

中图分类号: R969.4; R973<sup>+</sup>.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0081-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.018



# 冠状动脉粥样硬化性心脏病经皮冠状动脉介入治疗术后患者出血事件发生风险模型及验证\*

刘昌燕<sup>1</sup>, 严其高<sup>2</sup>, 徐刚锋<sup>1</sup>, 李凤芹<sup>1</sup>

(1. 安徽省阜南县人民医院, 安徽 阜阳 236300; 2. 安庆医药高等专科学校, 安徽 安庆 246052)

**摘要:**目的 分析应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后患者发生出血事件的危险因素,构建风险预测模型并进行验证。方法 回顾性分析安徽省阜南县人民医院普内科2019年1月至2022年1月收治的150例应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗冠心病患者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、既往病史、用药史、预测行支架植入术后双联抗血小板治疗患者的出血并发症(PRECISE-DAPT)评分。随访6个月,参照出血学术研究会(BARC)的出血定义,根据是否发生BARC定义的1-5型出血分为出血组和无出血组。采用单因素分析与二元Logistic回归分析影响出血的因素,建立出血风险预测模型;采用受试者工作特性(ROC)曲线对模型进行评估,并选取2022年2月至4月的50例符合标准的患者进行外部验证。结果 150例冠心病患者中,共有23例(15.33%)发生出血事件;单因素和多因素分析显示,年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、质子泵抑制剂(PPI)治疗史、长期非甾体抗炎药(NSAIDs)用药史均是影响冠心病患者发生出血事件的独立影响因素( $P < 0.05$ )。风险预测模型ROC曲线下面积(AUC)为0.929(0.865, 0.994),灵敏度为86.97%,特异度为96.93%。将验证患者各因素代入风险预测模型,模型验证灵敏度为75.00%,特异度为92.86%,总准确率为89.74%,预测模型具备较好的区分度效能。结论 应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的冠心病PCI术后患者的年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、PPI治疗史和长期NSAIDs用药史是影响发生出血事件的独立影响因素。所构建的风险预测模型有较好的预测效能,有一定的临床应用价值。

**关键词:** 冠状动脉粥样硬化性心脏病;阿司匹林;替格瑞洛;出血;风险预测

## Risk Model and Validation of Bleeding Events in Patients with Coronary Heart Disease Underwent Percutaneous Coronary Intervention

LIU Changyan<sup>1</sup>, YAN Qigao<sup>2</sup>, XU Gangfeng<sup>1</sup>, LI Fengqin<sup>1</sup>

(1. Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China 236300; 2. Anqing Medical College, Anqing, Anhui, China 246052)

**Abstract: Objective** To analyze the risk factors of bleeding events in patients with coronary heart disease (CHD) underwent percutaneous coronary intervention (PCI), and to construct and verify a risk prediction model. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 150 patients with CHD treated with aspirin combined with ticagrelor from January 2019 to January 2022 in the Department of General Medicine of Funan County People's Hospital in Anhui Province, and the patients' data included age, gender, body mass index (BMI), smoking history, drinking history, past medical history, medication history, and predicting bleeding complication in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score. After a follow-up of six months, according to the bleeding definition in the Bleeding Academic Research Consortium (BARC), the patients were divided into the bleeding group and the non-bleeding group according to the occurrence of 1-5 type bleeding defined by the BARC. Univariate analysis and binary Logistic regression were used to analyze the influencing factors of bleeding in patients and to establish a bleeding risk prediction model. The model was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the clinical data of 50 patients who met the criteria from February to April 2022 were selected for external validation. **Results** A total of 23 bleeding events (15.33%) occurred in 150 patients with CHD. Univariate and multivariate analysis showed that age, smoking history, hypertension history, gastrointestinal disease history, proton pump inhibitors (PPI) treatment history, and long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were all independent influencing factors for the occurrence of bleeding events in patients with CHD ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of the risk prediction model was 0.929 (0.865, 0.994), with a sensitivity of 86.97% and a specificity of 96.93%. The validation patients' various factors were substituted into the risk prediction model, and the results showed that the model validation sensitivity was 75.00%, the specificity was 92.86%, and the overall accuracy was 89.74%. The prediction model has good discrimination efficiency. **Conclusion** Age, smoking history, hypertension history, gastrointestinal disease history, PPI treatment history, and long-term NSAIDs medication history are independent influencing factors for the occurrence of bleeding events in

\*基金项目:安徽省教育厅高校自然科学研究项目[KJ2021A1296]。

第一作者:刘昌燕,女,大学本科,主治医师,研究方向为心血管疾病,(电子信箱)dongxiqing054@163.com。

patients with CHD treated with aspirin combined with ticagrelor after PCI. The constructed risk prediction model has good prediction efficiency, and it has a certain clinical application value.

**Key words:** coronary heart disease; aspirin; ticagrelor; bleeding; risk prediction

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是一种与高猝死率和严重后果相关的常见心血管疾病。2020年,我国城市和农村居民冠心病死亡率分别为1.27‰和1.36‰,是多个省的首位死亡原因,给我国带来了巨大的社会和经济负担<sup>[1-2]</sup>。诱发血小板活化和聚集的脆弱斑块的破裂或侵蚀是导致冠心病患者死亡的关键机制,故抗血小板治疗对于降低冠心病患者的死亡风险极其重要<sup>[3]</sup>。目前,国内外指南均建议使用双联抗血小板治疗(DAPT)来降低急性冠脉综合征(ACS)或经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的心脏缺血事件发生率和死亡率<sup>[4-5]</sup>。阿司匹林联合替格瑞洛的DAPT方案可降低心血管不良事件的发生风险,但也伴随着出血事件的增加,出血事件甚至可危及生命<sup>[6]</sup>。故临床治疗时识别出血高风险的患者非常重要。目前,国外有不少出血风险模型证实可预测出血事件,但由于地区人群等临床特征的差异,这些模型可能并不适合我国临床直接使用。本研究中分析了影响经阿司匹林联合替格瑞洛治疗的冠心病患者发生出血事件的危险因素,构建适于特征人群使用的风险预测模型,对于识别应用该DAPT方案的出血高风险的患者有重要意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合冠心病诊断标准,包括ACS<sup>[7]</sup>;需使用阿司匹林、替格瑞洛双联抗血小板治疗;基线相关资料完整;依从性高;年龄50~89岁;入院行PCI治疗。本研究方案经医院医学伦理委员会审批(批件号为201811221)。

排除标准:阿司匹林或替格瑞洛过敏,或不能耐受;贫血;精神障碍;肝功能不全。

病例选择与分组:选取安徽省阜南县人民医院普内科2019年1月至2022年1月收治的冠心病PCI术后患者150例,参照出血学术研究联合会(BARC)的出血定义,根据是否发生BARC定义的1-5型出血分为无出血组(127例)和出血组(23例)。无出血组患者中,男51例,女76例;年龄50~72岁,平均(58.25±7.35)岁。出血组患者中,男9例,女14例;年龄59~89岁,平均(67.05±8.05)岁。

### 1.2 方法

患者均予阿司匹林、替格瑞洛DAPT 6个月。阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20153035,规格为每片100 mg)首日口服负荷剂量300 mg,每日1次,维持剂量每次100 mg,每日1次;替

格瑞洛片(成都迪康药业股份有限公司,国药准字H20203737,规格为每片90 mg)首日口服负荷剂量180 mg,每日1次,维持剂量每次90 mg,每日2次。以门诊和电话方式随访6个月,记录出血事件及具体出血部位。随访期定义为患者出现出血事件或随访结束。统计两组患者的一般资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、消化道病史、质子泵抑制剂(PPI)治疗史、长期非甾体抗炎(NSAIDs)用药史、预测行支架植入术后双联抗血小板治疗患者的出血并发症(PRECISE-DAPT)评分,随访记录等。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。采用二元Logistic回归分析影响冠心病患者发生出血事件的独立影响因素;计算受试者工作特性(ROC)曲线下面积(AUC)、95%置信区间(95%CI)、标准误,并利用Youden指数找到最佳截断点,检验独立影响因素和Logistic回归模型的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 出血组患者资料

150例患者中,共23例(15.33%)患者出现出血事件。出血部位与分型见表1。

表1 患者出血部位与分型[例(%),  $n = 150$ ]

Tab.1 Bleeding site and grade in patients [case (%),  $n = 150$ ]

出血部位	1型	2-3型	合计
皮肤	4(2.67)	1(0.67)	5(3.33)
黏膜	2(1.33)	1(0.67)	3(2.00)
眼底	1(0.67)	1(0.67)	2(1.33)
尿道	2(1.33)	1(0.67)	3(2.00)
牙龈	4(2.67)	1(0.67)	5(3.33)
消化道	3(2.00)	2(0.67)	5(3.33)

### 2.2 影响出血事件的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、PPI治疗史、长期NSAIDs用药史、PRECISE-DAPT评分与冠心病PCI术后患者出血显著相关( $P < 0.05$ )。详见表2。

### 2.3 影响出血事件的多因素分析

将年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、PPI治疗史、长期NSAIDs用药史、PRECISE-DAPT评分,以及文献报道有可能是混杂因素的酗酒史及糖尿病史纳入多因素Logistic回归分析,因素赋值见表3。结果显示,年

表2 影响冠心病PCI术后患者发生出血事件的单因素分析  
Tab.2 Univariate analysis results of bleeding events in patients with CHD after PCI

因素	无出血组 (n=127)	出血组 (n=23)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄( $\bar{X} \pm s$ , 岁)	58.25 ± 7.35	67.05 ± 8.05	5.207	0.000
性别(男/女, 例)	51/76	9/14	0.009	0.926
BMI( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.12 ± 2.77	24.09 ± 2.63	1.563	0.120
吸烟史[例(%)]				
有	25(19.69)	9(39.13)	4.201	0.040
无	102(80.31)	14(60.87)		
酗酒史[例(%)]				
有	33(25.98)	8(34.78)	0.759	0.384
无	94(74.02)	15(65.22)		
高血压史[例(%)]				
有	43(33.86)	14(60.87)	6.031	0.014
无	84(66.14)	9(39.13)		
糖尿病史[例(%)]				
有	38(29.92)	10(43.49)	1.645	0.200
无	89(70.08)	13(56.52)		
消化道病史[例(%)]				
有	25(19.69)	15(65.22)	20.645	0.000
无	102(80.31)	8(34.78)		
PPI治疗史[例(%)]				
有	73(57.48)	5(21.74)	9.966	0.002
无	54(42.52)	18(78.26)		
长期NSAIDs用药史 [例(%)]				
有	31(24.41)	11(47.83)	5.297	0.021
无	96(75.59)	12(52.17)		
PRECISE - DAPT评分( $\bar{X} \pm s$ , 分)	20.67 ± 8.01	27.55 ± 11.59	3.515	0.001

龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、长期NSAIDs用药史、PRECISE - DAPT评分是影响应用该DAPT方案冠心病患者出血的独立危险因素( $OR > 1, P < 0.05$ ), 而PPI治疗史是独立保护因素( $OR < 1, P < 0.05$ )。详见表4。

表3 因素赋值  
Tab.3 Values of the factors

因素	赋值	因素	赋值
发生出血事件	未发生=0, 发生=1	PPI治疗史	无=0, 有=1
年龄	具体值	NSAIDs用药史	无=0, 有=1
吸烟史	无=0, 有=1	PRECISE - DAPT评分	具体计算值
高血压史	无=0, 有=1	饮酒史	无=0, 有=1
消化道病史	无=0, 有=1	糖尿病史	无=0, 有=1

### 2.3 风险预测模型和PRECISE - DAPT评分的ROC分析

选取表4中除DAPT评分外的有意义指标构建模型, 得回归方程  $Y = -19.106 + 0.195X_1 + 3.322X_2 + 1.954X_3 + 2.738X_4 - 1.916X_5 + 1.670X_6$ 。其中,  $X_1$ 为年龄,  $X_2$ 为吸烟史,  $X_3$ 为高血压史,  $X_4$ 为消化道病史,  $X_5$ 为PPI治疗史,  $X_6$ 为长期NSAIDs用药史。风险预测模型AUC为0.929(0.865, 0.994), 灵敏度为86.97%, 特异度为96.93%。PRECISE - DAPT评分AUC为0.716(0.580, 0.853), 灵敏度为69.62%, 特异度为74.77%。可见, 风险预测模型预测出血风险效能相比PRECISE - DAPT评分更好。详见表5和图1。

表4 影响冠心病PCI术后患者发生出血事件的多因素分析  
Tab.4 Multivariate analysis of bleeding events in patients after PCI

相关危险因素	回归系数(β)	S.E	Wald	P值	OR值	95%CI	
						下限	上限
常量	-19.106	4.639	16.963				
年龄	0.195	0.060	10.474	0.001	1.216	1.080	1.369
吸烟史	3.322	1.066	9.708	0.002	27.723	3.429	224.113
高血压史	1.954	0.770	6.447	0.011	7.057	1.562	31.890
消化道病史	2.785	0.802	12.048	0.001	16.198	3.361	78.057
PPI治疗史	-1.916	0.757	6.408	0.011	0.147	0.033	0.649
NSAIDs用药史	1.670	0.839	3.963	0.047	5.311	1.026	27.491
PRECISE - DAPT评分	0.085	0.038	4.910	0.027	1.089	1.010	1.174
饮酒史	1.534	0.791	3.767	0.052	4.639	0.985	21.844
糖尿病史	-0.385	0.787	0.240	0.624	0.680	0.146	3.179

表5 风险预测模型和PRECISE - DAPT评分预测出血风险的效能  
Tab.5 Efficacy of the risk prediction model and PRECISE - DAPT score in predicting the risk of bleeding

预测工具	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
风险模型	0.929	0.345	86.97	96.93	(0.865, 0.994)
PRECISE - DAPT评分	0.716	26.500	69.62	74.77	(0.580, 0.853)

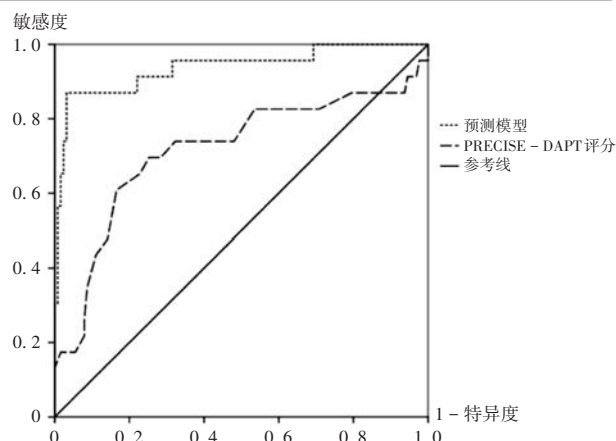


图1 风险预测模型和PRECISE - DAPT评分效能ROC

Fig.1 ROC curve of efficacy of the risk prediction model and PRECISE - DAPT score

### 2.4 风险预测模型验证

选取2022年2月至4月符合纳排标准的患者50例, 共出现8例(16.00%)出血事件, 将患者的各因素代入风险预测模型进行外部验证, 根据预测模型回归方程计算结果与截断值比较, 即  $\text{Logit}(P) \geq 0.345$  时, 可认为患者很可能发生出血事件, 灵敏度为75.00%(6/8), 特异度为92.86%(39/42), 总准确率为89.74%(35/39)。

### 3 讨论

冠心病是老龄群体常见且具有高猝死风险的心血管疾病, 随着我国年龄结构的改变, 其发病率呈上升趋势[8]。目前, 冠心病多采用PCI和二级预防为主, 阿司匹林和替格瑞洛是二级预防中抗血小板治疗的常用改善预后药物, 可减少心脏不良事件的发生。而出血是PCI

术后和DAPT期间常见的严重并发症,可导致患者住院时间延长和死亡风险增加<sup>[9]</sup>。可见,冠心病患者的缺血风险和出血风险并存,在使用阿司匹林和替格瑞洛DAPT方案预防缺血事件的同时,还要控制好患者的出血风险,这是目前优化DAPT策略的重点。2017欧洲心脏学会(ESC)指南指出,通过出血和缺血的评估,可根据PRECISE - DAPT评分工具评估出血风险,对DAPT的疗程提供指导<sup>[10]</sup>。但PRECISE - DAPT评分在国内的研究中评估效能一般( $AUC = 0.668$ ),可能与地域、种族差异有关<sup>[11]</sup>。故本研究中通过分析应用阿司匹林和替格瑞洛DAPT方案的冠心病患者的出血事件影响因素,构建风险预测模型,为DAPT疗程的临床决策提供指导工具。

本研究中患者的出血事件发生率为15.33%,出血部位在皮肤、黏膜、眼底、牙龈、尿道、消化道,出血级别均未达到致命性出血级别。结合我院冠心病患者的基础特征,发现年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、长期NSAIDs用药史、PRECISEDAPT评分为危险影响因素,PPI治疗史为独立保护因素,这与田苗等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。老年患者血管脆性增加,血管上皮修复能力下降,组织器官药物代谢能力下降,导致出血风险升高。吸烟能产生活化氧(ROS)和抑制血液中NO,直接和间接损伤血管内皮功能<sup>[13]</sup>。有消化道病史和长期NSAIDs用药史的患者更易受手术、药物刺激导致消化道黏膜损伤出血<sup>[14]</sup>。PPI用于该人群预防或减少消化道出血,可作为保护因素。但在张仕钊等<sup>[15]</sup>的研究结果中,PPI与出血事件呈正相关,与本研究结果不符。原因可能是在其研究人群中,出血风险高,且严重程度高,PPI治疗史作为出血事件的标志。

本研究的风险预测模型共纳入年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、PPI治疗史、长期NSAIDs用药史6个影响出血风险的独立因素, $AUC$ 为0.929(0.865, 0.994),灵敏度为86.97%,特异度为96.93%,预测效果比PRECISE - DAPT评分更好,且外部验证模型区分效能佳。2013年,我国的共识推荐应用CRUSADE评分工具预测冠心病患者的院内出血风险,根据评分选择患者的个体化抗血栓治疗方案。但华参等<sup>[16]</sup>的研究发现,CRUSADE评分对于应用DAPT患者有一定院内预测价值( $AUC = 0.737$ ),但无远期预测价值( $AUC = 0.490$ )。2021年,我国首个冠心病DAPT共识推荐临床使用PRECISE - DAPT评分指导DAPT的使用。PRECISE - DAPT评分包含出血史、放置支架时的年龄、白细胞、血红蛋白、肌酐清除率5个因素,根据评分决定DAPT疗程<sup>[5]</sup>,该预测工具优点在于规则简单。COSTA等<sup>[17]</sup>通过多中心临床统计和验证,该模型在西方人群中预测能力较好。本研究中,PRECISE - DAPT评分 $AUC$ 为0.716,与杨慧等<sup>[11]</sup>的 $AUC$ 为0.688结果接近,均有一

定预测价值,但相比本研究的风险预测模型效能更佳。可能是因为PRECISE - DAPT评分的构建来自西方人群,但不完全适用于其他地区的患者,本研究中的模型可能更适用于我国冠心病患者。

本研究的局限在于为回顾性研究,可纳入临床指标受限,这可能造成相关危险因素的遗漏。此外,本研究中构建的模型仅设计6个月的观察期,可能会低估后续用药的出血风险,仅能用于预测冠心病PCI术后6个月内应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的出血事件发生风险。因此,后续需进行大样本量的前瞻性研究,并延长观察期对本研究结果加以证明,以提高模型的实用性及可靠性。

综上所述,应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的冠心病PCI术后患者的年龄、吸烟史、高血压史、消化道病史、PPI治疗史和长期NSAIDs用药史是发生出血事件的独立影响因素。本研究中构建的出血风险预测模型可用于预测应用阿司匹林联合替格瑞洛治疗的冠心病PCI术后6个月内的出血风险,具有较好的效能,可对该模型进行加大样本量实验,为DAPT的风险评估提供更多临床证据。

#### 参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴(2021)[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2021:229-304.
- [2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2018,10(6):1-130.
- [3] WEISZ G, SMILOWITZ NR, KIRTANE AJ, et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: the ADAPT-DES study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(10): e001952.
- [4] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. Eur J Cardio Thorac Surg, 2018, 53(1): 34-78.
- [5] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(5): 432-454.
- [6] 王云云, 乌云其达木改, 周强. PCI术后标准双联抗血小板治疗不耐受的处理策略[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(5): 406-410.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [8] 张燕丽, 张志东. 复方血栓通胶囊治疗冠心病作用机制网络药理学研究[J]. 中国药业, 2021, 30(20): 48-56.
- [9] 张泽锋, 沙卫红, 谭国瑜, 等. 华南地区经皮冠状动脉介入术后