

统计学预测模型列线图在眼科的应用

惠延年

引用: 惠延年. 统计学预测模型列线图在眼科的应用. 国际眼科杂志 2023;23(7):1061-1063

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 惠延年, 毕业于第四军医大学, 主任医师, 教授, 博士生导师, 国家人事部“有突出贡献中青年专家”, 全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 《国际眼科杂志》(IES) 和 *International Journal of Ophthalmology (IJO)* 主编, 研究方向: 眼底病基础与临床研究、眼外伤。

通讯作者: 惠延年. ynlhui@163.com

收稿日期: 2023-04-19 修回日期: 2023-05-25

摘要

列线图又称诺莫图, 是通过多因素回归分析得出各相关因素对结局变量的影响力, 构建并用于预测事件风险(如诊断或预测疾病发展与后果等)的统计学预测模型。列线图将复杂的回归方程转变为直观、容易理解的可视化图形, 便于评估患者病情与医患沟通。随着医学科技的飞速发展和个性化医疗需求增加, 其在临床医学已得到越来越多的关注和广泛应用。本篇短文介绍列线图的基本概念以及在眼科应用的例子。

关键词: 列线图; 统计学预测模型; 眼科学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.02

Statistical predictive model nomogram applied in ophthalmology

Yan-Nian Hui

Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yan - Nian Hui. Eye Institute of PLA; Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com

Received: 2023-04-19 Accepted: 2023-05-25

Abstract

• The alignment diagram, also known as nomogram, is a statistical prediction model used to predict the risk of events (such as diagnosis or prediction of disease development and consequences) by obtaining the influence power of each related factor on outcome variables through multivariate analysis. Nomogram turns the complex regression equation to a visualized diagram that is intuitive and easy to understand. It is convenient to be used for evaluating the patient's condition and

communicating with doctors and patients. With rapid advances of medical science and technology and increasing demands of personalized medicine, nomograms has attracted more and more attention and applied extensively in clinical medicine. This short article introduces the basic concepts of nomogram and examples of its application in ophthalmology.

• KEYWORDS: nomogram; statistical predictive model; ophthalmology

Citation: Hui YN. Statistical predictive model nomogram applied in ophthalmology. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23 (7): 1061-1063

0 列线图简介

列线图 (alignment diagram), 按音译又称诺莫图 (nomogram), 是通过多因素回归分析 (Cox 回归、Logistic 回归等) 得出各个影响因素对结局变量的影响程度 (回归系数大小), 构建列线图并评估其预测能力, 用于预测事件发生风险 (在医学上诊断或预测疾病发生发展与后果等) 的统计学预测模型。这种用图形化计算解决复杂函数的求值方法, 1884 年由 Philbert Maurice d'Ocagne 发明。

列线图由左边的影响因素 (变量) 名称以及右边各自对应的带有刻度的线段所组成, 所谓“列线”。其包括三部分: (1) 预测模型的多个变量名称。每一变量 (如年龄) 对应的线段刻度 (评分标尺), 代表其可取值范围。线段的长度表示该因素对结局事件的贡献及预测能力的大小。(2) 得分。每个影响因素按取值水平进行评分 (单项得分), 将各个评分相加得到总得分。(3) 预测值或概率。通过总评分与结局事件发生概率之间的函数转换关系, 计算出该个体结局事件的预测值。在医学应用中, 根据患者的状况定位其各预测因素对应的线段在评分标尺上的位置, 得出每个因素的分值及总分, 定位于总分轴上, 其所对应的风险系数可反映该患者患病的预测风险。

列线图将复杂的回归方程转变为直观便于理解的可视化图形, 使得多指标联合诊断或预测疾病发展的预测结果直观易懂, 可用来确定个体某指标的预测值在总体中的百分位数 (百分位列线图), 或特定事件如发病、复发、预后、生存等的概率 (概率列线图)。便于评估患者病情, 也有助于一般人群和健康管理人員了解疾病风险。这些特点使列线图在医学领域的应用由来已久。随着医学科技的飞速发展和临床个性化医疗的需求剧增, 在临床医学中得到越来越多的关注和爆发式应用, 近年来基于列线图的高质量论文也越来越多。

1 列线图相关应用概况

1.1 临床医学 列线图早已应用在许多专业领域, 临床医学是其中最重要的方面。用“nomogram in clinical medicine”作为关键词检索 PubMed, 自 1972 年至今检出

5124篇。最早的一篇是1972年基于列线图的通气能力预测的论文。近5a内有4327篇,占总量的84.4%;单是2022年就有1789篇,2023.01有189篇,涉及到各个临床学科及亚专科。

1.2 眼科 列线图在眼科的应用始于1988年,迄今可检出387篇。近5a有199篇(占51.4%);单是2022年就有80篇,2023.01有20篇,涵盖了眼科的各个亚专科。最早的一篇是1988年Mount Sinai医院眼科提出了一种适合用氟硅丙烯酸酯隐形眼镜的列线图,使用该模型在814例患者(1578眼)中获得了90%的首次拟合成功率^[1]。

2 列线图在眼科的应用举例

从近5a PubMed收录的眼科文献看,列线图的构建和应用涉及各亚专科,在此举例如下。

2.1 糖尿病及视网膜病变 我国是糖尿病(DM)大国,糖尿病视网膜病变(DR)已受到高度关注。检出近5a相关论文22篇(含中文1篇)。有趣的是,20篇都由国内学者报道。内容包括1型DM患者发生非增殖性DR、2型DM患者发生DR的风险预测;影响因素涉及肾功能、糖尿病性肾病、蛋白尿、血胆固醇水平、代谢组学、下肢动脉粥样硬化和高血压等。还有对妊娠期DM患者产后2型DM的风险研究,发现家族史、妊娠高血压史、孕前BMI、26~30孕周2h血糖为预测因素。

袁容娣团队^[2]为预测DR视力损害的风险因素,纳入患者133例252眼,将系统与眼科检查、OCT/OCTA、FFA指标在内的29个参数纳入分析,结果显示黄斑缺血分级、视网膜内层紊乱、外层破坏、脉络膜毛细血管密度为危险因素;经内部验证,提示模型中的风险阈值概率可用于指导临床实践。

法国学者基于抗VEGF药物治疗初发DME第1a良好功能反应的基线变量建立列线图。结果显示年龄、基线视力和椭圆体带完整性是功能预后因素,在另外的多中心验证队列测试该列线图具有良好的功能性反应鉴别能力^[3]。

金陈进团队^[4]开发了一种利用系统变量预测DM患者发生有临床意义黄斑水肿(CSME)风险的列线图,共纳入349例患者(训练与验证组分别为240、109例),采用糖尿病周围神经病变(DPN)、尿酸、胰岛素应用与剂量、尿蛋白等级和病程等参数做分析,进行了内部和外部验证。结果显示DPN症状和肾功能可能是CSME的重要危险因素,可协助快速识别CSME患者及早期诊疗。

2.2 眼前段疾病 眼前段疾病包括白内障、青光眼、角膜病、干眼及相关并发症等10余篇。例如,有晶状体眼IOL植入穹窿高度的预测,后房型IOL大小的选择,穿透性角膜移植术后植片存活预测,以及角膜内环段植入治疗圆锥角膜。

张铭志团队^[5]构建了预测原发性闭角型青光眼(PACG)患者白内障摘除合并房角分离术后屈光不正风险的列线图。结果显示眼轴对屈光结果的影响最大;术前眼轴越短,发生屈光不正事件的概率越大。该研究还评估了4种IOL度数计算公式的准确性。杨惠春等^[6]在《国际眼科杂志》中文刊(IES)报告,纳入148例构建预测晶状体溶解性青光眼(PLG)患者白内障手术后高眼压危险因素的列线图。结果显示术中并发症、术前合并葡萄膜炎或眼外伤、合并糖尿病及高度近视,依次是该类患者由强到弱的影响因素。该列线图可协助制定个体化治疗方案,改

善预后。鲜依鲜等^[7]对212例2型DM患者白内障术后的研究发现,术后焦虑、抑郁、手术切口、用药依从性、血清炎症因子及HbA1c水平均是此类患者术后并发干眼的危险因素,早期识别并及时进行干预有利于降低术后干眼发生率。

西班牙学者在*International Journal of Ophthalmology (IJO)*报告了圆锥角膜费拉拉环段植入的列线图及其短期临床疗效评估。纳入了88例患者,使用优化的列线图选择每例植入的环段,结果植入后视力改善,角膜中央前部和后部明显变平,散光明显减少,证实基于列线图的植入费拉拉环术可安全有效地促进患者视力恢复并控制原发性翳差^[8]。

2.3 近视防治 对近视的关注度很高,近5a有52篇论文检出。内容包括学前与学龄儿童近视预测、近视屈光手术、近视眼盘周神经纤维层厚度及其与眼轴的关系、角膜塑形镜与儿童近视进展等。约1/3的论文由国内学者完成。

陈浩团队^[9]基于学校的前瞻性队列研究,招募了1073名学龄前儿童,分为培训和验证队列。结果基线时的预测因子包括性别、等效球镜度数、眼轴长度、角膜屈光度和阳性相对调节。该列线图显示了良好的校准、临床净效益和鉴别能力,对小学生近视的发生可提供准确和个性化的预测,但需要外部验证其普适性。

刘虎团队^[10]为预测学龄前儿童的近视,纳入了830名儿童(男433、女397,基线年龄 40.83 ± 3.43 mo),随访2a。在多变量分析中,基线眼轴(AL)、AL/CR(角膜曲率半径)、父母均近视与未来等效球镜度数(SE)之间呈显著的负相关。结论是AL和AL/CR可作为确定低龄学龄前近视高危人群的可获得指标。

乔彤团队^[11]开发并验证了一种配戴角膜塑形镜(OK)儿童近视快速发展风险预测模型列线图及在线计算器。通过对560例1051眼(训练与验证队列分别为735、316眼)的回顾性研究,在11个潜在预测因素中,确定年龄、基线等效球镜度数、瞳孔直径和水平可见虹膜直径是预测因素。该列线图简单易用,在线计算器公开,可帮助接受OK治疗的儿童及早预测近视发展风险。

2.4 视网膜脱离和眼肿瘤及其它 列线图以眼部肿瘤的相关研究较多。

潘钦托团队^[12]新近在*International Journal of Ophthalmology (IJO)*报告,741例原发性视网膜脱离(RRD)患者分为训练和验证组(521、220例),建立预测术后无PVR发生概率的列线图。发现术前PVR、硅油填塞时间、光凝能量、视网膜裂孔大小和高血压是其重要危险因素。该列线图可有效预测术后4、5、6mo不发生PVR的概率,并在随访期间协助临床决策。

赵明威团队^[13]开发和验证了一个预测葡萄膜黑色素瘤(UM)患者癌症特异性生存(CSS)的列线图。从监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库内UM患者的数据中,纳入839例分配到训练和验证队列(分别为588、251例)。结果显示年龄、组织学类型、T分期和M分期是预测UM患者CSS的预后因素。3a和5a的CSS概率在列线图预测与实际观测一致。这种方便的列线图工具能可靠预测和评估UM患者癌症特异性生存期及预后。

郑广瑛团队^[14]提出选择性剪接(AS)不平衡是肿瘤发生发展的标志之一,但UM中相关研究很少。经筛选

2886例与生存相关的AS事件,研究了风险评分与肿瘤浸润免疫细胞和免疫检查点封锁(ICB)基因的相关性。结果风险评分与ICB关键靶点(HAVCR2、IDO1和PDCD1)以及T细胞、髓系抑制性细胞MDSC和活化B细胞的浸润呈正相关。该研究提供了新的风险评分指标和列线图,可用于UM预后的预测,对免疫靶向治疗的开发、改善预后具有显著意义。

赵世红团队^[15]在 *International Journal of Ophthalmology (IJO)* 报告应用列线图作为颅内动脉瘤(IA)患者动眼神经麻痹(ONP)的预测模型。共纳入329例患者,结果显示后交通动脉的动脉瘤和动脉瘤直径是其危险因素,前者也是ONP严重程度的唯一危险因素。所建立的列线图预测可靠准确。

3 列线图构建与应用须注意的一些问题

列线图是预测与评估疾病的重要方法,但要真正用于临床还存在较多问题。

3.1 选题与相关变量 选择一个有意义、实用性强、可通过列线图得到解决的具体而集中的临床问题最为重要。应根据临床共识(即已知与预后所有的相关因素)选择变量。研究结局应有清晰的、被广泛接受的定义。选择的问题过大,难以包括所有可能的相关变量,得出的结果会不准确,难以被接受。大多数仅基于自己数据的变量筛选,其普遍性常受到质疑。基于不同数据的变量和纯粹基于统计显著性的选择也会产生疑义。

3.2 样本量与代表人群 合适的样本量是必要的,也可通过列线图计算。研究对象应代表患有该疾病的一般人群,以便评估其对患者的适用性。单中心数据可有更完整的数据集,但容易存在偏差;可采用多中心或数据库来克服。

3.3 验证与校准 列线图应经过内部与外部验证,以获得对模型性能(辨别性、校准性和临床有效性)进行评估。多数论文仅报告采用自抽样法或交叉验证的内部验证方法,但仅此不能消除由于变量和阈值选择产生的误差,也不能评估不同患者群体的准确性。外部验证是使用另外研究对象的数据验证。只有当模型的预测效果得到了明确验证后,制作的列线图才会有较好的应用价值。

3.4 临床应用与限制 按照列线图的前瞻性决策在临床决策的正确性、能否用于特定患者、是否便于与患者沟通、患者的满意度等,都需要在实践中回答。一个不准确的列线图预测疾病发生率或转归可能会给患者和家属带来痛苦。随着疗法的改进、早期检测和自然病程的改变,疾病的结局是变化的;由此,列线图的性能会随时间推移而需要修改。在应用于临床决策之前,必须对列线图进行严格的审查,其性能和局限性需要得到广泛的认可。

4 结语

列线图是一种利用统计学分析构建的预测模型。目前不少眼科临床医师尚不够熟悉。本篇短文旨在引起同道的关注与参与。随着医学科技以及组学、生物标志物等

方面的快速发展,对各类疾病的认识加深,临床观察指标增多,使我们有可能深入揭示疾病或病变的发生发展规律,从而利用相关指标参数做出准确预测和医疗决策。高质量列线图的准确性和可视化优势,将为临床实施个性化精准医疗、医患和谐沟通、争取最佳疗效等方面发挥更大作用。

参考文献

- 1 Harrison K, Stein HA. A nomogram for fitting fluorosilicone acrylate contact lenses. *CLAO J* 1988;14(3):136-138
- 2 Zhao Y, Yu R, Sun C, et al. Nomogram model predicts the risk of visual impairment in diabetic retinopathy: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):478
- 3 Gabrielle PH, Massin P, Arnould L, et al. Development of a 1-year risk-prediction nomogram for good functional response with anti-VEGF agents in naive diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2020;98(8):e975-e982
- 4 Li Z, Deng X, Zhou L, et al. Nomogram-based prediction of clinically significant macular edema in diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol* 2022;59(9):1179-1188
- 5 Li Y, Guo C, Huang C, et al. Development and evaluation of the prognostic nomogram to predict refractive error in patients with primary angle-closure glaucoma who underwent cataract surgery combined with goniosynechialysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:749903
- 6 杨惠春,宋学英,齐绍文,等.晶状体溶解性青光眼患者白内障术后高眼压的危险因素. *国际眼科杂志* 2021;21(12):2170-2174
- 7 鲜依鲆,周杨琳,姚曼. 2型糖尿病患者白内障术后干眼的风险模型构建. *国际眼科杂志* 2022;22(4):23-26
- 8 Fernández J, Peris-Martínez C, Pérez-Rueda A, et al. Evaluation of a new nomogram for Ferrara ring segment implantation in keratoconus. *Int J Ophthalmol* 2021;14(9):1371-1383
- 9 Guo C, Ye Y, Yuan Y, et al. Development and validation of a novel nomogram for predicting the occurrence of myopia in schoolchildren: A prospective cohort study. *Am J Ophthalmol* 2022;242:96-106
- 10 Liu L, Li R, Huang D, et al. Prediction of premyopia and myopia in Chinese preschool children: a longitudinal cohort. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):283
- 11 Huang Y, Li X, Fang W, et al. Development and validation of a simple nomogram for predicting rapid myopia progression in children with orthokeratology management. *Curr Eye Res* 2023;48(5):465-473
- 12 Gao ZQ, Wu PY, Zhang J, et al. Nomogram for predicting nonproliferative vitreoretinopathy probability after vitrectomy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment. *Int J Ophthalmol* 2023;16(2):215-223
- 13 Zeng Q, Yao Y, Zhao M. Development and validation of a nomogram to predict cancer-specific survival of uveal melanoma. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):230
- 14 Kong D, Li L, Wang H, et al. Immunological significance of survival-related alternative splicing in uveal melanoma. *Aging (Albany NY)* 2022;14(2):811-825
- 15 Cui YY, Wang B, Jiang B, et al. Nomogram model for predicting oculomotor nerve palsy in patients with intracranial aneurysm. *Int J Ophthalmol* 2022;15(8):1316-1321