

特发性膜性肾病患者Nomogram预测模型的构建

黄 兰,张宝红,黄 艳,贾兰芳,胡桂才

(承德医学院附属医院肾脏内科,河北承德 067000)

摘要: **目的** 通过Nomogram列线图建立一个用于预测特发性膜性肾病患者预后的模型。**方法** 选择2018年1月~2020年12月在承德医学院附属医院首次住院并行肾穿刺活检术确诊为特发性膜性肾病(IMN)的初诊初治患者195例,并进行24个月的随访。根据随访结束时是否出现肾终点事件,将患者分为2组,分别为肾脏终点组和未达到肾脏终点组。将纳入单因素Logistic分析中 $P<0.2$ 的影响因素进行多因素Logistic回归分析,按照赤池信息准则(AIC)选取最优Logistic回归模型构建IMN患者预后不良的预测模型。**结果** 用于预测IMN预后不良预测模型的预测因子包括:年龄、平均动脉压、肾穿刺前病程、白蛋白、血肌酐。IMN患者的受试者工作特性曲线下面积(AUROC)为0.729。校准曲线的Hosmer-Lemeshow检验的统计值为1.44($P=0.49$)。决策曲线(DCA)显示IMN的预测概率值在0.17至0.44之间时本模型临床适用。**结论** 本研究构建了用于预测IMN患者预后不良的预测模型,该预测模型的预测能力、校准能力和临床净获益良好,有助于预测IMN患者的预后。

关键词: 特发性膜性肾病;肾脏终点;预后;列线图

中图分类号: R692

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)01-0021-06

Construction of Predictive Model of Nomogram in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy

HUANG Lan, ZHANG Bao-hong, HUANG Yan, JIA Lan-fang, HU Gui-cai

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China)

Abstract: **Objective** To establish a predictive model for predicting the prognosis of patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN) by Nomogram diagram. **Methods** The newly diagnosed patients with IMN diagnosed by renal biopsy in The Affiliated Hospital of Chengde Medical University from January 2018 to December 2020 were selected and followed up for 24 months. The patients were divided into two groups according to whether the patients had renal endpoint events at the end of follow-up. Patients who did not have terminal events at the end of follow-up were enrolled in the group that did not reach the renal endpoint. The influencing factors with $P<0.2$ in univariate Logistic analysis were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and the optimal Logistic regression model was selected according to Akaike information criterion (AIC) to construct the predictive model of poor prognosis of IMN patients. The discrimination ability of the model was verified and evaluated by the area under the receiver operating characteristic (AUROC), and the calibration curve and decision curve analysis (DCA) were drawn to evaluate the calibration, clinical net income and practicability of the model. **Results** The predictive factors used to predict the poor prognosis of IMN include age, mean arterial pressure(MAP), duration of disease before renal puncture, albumin and serum creatinine. The AUROC of patients with IMN was 0.729. The statistical value of the Hosmer-Lemeshow test of the calibration curve is 1.44 ($P=0.49$). DCA curve shows that this model is clinically applicable when the predictive probability of IMN is between 0.17 and 0.44. **Conclusion** In this study, a predictive model for predicting the poor prognosis of IMN patients was constructed. The predictive model has good predictive ability, calibration ability, and clinical net benefit, it can be applied to predict the prognosis of IMN patients.

Key words: idiopathic membranous nephropathy;renal end point; prognosis; nomograms

膜性肾病是成人肾病综合征较为常见的病因之一^[1]。根据病因,膜性肾病可分为特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)和继发性膜性肾病^[2]。大约三分之一的患者发展为非进展性慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),其余的患者在10年内进展为终末期肾病^[3]。近年来由于经济发展、人民生活水平的提高、空气污染等多种因素以及IMN发病的年轻化,IMN的发病率呈现逐年上升的趋势^[4,5]。既往研究^[6]认为男性、高龄(>60岁)、高血压、超大量蛋白尿($\geq 10\text{g}/24\text{h}$)以及起病初即有血肌酐升高,均是IMN预后较差的影响因素,然而现有研究缺乏对IMN患者的个体化认识。因此,本研究拟通过Nomogram列线图建立一个用于预测IMN患者的预后模型,以综合分析导致IMN患者预后不良的影响因素。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月~2020年12月在承德医学院附属医院首次住院进行肾穿刺活检术确诊为IMN的初诊初治患者195例,所有患者符合以下条件:(1)年龄 ≥ 18 岁,随访时间 ≥ 24 个月,随访资料完整;(2)除外合并有其他肾脏疾病,如多囊肾、梗阻性肾病、肾动脉狭窄等;(3)除外起病时已进入终末期肾病。

1.2 研究内容

1.2.1 一般临床资料 性别、年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、吸烟史、饮酒史、合并高血压病、肾穿刺前病程等一般资料,并根据公式计算出体重指数、平均动脉压。

1.2.2 实验室检查 血红蛋白、总蛋白、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、抗磷脂酶A2受体抗体、24h尿蛋白等指标。并根据CKD-EPI公式计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[7],依据eGFR分肾功能正常($\text{eGFR} \geq 90\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、肾功能异常($\text{eGFR} < 90\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)。依据24h尿蛋白程度分为少量蛋白尿($< 3.5\text{ g}$)、大量蛋白尿($4\sim 10\text{ g}$)、超大量蛋白尿($\geq 10\text{ g}$)^[8]。

1.2.3 随访资料的收集 收集患者随访结束时的血肌

酐值和是否发生重大临床事件包括是否以及如何透析、是否接受肾移植;通过基于肌酐的CKD-EPI公式用于计算随访结束时患者的eGFR。

1.3 研究方法

1.3.1 肾脏终点定义 (1)2年内eGFR下降 $> 30\%$ ^[9,10];(2)血肌酐倍增;(3)进入终末期肾脏病。

1.3.2 患者分组 根据随访结束时是否出现肾脏终点事件,将患者分为2组。随访结束时出现终点事件的患者被纳入肾脏终点组,随访结束时无终点事件的患者被纳入未达到肾脏终点组。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 26.0和RStudio统计学软件进行分析。使用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)来描述符合正态分布的计量资料;采用中位数M(1/4, 3/4)来描述不符合正态分布的计量资料;使用频数(百分比)来描述计数资料。将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量纳入多因素Logistic回归中,按照赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)准则选取最优的Logistic回归模型建立预测模型^[11],并以列线图的形式表现。利用校准曲线对预测模型的校准能力进行评估,进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, $P > 0.05$ 表明该模型的校准能力;并绘制决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估其临床实用,同时计算预测概率取值范围。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入195例IMN患者,患者中位年龄54(20~76)岁,其中女性59例(30.2%),男性136例(59.8%);达到终点事件的患者为46例(8.58%),见表1。

2.2 IMN患者肾脏预后不良的相关危险因素

单因素分析的结果显示,男性、高龄(年龄 > 60 岁)、病程较长(> 3 个月)、肾功能异常($\text{eGFR} < \text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)、超大量蛋白尿(24h尿蛋白定量 $\geq 10\text{ g}$)、总蛋白低、低蛋白血症、尿素高、血肌酐较高,是膜性肾病患者肾脏预后不良的相关危险因素(均 $P < 0.05$)。

表1 IMN患者基本临床特征

变量		达到终末期肾脏病($n=46$)	未达到终末期肾脏($n=149$)	t/χ^2	P 值
性别	男性($n, \%$)	34(73.9)	81(54.4)	5.553	0.018
	女性($n, \%$)	12(26.1)	68(45.6)		
	高血压($n, \%$)	20(43.5)	71(47.7)	0.246	0.62
吸烟史	吸烟史($n, \%$)	23(50.0)	71(47.6)	0.078	0.78
	饮酒史($n, \%$)	14(30.4)	46(30.9)	0.003	0.955
	血栓形成和栓塞($n, \%$)	32(69.6)	97(65.0)	0.313	0.576
病程	病程较长(> 3个月) ($n, \%$)	19(41.3)	37(24.8)	4.659	0.031
	老年(年龄 ≥ 60 岁) ($n, \%$)	20(43.5)	41(27.5)	4.166	0.041
	18.5~23.9($n, \%$)	13(28.3)	39(26.2)		
体重指数	24.0~27.9($n, \%$)	21(45.7)	84(56.4)	2.746	0.432
	≥ 28.0 ($n, \%$)	12(26.0)	26(17.4)		
	少量蛋白尿($n, \%$)	3(6.5)	31(20.8)		
24h尿蛋白定量	大量蛋白尿($n, \%$)	23(50.0)	67(45.0)	7.061	0.03
	超大量蛋白尿($n, \%$)	20(43.5)	51(34.2)		
	I期($n, \%$)	0(0.0)	2(1.3)		
病理分期	II期($n, \%$)	43(93.5)	142(95.3)	2.885	0.42
	III期+IV期($n, \%$)	0(0.0)	1(0.7)		
	0($n, \%$)	32(69.6)	92(61.7)		
间质评分	1($n, \%$)	11(23.9)	31(20.8)	0.398	0.82
	2($n, \%$)	3(6.5)	26(17.5)		
	病程(月)	2.00(1.00,8.00)	1.50(1.00,3.00)	-2.559	0.009
平均动脉压(mmHg)	平均动脉压(mmHg)	101.54 $\pm$ 13.618	97.02 $\pm$ 13.040	2.035	0.043
	抗磷脂酶 A2受体抗体(RU/mL)	70.52 $\pm$ 50.69	66.51 $\pm$ 51.44	-5.532	0.595
	24h尿蛋白(g)	9.95 $\pm$ 2.10	9.17 $\pm$ 2.55	-1.859	0.049
白蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	23.7 $\pm$ 2.77	26.09 $\pm$ 4.73	-5.235	< 0.001
	血肌酐(μ mol/L)	74.42 $\pm$ 23.436	65.22 $\pm$ 16.057	2.487	0.016
	肾小球滤过率(mL/min/1.73m ²)	97.74 $\pm$ 16.571	103.42 $\pm$ 14.782	-2.212	0.028

2.3 预测IMN患者模型的建立

将单因素分析中 $P<0.2$ 的因子进行多因素Logistic回归分析,结果显示:高龄、平均动脉压、肾穿刺前病程较长、白蛋白、血肌酐是IMN患者预后不良的影响因素。用上述变量进行Logistic回归分析,形成预测模型,见表2。由该模型得出列线图以预测IMN患者2年内达到肾功能终点组事件发生的概率值,见图1。纳入列线图中的各自变量的取值与上方的“分数”行都有与其相对应的分数,将各项分数相加得到总分;在下方的“到达肾脏终点的概率”行,每个总分都有与之相对应的终点事件发生概率。

表2 IMN患者的多因素二元Logistic回归分析

影响因素	OR值	95% CI	P 值
男性	0.628	0.245-1.608	0.332
年龄	0.925	0.88-0.973	0.002
平均动脉压	0.976	0.944-1.008	0.139
肾穿刺前病程	0.886	0.801-0.979	0.018
总蛋白	0.992	0.924-1.065	0.826
白蛋白	1.151	1.07-1.239	< 0.01
血尿素	0.942	0.742-1.197	0.625
血肌酐	0.994	0.968-1.02	0.134
eGFR	0.974	0.937-1.012	0.28
24h尿蛋白	0.961	0.871-1.061	0.433

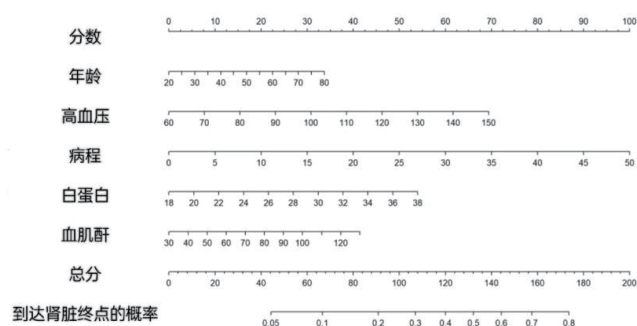


图1 IMN患者预后不良风险预测列线图模型

2.4 模型的验证

2.4.1 IMN患者的ROC曲线下面积 IMN患者的AUROC为0.729(95%CI=0.641-0.818),如图2。

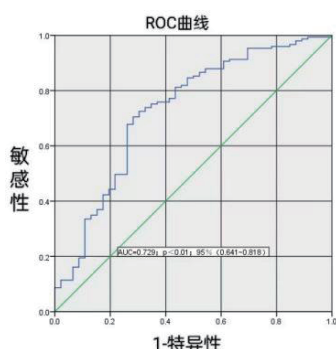


图2 ROC曲线

2.4.2 模型的校准能力 校准曲线是对实际值与该预测模型预测值结果的一致性进行评估,也就是模型的校准能力的曲线。图中斜率为45°的过原点曲线是一条理想曲线,它代表一个具有完美预测能力的模型,实际曲线越接近理想曲线,则表示实际值与该模型的预测值之间的一致性越好,也就是该模型的校准能力越好。该校准曲线(见图3)与理想曲线拟合较好,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验 $\chi^2=1.4364, P=0.4876$,代表该模型具有较好的校准能力。

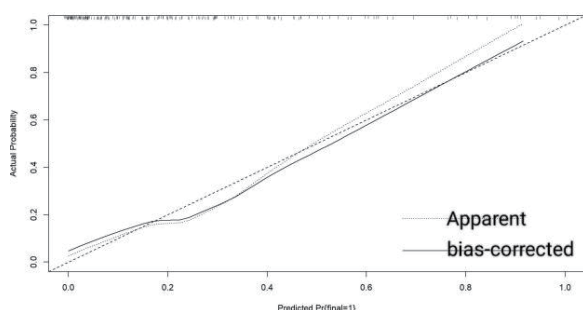


图3 预测模型的校准曲线

2.4.3 模型的决策曲线分析 DCA分析来评估预测模型的临床实用性。如图4所示,横轴表示高风险阈值,纵轴表示净获益率,DCA曲线和横向及纵向轴之间形成的范围为临床净获益区间。此DCA曲线提示,当预测概率值在0.17~0.44之间时使用模型具有临床净获益。

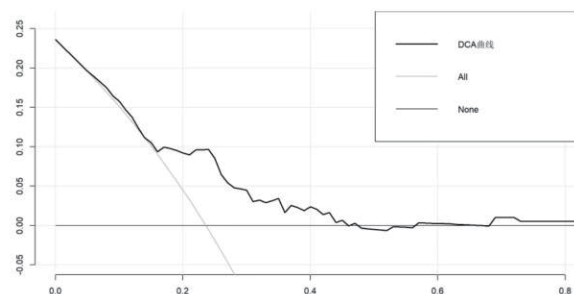


图4 预测模型的临床决策曲线

3 讨论

IMN的发生率目前出现逐年上升的趋势,国内外有关于IMN患者预后影响因素的研究多针对于独立危险因素的分析,而预测模型的构建较以往的研究方法更加简单、直观,是对复杂因素的可视化体现,具有整体性和个体化的特点。本课题构建了一个IMN患者预后不良的预测模型,用于指导IMN患者的个体化治疗。

本研究的单因素研究结果发现,年龄是影响IMN患者预后不良的独立危险因素,这与国内外^[12-14]的研究结果一致。这可能与老年患者常合并有高血压等多种基础疾病,以及老年患者对疾病的发生具有较低的敏感性、不够重视,在疾病发展的早期未能通过临床表现及时就诊治疗相关,这提示临床应该更加关注老年IMN患者的不良预后。

有研究^[15]认为男性IMN患者的肾病缓解率远低于女性,然而本研究在单因素分析中发现男性IMN患者预后更差,多因素分析结果显示性别并非IMN患者预后的独立危险因素。有研究^[16]表明男性IMN患者的肾病缓解率远不如女性,但是在多因素Cox回归分析中发现,性别不是预测肾病预后的独立危险因素。我们在临床工作中应该更加重视男性IMN患者的病情,但同时应该综合分析、全面考虑,以制定更为合理的诊疗计划。

有研究^[17]结果表明,蛋白尿程度越重,MN患者预后越差。本研究单因素分析中提示,IMN患者24h蛋白尿越严重,患者预后更差,但是多因素分析结果表明24h尿蛋

白定量并非IMN患者预后的独立危险因素,可能是由于蛋白尿的波动较大,因此需要更精准及多次的测量,以进一步研究。

有研究^[18]认为,诊断IMN时的血清白蛋白浓度是肾病范围内蛋白尿患者自发缓解和进展为肾病综合征的最强预后因素。并且随着IMN病程的进展,血清白蛋白水平反映这种变化的速度较蛋白尿、血清胆固醇浓度等其他参数更加敏感^[9]。因此,应更加注重对IMN患者血清白蛋白水平的检测,以便更加及时掌握患者的病情变化。

研究^[19]结果显示,伴有高血压的IMN患者的累积存活率明显低于无高血压患者。陈嘉等^[20]的研究表明,对于伴高血压的IMN患者来讲,舒张压及平均动脉压是疾病进展的独立危险因素,早期检测及控制高血压,特别是舒张压可能会有助于IMN患者肾脏预后。

陈嘉等^[20]的研究表明,肾活检时IMN患者肾功能下降为IMN患者预后不良的危险因素,表现为血肌酐升高、肾小球滤过率下降,若肾功能处于CKD3期,则患者发生肾脏预后不良的风险远远高于CKD1-2期患者。

我们的预测模型纳入了5个危险因素,包括年龄、高血压、病程、白蛋白、血肌酐。采用上述5个自变量建立了IMN患者预后的预测模型,以计算IMN患者预后不良的概率。这些指标在患者入院期间很容易获得。预测模型具有非侵入性临床特征,可以快速地评估IMN患者的预后。这一预测模型可以指导临床医生为患者制定治疗方案以及随访周期,为早期识别IMN预后不良的高风险患者提供证据支持。

由于在预测模型中的每个预测因子不一定是危险因素,因此在实际工作中应用预测模型时需要考虑到模型的整体性。除此之外,我们还需要注意模型的区分能力和校准性。根据本研究结果,在应用此模型预测IMN患者预后不良的可能性时,当IMN的肾脏终点事件的预测概率为0.17~0.44的情况下本模型的预测结果是可靠的。

参考文献

[1] Downie ML, Gupta S, Tekman MC, et al. Identification of a locus on the X chromosome linked to familial membranous nephropathy[J]. *Kidney International Reports*, 2021, 6(6): 1669-1676.

[2] 张萍,汪伟,姚琪,等. 单克隆免疫球蛋白血症患者肾脏损害的临床病理特征[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(4): 348-350.

[3] Claudio P. Primary membranous nephropathy: an endless story[J]. *Journal of nephrology*, 2022, 36(2): 563-574.

[4] Jiannan Li, Li J, Zhao Cui, et al. Primary glomerular nephropathy among hospitalized patients in a national database in China[J]. *Nephrology*, 2018, 33(12): 2173-2181.

[5] Xu X, Wang G, Chen N, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(12): 3739-3746.

[6] Huh H, Lee H, Lee J, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy[J]. *BMC Nephrology*, 2017, 18(1): 104.

[7] Moroni G, Ponticelli C. Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 3(7): 611317.

[8] Noble R, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease[J]. *Medicine*, 2023, 51(3): 165-169.

[9] Xie Z, Dong W, Li Z, et al. Clinical value of renal phospholipase A2 receptor deposit in the prognosis evaluation and treatment options of idiopathic membranous nephropathy: A retrospective cohort study[J]. *Nephrology*, 2020, 25(3): 219-229.

[10] Xiaofan H, Jing X, Chenni G, et al. New risk score for predicting progression of membranous nephropathy[J]. *Transl Med*, 2019, 17(1): 41.

[11] Yap WK, Shih MC, Kuo C, et al. Development and Validation of a Nomogram for Assessing Survival in Patients With Metastatic Lung Cancer Referred for Radiotherapy for Bone Metastases[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(6): e183242.

[12] Wei C, He Y, Li T, et al. Correction to: Glomerulosclerosis predicts poor renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *International Urology and Nephrology*, 2021, 53(3): 505-514.

[13] Chen X, Chen Y, Ding X, et al. Baseline proteinuria level is associated with prognosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 363-369.

[14] Kim Y, Yoon HE, Chung BH, et al. Clinical outcomes and effects of treatment in older patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(5): 1091-1099.

[15] 闵柳畅,雷静,何平等. 特发性膜性肾病患者高尿酸血症患病率及相关危险因素分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(9): 794-796.

[16] Muruganantham B, Gopalakrishnan N, Dinesh Kumar T, et al.

- Clinical outcome of idiopathic membranous nephropathy-a single centre study[J]. The Journal of the Association of Physicians of India, 2022, 70(3): 11-12.
- [17] 倪丽,石咏军,刘珍珍,等. 影响特发性膜性肾病患者预后的危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2018,19(4): 321-323.
- [18] Lu W, Gong S, Li J, et al. Clinicopathological features and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy with hypertension[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2615-2621.
- [19] Li J, Chen B, Gao C, et al. Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy with focal segment sclerosis[J]. BMC nephrology, 2019, 20(1): 467.
- [20] 陈嘉,程媛,胡豪飞,等. 伴高血压的特发性膜性肾病临床病理特点及预后分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(8): 677-681.
- (收稿日期:2023-07-20)

多发性骨髓瘤患者血清sIL-2R表达情况与患者预后的关系

姚欣¹,崔亚君¹,姜东亮¹,邓华²

(1.开封市人民医院血液内分泌科,河南开封 475002;2. 郑州人民医院)

摘要: **目的** 探究多发性骨髓瘤(MM)患者血清sIL-2R表达情况与患者预后的关系。**方法** 选取开封市人民医院2018年3月~2020年7月收治的72例MM患者作为研究对象,根据预后情况将72例MM患者分为存活组、死亡组,分析MM患者死亡的危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)判断发生死亡时血清sIL-2R最佳截断值,根据线下面积评估血清sIL-2R表达水平与患者预后的关系。**结果** 随访3年中,72例MM患者存活45例(62.50%),死亡27例(37.50%)。死亡组MM分期III期人数比例高于存活组, β_2 -微球蛋白水平(β_2 -MG)、血清钙(Ca)水平、sIL-2R水平及轻链比值(K/ λ),高于存活组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,MM分期、 β_2 -MG、Ca、sIL-2R水平及K/ λ 值,均为MM患者死亡的危险因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,MM患者最佳截断值为328.50,曲线下面积为0.903,灵敏度为86.75%,特异度为88.75%,95% CI(1.27~3.01),提示血清sIL-2R水平可用于预测MM患者的预后情况。**结论** sIL-2R水平对MM患者的预后有着重要的预测价值,MM分期、 β_2 -MG、Ca水平及K/ λ 值,均为MM的危险因素。

关键词: 多发性骨髓瘤;血清sIL-2R表达情况;预后关系

中图分类号: R610.5

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)01-0026-04

The Relationship between Serum sIL-2R Expression and Prognosis in Patients with Multiple Myeloma

YAO Xin¹, CUI Ya-jun¹, LOU dong-liang¹, DENG Hua²

(1. The Department of Hematology and Endocrinology, Kaifeng Municipal People's Hospital, Kaifeng, Henan, 475002, China;

2. Zhengzhou People's Hospital)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum sIL-2R expression and patient prognosis in patients with multiple myeloma. **Methods** The 72 MM patients admitted from March 2018 to July 2020 were selected as the study object, and 72 MM patients were divided into survival group and death group according to the prognosis. The risk factors of death of MM patients were analyzed, the optimal cutoff of serum sIL-2R at the time of death, and the relationship between sIL-2R expression level and patient prognosis was evaluated. **Results** After 3 years of follow-up, 45 of 72 MM patients survived and 27 died, the mortality rate was 37.50% and the survival rate was 62.50%. The proportion of MM stage III was higher than