

急性心肌梗死患者院内死亡风险预测模型的研究进展

伍朝玉^{1,2} 郑雯¹ 桑文涛^{1,2} 魏述星^{1,2} 徐峰¹

¹ 山东大学齐鲁医院急诊科, 济南 250012; ² 山东大学齐鲁医学院临床医学院, 济南 250012

通信作者: 徐峰, Email: xufengsdu@126.com

【摘要】 急性心肌梗死(AMI)的院内病死率高,严重威胁患者生命健康。目前许多国家和地区已经建立了多种用于预测 AMI 患者院内死亡风险的客观评估模型,在对不同危险分层的患者拟定治疗方案时提供了重要的决策辅助支持。随着人工智能的兴起,许多新的建模方法也在传统建模的基础上显示出一定的优势。本文将对常用的以及新近构建的 AMI 院内死亡风险预测模型进行系统介绍,以期医护人员在临床中应用模型辅助决策提供帮助,并为将来建立更为安全有效的风险预测模型提供参考。

【关键词】 急性心肌梗死; 院内死亡; 风险模型; 机器学习

基金项目: 国家自然科学基金(81873950, 82072144, 81772036); 国家自然科学基金重点项目(82030059); 国家科技基础资源调查专项(2018FY100600, 2018FY100602); 国家重点研发计划(2020YFC1512700); 泰山学者攀登计划专家建设工程专项(tspd20181220); 山东大学青年交叉科学创新群体(2020QNQT004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220328-00117

Research progress of in-hospital mortality risk model in patients with acute myocardial infarction

Wu Chaoyu^{1,2}, Zheng Wen¹, Sang Wentao^{1,2}, Wei Shuxing^{1,2}, Xu Feng¹

¹Department of Emergency, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; ²Clinical School of Medicine, Shandong University Qilu Medical College, Jinan 250012, Shandong, China

Corresponding author: Xu Feng, Email: xufengsdu@126.com

【Abstract】 The incidence of in-hospital death in acute myocardial infarction (AMI) is high, which seriously threatens the life and health of patients. At present, many countries and regions have established a variety of objective assessment models for predicting the in-hospital mortality of patients with AMI, providing important decision-making support for patients with different risk levels when formulating treatment plans. With the rise of artificial intelligence, many new modeling methods also show certain advantages over the traditional models. This article systematically introduces the commonly used and newly constructed risk prediction models for in-hospital mortality of AMI, in order to provide help for medical staff to assist decision-making in clinical practice, and provide reference for the establishment of a safe and more effective risk prediction model in the future.

【Key words】 Acute myocardial infarction; In-hospital mortality; Risk model; Machine learning

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873950, 82072144, 81772036); State Key Program of the National Natural Science Foundation of China (82030059); National S&T Fundamental Resources Investigation Project of China (2018FY100600, 2018FY100602); National Key R&D Program of China (2020YFC1512700); Taishan Pandeng Scholar Program of Shandong Province (tspd20181220); Interdisciplinary Young Researcher Groups Program of Shandong University (2020QNQT004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220328-00117

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是一种需紧急救治的、严重威胁患者生命健康的疾病,可分为 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)。据国外研究显示,美国新发心肌梗死年发病率为 60.5 万人/年,2018 年有近 11 万人死于心肌梗死^[1]。国内研究显示,我国心血管病患率处于持续上升阶段,且心肌梗死患者总体病死率呈上升趋势^[2]。因此,许多国家和地区的研究人员建立了各种风险预测模型用于评估、预测 AMI 患者的病情危重程度和不良预后,如基于 Logistic 回归等传统统计方法构建的全球急性冠状动脉(冠脉)事件注册评分模型(global registry of acute coronary events, GRACE)、急性冠脉治疗与干预结局网络注册-指南获取评分模型(acute coronary treatment and intervention outcomes

network registry®-get with the guidelines, AR-G)、加拿大急性冠脉综合征评分模型(Canada acute coronary syndrome, C-ACS)和中国急性心肌梗死注册评分模型(China acute myocardial infarction registry, CAMI)等(表 1)。随着人工智能的兴起,在医疗大数据背景下,也有研究者基于机器学习等方法建立了具有更佳预测性能的模式。本文将对 AMI 院内死亡风险模型的研究现状进行综述,以期将来构建更为准确有效的预测模型提供参考。

1 传统预测模型

在过去的数十年中,针对 AMI 患者,研究者利用 Logistic 回归等传统方法研发了许多风险预测模型,其中 GRACE 评分模型应用最为广泛。随着时间推移,也有研究者使用近年 AMI 患者的临床数据构建了新的、更能有效预测当代患者院内死亡的风险模型。下文将对基于传统方法建立的预测

模型进行系统性介绍。

1.1 GRACE 评分模型：Granger 等^[3]对全球急性冠脉事件登记研究中的 11 389 例急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的基线资料及实验室指标进行统计分析,利用 Logistic 回归方法构建了由年龄等 8 个变量(表 1)组成的 GRACE 评分模型,该模型具有良好的预测能力, C 统计量为 0.85;在总样本量为 16 114 例患者的两个外部验证集中,模型的 C 统计量分别为 0.79 和 0.84。GRACE 评分范围为 0~372 分,分值越高院内死亡风险越高,当评分>250 分时,院内死亡风险可达 50% 以上。有研究者比较了 GRACE 评分与急性内科评分、急性生理学与慢性健康状况评分 II 对 AMI 患者死亡风险的识别能力,结果显示 GRACE 评分具有更好的预测性能^[4]。

尽管 GRACE 评分是基于数 10 年前欧美人群的数据构建的,但研究显示,在当代的亚洲人群中仍是一个有效的

评分模型^[5-6]。有研究针对 GRACE 评分在高龄 ACS 患者中的预测效能进行了检验,结果显示,对于高龄 ACS 患者, GRACE 评分同样有效^[7-8]。对于 NSTEMI 患者, GRACE 评分是其经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后 2 年发生不良事件的独立危险因素^[9]。增加 D-二聚体、血清钙离子、超敏 C-反应蛋白等变量后均可改善 GRACE 评分的预测性能^[10-12],其中血清 D-二聚体水平与冠心病严重程度和冠脉病变支数相关^[13],而且 D-二聚体也可作为区分 AMI 和急性肺栓塞或急性主动脉夹层的有效指标^[14]。

1.2 AR-G 评分模型、AR-G 评分重建模型：Chin 等^[15]从急性冠脉治疗和干预结局网络注册研究中提取 82 004 例 AMI 患者数据,通过 Logistic 回归方法建立了 AR-G 评分模型。该评分模型由基线心率等 8 个变量构成(表 1),模型具有良好的区分度, C 统计量为 0.85。AR-G 评分为 0~92 分,与

表 1 基于传统统计方法构建的急性心肌梗死(AMI)院内死亡风险预测模型

评分模型 及相关文献	年份 (年)	训练集 / 验证集 样本(例)	模型的 验证方法	预测变量	建模方法及 AUC/C 统计量
GRACE 评分 ^[3]	2003	训练集: 11 389 验证集: 16 114	内部验证 外部验证	年龄、Killip 分级、收缩压、ST 段偏移、入院时心搏骤停、 血清肌酐、初始心肌酶检测阳性、心率	Logistic 回归 Logistic 回归 C 统计量: 0.85
AR-G 评分 ^[15]	2011	训练集: 65 668 验证集: 16 336	内部验证 无外部验证	年龄、基线心率、基线血清肌酐、基线收缩压、 基线肌钙蛋白、入院时心力衰竭(心衰)和(或) 心源性休克、ST 段改变、是否存在外周动脉疾病	Logistic 回归 Logistic 回归 C 统计量: 0.85
AR-G 重建模型 ^[17]	2016	训练集: 146 064 验证集: 97 376	内部验证 无外部验证	年龄、肌酐清除率、收缩压、心搏骤停、心源性休克、 心衰、STEMI、心率、肌钙蛋白	Logistic 回归 Logistic 回归 C 统计量: 0.88
CPACS 评分 ^[18]	2017	训练集: 6 790 验证集: 3 801	内部验证 无外部验证	男性模型: 年龄、收缩压、舒张压、心率、 Killip 分级、心肌梗死标志物升高、心律失常、 药物(阿司匹林、替格瑞洛、氯吡格雷) 女性模型: 年龄、舒张压、Killip 分级、 心肌梗死标志物升高	Logistic 回归 Logistic 回归: 男性 C 统计量: 0.87 女性 C 统计量: 0.85 GRACE 评分: 男性 C 统计量: 0.82 女性 C 统计量: 0.78
WAMI 评分 ^[21]	2018	训练集: 4 896 验证集: 2 090	内部验证 外部验证	年龄、收缩压、心率、GFR、血糖、Killip 分级、 心搏骤停、室性心动过速或室颤	Logistic 回归 Logistic 回归 C 统计量: 0.87 GRACE 评分 C 统计量: 0.77
CAMI 评分 ^[23]	2018	训练集: 17 563 验证集: 5 854	内部验证 无外部验证	年龄、体质指数、收缩压、心率、血清肌酐、白细胞计数、 血钾、血钠、高血压、性别、ST 段抬高、累及前壁、 心搏骤停、Killip 分级、高脂血症、吸烟状态	Logistic 回归 Logistic 回归 AUC: 0.84 GRACE 评分 AUC: 0.81
CAMI-NSTEMI 评分 ^[24]	2018	训练集: 4 322 验证集: 1 433	内部验证 无外部验证	年龄、体质指数、收缩压、Killip 分级、心搏骤停、 心电图 ST 段压低、血清肌酐、白细胞计数、吸烟状况、 既往心绞痛和既往 PCI	Logistic 回归 Logistic 回归 AUC: 0.86 GRACE 评分 AUC: 0.73
CCC-ACS 评分 ^[26]	2021	训练集: 43 774 验证集: 18 772	内部验证 无外部验证	年龄、收缩压、心搏骤停、胰岛素治疗的糖尿病、 心衰、严重临床状况(急性心衰或心源性休克)、 心电图 ST 段偏移	Logistic 回归 Logistic 回归 AUC: 0.85 GRACE 评分 AUC: 0.83
C-ACS 评分 ^[27]	2013	训练集: 6 182 验证集: 23 310	内部验证 外部验证	年龄、Killip 分级、收缩压、心率	Logistic 回归 C 统计量: 0.79
ProACS 评分 ^[28]	2017	训练集: 17 380 验证集: 20 080	内部验证 外部验证	年龄、收缩压、Killip 分级、ST 段抬高	Logistic 回归 Logistic 回归 AUC: 0.82
KAsH 评分 ^[29]	2019	训练集: 1 504 验证集: 无	无验证	变量及计算公式: KAsH 评分=(Killip 分级 × 年龄 × 心率)/收缩压	Logistic 回归 Logistic 回归 AUC: 0.86 GRACE 评分 AUC: 0.77 ProACS 评分 AUC: 0.80

注: GRACE 为全球急性冠状动脉事件注册评分模型, AR-G 为急性冠状动脉治疗与干预结局网络注册-指南获取评分模型, CPACS 为中国急性冠脉综合征临床路径评分模型, WAMI 为女性 AMI 患者院内死亡的风险评分模型, CAMI 为中国急性心肌梗死注册评分模型, CAMI-NSTEMI 为中国急性冠脉综合征改善心血管疾病护理评分模型, CCC-ACS 为中国心血管病医疗质量改善-急性冠脉综合征评分模型, C-ACS 为加拿大急性冠脉综合征评分模型, ProACS 为葡萄牙急性冠脉综合征评分模型, KAsH 为 Killip 分级-年龄-心率-收缩压评分模型, STEMI 为 ST 段抬高型心肌梗死, GFR 为肾小球滤过率, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗, AUC 为受试者工作特征曲线下面积;空白代表无此项

评分41~50分(住院病死率:12%)和评分>50分(住院病死率:34%)的患者相比,40分及以下患者住院病死率<4%。研究显示,AR-G评分对ACS患者院内死亡风险的预测能力与GRACE评分相当^[16]。2016年,McNamara等^[17]利用该注册研究中243 440例AMI患者的数据对AR-G住院病死率风险评分进行了重建。新模型由年龄等9个变量构成(表1),C统计量为0.88。与AR-G模型相比,重建的模型增加了心搏骤停这一变量,因此对预测并发心搏骤停的AMI患者预后也较好;其次该模型将血清肌酐更换为肌酐清除率后,虽然在性能上有一定改善,但计算更为繁琐,不利于临床使用。

1.3 中国ACS临床路径评分模型(clinical pathways for acute coronary syndromes program-2, CPACS): Peng等^[18]通过对CPACS研究中10 591例ACS患者的数据分析,采用Logistic回归方法基于性别,分别建立了针对男性和女性的两种院内死亡风险预测模型——CPACS评分模型,其中男性模型由8个变量构成,女性模型由4个变量构成(表1)。该评分用于预测男性患者院内死亡风险的C统计量为0.87,预测女性患者的C统计量为0.85,均优于GRACE评分。尽管该研究的样本来自大型注册研究,但缺乏外部验证数据,因此该模型的外推性仍需在大中心研究队列中进行验证。

1.4 女性AMI患者院内死亡的风险评分模型(women acute myocardial infarction in-hospital mortality score, WAMI): 既往研究表明,AMI患者的住院死亡风险存在性别差异,与男性患者相比,女性患者的院内死亡风险更高^[19-20],因此,有许多研究者针对女性AMI患者构建了WAMI评分模型^[18, 21-22]。Qi等^[21]通过分析以中国患者为主的心脏事件研究中6 986例女性AMI患者的数据,采用多变量逆向逐步Logistic回归方法建立了由8个变量构成的女性AMI患者院内死亡的风险模型——WAMI评分模型(表1)。在外部验证集中,该模型展现了良好的区分度,C统计量为0.87,优于GRACE评分模型(0.77)。该评分模型的分值为0~212分,评分越高院内死亡风险越高。

1.5 CAMI评分和CAMI-NSTEMI评分模型: Song等^[23]从CAMI登记数据库中纳入23 417例AMI患者的数据,运用Logistic回归方法建立了由16个变量构成的CAMI风险评分模型(表1),该评分的预测能力与GRACE评分相当,受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operator characteristic curve, AUC)为0.84。CAMI评分范围为0~284分,对应的院内死亡风险为0.3%~97.7%,分值越高死亡风险越高(低风险:0~93分,中风险:94~117分,高风险:≥118分)。尽管该模型的预测能力与GRACE评分相当,但因其涉及变量更多,计算复杂,影响临床应用。Fu等^[24]利用中国AMI注册研究数据库中5 775例的NSTEMI患者数据,建立CAMI-NSTEMI风险评分模型,该评分由11个变量构成(表1),对NSTEMI患者院内死亡风险的预测能力优于GRACE评分,两种评分的AUC分别为0.86和0.73。与CAMI评分类似,CAMI-NSTEMI评分范围在0~217分,评分与死

亡风险呈正相关。近期研究再次证实,在我国NSTEMI患者中,CAMI-NSTEMI风险评分的性能优于GRACE评分^[25]。上述两项基于CAMI研究构建的模型,尽管在内部验证时均具有较好的预测性能,但模型的泛化能力仍需在外部验证集中进一步验证。

1.6 中国心血管病医疗质量改善-ACS评分模型(improving care for cardiovascular disease in China-ACS, CCC-ACS): Ran等^[26]从CCC-ACS项目中选出62 546例患者,运用Logistic回归方法建立了一个新的院内死亡风险评分——CCC-ACS评分模型。该评分由7个变量构成,并且均可在实验室检查前获得(表1)。该模型的预测能力与GRACE评分相当,最高的AUC分别为0.85和0.83。CCC-ACS评分范围为0~36分(低风险:≤12分,中风险:13~20分,高风险:≥21分),该研究的优势在于纳入变量较少,能够对患者做出快速的风险评估;缺点是缺乏外部验证,仍需在多中心数据集中进一步验证。

1.7 快速风险评估模型: 多数评分模型由于涉及变量较多,计算复杂,且纳入了不能及时获得的指标(如实验室检查结果等),使得对患者的风险评估不能及时进行。因此,研究者尝试建立能在首次医疗接触时即可快速做出风险评估的模型。Huynh等^[27]建立的C-ACS评分模型、Timóteo等^[28]建立的葡萄牙急性冠脉综合征评分模型(Portuguese registry on acute coronary syndromes, ProACS)以及Ponte Monteiro等^[29]建立的Killip分级-年龄-心率-收缩压评分模型(Killip class-age-heart-rate-systolic blood pressure, KAsH),均使用了Logistic回归建模,并且所包含的变量由年龄、收缩压、Killip分级、ST段抬高、心率5个变量中的4个构成(表1)。这3项评分模型均能有效预测ACS患者的院内死亡风险,其中C-ACS评分的C统计量为0.79,ProACS评分和KAsH评分的AUC分别为0.82、0.86。研究证实,ProACS评分与GRACE评分对STEMI患者不良预后的预测能力相当^[30];KAsH评分包含的变量与C-ACS评分完全一致,但计算方式保证了变量的完整性,数据使用更充分。由于该研究为单中心研究,并且缺乏验证数据集,因此模型的泛化能力如何,仍需在多中心、大样本中去进一步验证。有研究显示,C-ACS评分在预测AMI患者PCI术后感染的风险时,也具有不错的表现^[31]。

2 人工智能建立模型

通过对上述传统方法构建预测模型的研究分析,目前传统模型的区分度在0.73~0.88,仍然具有提升空间。在未发现新的强有力的预测变量之前,人工智能技术可能是提高模型预测效能的重要方法。

近年来,在医疗大数据时代的背景下,随着人工智能技术的发展,越来越多的研究者使用机器学习(深度学习),如决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、神经网络等方法构建预测模型,并且多数研究结果显示,与传统方法建立的模型相比,机器学习算法所建模型的预测性能具有较为可观的改善^[32-33]。

2.1 机器学习模型: Mansoor 等^[22]通过对全国住院患者样本数据库中女性 STEMI 患者的数据进行对比分析,运用 RF 和传统的 Logistic 回归两种方法建立了预测模型。其中, Logistic 回归方法构建的模型 1 由 11 个变量构成(表 2),而 RF 构建的两个预测模型,分别为模型 2(包含 32 个变量的 RF 全模型)和模型 3(包含 17 变量的 RF 简化模型),在外部验证数据集中,这 3 个模型均具有良好的表现, C 指数分别为 0.84、0.85 和 0.81。与 Logistic 回归建立的模型相比, RF 模型所含变量更多,因此不利于临床的应用,而且模型的预测性能未见明显改善。

Gao 等^[34]回顾性分析了 1485 例 STEMI 患者的数据,使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归算法建立了由性别等 14 个变量构成的评分模型(表 2)。该模型的区分度非常好, C 统计量达 0.98。尽管该模型在内部验证时表现很好,但研究样本量较少,因此仍需在大型的多中心外部数据集中进行验证;另外该模型主要针对 PCI 后的 STEMI 患者,并且多个变量与 PCI 相关,因此不适合评估 STEMI 术前的患者。

众所周知,基于样本分类(如结局为存活和死亡两类)不平衡的研究数据训练模型时,模型的预测准确度将更倾向于占绝大多数类的个体。因此,研究人员提出了一些解决分类不平衡数据的方法,如随机过采样、降采样等^[35-36],在同一个数据集中,不同的处理方法对训练出来的模型影响具有差异性。

Zhao 等^[37]纳入了天津某三甲医院 5 708 例 STEMI 患者,其中 154 例发生院内死亡。通过对患者的数据分析,构建了两组预测变量,分别为简化变量组(简化组),包含性别、年龄等 13 个变量(表 2)和全变量组[在简化组基础上,增加了溶栓治疗、再灌注治疗和介入治疗后心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流分级]。以 3:1 的比例将患者划分为训练集和验证集,运用降采样方法处理训练集中样本分类不平衡的情况,随后使用 RF、DT、SVM 和 Logistic 回归 4 种方法建立预测模型。基于简化组(包含 13 个变量)所建模型的 AUC 均在 0.70 以上,其中 Logistic 回归模型最高(AUC 为 0.841), G 均值为 0.77,敏感性为 0.68。基于全变量组(包含 16 个变量)建立的模型区分度有显著改善, AUC 均在 0.80 以上,其中 SVM 模型最高(AUC 为 0.919), G 均值为 0.85,敏感性为 0.84。为了与降采样处理后建立的模型进行比较,作者使用未降采样处理的样本建模,结果显示,在简化组中,模型的 AUC 变化不大,但敏感性、G 均值等重要指标显著降低,除 SVM 模型外,其余模型的敏感性均在 0.20 以下, G 均值在 0.40 及以下^[37]。全变量组中衡量模型效能的各评价指标变化情况与简化组类似。在降采样处理的样本中,该研究建立的多个机器学习模型均能有效地预测 STEMI 患者院内死亡风险的发生,尤其是基于全变量构建的模型,但该研究为单中心研究,仍需在大型多中心外部验证集中进行验证。

2.2 深度学习模型: Kwon 等^[38]从韩国心肌梗死登记工作组

表 2 基于机器学习算法构建的急性心肌梗死(AMI)院内死亡风险预测模型

作者文献	年份 (年)	训练集/验证集样本(例)	模型的 验证方法	预测变量	建模方法及 AUC/C 统计量
Mansoor 等 ^[22]	2017	训练集: 9 637 验证集: 27 044	内部验证 外部验证	年龄、慢性病数量、吸烟史、高血压以及血脂异常、冠状动脉(冠脉)疾病的家族史、冠脉疾病史、住院治疗期间未行血管造影术、住院治疗期间未行 PCI、肾功能衰竭、心源性休克	Logistic 回归、RF 模型 1 C 指数: 0.84 模型 2 C 指数: 0.85 模型 3 C 指数: 0.81
Gao 等 ^[34]	2020	训练集: 1 169 验证集: 316	内部验证 无外部验证	性别、Killip 分级、左主干病变、血栓评分、术后 TIMI 血流分级、术中慢流、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB、症状出现至入院时间、症状出现至球囊扩张时间、Syntax 评分、射血分数、肌酸激酶-同工酶峰值、IABP	LASSO 回归; C 统计量: 0.98
Zhao 等 ^[37]	2021	训练集: 4 281 验证集: 1 427	内部验证 无外部验证	简化变量组: 性别、年龄、意识状态、呼吸频率、脉搏、心率、收缩压、舒张压、Killip 分级、肌钙蛋白 I、症状出现到首次医疗接触的时间、院前转运方式、心力衰竭 全变量组: 在简化组基础上,增加了溶栓治疗、再灌注治疗和介入治疗后 TIMI 血流分级	Logistic 回归、SVM、DT、RF 简化变量组: Logistic 回归 AUC: 0.841 SVM AUC: 0.746 DT AUC: 0.746 RF AUC: 0.710 全变量组: Logistic 回归 AUC: 0.908 SVM AUC: 0.919 DT AUC: 0.819 RF AUC: 0.809
Kwon 等 ^[38]	2019	训练集: 12 152 验证集: 10 723	内部验证 无外部验证	年龄、性别、体质量指数、就诊前心搏骤停、收缩压、心率、Killip 分级、肌酸激酶-同工酶、血糖、C-反应蛋白、血清肌酐、低密度脂蛋白、ST 段抬高	FNN、RF、Logistic 回归 FNN AUC: 0.91 RF AUC: 0.89 Logistic 回归 AUC: 0.87 GRACE 评分 AUC: 0.85

注: AUC 为受试者工作特征曲线下面积, PCI 为经皮冠状动脉介入治疗术, TIMI 为心肌梗死溶栓, ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂, ARB 为血管紧张素受体抑制剂, Syntax 评分为冠脉病变程度评分, IABP 为主动脉内球囊反搏术, RF 为随机森林, LASSO 为最小绝对收缩和选择算子, SVM 为支持向量机, DT 为决策树, FNN 为前馈神经网络, GRACE 为全球急性冠脉事件注册评分模型;空白代表无此项

注册研究(Korean working group of myocardial infarction registry, KorMI)数据库中纳入了22875例AMI患者,分别使用深度学习[前馈神经网络(feedforward neural network, FNN)]、机器学习(RF)及Logistic回归3种方法进行建模,并与GRACE评分进行比较。3种方法均使用了年龄等13个变量构建预测模型,并且均具有很好的预测能力,其中FNN模型、Logistic回归、RF和GRACE评分的AUC分别为0.91、0.87、0.89、0.85(表2)。该研究首次运用深度学习的方法建立AMI患者死亡风险预测模型,与传统的Logistic回归方法相比,深度学习方法构建模型的预测能力有较为可观的改善。近期有关机器学习算法构建预测模型的研究也得到类似的结果^[39-40]。尽管由深度学习算法构建的模型在性能上有所改善,但无法通过人工计算,因此在目前的临床应用中具有一定限制性;其次,基于深度学习建立的模型是一个“黑匣子”,可解释性较差,仅能辅助医护人员识别出高风险患者,而不能给出导致风险升高的原因。因此,在未来开发出一个解释性强的深度学习模型具有重要价值。

3 总结与展望

目前,在针对AMI患者建立院内死亡预测模型的研究中,传统的Logistic回归仍是最常用的建模方法。在医疗数据呈指数级增长的时代,随着人工智能技术的发展,相较于传统建模方法,机器学习(深度学习)具有更强大的数据处理能力,因此,基于人工智能技术开发预测模型仍是重要的研究热点与方向。在基于人工智能技术建模的研究中,多数机器学习(深度学习)模型的预测性能是优于传统模型的,但仅局限于内部验证集中,很少有研究对机器学习模型进行外部验证。在过去建立的模型中,少有研究报告模型的敏感性、特异性等指标,多数研究仅基于AUC/C统计量来评价模型的优劣,当研究结局分类极不平衡时,AUC/C统计量可能会对模型的预测能力过于乐观。在Zhao等^[37]的研究中发现,基于分类不平衡的数据训练模型虽然区分度较好,但其敏感性非常低,因此模型的实际应用会受到严重限制。

基于以上分析,将来基于人工智能技术构建预测模型的研究可以从以下方面进一步开展:①多种类型的外部验证,一个准确有效的模型应该在多中心外部验证队列(时间队列、空间队列)中具有良好表现;②当前的预测模型均是基于患者某个时间节点的数据建立的,能否进行动态风险评估尚未可知,未来的研究可通过收集患者多个时间节点的数据来建立一个动态风险预测模型,从而进行连续性的风险评估,及时发现患者病情变化,早期干预,防止病情进一步恶化;③机器学习、深度学习等模型是一个“黑匣子”,仅能给出风险预测结果,可解释性差,参考价值有限。目前,有研究者致力于研发可解释的机器学习模型^[41],在未来,借鉴此类模型,通过人工智能技术构建一个更为先进的、解释性强的预测模型,尽可能使医疗护理人员理解模型是基于何种特征做出的不同风险预测,从而给予更加合理的干预,改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143 (8): e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2020》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19 (7): 582–590. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2021.07.002.
- [3] Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163 (19): 2345–2353. DOI: 10.1001/archinte.163.19.2345.
- [4] 吉春玲,周厚荣,彭春红,等. GRACE、APACHE II及REMS 3种评分对急性心肌梗死患者近期死亡风险预测价值的比较研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (11): 660–663. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.11.006.
- [5] Tokyo CCU Network Scientific Committee. In-hospital mortality analysis of Japanese patients with acute coronary syndrome using the Tokyo CCU Network database: applicability of the GRACE risk score [J]. *J Cardiol*, 2018, 71 (3): 251–258. DOI: 10.1016/j.jjcc.2017.09.006.
- [6] Shuvy M, Beeri G, Klein E, et al. Accuracy of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in contemporary treatment of patients with acute coronary syndrome [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34 (12): 1613–1617. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.09.015.
- [7] Luo JG, Yang M, Han L, et al. Validity of the Global Registry of Acute Coronary Events risk score in prediction of acute myocardial infarction mortality in hospitalised Chinese patients aged 80 and over [J]. *Australas J Ageing*, 2014, 33 (4): E1–E5. DOI: 10.1111/ajag.12044.
- [8] Cerqueira Junior AMDS, Pereira LGDS, Souza TMB, et al. Prognostic accuracy of the GRACE score in octogenarians and nonagenarians with acute coronary syndromes [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2018, 110 (1): 24–29. DOI: 10.5935/abc.20170175.
- [9] 张莹莹,郭绪昆,郑君毅,等. 心肌梗死溶栓危险指数与GRACE评分的相关性及其与NSTEMI患者远期预后的关系[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 38 (5): 541–545. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.007.
- [10] Yu TT, Jiao YD, Song J, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1): 252. DOI: 10.1186/s12872-019-1239-4.
- [11] Yan SD, Liu XJ, Peng Y, et al. Admission serum calcium levels improve the GRACE risk score prediction of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39 (9): 516–523. DOI: 10.1002/clc.22557.
- [12] Lin XL, Sun HX, Li FQ, et al. Admission high-sensitivity C-reactive protein levels improve the Grace risk score prediction on in-hospital outcomes in acute myocardial infarction patients [J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45 (3): 282–290. DOI: 10.1002/clc.23749.
- [13] 苏显郡,孙蕾,王海,等. 超敏C反应蛋白、纤维蛋白原、D-二聚体在冠心病诊断中的临床价值[J]. *实用检验医师杂志*, 2011, 3 (2): 97–100. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.009.
- [14] 郭治国,马青变,郑亚安,等. D-二聚体在致命性胸痛病因诊断中的作用:附438例病例分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (11): 655–659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.11.005.
- [15] Chin CT, Chen AY, Wang TY, et al. Risk adjustment for in-hospital mortality of contemporary patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry—get with the guidelines (GWTG) acute myocardial infarction mortality model and risk score [J]. *Am Heart J*, 2011, 161 (1): 113–122. e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.004.
- [16] Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, et al. Walking beyond the GRACE (global registry of acute coronary events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [acute coronary treatment and intervention outcomes network] registry and GWTG [get with the guidelines] database), NCDR (national cardiovascular data registry), and Euroheart risk scores provide? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5 (11): 1117–1125. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.06.023.
- [17] McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (6): 626–635. DOI: 10.1016/j.jacc.

- 2016.05.049.
- [18] Peng Y, Du X, Rogers KD, et al. Predicting in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in China [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120 (7): 1077–1083. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.044.
 - [19] China PEACE Collaborative Group. Age-specific gender differences in early mortality following ST-segment elevation myocardial infarction in China [J]. *Heart*, 2015, 101 (5): 349–355. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306456.
 - [20] Zwolle Myocardial Infarction study Group. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2 (4): 334–341. DOI: 10.1177/2048872612475270.
 - [21] Qi Y, Wang WY, Zhang K, et al. Development and validation of women acute myocardial infarction in-hospital mortality score (WAMI score) [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 259: 31–39. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.010.
 - [22] Mansoor H, Elgendy IY, Segal R, et al. Risk prediction model for in-hospital mortality in women with ST-elevation myocardial infarction: a machine learning approach [J]. *Heart Lung*, 2017, 46 (6): 405–411. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.09.003.
 - [23] Song CX, Fu R, Dou KF, et al. The CAMI-score: a novel tool derived from CAMI registry to predict in-hospital death among acute myocardial infarction patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 9082. DOI: 10.1038/s41598-018-26861-z.
 - [24] Fu R, Song CX, Yang JG, et al. CAMI-NSTEMI score – China acute myocardial infarction registry-derived novel tool to predict in-hospital death in non-ST segment elevation myocardial infarction patients [J]. *Circ J*, 2018, 82 (7): 1884–1891. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1078.
 - [25] Wang P, Cong HL, Zhang Y, et al. Comparison of the CAMI-NSTEMI and GRACE risk model for predicting in-hospital mortality in Chinese non-ST-segment elevation myocardial infarction patients [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 2469281. DOI: 10.1155/2020/2469281.
 - [26] Ran P, Yang JQ, Li J, et al. A risk score to predict in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome at early medical contact: results from the improving care for cardiovascular disease in China–acute coronary syndrome (CCC-ACS) project [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (2): 167. DOI: 10.21037/atm-21-31.
 - [27] Huynh T, Kouz S, Yan AT, et al. Canada acute coronary syndrome risk score: a new risk score for early prognostication in acute coronary syndromes [J]. *Am Heart J*, 2013, 166 (1): 58–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.03.023.
 - [28] Timóteo AT, Aguiar Rosa S, Afonso Nogueira M, et al. ProACS risk score: an early and simple score for risk stratification of patients with acute coronary syndromes [J]. *Rev Port Cardiol*, 2017, 36 (2): 77–83. DOI: 10.1016/j.repc.2016.05.010.
 - [29] Ponte Monteiro J, Costa Rodrigues R, Neto M, et al. KASh: a new tool to predict in-hospital mortality in patients with myocardial infarction [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2019, 38 (10): 681–688. DOI: 10.1016/j.repc.2019.12.005.
 - [30] Gil J, Abreu L, Antunes H, et al. Application of risks scores in acute coronary syndromes. How does ProACS hold up against other risks scores? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 113 (1): 20–30. DOI: 10.5935/abc.20190109.
 - [31] Liu YH, Dai YN, Chen JY, et al. Predictive value of the Canada Acute Coronary Syndrome risk score for post-acute myocardial infarction infection [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 71: 57–61. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.10.012.
 - [32] Kwon JM, Lee Y, Lee Y, et al. An algorithm based on deep learning for predicting in-hospital cardiac arrest [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (13): e008678. DOI: 10.1161/JAHA.118.008678.
 - [33] Churpek MM, Yuen TC, Winslow C, et al. Multicenter comparison of machine learning methods and conventional regression for predicting clinical deterioration on the wards [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (2): 368–374. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001571.
 - [34] Gao N, Qi XY, Dang Y, et al. Establishment and validation of a risk model for prediction of in-hospital mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after primary PCI [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1): 513. DOI: 10.1186/s12872-020-01804-7.
 - [35] Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, et al. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique [J]. *J Artificial Intelligence Research*, 2002, 16 (1): 321–357.
 - [36] Tahir A, Kittler J, Mikolajczyk K, et al. A multiple expert approach to the class imbalance problem using inverse random under sampling [C]. Springer Berlin Heidelberg, 2009.
 - [37] Zhao J, Zhao PY, Li CJ, et al. Optimized machine learning models to predict in-hospital mortality for patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 951–961. DOI: 10.2147/TCRM.S321799.
 - [38] Kwon JM, Jeon KH, Kim HM, et al. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0224502. DOI: 10.1371/journal.pone.0224502.
 - [39] Khera R, Haimovich J, Hurley NC, et al. Use of machine learning models to predict death after acute myocardial infarction [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6 (6): 633–641. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0122.
 - [40] Aziz F, Malek S, Ibrahim KS, et al. Short- and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians: a machine learning approach [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (8): e0254894. DOI: 10.1371/journal.pone.0254894.
 - [41] Che ZP, Purushotham S, Khemani R, et al. Interpretable deep models for ICU outcome prediction [J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2017, 2016: 371–380.

(收稿日期: 2022-03-28)

• 科研新闻速递 •

单剂量两性霉素 B 脂质体治疗 HIV 相关隐球菌性脑膜炎

—— 一项 3 期临床试验

隐球菌性脑膜炎是撒哈拉以南非洲地区人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者死亡的主要原因。目前尚不清楚单次高剂量两性霉素 B 脂质体的治疗方案对此类患者是否有效。为此, 有学者在 5 个非洲国家进行了一项临床 3 期非劣效性随机对照试验, 受试对象为患有隐球菌性脑膜炎的成人 HIV 阳性患者, 研究人员将患者按 1:1 随机分组, 研究组在第 1 天给予单次高剂量两性霉素 B 脂质体 (10 mg/kg), 同时给予氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 和氟康唑 (每日 1 200 mg) 治疗 14 d; 对照组采用目前世界卫生组织推荐的治疗方法, 即两性霉素 B 脱氧胆酸盐 (1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 和氟胞嘧啶 (100 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 治疗 7 d, 之后再给予氟康唑 (每日 1 200 mg) 治疗 7 d。主要评价指标为治疗 10 周时的全因病死率。结果显示, 该研究最终纳入 814 例患者, 研究组治疗 10 周时有 101 例 (24.8%) 患者死亡 [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 20.7 ~ 29.3], 对照组治疗 10 周时有 117 例 (28.7%) 患者死亡 (95%CI 为 24.4 ~ 33.4), 两组病死率差异为 3.9%, 单侧 95%CI 上限为 1.2%, 符合非劣效性。研究组和对照组的脑脊液真菌清除量分别为 0.40 log₁₀ cfu · d⁻¹ · mL⁻¹ 和 0.42 log₁₀ cfu · d⁻¹ · mL⁻¹。研究组 3 级或 4 级不良事件发生率显著低于对照组 (50.0% 比 62.3%)。研究人员据此得出结论: 单剂量两性霉素 B 脂质体联合氟胞嘧啶和氟康唑治疗 HIV 相关隐球菌性脑膜炎的疗效与世界卫生组织推荐的治疗方案疗效相当, 且不良事件较少。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2022, 386: 1109–1120