

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.012

文章编号: 1005-8982 (2018) 28-0067-05

ROC 曲线和 Logistic 回归评估 PAF 联合 NFATc1 对冠心病的诊断价值 *

韩艳, 刘煜昊, 程江涛, 王宪沛, 王忠民, 吴秀娟, 高传玉, 杨朝宽

(河南省人民医院 心内科, 河南 郑州 450003)

摘要: 目的 探讨 ROC 曲线和 Logistic 回归评估血小板活化因子 (PAF) 和活化 T 淋巴细胞核因子 c1 (NFATc1) 对冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的诊断价值。**方法** 选取 2014 年 1 月-2016 年 1 月该院就诊的 188 例疑似冠心病患者为研究对象, 根据冠状动脉造影结果分为对照组和冠心病组, 其中对照组 56 例, 冠心病组 132 例。采用 ELISA 法检测两组患者血清 PAF、NFATc1 浓度, 采用 Logistic 回归方程和 ROC 曲线判定单项检测和联合检测在冠心病诊断中的价值。**结果** 对照组和冠心病组血清 PAF 浓度分别为 (8.95 ± 5.74) 和 (18.13 ± 4.72) ng/ml, NFATc1 浓度分别为 (22.78 ± 3.15) 和 (30.58 ± 5.24) pg/ml, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以 PAF、NFATc1 2 个单因素为自变量, 进行二项分类 Logistic 回归分析, 得到 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = -8.463 + 0.417\text{PAF} + 0.098\text{NFATc1}$, 该模型诊断准确率为 85.64%。PAF、NFATc1、Logistic 回归模型联合检测的曲线下面积分别为 0.806、0.815 及 0.900, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), Logistic 回归模型联合检测的 95%CI (0.838, 0.962)。PAF 检测阈值为 9.75 ng/ml, NFATc1 检测阈值为 23.95 pg/ml, Logistic 回归模型联合检测敏感性为 0.86, 特异性为 0.71。**结论** PAF 联合 NFATc1 检测效果优于单项检测, 可用于冠心病筛查, 具有较高的诊断价值。

关键词: ROC; Logistic 回归模型; PAF; NFATc1; 冠心病; 诊断

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

ROC curve and logistic regression analysis in assessment of value of joint detection of PAF and NFATc1 in diagnose of coronary heart disease*

Yan Han, Yu-hao Liu, Jiang-tao Cheng, Xian-pei Wang, Zhong-min Wang,
Xiu-juan Wu, Chuan-yu Gao, Chao-kuan Yang

(Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou,
Henan 450003, China)

Abstract: Objective To study the effect of ROC curve and logistic regression in the assessment of the value of joint detection of PAF and NFATc1 in diagnosis of coronary heart disease. **Methods** The study objects included 188 patients of suspected coronary heart disease in our hospital from January 2014 to January 2016. They were divided into a control group (56 cases) and a coronary heart disease group (132 cases) according to the results of coronary arterial angiography. ELISA was used to detect the serum PAF and NFATc1 concentrations in the two groups of patients. ROC curve and logistic regression equation were used to validate the detection value of single test and joint test. **Results** The serum PAF concentration was (8.95 ± 5.74) ng/ml in the control group and (18.13 ± 4.72) ng/

收稿日期: 2018-03-14

基金项目: 河南省普通科技攻关项目 (No: 20172237)

[通信作者] 杨朝宽, E-mail: thisiswangguodong@126.com

ml in the coronary heart disease group, which showed a significant difference ($P < 0.05$). The serum NAFTc1 concentrations of the control group and the coronary heart disease group were (22.78 ± 3.15) pg/ml and (30.58 ± 5.24) pg/ml respectively, there was a significant difference ($P < 0.05$). When PAF and NAFTc1 were taken as independent variables to make two categories of logistic regression analysis, the logistic regression model was: $\text{Logit}(P) = -8.463 + 0.417\text{PAF} + 0.098 \text{NAFTc1}$, its diagnostic accuracy was 85.64%. The area under the curves of PAF, NAFTc1 and logistic regression joint detection was 0.806, 0.815 and 0.900 separately, which showed significant differences ($P < 0.05$), the 95% CI of the joint detection was (0.838, 0.962). The detection threshold of PAF and NAFTc1 was 9.75 ng/ml and 23.95 pg/ml respectively, the sensitivity of logistic regression joint detection was 0.86, the specificity was 0.71. **Conclusions** Joint detection of PAF and NFATc1 is better than single detection, can be applied in the screening of coronary heart disease, and has high diagnostic value.

Keywords: ROC; logistic; PAF; NFATc1; coronary heart disease; diagnosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病（简称冠心病）主要是由于脂质代谢异常导致脂质沉积在动脉内膜上形成斑块，引起管腔狭窄心脏缺血；斑块的形成和稳定性是冠心病预后的主要因素^[1]。血小板活化因子（platelet-activating factor, PAF）是一种内源性磷脂，能介导血小板的活化，诱导巨噬细胞分化；活化 T 淋巴细胞核因子 c1（nuclear factor of activated T c1 cells, NAFTc1）能通过基因转录调控炎症反应，同时参与血管钙化。研究发现^[2-3]，PAF 和活化 NAFTc1 分别参与动脉粥样硬化斑块的形成、炎症反应、血管和心脏瓣膜的钙化，而钙化是导致动脉粥样硬化的重要原因。冠心病的临床检测以多排螺旋 CT、冠状动脉造影、血管内超声为主，但是冠心病往往早期症状不明显，容易错过诊断。通过血液检测能够在早期识别预防心血管疾病，对其预防治疗具有重要意义。目前，冠状动脉造影常用于冠心病的诊断和检测。本文通过血清检测 PAF 和 NAFTc1，以冠状动脉造影结果为金标准，采用 ROC 和 Logistic 曲线探讨 PAF 和 NAFTc1 在冠心病评价中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月 -2016 年 1 月在河南省人民医院接受治疗的 188 例疑似冠心病患者为研究对象。根据冠状动脉造影检测结果，分为对照组（56 例）和冠心病组（132 例）。对照组患者出现类似冠心病症状，进行心肌酶、肌钙蛋白检查排除冠心病，进行影像学检查和冠状动脉造影确认排除冠心病（血管狭窄 $< 50\%$ ）；冠心病组所有患者符合冠心病临床症状，并经心肌酶、肌钙蛋白检查确诊冠心病，进行冠状动脉造影确认冠心病（血管狭窄 $\geq 50\%$ ），进行血管内超声

检测，结果出现弱回声区或无回声区^[4]。所有患者动脉造影前口服阿司匹林 0.3 g、氯吡格雷 0.4 g，确诊后冠心病患者根据二级预防进行规范治疗^[5]。本研究已获得患者知情同意，并经本院伦理委员会批准。

1.2 排除标准

排除严重肝、肾功能障碍的患者；排除心肌病、瓣膜性心脏病患者；排除合并恶性肿瘤患者；排除伴有各种急慢性感染性疾病患者。

1.3 方法

所有患者于清晨空腹抽取外周静脉血 5 ml，离心去上清（3000 r/min 离心，离心 10 min），置入 -80°C 冰箱冷冻保存，统一检测。采用 ELISA 法分别检测血清中 PAF、NAFTc1 含量，所有操作严格按照试剂盒说明书进行，试剂盒由上海润裕生物科技提供。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较采用 t 检验，计数资料以率 (%) 或构成比 (%) 表示，比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义；采用 Logistic 回归方程和 ROC 曲线判定单项检测和联合检测在冠心病诊断中的价值。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者在糖尿病、高血压、高血脂和吸烟史上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，在年龄、性别、家族史比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者血清 PAF、NAFTc1 浓度比较

两组患者血清 PAF、NAFTc1 浓度，经 t 检验，差

表 1 两组患者基线资料比较

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 例 (%)	高血压 例 (%)	高血脂 例 (%)	吸烟史 例 (%)	家族史 例 (%)
对照组 ($n=56$)	30/26	62.27 \pm 2.61	9 (16.07)	23 (41.07)	27 (46.55)	8 (14.28)	18 (32.14)
冠心病组 ($n=132$)	70/62	63.04 \pm 2.56	46 (34.84)	85 (64.39)	88 (66.67)	60 (45.45)	45 (34.09)
χ^2/t 值	0.010	1.875	6.701	8.753	5.647	16.554	1.290
P 值	0.905	0.062	0.009	0.003	0.017	0.000	0.256

异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 冠心病组患者血清 PAF 浓度和血清 NAFTc1 浓度均高于对照组。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析结果

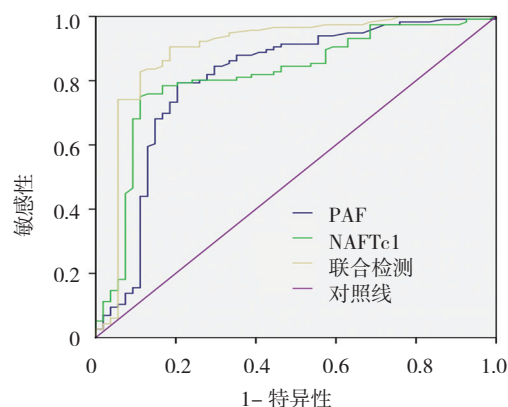
将 PAF、NAFTc1 转化为等级变量, 对其赋值如下, PAF: < 13.5 ng/ml 赋值 0, ≥ 13.5 ng/ml 赋值 1。NAFTc1: < 26.7 ng/ml 赋值 0, ≥ 26.7 ng/ml 赋值 1。以动脉造影结果是否为冠心病作为因变量以 PAF、NAFTc1 2 个单因素为自变量, 进行二项分类 Logistic 回归分析 (见表 3)。得到 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = -8.463 + 0.417\text{PAF} + 0.098\text{NAFTc1}$, 该 Logistic 回归方程诊断的准确率为 85.64%。

表 2 两组患者血清 PAF、NAFTc1 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PAF/(ng/ml)	NAFTc1/(pg/ml)
对照组 ($n=56$)	8.95 \pm 5.74	22.78 \pm 3.15
冠心病组 ($n=132$)	18.13 \pm 4.72	30.58 \pm 5.24
t 值	10.498	12.568
P 值	0.000	0.000

2.4 应用 ROC 曲线评价血清 PAF、NAFTc1 单项检测和联合检测的诊断效能

分别以血清 PAF、NAFTc1 作为独立检验变量, 并以 $\text{Logit}(P)$ 作为联合检验变量进行多变量 ROC 曲线分析, 结果见附图。联合检测的曲线下面积为 0.900, 高于 PAF 曲线下面积 0.806 和 NAFTc1 曲线下面积 0.815, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。PAF



附图 血清 PAF、NAFTc1 单项检测和联合检测的 ROC 曲线图

表 3 二项分类 Logistic 回归分析结果

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
常量	-8.463	2.075	16.634	0.000	0.000		
PAF	0.417	0.16	6.793	0.006	1.517	1.109	2.076
NAFTc1	0.098	0.07	1.960	0.027	1.1.02	1.039	1.265

表 4 血清 PAF、NAFTc1 单项检测和联合检测的曲线下面积比较

指标	曲线下面积	S_b	敏感性	特异性	95%CI	
					下限	上限
PAF	0.806	0.041	0.76	0.62	0.726	0.886
NAFTc1	0.815	0.037	0.75	0.64	0.743	0.887
联合检测	0.900	0.032	0.86	0.71	0.838	0.962

检测阈值为 9.75 ng/ml, 敏感性为 0.76, 特异性为 0.62; NAFTc1 检测阈值为 23.95 pg/ml, 敏感性为 0.75, 特异性为 0.64。联合检测敏感性为 0.86, 特异性为 0.71。

3 讨论

冠心病是由于患者的冠状动脉发生动脉粥样硬化, 导致血管腔狭窄, 继而造成心肌缺血的心脏病。其病理基础是体内的脂质代谢紊乱, 使得脂质在动脉内膜发生堆积沉淀形成白色斑块, 随着白色斑块的堆积增厚, 动脉血管壁增厚, 弹性下降, 管腔变狭窄, 使得血液流通受阻, 心肌缺血, 发生心绞痛, 甚至可能导致心力衰竭、发生猝死, 严重危害患者生命安全。许多冠心病患者不表现出临床症状, 有的患者甚至在急性发作时临床症状仍不明显, 如果能通过简单的血液检查可以对冠心病做出诊断, 尽早做出预防措施对冠心病患者的预防和治疗有重要意义。

动脉粥样硬化的形成、发展、斑块破裂是冠心病发病的决定性因素, 同时在整个病理过程中, 机体内有多种炎症因子参与^[6]。PAF 参与动脉粥样硬化的形成, NAFTc1 是一种炎症因子, 参与动脉粥样硬化炎症反应, 两者与冠心病的发病密切相关^[7]。PAF 是一种内源性磷脂, 其化学结构已经被阐明^[8]。血小板、巨噬细胞、内皮细胞、肥大细胞以及中性粒细胞等多种细胞都能产生 PAF, 在体内具有多种重要生物学作用。PAF 参与动脉粥样硬化的机制为: ① PAF 能诱导血小板活化, 能通过与血小板表面的相应的 PAF 受体相结合, 通过 G 蛋白信号通路激活三磷酸鸟苷酶和磷酸酯酶, 加强血小板凝聚, 使血小板在冠状动脉内膜上发生黏附, 释放多种炎症因子, 同时血小板凝聚会加大血栓形成风险, 阻碍血液循环, 加强冠心病发病风险^[9]。②当冠状动脉内膜发生损伤时, 内皮损伤会诱导内皮细胞分泌 PAF, PAF 会诱导巨噬细胞参与产生超氧自由基, 使低密度脂蛋白被氧化, 对内皮血管造成损害; 同时诱导单核细胞通过内皮间隙, 分化成为巨噬细胞, 再通过巨噬细胞的吞噬作用清理氧化低密度脂蛋白, 导致脂质堆积, 形成泡沫细胞; 泡沫细胞堆积是动脉粥样斑块形成的早期病理特征^[10]。本研究比较对照组和冠心病组患者发现其血清中 PAF 浓度差异有统计学意义, 冠心病组 PAF 浓度更高。这与海祺旻等^[11]的研究结果 PAF 浓度与冠心病病变严重程度呈正相关相似。

除了 PAF, 动脉粥样硬化过程中机体内还有多种炎症因子、核转录因子参与^[12]。NAFTc1 是 NAFT 家

族中的一种, 最早被发现于 T 淋巴细胞, 后来发现在单核巨噬细胞(动脉粥样硬化的特征细胞)也有表达, 其主要功能是通过基因转录调控炎症反应, 同时与血管钙化密切相关。NAFTc1 可以通过与磷酸酶结合发生去磷酸化进入细胞核, 参与 T 细胞分化和活化, 进而调控细胞免疫功能; 还能在进入细胞核后, 直接诱导多种炎症因子、白细胞介素、趋化因子转录, 参与炎症反应, 加速动脉粥样硬化进程^[13]。NAFTc1 还是钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)的底物之一, 能通过 $Ca^{2+}/CaN/NAFT$ 途径参与血管钙化、心脏瓣膜钙化^[14], 而血管钙化是导致动脉粥样硬化的重要原因之一。本研究中对照组和冠心病组患者血清 NAFTc1 浓度差异有统计学意义, 冠心病组 NAFTc1 浓度更高。陈金龙等^[15]发现 NFATc1 是血管狭窄的治疗靶点, 通过抑制 NFATc1 能有效抑制平滑肌细胞增殖, 减少血管内膜过度增生。严洋^[16]通过抑制小鼠 NAFTc1 有效抑制动脉粥样硬化斑块形成, 认为 NAFTc1 与斑块的稳定性相关。本研究结果与之类似。

关于 PAF 或 NAFTc1 与冠心病的相关性已有报道, 但对两者在冠心病诊断中的价值还不明确。ROC 曲线和 Logistic 回归分析是 2 种常用的诊断效能统计方法, 广泛应用于各种指标对疾病的诊断作用^[17]。本研究在确认 PAF、NAFTc1 在冠心病患者和冠心病患者血清中差异有统计学意义后, 以这 2 个单因素为自变量, 进行二项分类 Logistic 回归分析, 获得 Logistic 回归模型, 得到 2 个因子的联合检测指标。再以 Logit(P) 作为联合检测指标, 使用 ROC 曲线分别判定 PAF、NAFTc1 以及联合检测在冠心病诊断中的作用(曲线下面积在 0.7 ~ 0.9 时表示有较高的诊断价值, 曲线下面积超过 0.9 时表示有极高的诊断价值)。结果发现联合检测的曲线下面积显著高于单项 PAF 和 NAFTc1 检测, 具有较高的诊断价值。

综上所述, 本文通过 Logistic 回归方程和 ROC 曲线检验血清 PAF、NAFTc1 以及两者联合检测在冠心病诊断中的价值, 发现 2 个因子可用于冠心病筛查, 两者联用具有较高的诊断价值, 血清检测简单方便, 可为临床诊断提供一条新的途径。但本研究样本量存在一定局限性, 可能带来一定误差, 下一步需要扩大样本进行随机对照研究来进一步验证 PAF 与 NAFTc1 对冠心病的诊断价值。

参考文献:

[1] NIZAMOV U I, BEKMETOVA F M, KHOSHIMOV S U, et al.

- Study of main arteries stiffness in patients with coronary heart disease depending on prevalence of atherosclerosis[J]. *Cor et Vasa*, 2017, 59(2): e114-e118.
- [2] 付光学. 冠心病患者血清血小板活化因子的表达及其与冠状动脉斑块性质的关系[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(7): 628-631.
- [3] ZHU X L, FENG Y. GW26-e0470 miR-124 regulation of NFATc1 and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 66(16): 63-67.
- [4] 汤艳萍, 李令建. 64 排螺旋 CT 与选择性冠状动脉造影评价急性冠状动脉综合征患者易损斑块形态、成分及大小的价值对比研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(8): 1181-1185.
- [5] 何晓全, 刘梅林. 中国冠心病防治策略[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(2): 239-240.
- [6] 卢浩, 李梦豪, 王媛媛, 等. 5 项炎症指标对动脉粥样硬化及冠心病风险判断的价值[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(2): 203-207.
- [7] YAN J C, XU L J, WANG C P, et al. Effects of OX40-OX40L interaction on the nuclear factor of activated T cells c1 in Apo E-deficient mice[J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 205-213.
- [8] 王宝香, 梅红, 彭罕鸣, 等. 血小板活化因子乙酰水解酶基因多态性与过敏性紫癜消化道出血的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(4): 385-388.
- [9] AKIRA S, IZUMI Y, KEIICHI E. Angiotensin peptides attenuate platelet-activating factor-induced inflammatory activity in rats[J]. *Peptides*, 2015, 73(4): 60-66.
- [10] REZNICHENKO A, KORSTANJE R. The role of platelet-activating factor in mesangial pathophysiology[J]. *Am J Pathol*, 2015, 4(13): 888-896.
- [11] 海祺旻, 沈德良, 刘琮琳, 等. 血小板活化因子在各型冠心病中的表达及与冠脉 Gensini 积分的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(7): 788-791.
- [12] LI B O, WENG J Y, WANG C P, et al. GW27-e0293 CD137 promotes angiogenesis in atherosclerosis by modulating endothelial Smad1/5-NFATc1 signaling[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 68(16): c11-c12.
- [13] YAN J, SU H, XU L, et al. OX40-OX40L interaction promotes proliferation and activation of lymphocytes via NFATc1 in Apo E-deficient mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60854.
- [14] YIN Y, YAN J, WANG Z, et al. Nuclear factor- κ B pathway mediates the effects of CD137 signaling on NFATc1 expression in mice vascular smooth muscle cells[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2015, 43(7): 614-618.
- [15] 陈金龙, 张月巧, 袁娅, 等. 植物多糖通过 NF- κ B 信号通路对巨噬细胞的免疫调节作用研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(23): 288-293.
- [16] 严洋, 张嘉文, 臧光耀, 等. OX40-OX40L 信号通过活化 T 细胞核因子 c1 调控 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样斑块形成[J]. *江苏大学学报*, 2017, 27(1): 14-17.
- [17] 潘辉, 梅佩玉, 鲍舟君, 等. Logistic 回归及 ROC 曲线评价血清 CA125、CA19-9 检测对子宫腺肌病的诊断价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(4): 532-534.

(张蕾 编辑)