及采用DIAL终生风险预测模型分别计算的5年和10年心血管病累积风险的准确性。研究发现校准后的NDR模型在我国2型糖尿病人群中略微高估风险,分性别分析发现,高估主要发生在男性中,在女性中预测与实际风险基本一致。在男性和女性中预测准确性存在差异的可能原因:①男性和女性心血管病结局发生率(1 342.7/10万人年与1 309.6/10万人年)、基线生存率(0.954 613与0.964 633)不同。②心血管病危险因素特征和水平存在性别差异。例如由于不同性别中吸烟的比例、腰围、BMI、血压等危险因素水平存

在差异,2019年《中国心血管病风险评估和管理指南》推荐的China-PAR模型在男性和女性中分别建立预测模型发现,在不同性别中危险因素的风险比不同,如吸烟在男性和女性中系数分别为3.96和0.49^[19]。此外,针对心血管病结局,女性存在特有危险因素,如绝经状态、妊娠高血压等疾病对心血管病的影响^[20],因此后续研究需要重点考虑在不同性别中分别建立并验证相关预测模型。校准后的DIAL模型预测5年和10年风险在最高风险组均出现高估,但随着预测年限的延长,DIAL模型在最高风险组高估程度有所改善,提示终生风险预测模型更适用于评估个体的长期风险。

NDR模型和DIAL模型在本研究人群中预测结果的差异,可能与短期和终生风险模型在应用场景、纳入的预测因素、建模方法等方面的差异有关。首先,NDR和DIAL模型的应用场景不同。NDR模型是5年心血管病风险预测模型,为了筛选出短期高风险的研究对象,其中年龄在模型中影响较大;而DIAL终生风险预测模型则是评估研究对象累积到85岁时的风险,为了筛选出终生高风险的研究对象,便于尽早和及时地进行干预和治疗,特别是针对短期低风险的年轻2型糖尿病人群。其次,在建模方法上,心血管病短期风险预测模型的构建以个体随访时间为时间函数,年龄作为预测变量纳入模型。年龄在心血管病风险预测中是主要的影响因素,年轻患者往往短期风险较低,风险沟通和实施干预时容易被遗漏,而危险因素暴露的累积时长会独立增加心血管病的发病风险,如果不及时干预,在生命后期的强化干预也不能逆转早期暴露导致的高风险^[21]。终生风险模型采用研究人群的年龄为时间函数,符合心血管病进展的特点,能够反映年轻个体相对高风险的情况。此外,终生风险模型还考虑了其他原因死亡导致的竞争风险,能够在一定程度上解决短期风险模型在老年人群中高估风险的情况^[22]。因此,本研究提示无论从应用场景、方法学还是校准后的DIAL模型的应用效果来看,后续研究有必要考虑中国2型糖尿病人群的危险因素特征、心血管病和竞争事件的发生率进一步建立适合我国2型糖尿病人群的心血管病终生风险预测模型。

本研究的局限性包括由于随访时间的限制,仅验证了2型糖尿病人群中的5年和10年心血管病发病风险,但心血管病和非心血管死亡结局事件的发生率与时间并不是简单的线性关系^[23],对于终生

风险预测模型,更长时间如20年、30年的心血管病发病风险的预测结果仍需要进一步随访并在后续的研究中验证。另外,本研究的人群来自我国沿海发达地区,结论的外推性受限,后续研究需要在其他人群中进一步验证。

综上所述,本研究发现我国社区2型糖尿病人群中,校准后的NDR模型高估了5年心血管病风险,校准后的DIAL终生风险模型高估程度更严重,特别是在高风险组;但随着预测年限延长到10年,DIAL模型预测准确性有所改善,体现了终生风险评估的价值。后续研究需要考虑我国2型糖尿病人群的生存和危险因素特点建立适合我国2型糖尿病人群的心血管病终生风险预测模型。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李倩倩:研究设计、分析/解释数据、文章撰写;梁靖媛、王佳敏:研究设计、分析/解释数据;沈鹏、孙焯祥、陈奇、郭金国、路平:采集数据、行政或技术支持;张敬谊、林鸿波:支持性贡献;唐迅、高培:研究设计、修改文章、解释数据、获取研究经费;所有作者均对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [2] Wang WX, Hu ML, Liu H, et al. Global Burden of Disease Study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(10): 1943-1956.e2. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.08.005.
- [3] 梁靖媛,李倩倩,刘晓非,等.心血管病风险预测模型在2型糖尿病人群中的验证[J].第三军医大学学报,2021,43(12): 1097-1102. DOI:10.16016/j.1000-5404.202101028. Liang JY, Li QQ, Liu XF, et al. Cardiovascular disease risk prediction models for type 2 diabetes: verification in Chinese patients[J]. *J Third Milit Med Univ*, 2021, 43(12): 1097-1102. DOI:10.16016/j.1000-5404.202101028.
- [4] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3227-3337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
- [5] Wilkins JT, Ning HY, Berry J, et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2012, 308(17): 1795-1801. DOI:10.1001/jama.2012.14312.
- [6] Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(34): 2899-2906. DOI:10.1093/eurheartj/ehy839.
- [7] Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR) [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(2): 276-284. DOI:10.1016/j.diabres.2011.05.037.
- [8] Lin HB, Tang X, Shen P, et al. Using big data to improve cardiovascular care and outcomes in China: a protocol for

the Chinese Electronic health Records Research in Yinzhou (CHERRY) Study[J]. BMJ Open, 2018, 8(2): e019698. DOI:10.1136/bmjopen-2017-019698.

[9] 孙烨祥, 吕筠, 沈鹏, 等. 健康医疗大数据驱动下的疾病防控新模式[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(8):1325-1329. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20210510-00383.

Sun YX, Lyu J, Shen P, et al. A new model for disease control and prevention driven by big data in healthcare [J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(8): 1325-1329. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210510-00383.

[10] D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the framingham coronary heart disease prediction scores:results of a multiple ethnic groups investigation[J]. JAMA, 2001, 286(2): 180-187. DOI: 10.1001/jama. 286. 2.180.

[11] Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models:users' guides to the medical literature[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1377-1384. DOI:10.1001/jama.2017.12126.

[12] Cook NR, Ridker PM. Calibration of the pooled cohort equations for atherosclerotic cardiovascular disease: an update[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(11): 786-794. DOI: 10.7326/M16-1739.

[13] Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data [M]. 3rd ed. Hoboken, New Jersey:Wiley, 2020.

[14] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. BMJ, 2015, 350: g7594. DOI: 10.1136/bmj. g7594.

[15] 张旻, 赵延延, 田少芳, 等. 中国急性心肌梗死患者发病前动脉粥样硬化性心血管疾病危险分层分析[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(9):852-857. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614. 2021.09.004.

Zhang M, Zhao YY, Tian SF, et al. Atherosclerotic cardiovascular risk stratification of acute myocardial infarction patients in China[J]. Chin Circ J, 2021, 36(9): 852-857. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.09.004.

[16] Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366(4): 321-329. DOI:10.1056/NEJMoa1012848.

[17] Galbete A, Tamayo I, Librero J, et al. Cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review of prediction models[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 184: 109089. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109089.

[18] Dong W, Wan EYF, Bedford LE, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular diseases in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review[J]. Public Health, 2020, 186: 144-156. DOI: 10.1016/j.puhe. 2020.06.020.

[19] Yang XL, Li JX, Hu DS, et al. Predicting the 10-Year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population:The China-PAR project (Prediction for ASCVD Risk in China) [J]. Circulation, 2016, 134(19): 1430-1440. DOI:10.1161/circulationaha.116.022367.

[20] Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review[J]. BMJ, 2020, 371:m3502. DOI:10.1136/bmj.m3502.

[21] Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(13): 1507-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.059.

[22] Karmali KN, Lloyd-Jones DM. Adding a life-course perspective to cardiovascular-risk communication[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(2):111-115. DOI:10.1038/nrcardio. 2012.185.

[23] Lu JY, Wang CF, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(2):549-555. DOI:10.2337/dc20-1862.

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
P_n	第n百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的 阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
A值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		