

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.008

文章编号: 1005-8982 (2020) 19-0045-09

新进展研究·论著

皮肤微循环指标对职业工人颈动脉粥样硬化的 预警价值研究*

马崇洪, 廖雅静, 秦真威, 朱红茹, 范红敏

(华北理工大学公共卫生学院, 河北 唐山 063200)

摘要: 目的 探索皮肤微循环指标对职业工人颈动脉粥样硬化(CAS)的预警价值, 以期从皮肤微循环角度为CAS预警价值研究提供新的线索和依据。**方法** 选取2017年2月—2017年9月某重工业集团附属医院进行职业健康体检的324例职业工人作为研究对象, 采用套索算法(LASSO)提取常用指标中的特征变量, 通过朴素贝叶斯(NB)分类器构建职业人群CAS预警模型, 使用受试者工作特征(ROC)曲线筛选对职业人群CAS筛检价值较高的单一皮肤微循环指标, 进而建立常用指标+皮肤微循环预警模型, 使用ROC曲线和决策曲线分析法(DCA)从曲线下面积(AUC)和净收益2方面分析比较其与初始预警模型的优势。**结果** LASSO算法在压缩到第11步 C_p 值最小($C_p=28.185$), 此时纳入的变量有年龄、文化程度、吸烟、饮酒、食盐程度、体育锻炼、动脉粥样硬化家族史、舒张压、低密度脂蛋白(LDL)、尿酸(UA)和超敏C反应蛋白(hs-CRP), 预警模型AUC为0.758(95%CI: 0.701, 0.782), 敏感性为93.3%(95%CI: 0.917, 0.948), 特异性为47.1%(95%CI: 0.458, 0.486)。根据ROC曲线筛检皮肤微循环指标的检验结果, 保留经皮氧分压($tcpO_2$)、踝肱指数(ABI)和血流灌注百分比3项指标, 并纳入预警模型, 建立的常用指标+皮肤微循环预警模型, 其AUC为0.835(95%CI: 0.795, 0.860), 敏感性为76.7%(95%CI: 0.739, 0.796), 特异性为88.2%(95%CI: 0.846, 0.917), DeLong检验表明后者拟合效果优于前者($P<0.05$)。DCA分析结果显示在阈概率为0.2~1.0, 常用指标+皮肤微循环预警模型的净收益高于初始预警模型。**结论** 皮肤微循环指标对于职业人群CAS具有良好的预警价值和临床应用前景。

关键词: 颈动脉粥样硬化; 皮肤微循环; 职业人群; 预警价值

中图分类号: R543.4

文献标识码: A

Early warning value of skin microcirculation index for carotid atherosclerosis in occupational workers*

Chong-qi Ma, Ya-jing Liao, Zhen-wei Qin, Hong-ru Zhu, Hong-min Fan
(College of Public Health, North China University of Science and Technology,
Tangshan, Hebei 063200, China)

Abstract: Objective To explore the early warning value of skin microcirculation index for CAS of occupational workers, and to provide new clues and basis for CAS early warning value research from the perspective of skin microcirculation. **Methods** Totally 324 occupational workers were selected as the research object who took occupational health examinations in a certain hospital of the heavy industry group from February to September in 2017. The Lasso algorithm was used to extract the characteristic variables in the common indicators, and the warning model of the professional population CAS was constructed by the NB classifier. A single skin microcirculation index

收稿日期: 2020-04-08

* 基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究专项(No: 2016YFC0900605); 河北省自然科学基金(No: H2016209058)

[通信作者] 范红敏, E-mail: fhm01@sohu.com

with high value for CAS screening in occupational population was selected by ROC curve and common indicator + skin microcirculation warning model was established, ROC curve and DCA analysis were used to compare its advantages with initial early warning models from both AUC and net income. **Results** The Lasso algorithm has the smallest C_p value ($C_p = 28.185$) after compressed to the 11th step. The variables included at this time are age, education level, smoking status, drinking status, salt level, physical exercise, AS family history, diastolic blood pressure, LDL, UA and Hs-CRP. The early warning model AUC is 0.758 (95% CI: 0.701, 0.782), the sensitivity is 0.933 (95% CI: 0.917, 0.948), and the specificity is 0.471 (95% CI: 0.458, 0.486). The results of screening the skin microcirculation index according to the ROC curve retained the three indicators of $tcpO_2$, ABI and perfusion percentage and were included in the early warning model. The established common indicator + skin microcirculation warning model had AUC of 0.835 (95% CI: 0.795, 0.860), sensitivity of 0.767 (95% CI: 0.739, 0.796), and specificity of 0.882 (95% CI: 0.846, 0.917), the DeLong test showed that the latter fit better than the former ($P < 0.05$). The results of DCA analysis showed that the net benefit of the common indicator + skin microcirculation early warning model was larger than the initial early warning model in the threshold probability of 0.2 to 1.0. **Conclusions** The skin microcirculation index has a excellent early warning value and clinical application prospect for the occupational population CAS.

Keywords: carotid atherosclerosis; skin microcirculation; professional crowd; early warning value

目前以动脉粥样硬化为主要病理基础的缺血性脑血管病变已成为全世界范围重要的死亡原因^[1]。作为人体主要的浅表动脉,颈动脉是连接心脏和大脑 2 个重要器官的主要血管,也是动脉粥样硬化最常受累部位。开展关于颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)的预警指标研究有助于提前鉴别动脉粥样硬化病变的亚临床期,为个体缺血性脑血管病变预警、评估病变进展及提高患者生命质量提供重要临床价值。现阶段关于 CAS 的预警指标研究主要集中于体格检查、实验室检查、血流动力学、遗传相关因素、氧化应激、炎症相关指标等方面。由于大血管与微血管“一脉相承”,微血管中的微动脉和微静脉在微循环中分别起着“分闸门”和“后闸门”的作用,其内皮舒张功能影响毛细血管的血流灌注量和血压,进而对体液交换和回心血量产生一定作用,而大血管和微血管面临大量相似的致病因子,故两者血管病变往往同时存在^[2],甚至有报道称在颈动脉斑块形成早期即颈动脉内-中膜厚度(internal-media thickness, IMT)增厚时期就已经存在微循环障碍反应^[3]。现阶段皮肤微循环与 CAS 病变程度相关报道较少,但关于皮肤微循环指标在血管评估、伤口愈合等方面已有临床使用,其形成可能与 CAS 病情发生、发展存在紧密关系。且微循环功能障碍效应并不只局限于某个特定器官或组织,而是影响整个系统运行状态变化,通过检测和评估特定区域的微循环功能可以用来类比其他区域的血管情况^[4]。有流行病学调查称某钢铁公司员工 CAS 患病率为 37.6%^[5],远高于正常成年人群的 19.8%^[6]。本研究以职业工人群体作为研究对象,将

超声诊断结果作为“金标准”,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线筛检皮肤微循环指标,通过添加相应皮肤微循环指标构建 CAS 预警模型,从曲线下面积(area under curve, AUC)和净收益 2 个方面评估其与常用指标预警模型的效果差异,以期从皮肤微循环角度为职业工人 CAS 的预警价值研究提供新的线索和依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用成组病例对照研究方法,选取 2017 年 2 月—2017 年 9 月某重工业集团附属医院进行职业健康体检的 324 例职业工人作为研究对象。严格按照纳入和排除标准,选取经超声诊断 CAS 患者 171 例作为病例组,超声诊断颈动脉正常者 153 例作为对照组。病例组年龄 28 ~ 59 岁,平均(45.95 ± 7.49)岁;对照组年龄 25 ~ 60 岁,平均(41.30 ± 7.47)岁。纳入标准:①病例组颈动脉超声检查结果符合 2015 年《中国脑卒中血管超声检查指导规范》^[7]中的 CAS 诊断标准;对照组颈动脉超声检查符合 2015 年《中国脑卒中血管超声检查指导规范》^[7]中颈动脉血管正常的诊断标准;②属于单位正式职工,工龄 ≥ 1 年,年龄 ≤ 60 岁。排除标准:①患有明显心、脑、肝等主要脏器病变;②糖尿病溃疡或病足、近期烧伤、下肢外伤、静脉曲张等可能与皮肤微循环相关的疾病且近期有明显感染的受试者。本研究经华北理工大学医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 调查方法

1.2.1 基本情况调查 自行设计个人健康信息调查问卷,采用面对面方式开展调查,其内容包括年龄、文化程度、吸烟状况、饮酒状况、食盐程度、体育锻炼、动脉粥样硬化家族史等。相关变量及定义:①吸烟,指平均每天吸烟不少于1支且持续6个月以上。②饮酒,指平均每周饮酒不少于1次且持续1.0年以上。③食盐程度偏淡,指食盐量 $<3\text{ g/d}$;食盐程度适中,指食盐量 $3\sim <6\text{ g/d}$;食盐程度偏重,指食盐量 $\geq 6\text{ mmol/L}$ 。④体育锻炼,指平均每周有氧运动 ≥ 3 次, $\geq 30\text{ min/次}$,持续6个月以上。

1.2.2 体格检查 主要体格检查项目有血压、皮肤微循环、颈动脉超声检查等。①血压检查:由体检科相关工作人员负责测量血压,统一使用定期校准的UDEXTwin I型全自动电子血压计(日本爱鹿克株式会社)。研究对象在安静环境下坐位休息5 min后开始测量,将臂带适度绑于戴在高于肘部1~2 cm 胳膊处,气囊中点放于肱动脉搏动位置,并在按下开始键同时保持测量过程中安静。连续测量3次,取受试者3次静息状态下的上臂血压的平均值作为其最终血压值。②皮肤微循环检查:采用Peri Flux 5100激光多普勒四通道血流仪(瑞典帕瑞医学科技有限公司,)对研究对象进行皮肤微循环情况检查。提前告知研究对象当日禁烟、酒和咖啡。要求研究对象测定前30 min进入温度控制在 $22\sim 24\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的检查室内,无剧烈运动。采用平卧位,四肢放松,保持情绪稳定,尽量减少说话。测量前需用酒精均匀涂抹测量部位,待皮肤表面完全干燥后,用条形双面胶将探头及温控探头粘在无毛囊和皮肤角化处皮肤上,根据相应探头间信号回传至血流仪,通过Perisoft软件进行分析计算和处理,待图像信息稳定后记录相应指标。其中皮肤温度测量时间为1.5 min,温控单元需加热到 $44\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持6 min以上,踝压和趾压通过专用袖带加压至少测量3次并取其平均值,每次测试前需对经皮氧分压探头进行校准并更换固定环,并且测量时需使用3~4滴接触液以便保证精度。测定部位选取与测量血压时同侧的下肢踝部、足背及大拇脚趾。③颈动脉超声检查:由同一位具有超声检查资质医师运用便携式彩色多普勒超声系统(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)进行颈动脉超声检查,探头频率 $5\sim 12\text{ MHz}$ 。研究对象去枕仰颈保持仰卧位,暴露双侧颈部,头部偏向于检查对侧,依次检查左、右两侧颈动脉血管情况。

首先进行纵向扫描,在颈根部对颈总动脉近心端进行探查,沿动脉走行将探头往头侧缓慢移动,对颈动脉分叉处、颈外动脉和颈内动脉进行检查,尽量扫描颈部最高部位,分别对以上4处血管部位下方约1.5 cm处检测IMT并记录。再进行横向扫描以防遗漏。各取研究对象左、右两侧的颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉和颈分叉处近端后壁1.5 cm处测量IMT,若该处存在CAS斑块病变则取病变近端1.5 cm位置测量IMT。根据2015年《中国脑卒中血管超声检查指导规范》^[7]将CAS定义为出现IMT增厚和粥样硬化斑块2种情况中任意1种。当颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉和颈动脉分叉处任意部位的 $\text{IMT} \geq 1.0\text{ mm}$ 时界定为IMT增厚;当颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉和颈动脉分叉处任意部位的 $\text{IMT} \geq 1.5\text{ mm}$,若有部位凸出于血管腔内,或局限性内膜增厚高于周边IMT的50%,则判定为动脉粥样硬化斑块形成。

1.2.3 实验室检查 采集研究对象晨起空腹肘静脉血5 ml于非抗凝采血管中,于3 h内以 $4\ 500\text{ r/min}$ 离心8 min,采用循环酶法检测低密度脂蛋白(LDL)、尿酸(UA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等生化指标,由检验科当天统一进行检测。LDL:分为4类, $\text{LDL} < 2.6\text{ mmol/L}$ 为理想水平; $2.6\sim < 3.4\text{ mmol/L}$ 为合适水平; $3.4\sim < 4.1\text{ mmol/L}$ 为边缘抬高; $\text{LDL} \geq 4.1\text{ mmol/L}$ 为升高。尿酸:男性 $> 420\ \mu\text{ mol/L}$,女性 $> 357\ \mu\text{ mol/L}$ 为正常值,低于此范围均视为异常。hs-CRP:分为3类, $\text{hs-CRP} < 1.03\text{ mg/L}$ 为低度危险性; $1.03\sim 3.00\text{ mg/L}$ 为中度危险性; $\text{hs-CRP} > 3.00\text{ mg/L}$ 为高度危险性。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0和R3.4.3统计软件和绘图。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验,不服从正态分布的以中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用Mann-Whitney法进行非参数检验;计量资料以率或构成比表示,比较用 χ^2 检验,采用套索算法(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选常用预警指标,通过朴素贝叶斯(naive bayesian, NB)分类器构建职业人群CAS预警模型;使用ROC曲线挑选对职业人群CAS筛检价值较高的单一皮肤微循环指标进而建立常用指标+皮肤微循环预警模型;通过ROC曲线和决策曲线分析法(decision curve analysis, DCA)从AUC和净收益2个方面比较其与原模型的优势。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象基本情况

通过查阅相关文献以及相关临床知识, 纳入初始变量构建常用指标职业工人 CAS 模型, 包括人口学变量、体格检查变量、血生化变量等因素。在进行多因素分析前需检查变量间共线性情况, 经计算 $Kappa=116.696$, 最大方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) = 15.279, 表明存在严重共线性现象。采用 LASSO 算法解决多重共线性情况以及提取特征变量, 求解算法为最小角度法。LASSO 算法在压缩到第 11 步 C_p 值最小 ($C_p=28.185$), 此时纳入的变量有年龄、文化程度、吸烟、饮酒、食盐程度、体育锻炼、动脉粥样硬化家族史、舒张压、LDL、UA 和 hs-CRP。两组在年龄构成上存在差异 ($P < 0.05$), 病例组在 40 岁及以上占绝大多数 (88.3%), 而对照组主要集中在 30 ~ <50 岁 (78.4%)。病例组文化程度较低, 以高中或中专学历为主 (52.0%)。对照组从不吸烟比例 (62.7%) 高于病例组 (38.6%)。对照组从不饮酒比例 (74.5%) 高于病例组 (53.8%)。病例组食盐程度方面以偏重居多 (52.6%),

而对照组主要集中于适中口味 (52.3%)。对照组有无体育锻炼分布较为均衡 (47.1% 和 52.9%), 而病例组中体育锻炼者 (74.9%) 比对照组多 (47.1%)。两组存在动脉粥样硬化家族史构成比均小, 分别为 9.4% 和 2.0%。病例组和对照组在 LDL 和 hs-CRP 分布存在差异 ($P < 0.05$), 病例组 LDL 的边缘抬高 (19.9%) 和升高比例 (4.7%) 低于对照组 (26.8% 和 15.1%)。病例组高度 hs-CRP 人数占比 (19.9%) 也多于对照组 (0.0%)。但单因素分析结果显示病例组与对照组在舒张压和 UA 方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组皮肤微循环指标比较

病例组和对照组在经皮氧分压 ($tcpO_2$)、踝压、趾压、踝肱指数 (ABI)、加热前血流灌注量、和血流灌注百分比方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 病例组的 $tcpO_2$ 、ABI 和血流灌注百分比低于对照组, 在踝压、趾压和加热前血流灌注方面, 病例组高于对照组。两组体表温度、趾肱指数 (TBI) 和加热后血流灌注量方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组经 LASSO 算法提取常用特征变量的比较 例 (%)

组别	n	年龄				文化程度			吸烟		
		<30 岁	30 ~ <40 岁	40 ~ <50 岁	≥ 50 岁	初中及以下	高中或中专	大专、本科及以上	从不吸烟	既往吸烟	一直吸烟
病例组	171	1 (0.6)	19 (11.1)	96 (56.1)	55 (32.2)	33 (19.3)	89 (52.0)	49 (28.7)	66 (38.6)	17 (9.9)	88 (31.5)
对照组	153	16 (10.5)	39 (25.5)	81 (52.9)	17 (11.1)	18 (11.8)	67 (43.8)	68 (44.4)	96 (62.7)	11 (7.2)	46 (30.1)
χ^2 值			40.584				9.630			19.064	
P 值			0.000				0.008			0.000	

组别	饮酒			食盐程度			体育锻炼		动脉粥样硬化家族史	
	从不饮酒	既往饮酒	一直饮酒	偏淡	适中	偏重	有	无	否	是
病例组	92 (53.8)	10 (5.8)	69 (40.4)	24 (14.0)	57 (33.3)	90 (52.6)	128 (74.9)	43 (25.1)	155 (90.6)	16 (9.4)
对照组	114 (74.5)	4 (2.6)	25 (22.9)	35 (22.9)	80 (52.3)	38 (24.8)	72 (47.1)	81 (52.9)	150 (98.0)	3 (2.0)
χ^2 值		15.083			26.118			26.407		8.001
P 值		0.001			0.000			0.000		0.005

组别	舒张压		LDL/ (mmol/L)				UA/ (μmol/L)		hs-CRP/ (mg/L)		
	<90 mmHg	≥ 90 mmHg	理想水平	合适水平	边缘抬高	升高	正常	异常	低度	中度	高度
病例组	126 (73.7)	45 (26.3)	63 (36.8)	66 (38.6)	34 (19.9)	8 (4.7)	133 (77.8)	38 (22.2)	116 (67.8)	38 (22.2)	17 (19.9)
对照组	111 (72.5)	42 (27.5)	21 (13.7)	68 (44.4)	41 (26.8)	23 (15.1)	116 (75.8)	37 (24.2)	124 (81.0)	29 (19.0)	0 (0.0)
χ^2 值		0.053			28.028			0.175			17.530
P 值		0.818			0.000			0.676			0.000

2.3 职业工人 CAS 的皮肤微循环指标筛选

将研究对象实际颈动脉超声诊断结果作为判断 CAS 正常与硬化的金标准, 使用 ROC 曲线查找职业工人 CAS 9 项单个皮肤微循环指标筛选的最佳临界值点, 通过 AUC 和 P 值初步选择相应指标。ROC 曲线分析结果表明体表温度、 tcpO_2 、踝压、趾压、ABI、TBI、加热前血流灌注量、加热后血流灌注量和血流灌注百分比 9 项指标的临界值分别为 31.8°C 、 59.0 mmHg 、 159.0 mmHg 、 111.0 mmHg 、 1.1 、 0.8 、 8.0 PU 、 66.2 PU 和 803.0% , 其中 tcpO_2 、踝压、趾压、ABI、加热前血流灌注量和血流灌注百分比的 ROC 曲线均位于基准线以上, 其 $\text{AUC} > 0.5$, 且经 AUC 检验表明其结果具有统计学意义 ($P < 0.05$), 虽然本研究中皮肤微循环监测都将受试对象控制在 $22 \sim 24^\circ\text{C}$ 的室温环境中, 温度指标和加热后血流灌注量只反映由温控探头控制的局部区域效应, 且体表温度筛选结果显示其 $\text{AUC} > 0.5$, 但由于整体调查时间跨度较大, 并且考虑到上述关于病例组与对照组的体表温度差异比较结果, 其 ROC 曲线筛选结果会不会受测量误差的影响还有待后期随访研究结果对比。ABI 和血流灌注百分比是 2 个复合指标, 其分别综合踝压和肱动脉收缩压, 以及加热前血流灌注量和加热后血流灌注量的信息, 较初始指标更具有临床意义, 并且上述结果表明 TBI 在病例组和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 加之趾压的临床意义尚不完全清晰, 因此根据各项结果并结合相关临床知识, 单项筛选指标将体表温度、踝压、趾压、TBI、加热前血流灌注量和加热后血流灌注量排除掉, 保留 tcpO_2 、ABI 和血流灌注百分比 3 项

筛选指标, 并纳入预警模型。见表 3。

2.4 构建职业工人 CAS 预警模型

以 LASSO 算法筛选后的 11 项指标构建为自变量, 颈动脉结局为因变量, 使用朴素贝叶斯构建职业工人 CAS 预警模型, 使用 ROC 曲线评价模型拟合效果。考虑到增加模型外推性, 随机选取 80% 数据进行训练, 剩余 20% 数据进行测试, 参数 Laplace 控制数据的拉普拉斯平滑, 以便处理数据并不完美平衡或数据集有问题的情形。职业工人 CAS 初始预警模型的 AUC 为 0.758 (95% CI: $0.701, 0.782$), 敏感性为 93.3% (95% CI: $0.917, 0.948$), 特异性为 47.1% (95% CI: $0.458, 0.486$), ROC 曲线结果见图 1。在已构建的模型基础上, 添加 tcpO_2 、ABI 和血流灌注量变化率 3 项皮肤微循环筛选指标, 创立新的职业工人 CAS 预警模型, 添加皮肤微循环指标后新模型 AUC 为 0.835 (95% CI: $0.795, 0.860$), 敏感性为 76.7% (95% CI: $0.739, 0.796$), 特异性为 88.2% (95% CI: $0.846, 0.917$), ROC 曲线结果见图 2。通过 DeLong 检验比较 2 种模型差异, 其结果显示 ($Z = -2.013, P = 0.044$), 表明新模型拟合程度优于常用指标构建预警模型。2 种预警模型具体的条件概率见表 4。

2.5 使用 DCA 分析 2 种模型的净收益

为更为全面地考虑到临床效用问题, 通过装载 KERR 等开发的“Decision Curve”R 语言程序包^[8], 进一步使用 DCA 分析添加皮肤微循环指标后职业工人 CAS 预警模型与常用指标构建职业工人 CAS 预警模型的净收益优势。其中职业工人群体 CAS 预估计患病率采用本课题组已有研究结果, 将人群患病率取

表 2 两组皮肤微循环指标比较

组别	n	体表温度 / ($^\circ\text{C}, \bar{x} \pm s$)	tcpO_2 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	踝压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	趾压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	ABI / ($\bar{x} \pm s$)
病例组	171	28.53 ± 2.39	56.20 ± 11.78	153.74 ± 21.57	118.16 ± 26.80	1.13 ± 0.18
对照组	153	28.80 ± 2.68	61.81 ± 12.85	143.76 ± 21.10	110.70 ± 27.23	1.17 ± 0.14
t/Z 值		0.956	4.081	-4.200	-2.484	2.350
P 值		0.340	0.000	0.000	0.014	0.019

组别	TBI $M (P_{25}, P_{75})$	加热前血流灌注量 [PU, $M (P_{25}, P_{75})$]	加热后血流灌注量 [PU, $M (P_{25}, P_{75})$]	血流灌注百分比 [%, $M (P_{25}, P_{75})$]
病例组	0.88 (0.79, 1.00)	9.80 (6.25, 12.60)	71.5 (54.75, 90.20)	752 (580, 896)
对照组	0.80 (0.73, 1.02)	8.19 (7.80, 11.55)	71.9 (54.40, 87.90)	643 (419, 775)
t/Z 值	-0.927	-4.131	-0.500	-5.075
P 值	0.331	0.000	0.617	0.000

表 3 9 项皮肤微循环指标筛检职业工人 CAS 的 AUC 和检验结果

皮肤微循环指标	临界值	S _e	AUC	95% CI		Z 值	P 值
				下限	上限		
体表温度	31.8℃	0.032	0.533	0.477	0.588	1.021	0.307
tcpO ₂	59.0 mmHg	0.031	0.621	0.566	0.674	3.858	0.000
踝压	159.0 mmHg	0.031	0.637	0.582	0.690	4.476	0.000
趾压	111.0 mmHg	0.032	0.580	0.524	0.635	2.507	0.012
ABI	1.1	0.032	0.585	0.529	0.639	2.664	0.008
TBI	0.8	0.032	0.531	0.514	0.183	0.968	0.333
加热前血流灌注量	8.0 PU	0.031	0.636	0.581	0.688	4.370	0.000
加热后血流灌注量	66.2 PU	0.032	0.484	0.460	0.571	0.483	0.629
血流灌注百分比	803.0%	0.030	0.663	0.609	0.715	6.464	0.000

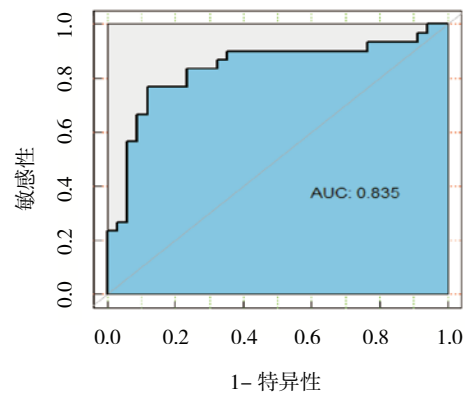
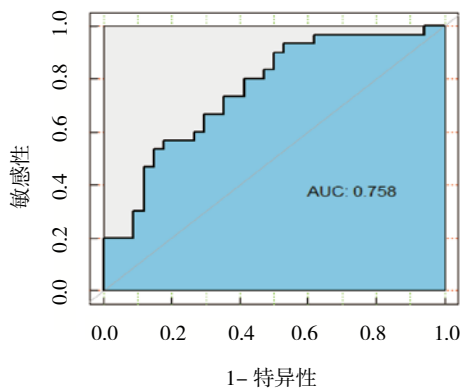


图 1 初始预警模型的 ROC 曲线

图 2 常用指标 + 皮肤微循环预警模型的 ROC 曲线

为 28.9%，将研究类型参数改为“case-control”，以“0”表示对照组，以“1”表示病例组。结果显示在阈概率 0.2 ~ 1.0 区间，添加 3 项皮肤微循环指标后新预

警模型的净收益均大于初始预警模型，其预警价值也由于优于后者。见图 3。

表 4 2 种 LASSO+NB 预警模型的条件概率

变量	tcpO ₂		ABI		血流灌注百分比		年龄			
	≥ 58.7 mmHg	<58.7 mmHg	≥ 1.12	<1.12	≥ 803%	<803%	<30 岁	30 ~ <40 岁	40 ~ <50 岁	≥ 50 岁
初始预警模型										
硬化	-	-	-	-	-	-	0.007	0.109	0.591	0.292
正常	-	-	-	-	-	-	0.081	0.252	0.545	0.122
常用指标 + 皮肤微循环预警模型										
硬化	0.226	0.472	0.679	0.537	0.204	0.480	0.007	0.117	0.547	0.328
正常	0.774	0.528	0.321	0.463	0.796	0.520	0.089	0.236	0.561	0.114

续表 4

变量	文化程度			吸烟			饮酒		
	初中及以下	高中或中专	大专、本科及以上	从不吸烟	既往吸烟	一直吸烟	从不饮酒	既往饮酒	一直饮酒
初始预警模型									
硬化	0.182	0.467	0.350	0.511	0.088	0.401	0.635	0.036	0.328
正常	0.146	0.528	0.325	0.472	0.089	0.439	0.642	0.041	0.317
常用指标 + 皮肤微循环预警模型									
硬化	0.175	0.453	0.372	0.511	0.095	0.394	0.657	0.036	0.307
正常	0.130	0.520	0.350	0.463	0.081	0.455	0.634	0.049	0.317

变量	食盐程度			体育锻炼		舒张压		动脉粥样硬化家族史	
	轻度	中度	重度	无	有	<90 mmHg	≥ 90 mmHg	否	是
初始预警模型									
硬化	0.153	0.445	0.401	0.591	0.409	0.934	0.066	0.715	0.285
正常	0.154	0.439	0.407	0.634	0.366	0.943	0.057	0.780	0.220
常用指标 + 皮肤微循环预警模型									
硬化	0.161	0.46	0.380	0.613	0.387	0.752	0.724	0.956	0.044
正常	0.179	0.423	0.398	0.610	0.390	0.248	0.276	0.951	0.049

变量	LDL/ (mmol/L)			升高	UA/ (μ mol/L)		hs-CRP/ (mg/L)		
	理想水平	合适水平	边缘抬高		正常	异常	低度	中度	高度
初始预警模型									
硬化	0.336	0.409	0.212	0.044	0.774	0.226	0.759	0.190	0.051
正常	0.138	0.463	0.260	0.138	0.772	0.228	0.756	0.195	0.049
常用指标 + 皮肤微循环预警模型									
硬化	0.358	0.380	0.212	0.051	0.766	0.732	0.737	0.204	0.058
正常	0.146	0.455	0.260	0.138	0.234	0.268	0.715	0.244	0.041

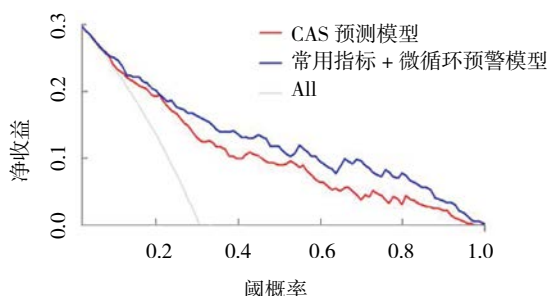


图 3 2 种预警模型的 DCA 分析

3 讨论

大血管病变进展与机体微循环功能密切相关, 即

微循环功能变化可以反映动脉粥样硬化病情进展, 在大血管患病同时或甚至之前机体就已经可能处于微循环异常状态下, 而 CAS 又是众多缺血性血管疾病的临床前期表现, 因此开展量化皮肤微循环评估将会是 CAS 早期预警的切入点。皮肤微循环研究相对于甲襞、球结膜等微循环领域起步较晚, 但自身具有独特优势: ①测量结果反映一定时间内的动态变化规律, 而不是某一瞬时特征; ②操作程序简单, 各流程均规定在特定时间范围内; ③数据指标相对精确, 受人为因素影响低; ④测量探头校准效果显著, 结果真实性高。

通过 ROC 曲线筛检结果表明单一皮肤微循环指标对 CAS 的预警效果较低, AUC 主要集中于 0.5 ~ 0.6,

提示单指标的价值有待于进一步提升,其他类似研究也存在此种现象^[9],很难找到对研究结局产生较高筛选价值的单指标变量,因此需进行通过构建模型进行多指标联合分析以提高其整体指标应用水平^[10]。通过查阅相关资料发现国内外已发表开展皮肤微循环研究中样本量减少,本研究研究对象虽相对较多,但考虑避免出现多重共线性和过拟合现象情况有必要提取相应特征变量。LASSO 算法^[11]是近年来应用逐步较多的特征变量选择方法,基于逐步压缩和收缩估计的框架,能在进行变量选取的程序中同时进行参数估计,不仅克服最小二乘法难以减小预测方法和自变量个数的局限性,而且也继承子集选择可解释性和岭回归稳定性的优势,适宜于解决高维数据影响因素的变量选择问题,克服由多重共线性造成的变量分析误差,提高初始模型的拟合效果。

通过使用 NB 分类器构建职业人群 CAS 的预警模型,从 ROC 曲线角度上发现常用指标 + 皮肤微循环预警模型的 AUC 达到 0.835,高于仅有常用指标模型构建的预警模型 AUC。ROC 曲线本质是分类问题的预测效果评估,采用预测数据结果并结合可视化的方式展现模型拟合效果,其综合了有限样本或所有情况的敏感性和特异性,通过 AUC 大小判断模型的优劣,但在临床领域实际应用中,AUC 最大也许并不符合决策方案的实际效益^[12],还需要考虑假阳性率和极端特殊情况。ROC 曲线关注的重点集中于预测模型的准确性,并不能在实际临床模型效用判断应用中提供充分建议,并且一个 AUC 较高的预测模型很难兼顾最优的特异性与敏感性,往往特异性较高但敏感性偏低^[13],本研究中常用指标 + 皮肤微循环预警模型的特异性从初始预警模型的 0.471 上升至 0.882,但敏感性下降 0.175。

而 DCA 是一种能体现临床结局并可用于评估不同预测模型实际应用效益的新方法,其产生基于一个原则:即假阳性和假阴性的相对损失值可以用阈概率 Pt 表示,通过选择合适的阈概率 Pt,将受试者 A 发生不良结局的概率记为 a,当 $P_a > P_t$ 时为阳性,计算真阳性与假阳性的个数以及净收益值,改变 Pt 值并重复上述步骤,通过阈值概率和净获益值的一一对应关系,将此关系绘制线图便得到决策曲线^[14],弥补了 ROC 曲线在临床实际决策中的缺陷。本研究在 ROC 曲线分析的基础上结合 DCA 分析适宜阈概率下两种预警方式的优劣。DCA 结果显示在阈概率 0.2 ~ 1.0,添加 3 项皮肤微循环指标后新预警模型的净收益均大于初

始预警模型,具有更为出色的临床决策意义,且 CAS 是一种慢性非传染性疾病并非罕见病,其阈概率较大,因此可认为该结果真实可靠。

综上所述,分析可表明皮肤微循环指标对于职业人群 CAS 具有良好的预警价值,其中 $tcpO_2$ 、ABI、和血流灌注百分比 3 项具体指标分别从组织供养能力、血管壁硬度和弹性的改变、微血管储备能力、血管收缩功能等方面反映机体微循环水平,通过结合激光多普勒理论和经皮氧分压理论的技术优势,这一无创非侵入检查方式对血管病变预警研究将具有更为广阔的应用前景。本研究存在的不足:①根据仪器厂商官方资料中指出 $tcpO_2$ 通常需要至少测量 2 个位点才能精确地评估组织血氧供给能力,伴随位点数量增加其评估效果的精确性升高,但通过查阅国内外相关报道其测量绝大多数也仅测量 1 个位点,本研究在对 $tcpO_2$ 测量时间共为 15 min,其中前 10 min 对指定区域加热从而使组织处于充血状态,同时溶解表皮死亡和角化的细胞及脂质层增加皮肤对气体的通透性,后 5 min 处于数值稳定区,取其动态变化平均值作为最终调查对象 $tcpO_2$ 检测结果,操作符合技术要求程序,且 $tcpO_2$ 最大值为 86.0 mmHg,可见并未受到外部空气氧分压的影响,测量结果较为可靠,未来研究可以通过增加 $tcpO_2$ 探头和检测位点以提高数值的精确性;②有报道称 ABI>1.4 后血管钙化风险增加^[15],本研究 ROC 做单一皮肤微循环指标筛选职业人群 CAS 时发现 ABI 的最佳临界值为 1.1,筛选试验将 <1.1 判断为 CAS 硬化,>1.4 的研究对象仅有 14 例(占约 4%),并且 ABI 过高与 CAS 是否存在正相关还有待公认,所以本次未将 ABI>1.4 的研究对象排除,可能在这点上缺乏严谨。

参 考 文 献:

- [1] 刘惠钦. 缺血性脑血管病患者 VCAM-1 的表达水平与颈动脉粥样硬化斑块类型及 HCMV 相关性的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [2] 方星星, 李素梅. 2 型糖尿病大血管和微血管病变的关系 [J]. 国际老年医学杂志, 2013, 34(1): 11-14.
- [3] 张会芳. 不同性别 2 型糖尿病患者尿酸与颈动脉内中膜厚度的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [4] 张鑫月, 贾振华, 常丽萍. 甲襞微循环与颈动脉病变程度相关性研究 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 43(2): 127-130.
- [5] 张东平, 李晋芳, 胡长林, 等. 重庆市中老年钢铁工人颈动脉粥样硬化的流行病学调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(5): 456-458.

- [6] 赵燕, 朴春玉. 正常体检人群颈动脉粥样硬化及危险因素调查 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(9): 824-826.
- [7] 华扬, 惠晶晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范 [J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2015, 12(8): 599-610.
- [8] KERR K F, BROWN M D, ZHU K H, et al. Assessing the clinical impact of risk prediction models with decision curves: guidance for correct interpretation and appropriate use[J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(21):2534-3540.
- [9] 仲崇明. Logistic 回归在多指标联合诊断肺癌中的应用 [J]. 中国卫生统计, 2016(6): 33(6):1045-1046.
- [10] MICHAEL M, RACHEL L BADOVINAC R, et al. Integrative predictive model of coronary artery calcification in atherosclerosis[J]. Circulation, 2009, 120(24): 2448-2454.
- [11] MUELLERUSING S, FELDT T, SARFO F S, et al. Factors associated with performing tuberculosis screening of HIV-positive patients in Ghana: LASSO-based predictor selection in a large public health data set[J]. BMC Public Health, 2016, 16(1): 1-8.
- [12] VICKERS A J, ELKIN E B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models[J]. Medical Decision Making an international Journal of the Society for Medical Decision Making, 2006, 26(6): 565-574.
- [13] 肖文军, 陆茜, 姚旭东, 等. 决策曲线分析评价临床预测模型的应用研究 [J]. 中国卫生统计, 2012, 29(3): 460-461.
- [14] 陈乐陶, 杨士保, 陈橙, 等. 决策曲线分析在 R 语言中的实现 [J]. 中国卫生统计, 2018(6): 955-957.
- [15] BEKWELEM W, NORBY F L, AGARWAL S K, et al. Association of peripheral artery disease with incident atrial fibrillation: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study[J]. Journal of the American Heart Association, 2018, 7(8): e007452.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 马崇淇, 廖雅静, 秦真威, 等. 皮肤微循环指标对职业工人颈动脉粥样硬化的预警价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(19): 45-53.