

• 论 著 •

结合新型生物标志物的成人哮喘未来发作风险预后模型构建研究*

张黎¹, 黎亮², 周梅¹, 周倩云¹, 刘勤¹, 梁梅¹, 唐继红¹, 付小锋¹
重庆市渝北区人民医院: 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 检验科, 重庆 401120

摘要:目的 结合新型生物标志物血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)、二肽基肽酶-4(DPP4)与常规预测因子构建成人哮喘未来发作风险预后模型。方法 2022 年 3 月至 2023 年 5 月在重庆市渝北区人民医院招募哮喘非急性发作期患者作为研究对象, 收集基线临床资料, 包括病史、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)/用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV₁%pred)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)、中性粒细胞计数(NEU)、呼出气一氧化氮(FeNO)、血清 YKL-40 和血清 DPP4 等, 随访 1 年收集该文所定义的哮喘急性发作情况及发作时间, 通过 COX 比例风险回归构建哮喘未来发作风险预后模型, 并进行内部验证及结果展示。结果 最终 224 例哮喘患者完成研究, 102 例患者在 1 年的随访期内发生了该文所定义的急性发作结局, 结合单因素 COX 回归、逐步回归筛选变量、临床意义及模型的简便性, 哮喘控制测试(ACT)评分分组、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、log₁₀(YKL-40)、log₁₀(FeNO)、log₁₀(EOS)和 FEV₁%pred 作为预测因子纳入最终模型构建。模型整体 C-统计量为 0.795(95%CI: 0.754~0.836), 在随访 52 周时间点的曲线下面积为 0.879(95%CI: 0.834~0.924), 在随访 52 周时间点的 Brier 评分为 0.142(95%CI: 0.117~0.168), 校准曲线为接近斜率为 1 的直线, 使用 bootstrap 验证法提示预测模型稳定性较好。使用 Nomogram 列线图及网页 APP 动态打分表进行模型展示, 可用于预测个体未来 52 周内哮喘发作风险。结论 基于血清 YKL-40、EOS、FeNO、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、FEV₁%pred 及 ACT 评分分组构建的哮喘预后预测模型能较准确的预测哮喘患者 52 周内急性发作的概率。

关键词: 新型生物标志物; 甲壳质酶蛋白 40; 二肽基肽酶-4; 哮喘

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.010 中图法分类号: R562.25

文章编号: 1673-4130(2025)04-0435-08 文献标志码: A

Construction of a prognostic model of future asthma exacerbation risk in adults
combined with novel biomarkers*ZHANG Li¹, LI Liang², ZHOU Mei¹, ZHOU Qianyun¹, LIU Qin¹,
LIANG Mei¹, TANG Jihong¹, FU Xiaofeng¹1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory,
the People's Hospital of Yubei District of Chongqing, Chongqing 401120, China

Abstract: Objective To construct a prognostic model of future asthma exacerbation risk in adults by combining novel biomarkers of serum chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) and conventional predictors. **Methods** Patients with asthma in the non-acute exacerbation phase were recruited from the People's Hospital of Yubei District of Chongqing, from March 2022 to May 2023. Baseline clinical data collected included medical history, forced expiratory volume in the first second (FEV₁)/forced vital capacity (FVC), percentage of predicted forced expiratory volume in the first second (FEV₁%pred), blood eosinophil count (EOS), blood neutrophil count (NEU), fractional exhaled nitric oxide (FeNO), serum YKL-40, and serum DPP4, etc. The patients were followed for one year to gather data on asthma acute exacerbations and their timings as defined in this study. A COX proportional hazards regression model was used to construct a prognostic model for future asthma exacerbations, with internal validation and results presentation. **Results** A total of 224 patients with asthma completed the study. During the one-year follow-up period, 102 patients experienced acute exacerbations as defined in this study. Based on univariate COX regression, stepwise regression for variable selection, clinical significance, and model simplicity, asthma control test (ACT) score group, number of asthma exacerbations in the past year group, log₁₀(YKL-40), log₁₀(FeNO), log₁₀(EOS), and FEV₁%pred were

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2022MSXM123)。

作者简介: 张黎, 女, 副主任医师, 主要从事慢性呼吸系统疾病研究。

the following predictors were included in the final model. The overall C-statistic of the model was 0.795 (95% CI: 0.754—0.836), the area under the curve at the 52-week follow-up was 0.879 (95% CI: 0.834—0.924), and the Brier score at the 52-week follow-up was 0.142 (95% CI: 0.117—0.168). The calibration curve was close to a slope of 1, and bootstrap validation suggested good stability of the prediction model. The model was presented using a Nomogram and a dynamic scoring table in a web APP, which can be used to predict the risk of asthma exacerbations within 52 weeks for individual patients. **Conclusion** The prediction model based on serum YKL-40, EOS, FeNO, the number of asthma exacerbation in the past year group, FEV₁%pred and ACT scores group can accurately predict the probability of acute attacks in 52 weeks of asthma patients.

Key words: novel biomarkers; chitinase-3-like protein 1; dipeptidyl peptidase-4; asthma

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病,患病率高且近年来呈上升趋势,具有喘息、气急等症状反复发作的特点^[1]。哮喘的发作特别是中重度发作给患者造成了重大的疾病风险,有时甚至是致死性的,同时造成了患者的心理负担,并且加重了社会经济负担。2017 年调查研究显示我国城区哮喘总体控制率仅为 28.5%^[2]。故准确识别有发作风险的哮喘患者是必要的,但目前缺乏公认的预后评估方法。近些年关于哮喘的新型生物标志物研究取得了一些进展,包括甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40)和二肽基肽酶-4(DPP4)等血清相关生物标志物。YKL-40 是由 CHI3L1 基因编码的人类甲壳酶样蛋白,在哮喘的炎症反应,尤其在气道重构及组织纤维化过程中发挥重要的作用^[3-5]。既往研究表明哮喘患者血清 YKL-40 明显升高^[6]。DPP4 是白细胞介素 13 诱导支气管上皮细胞产生的一种糖蛋白,在未经治疗哮喘患者的支气管上皮细胞中高度表达,也被认为可作为哮喘白细胞介素 13 通路激活的代替标志物^[7-8]。新型生物标志物在预测哮喘预后方面可能会带来新的突破,但哮喘发作为多因素所致,故单纯使用新型生物标志物并不能很好的预测哮喘的未来发作风险,如果将新型生物标志物与其他预测因子结合起来,可能会发挥出较大的作用。临床特征、患者特征、生理因素、环境数据和生物标志物均与哮喘发作相关^[9]。故本研究把多种常规预测因子与血清 YKL-40、DPP4 相结合探索构建预测哮喘未来发作风险预后模型。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 该研究为前瞻性队列研究,于 2022 年 3 月至 2023 年 5 月招募哮喘非急性发作期患者,在重庆市渝北区人民医院呼吸内科门诊完成基线数据采集,最终 224 例患者完成了该项研究。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)符合国际疾病分类第 10 版的哮喘诊断标准,既往已确诊为哮喘;(3)纳入时非哮喘急性发作期;(4)已开始正规使用哮喘控制药物至少 3 个月。排除标准:(1)合并慢性阻塞性肺疾病;(2)合并肺部等部位急性感染;(3)有精神疾病、老年痴呆病史;(4)有明显的肝、肾、甲状腺功能异常;(5)有脑卒中、心肌梗死、心力衰竭等其他重大慢性疾病;

(6)妊娠期、哺乳期。本研究获得重庆市渝北区人民医院伦理委员会批准[审批文号:渝北医伦审(2021)(SA04)号],所有纳入研究的患者均已签署知情同意书。本研究已在中国临床注册中心 www.chictr.org.cn 注册(注册号:ChiCTR2200057627)。

1.2 方法

1.2.1 基线临床资料收集和检测 收集患者基线临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、受教育程度、吸烟状态、确切过敏史、近亲哮喘史、短效 β_2 受体激动剂(SABA)使用是否大于每月 1 支、过去 1 年哮喘急性发作次数、过敏性鼻炎或荨麻疹史、哮喘控制测试(ACT)评分等,测量患者基线肺功能、基线呼出气一氧化氮水平(FeNO)及基线血常规。上述的基线临床资料收集均在入组当天完成。入组当天同时使用促凝管留取血液标本,分离血清,将血清标本在 -70 °C 的冰箱内保存以待检,以便之后批量检测血清 YKL-40 和血清 DPP4 水平。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法分别检测血清 YKL-40、DPP4 水平,严格按照试剂盒说明书操作(试剂盒品牌:Elab-science)。

1.2.2 结局指标及随访 结局指标是指哮喘的未来发作,在本研究中定义为因哮喘症状加重而需要计划外的门诊就诊或者急诊就诊或者诊所输液或者住院治疗,并记录其发作距离入组时的间隔周数(发作时间点),属于时间-事件结局。随访结束时间为入组后 1 年,随访内容及方法:(1)患者若出现上述结局指标所定义的发作情况,主动告知项目组;(2)项目组分别在入组后 3、6、9、12 个月电话随访或者面诊随访患者发作情况,包括发作的严重程度、就医情况、具体发作的时间等。

1.3 统计学处理 所有数据的统计分析在 R 4.4.3 软件及易侬软件上完成。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较用非参数检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier(K-M)生存曲线展示哮喘患者随时间推移未发生急性发作的概率。对连续性自变量进行正态性检测及必要的预处理。结合单因素 COX 回归、逐步回归双向法及临床意义,确定最

终建模的预测变量。使用 COX 比例风险回归构建临床预后预测模型,使用一致性指数(C-统计量)和受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的区分度,绘制校准曲线以评估模型的校准度,同时使用 Brier 评分评价模型的综合表现。使用 bootstrap 重抽样验证法进行模型的内部验证。使用 rms 包建立 Nomogram 列线图,同时使用 DynNom 及 rsconnect 包建立网页 APP 动态打分表(动态列线图)。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线临床资料比较 本研究共纳入哮喘患者 224 例,平均年龄(51.65±16.36)岁,其中男性占 48.66%,102 例患者在 1 年的随访期内发生本文所定义的急性发作,图 1 中 K-M 曲线可见研究人群随着时间推移哮喘不发生急性发作的概率。将 1 年内哮喘未发作患者(未发作组)122 例与 1 年内哮喘急性发作患者(急性发作组)102 例进行组间比较,两组血清 YKL-40 水平、第 1 秒用力呼气量(FEV₁)/用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV₁%pred)、FeNO、嗜酸性粒细胞计数(EOS)、ACT 评分、ACT 评分分组、过去 1 年哮喘急性发作次数、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、SABA 使用大于每月 1 支、受教育程度占比比较,差异有统计学意义(P<0.05)。两组血清 DPP4 水平、年龄、性别、中性粒细胞计数(NEU)、BMI、吸烟状态、确切过敏史、近亲哮喘史、过敏性鼻炎或荨麻疹史占比比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

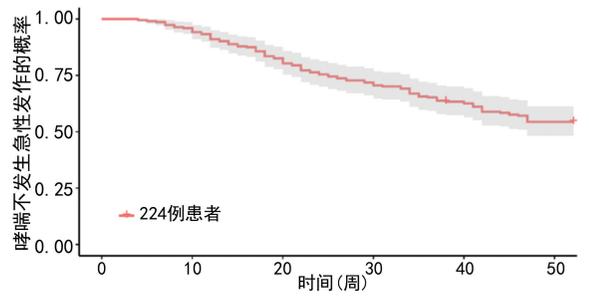


图 1 哮喘 1 年内不发生急性发作概率的 K-M 曲线

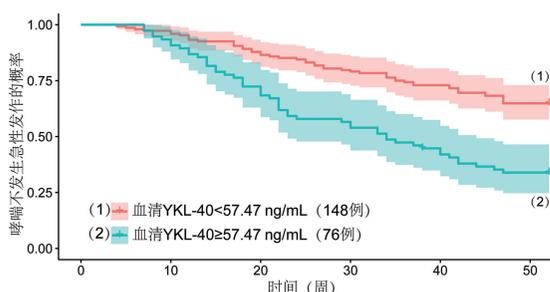
2.2 变量分析及转换 血清 YKL-40 水平、FeNO、EOS、NEU 为非正态分布,进行 log₁₀ 转换后呈正态分布,将它们 log₁₀ 后的值用于后续的分析及构建模型。过去 1 年哮喘急性发作次数及 FEV₁/FVC 也呈非正态分布且不能通过取对数转换为正态分布,故根据其临床意义转换为分类变量。将过去 1 年哮喘急性发作次数转换为分类变量:未发作、发作 1~2 次、发作 3 次及以上;将 FEV₁/FVC 转换为分类变量:>70%、60%~70%、<60%。样条函数发现除 BMI 外其他连续性变量与结局之间均基本为线性单调的关系。故将 BMI 根据临床意义转换为分类变量:<18.5 kg/m²、18.5~25.0 kg/m²、>25.0 kg/m²。为进一步探索新型生物标志物血清 YKL-40 与血清 DPP4 与结局变量之间的关系,进行 ROC 曲线分析,得出血清 YKL-40≥57.47 ng/mL 截断点时结局风险明显增加,其 K-M 曲线见图 2;得出血清 DPP4≥966.75 ng/mL 截断点时结局风险略有增加,其 K-M 曲线见图 3。

表 1 未发作组与急性发作组基线临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n(%)或 M(P₂₅, P₇₅)]

变量	未发作组(n=122)	急性发作组(n=102)	t/χ ² /U	P
年龄(岁)	49.91±16.63	53.73±15.84	-1.751	0.081
性别			0.816	0.366
男	56(45.90)	53(51.96)		
女	66(54.10)	49(48.04)		
BMI(kg/m ²)	23.22±2.84	22.90±3.07	0.818	0.414
受教育程度			8.135	0.043
小学及以下	11(9.02)	20(19.61)		
初中	42(34.43)	30(29.41)		
高中或中专	29(23.77)	30(29.41)		
大学及以上	40(32.78)	22(21.57)		
吸烟状态			2.336	0.126
不吸烟	99(81.15)	74(72.55)		
吸烟	23(18.85)	28(27.45)		
确切过敏史			2.360	0.125
无	98(80.33)	73(71.57)		
有	24(19.67)	29(28.43)		
近亲哮喘史			1.381	0.240

续表 1 未发作组与急性发作组基线临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	未发作组($n=122$)	急性发作组($n=102$)	$t/\chi^2/U$	P
无	101(82.79)	78(76.47)		
有	21(17.21)	24(23.53)		
SABA 使用大于每月 1 支			35.214	<0.001
无	116(95.08)	65(63.73)		
有	6(4.92)	37(36.27)		
过敏性鼻炎或荨麻疹史			1.813	0.178
无	88(72.13)	65(63.72)		
有	34(27.87)	27(36.28)		
ACT 评分分组			64.710	<0.001
控制很差	3(2.46)	25(24.51)		
控制不佳	23(18.85)	50(49.02)		
控制良好	96(78.69)	27(26.47)		
ACT 评分(分)	21.04±2.21	17.54±3.07	9.884	<0.001
过去 1 年哮喘急性发作次数分组			41.512	<0.001
未发作	39(31.97)	5(4.90)		
发作 1~2 次	77(63.11)	67(65.69)		
发作 3 次及以上	6(4.92)	30(29.41)		
过去 1 年哮喘急性发作次数(次)	1.00(0.00, 2.00)	2.00(1.00, 3.00)	-6.639	<0.001
FEV ₁ /FVC(%)	71.20(63.26, 78.20)	60.54(51.78, 69.20)	6.868	<0.001
FEV ₁ %pred(%)	84.39±18.91	64.96±20.89	7.301	<0.001
FeNO(ppb)	42.00(29.00, 55.75)	59.00(38.00, 87.50)	-4.436	<0.001
EOS(个细胞/微升)	130.00(60.00, 240.00)	257.50(130.00, 467.50)	-4.020	<0.001
NEU(个细胞/微升)	3 835.00(3 210.00, 4 945.00)	3 995.00(3 172.50, 4 947.50)	-0.567	0.571
血清 DPP4(ng/mL)	988.52±300.47	1 016.04±296.76	-0.686	0.493
血清 YKL-40(ng/mL)	33.30(18.73, 56.30)	56.47(29.10, 88.51)	-4.064	<0.001



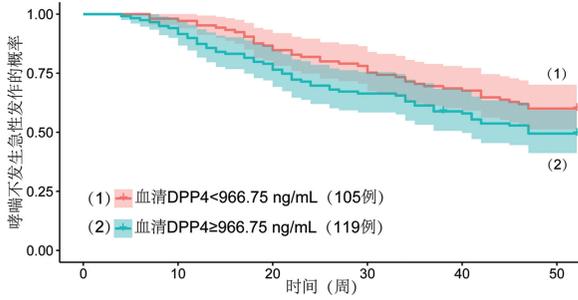
注:以 ROC 曲线分析得出分组截断点。

图 2 不同血清 YKL-40 水平的哮喘患者 1 年内不发生急性发作的概率的 K-M 曲线

2.3 影响预后的危险因素筛选 完成变量预处理后进行 COX 单因素分析,表 2 中可见既往确切过敏史、SABA 使用大于每月 1 支、FEV₁%pred、log₁₀(YKL-40)、log₁₀(FeNO)、log₁₀(EOS)、ACT 评分分组、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、FEV₁/FVC 分组与时间-事件结局有关($P < 0.05$)。将年龄、性别、BMI 分组、log₁₀(YKL-40)、DPP4、log₁₀(FeNO)、FEV₁%pred、

过去 1 年哮喘急性发作次数分组、FEV₁/FVC 分组、log₁₀(EOS)、log₁₀(NEU)、ACT 评分分组、受教育程度、吸烟状态、确切过敏史、近亲哮喘史、SABA 使用大于每月 1 支、过敏性鼻炎或荨麻疹史均纳入初步的全模型构建(COX 比例风险模型构建)进行探索,然后将全模型使用 stepAIC 函数进行双向逐步回归筛选变量。使用逐步回归筛选出 log₁₀(YKL-40)、DPP4、log₁₀(FeNO)、FEV₁%pred、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、log₁₀(EOS)、ACT 评分分组、确切过敏史这 8 个候选预测因子。但血清 DPP4 在单因素 COX 回归分析中与时间-事件结局之间无关,因此将 DPP4 去除后再次构建 COX 模型,发现 C-统计量仅下降 0.004(0.799 下降到 0.795),故排除 DPP4 作为预测因子。为了进一步简化模型,将确切过敏史去除后再次构建模型,发现 C-统计量没有变化(仍为 0.795)。最终,结合单因素 COX 回归、逐步回归筛选变量的结果,再考虑临床意义及模型的简便性,经过

专家讨论,最终确定 ACT 评分分组、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、 \log_{10} (YKL-40)、 \log_{10} (FeNO)、 \log_{10} (EOS) 和 $FEV_1\%$ pred 作为预测因子纳入最终模型构建。



注:以 ROC 曲线分析得出分组截断点。

图 3 不同血清 DPP4 水平的哮喘患者 1 年内不发生急性发作的概率的 K-M 曲线

表 2 建模队列患者的危险因素分析(单因素 COX 回归)

自变量	HR(95%CI)	P
年龄(每增加 1 岁)	1.01(0.99~1.02)	0.103
性别		
男性	1.00(参考值)	
女性	0.86(0.58~1.27)	0.452
受教育程度		
小学及以下	1.00(参考值)	
初中	0.55(0.31~0.96)	0.037
高中或中专	0.72(0.41~1.27)	0.261
大学及以上	0.45(0.24~0.82)	0.009
吸烟状态		
不吸烟	1.00(参考值)	
吸烟	1.38(0.89~2.13)	0.148
确切过敏史		
无	1.00(参考值)	
有	1.59(1.03~2.44)	0.036
近亲哮喘史		
无	1.00(参考值)	
有	1.35(0.86~2.14)	0.197
SABA 使用大于每月 1 支		
无	1.00(参考值)	
有	3.53(2.34~5.31)	<0.001
过敏性鼻炎或荨麻疹史		
无	1.00(参考值)	
有	1.30(0.87~1.94)	0.207
ACT 评分分组		
控制很差	1.00(参考值)	
控制不佳	0.59(0.36~0.95)	0.030
控制良好	0.13(0.07~0.22)	<0.001

续表 2 建模队列患者的危险因素分析(单因素 COX 回归)

自变量	HR(95%CI)	P
过去 1 年哮喘急性发作次数分组		
未发作	1.00(参考值)	
发作 1~2 次	5.13(2.07~12.73)	<0.001
发作 3 次及以上	12.69(4.91~32.80)	<0.001
BMI 分组		
<18.5 kg/m ²	1.00(参考值)	
18.5~25.0 kg/m ²	0.91(0.33~2.50)	0.861
>25.0 kg/m ²	0.83(0.29~2.40)	0.733
FEV ₁ /FVC 分组		
<60%	1.00(参考值)	
60%~70%	0.55(0.34~0.88)	0.012
>70%	0.28(0.17~0.46)	<0.001
FEV ₁ %pred(每增加 1%)	0.97(0.96~0.98)	<0.001
\log_{10} (FeNO)*	6.22(2.74~14.10)	<0.001
\log_{10} (EOS)*	3.12(2.00~4.87)	<0.001
\log_{10} (NEU)*	1.08(0.31~3.79)	0.911
\log_{10} (YKL-40)*	3.60(2.05~6.32)	<0.001
DPP4(每增加 1 ng/mL)	1.00(1.00~1.00)	0.427

注:* 表示该变量每增加 1 个单位。

2.4 预测模型的构建与内部验证及模型表现 所有 224 例患者数据均用于建模,然后使用 bootstrap 重抽样验证法进行内部验证。在最终模型中,属于连续性变量的预测因子 $FEV_1\%$ pred、 \log_{10} (YKL-40)、 \log_{10} (EOS) 和 \log_{10} (FeNO) 的回归系数分别是 -0.014 561、0.904 064、0.714 700 和 0.565 185。属于分类变量的预测因子:过去 1 年哮喘急性发作次数分组发作 1~2 次与未发作相比回归系数为 0.932 480,过去 1 年哮喘急性发作次数分组发作 3 次及以上与未发作相比回归系数为 1.141 269;ACT 评分分组控制不佳与控制很差相比回归系数为 -0.233 635,ACT 评分分组控制良好与控制很差相比回归系数为 -1.204 901。模型整体 C-统计量为 0.795(95%CI:0.754~0.836)。在随访 52 周时间点的曲线下面积(AUC),相当于 C-统计量,为 0.879(95%CI:0.834~0.924),其 ROC 曲线见图 4。在随访 52 周时间点的 Brier 评分为 0.142(95%CI:0.117~0.168),校准曲线为接近斜率为 1 的直线,见图 5。模型表现 C-统计量、Brier 评分及校准曲线均提示该模型在可接受范围,有较好的临床意义。使用 bootstrap 验证法重抽样 100 次进行建模内部验证,得到随访 52 周时 AUC(即 C-统计量)为 0.858(95%CI:0.785~0.917),Brier 评分为 0.158(95%CI:0.122~0.203),内部验证的校准曲线也是接近斜率为 1 的直线,见图 6。内部验证提示使用上述预测因子构建的预测模型稳定性较好。

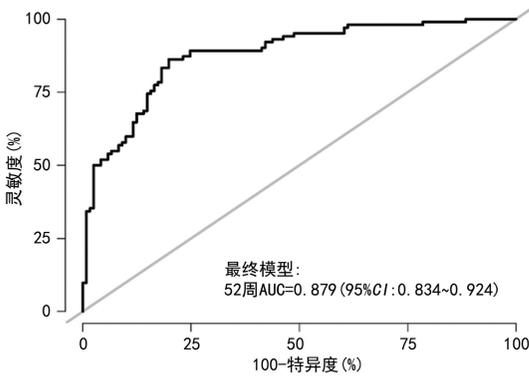


图 4 最终模型 52 周时 ROC 曲线

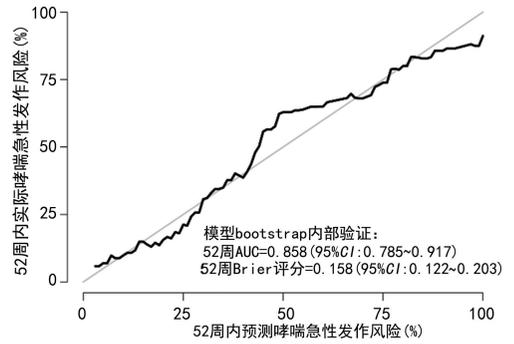


图 6 内部验证 (bootstrap 重抽样验证法) 校准曲线

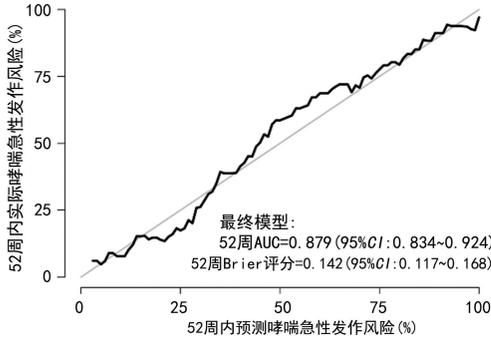


图 5 最终模型 52 周时校准曲线

2.5 最终模型的展示 用两种方法展示模型,并可实际应用于患者的预测。一种是 Nomogram 列线图,见图 7,通过计算各个危险因素相对应的得分,得分之和为总分,总分对应概率值即为估算个体在未来 52 周内的哮喘急性发作风险的概率。另一种是展示在网页 APP 上的打分表(基于动态列线图),然后自动计算出未来 52 周内不发生哮喘急性发作的概率及显示累计风险图等,可进入该网址 (<https://pearzhang.shinyapps.io/asthmadynnomapp/>) 直接进行计算。

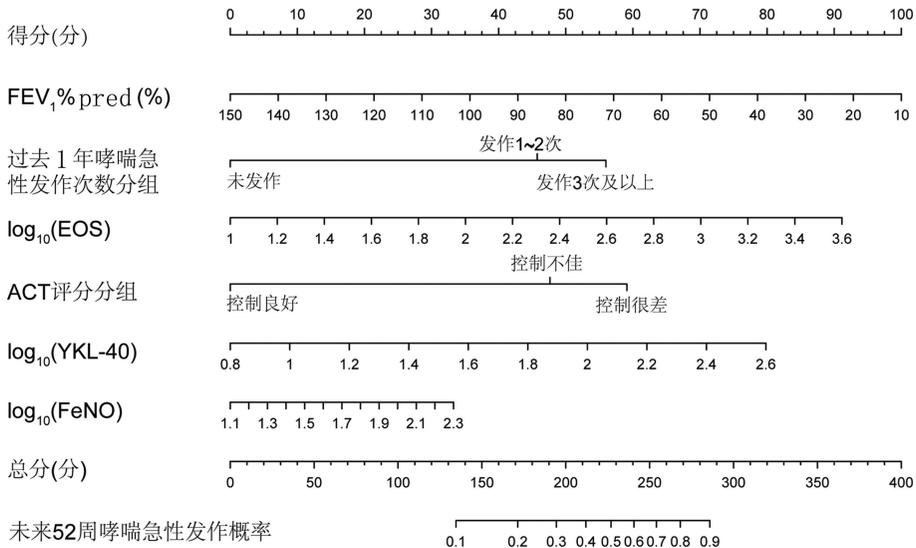


图 7 预测哮喘患者 52 周内急性发作概率的列线图模型

3 讨论

本研究基于非急性加重期哮喘患者的基线临床数据包括新型生物标志物血清 YKL-40 和 DPP4,分析多种候选预测变量对哮喘未来发作风险的影响,并使用 COX 比例风险模型拟合哮喘未来发作预后预测模型。本研究结果显示,建模队列患者 1 年内的哮喘急性发作的概率为 45.53%。本研究构建出了区分度和校准度较好的哮喘未来发作预后模型,并通过 Nomogram 列线图和网页 APP 动态打分表的方式进行展示。本研究样本量的估算基于预测因子与发生时间-事件结局人数的比例,研究流程及论文写作均遵循

指导预测模型开发的“透明报告用于个体预后或诊断的多变量预测模型”声明^[10]。

临床预测模型近些年被广泛用于指导医疗建议和治疗干预,比如预测心肌梗死患者预后及预测宫颈癌患者预后的模型^[11-12]。用于预测哮喘未来发作风险的模型属于临床预测模型中的预后模型。BATE-MAN 等^[13]根据 BMI、FEV₁、急救药的使用、全球哮喘防治倡议哮喘分级、哮喘控制问卷-5 构建了哮喘 6 个月内发作风险的预测模型,该模型较简便,但该研究的变量筛选过程并不明确,并且没有报道 C-统计量及校准曲线等关键信息。有研究报道,使用逻辑回归

构建模型预测哮喘加重风险,得到模型 C-统计量为 0.72,发现哮喘加重人群年龄较大,更可能是女性,以及在过去 12 个月内使用更多的 SABA 和吸入激素、有慢性阻塞性肺疾病或焦虑或抑郁病史等病史、生活更贫困^[14]。一项关于哮喘预后模型的 Meta 分析显示在既往的预测模型当中总体的 C-统计量为 0.77,并提示在临床实践中使用预测工具的最佳方式还有许多未解的问题,在证明有效性和成本效益及最佳呈现方法方面还有许多工作要做^[15]。与此同时,近年来也涌现出一些机器学习方法构建的哮喘加重预测模型,一项相关研究的 Meta 分析总结出最常见的重要预测因素是全身激素的使用、SABA 的使用、急诊就诊、年龄和病情加重史,汇总 11 项研究的总体 C-统计量为 0.80(95%CI:0.77~0.83)^[16]。这些相关的研究多是基于既往病历数据收集资料来构建模型,有时尽管使用了严格的方法学,但偏倚风险仍相对较大^[17]。本研究是前瞻性研究,从基线数据收集开始一直到随访收集结局数据,保障了数据来源的可靠性。

除了预测哮喘加重风险的模型,近年来也报道了一些关于哮喘的不同侧重点的预测模型。INSELMAN 等^[18]开发并验证了停用哮喘生物制剂后哮喘恶化风险的预测模型,其最好的模型表现 C-统计量为 0.75,这在重症哮喘使用生物制剂的患者中有重要的临床价值。有研究使用大数据构建天气等环境因素与整体人群哮喘恶化风险的预测模型^[19-20]。有研究回顾某三甲医院哮喘患者逐日就诊数据及同期气象因子、环境因子、花粉等数据资料进行预测模型构建,发现综合考虑多种气象因子、环境因子和花粉因素的多模型集成方法可应用于哮喘疾病的气象预测服务^[21]。有研究报道,根据呼吸频率、脉搏、指脉氧饱和度等简单指标构建出了识别成人哮喘加重患者需要住院人群的预测模型,C-统计量达到 0.83^[22]。

李彩云^[23]对学龄前儿童哮喘急性发作的相关危险因素进行分析,通过逻辑回归模型建立了急性发作风险的列线图模型,但并没有进行随访,也没有对未来发作风险进行评估。本研究将 ACT 评分分组、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、血清 YKL-40、FeNO、EOS 和 FEV₁%pred 作为预测因子构建出预后模型。上述预测因子,除血清 YKL-40 为新型生物标志物外,其他均为既往研究公认的与哮喘评估和预后相关的指标^[1,24]。基线 FeNO 在评估严重哮喘发作方面得到了研究的证实^[25]。来自德国的一项研究也显示,若哮喘患者 FeNO 水平升高在预测两次或两次以上年度恶化方面有 65% 的敏感性^[26]。另一项观察性研究发现,无论 FeNO 升高或 EOS 升高均增加哮喘急性发作的风险,两项生物标志物联合使用时,预测价值更加明显^[27]。作为此项研究引入的两个新型生物标志物,血清 DPP4 并没有表现出与哮喘预后的相关性,血清 YKL-40 则展现出了相关性并引入了模型构

建。SPECJALSKI 等^[28]研究发血清 YKL-40 水平与 EOS 正相关,TANG 等^[29]的研究发现其与血清 IgE 呈正相关。上述研究提示血清 YKL-40 与常规哮喘预后生物标志物有着紧密的联系,这可能是其在本研究中呈现出与哮喘预后相关的原因,但血清 YKL-40 与哮喘预后相关的潜在机制目前尚不是很明确。DPP4 是下调辅助性 T2 细胞介导的气道炎症中平衡机制的一部分^[30],但其在哮喘预后中的研究尚缺乏,本研究提示其与哮喘未来发作没有确切的相关性。有研究认为,尽管哮喘相关生物标志物研究取得进展,但既往病情的加重情况仍然是未来病情加重的重要预测指标^[31]。因此本预测模型也纳入了过去 1 年哮喘急性发作次数、ACT 评分、FEV₁%pred 这些评估既往及目前病情的指标。COX 比例风险模型构建完成后,通过列线图及网页 APP 打分表的形式展现,实现了模型的可视化。本研究的模型整体 C-统计量为 0.795,52 周时间点的 C-统计量为 0.879,提示预后模型的预测能力较好,校准曲线也展现了较好的准确性,并且在内部验证中也有较好表现,因此可用于个体哮喘患者的预后评估。未来研究的重点方向之一是预防,利用预测模型识别哮喘未来发作风险高的患者,有利于对该类患者提前进行更规范的药物控制、哮喘教育及更密切的随访,从而减少整个群体哮喘反复发作的风险。

本研究尚有一些不足之处:(1)队列研究对象来自同一中心;(2)样本量偏小故未拆分队列为建模组和验证组,而是使用 bootstrap 重抽样法进行内部验证;(3)随访 1 年后暂未完成更长期的随访,无法进行超出 1 年的未来发作风险评估。上述局限性在一定程度上可能会影响预测模型的准确性,预测模型尚需进一步研究并在其他中心或多中心队列中验证,以进一步确定模型的准确性和适用性。

综上所述,基于血清 YKL-40、EOS、FeNO、过去 1 年哮喘急性发作次数分组、FEV₁%pred 及 ACT 评分分组构建的哮喘预后预测模型能较准确的预测患者 52 周内的哮喘急性发作概率。未来可进行多中心、样本量更大、候选预测因子更多的相关模型研究,以期充实该模型,更好地应用于临床,指导个体化治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [2] 林江涛,王文巧,周新,等. 我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(7): 494-498.
- [3] KIMURA H, SHIMIZU K, TANABE N, et al. Further evidence for association of YKL-40 with severe asthma

- airway remodeling[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2022, 128(6):682-688.
- [4] CHUPP G L, LEE C G, JARJOUR N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2016-2027.
- [5] OBER C, TAN Z, SUN Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(16):1682-1691.
- [6] PAN R, LI Q, ZHU X, et al. Diagnostic value of YKL-40 for patients with asthma: a meta-analysis[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, 42(6):e167-e173.
- [7] SHIOBARA T, CHIBANA K, WATANABE T, et al. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1):28.
- [8] 孙亚冰, 马礼兵. DPP4 及其抑制剂与呼吸系统疾病[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(1):108-112.
- [9] FLEMING L. Asthma exacerbation prediction: recent insights[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2018, 18(2):117-123.
- [10] COLLINS G S, REITSMA J B, ALTMAN D G, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement[J]. *BMJ*, 2015, 350(1):g7594.
- [11] 杨茹, 李保林, 梁微微, 等. BNP、CRP、CysC 等指标对心肌梗死患者预后不良的预测价值及列线图预测模型构建[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(6):757-761.
- [12] 丁文艳, 陈亚军, 王平. PFKFB4、CXCL8 与宫颈癌临床病理特征的关系及在预后评估中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(8):897-901.
- [13] BATEMAN E D, BUHL R, O'BYRNE P M, et al. Development and validation of a novel risk score for asthma exacerbations: the risk score for exacerbations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(6):1457-1464.
- [14] KALLIS C, CALVO R A, SCHULLER B, et al. Development of an asthma exacerbation risk prediction model for conversational use by adults in England[J]. *Pragmat Obs Res*, 2023, 14(1):111-125.
- [15] BRIDGE J, BLAKEY J D, BONNETT L J. A systematic review of methodology used in the development of prediction models for future asthma exacerbation[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2020, 20(1):22.
- [16] XIONG S, CHEN W, JIA X, et al. Machine learning for prediction of asthma exacerbations among asthmatic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):278.
- [17] MARTIN A, BAUER V, DATTA A, et al. Development and validation of an asthma exacerbation prediction model using electronic health record (EHR) data[J]. *J Asthma*, 2020, 57(12):1339-1346.
- [18] INSELMAN J W, JEFFERY M M, MADDUX J T, et al. A prediction model for asthma exacerbations after stopping asthma biologics[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(3):305-311.
- [19] HAQUE R, HO S B, CHAI I, et al. Optimised deep neural network model to predict asthma exacerbation based on personalised weather triggers[J]. *F1000Res*, 2021, 10(1):911.
- [20] HURST J H, ZHAO C, HOSTETLER H P, et al. Environmental and clinical data utility in pediatric asthma exacerbation risk prediction models[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2022, 22(1):108.
- [21] 张庆, 段丽瑶, 柳艳香, 等. 集成多种机器学习算法的哮喘疾病发病风险预测模型研究[J]. *环境卫生学杂志*, 2024, 14(2):113-120.
- [22] PUNYADASA D H, KUMARAPELI V, SENARATNE W. Development of a risk prediction model to predict the risk of hospitalization due to exacerbated asthma among adult asthma patients in a lower middle-income country[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):491.
- [23] 李彩云. 个体化预测学龄前儿童哮喘急性发作风险的列线图模型的建立[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(10):1814-1818.
- [24] 王淑玉, 郑一博, 杨蕾, 等. 喘息婴幼儿血清 YKL-40、IL-8 水平与潮气肺功能的相关性研究[J]. *海南医学*, 2024, 35(16):2353-2356.
- [25] BUSSE W W, WENZEL S E, CASALE T B, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the liberty asthma quest study: a post-hoc analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10):1165-1173.
- [26] BAL C, IDZKO M, ŠKRIGAT S, et al. Fraction of exhaled nitric oxide is associated with disease burden in the German Asthma Net severe asthma cohort[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(6):2101233.
- [27] PRICE D B, BOSNIC-ANTICEVICH S, PAVORD I D, et al. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations[J]. *Clin Transl Allergy*, 2019, 9(1):41.
- [28] SPECJALSKI K, JASSEM E. YKL-40 protein is a marker of asthma[J]. *J Asthma*, 2011, 48(8):767-772.
- [29] TANG H, FANG Z, SUN Y, et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4):757-760.
- [30] NIETO-FONTARIGO J J, GONZÁLEZ-BARCALA F J, SAN JOSÉ E, et al. CD26 and asthma: a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(2):139-160.
- [31] KO F W S. Can we predict asthma exacerbations[J]. *Respirology*, 2023, 28(11):1078-1079.