

慢性阻塞性肺疾病稳定期患者吸入装置使用不依从 风险预测模型的建立与验证

朱文敏¹, 魏小龙², 陈瑛瑛³

摘要:目的 建立和验证慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者吸入装置使用不依从风险预测列线图模型,为筛选高危人群、减少吸入装置使用不依从提供参考。方法 采用方便取样法,收集 215 例 COPD 稳定期患者人口学、疾病和治疗相关资料,并评估其吸入装置使用依从性。应用 Lasso 回归模型筛选预测因子,构建风险预测模型,采用 R 软件生成风险预测列线图。分别采用 C-index、校正曲线和决策曲线分析模型的预测能力、预测值与实际观测值之间的一致性以及临床应用价值,通过 ROC 曲线下面积对模型进行内部验证。结果 215 例患者中,117 例(54.4%)吸入装置使用不依从。性别、文化程度、病程、急性加重次数、住院史和 mMRC 分级 6 个因子构成风险预测模型。模型 C-index 为 0.842,校正曲线表现出良好的一致性。决策曲线表明阈值概率超过 21% 时模型的净获益更高。内部验证得到 ROC 曲线下面积为 0.824。结论 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从发生率较高;性别、文化程度、病程、急性加重次数、住院史和 mMRC 分级构成的列线图模型可较好地预测 COPD 稳定期患者吸入装置使用的不依从风险,为临床筛查高危患者提供评估工具。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 吸入疗法; 吸入装置; 不依从性; 列线图; 风险预测模型

中图分类号:R473.5;R459.6 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.22.001

Establishment of incompliance risk prediction model for inhalation device use among patients at stable phase of chronic obstructive pulmonary disease Zhu Wenmin, Wei Xiaolong, Chen Yingying. Department of Nursing, Central South Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To establish and verify an incompliance risk prediction model for inhalation device use among patients at stable phase of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** Through convenient sampling method, 215 patients at stable phase of COPD were included and their demographic information, disease and treatment related data were collected. Patient compliance with inhalation device use was also measured. Lasso regression model was applied to screen predictors to establish the incompliance risk prediction model. Furthermore, R software was used to generate an incompliance risk prediction nomogram. C-index, calibration curve, and decision curve were applied to respectively analyze the prediction ability of the model, the consistency between the predicted outcomes and the actual observed outcomes, and to evaluate the clinical application value. Internal verification for the established model was performed based on the areas under the ROC curve. **Results** Among the 215 patients, 117 were incompliant with inhalation device use. Such 6 factors as genders, education levels, length of disease course, times of acute aggravation, history of hospitalization, mMRC levels formed the incompliance risk prediction model for inhalation device use. The C-index of this model was 0.842. The calibration curve showed good consistency. The decision curve indicated that when the threshold probability exceeded 21%, the risk score model would have higher net gains. The internal verification showed that the area under ROC curve was 0.824. **Conclusion** Incompliance with inhalation device use in patients at stable phase of COPD is high. The nomogram based on such 6 factors as genders, education levels, length of disease course, times of acute aggravation, history of hospitalization, mMRC levels can well predict the incompliance risk in patients at stable phase of COPD, and serve as a tool to screen high risk patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; inhalation therapy; inhalation device; incompliance; nomogram; risk prediction model

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种十分常见,严重影响患者生命质量的慢性病。吸入疗法被世界卫生组织和欧美国家推荐为 COPD 稳定期患者的首选疗法,且吸入装置使用方便,适用于需长期治疗的患者^[1]。然而,稳定期患者的“咳痰喘”症状往往不及急性加重期严重,因而吸入装置使用依从性较急性加重期患者低,超过 50% 的 COPD 稳定期患者由于吸入装置的不正确使用,不能或很少从吸入治疗中获益^[2-3]。目前对 COPD 稳定期患者吸入装置正确使用依从性相关的研究局限于影响因素的探讨,其影响因素包括年龄、文化程度、医疗付费方式等人口学特征相关因素,也包括疾病和治疗相关因素,如病

程、急性加重次数、住院史等^[4-5],但尚无与之相关的风险预测列线图模型的研究。列线图是基于回归模型对个体结局发生概率的直观呈现,在临床上应用广泛^[6]。本研究旨在建立和验证 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型,为吸入装置使用不依从高危患者的识别提供评估工具。

1 对象与方法

1.1 对象 采用方便取样的方法选取 2019 年 7~10 月于武汉大学中南医院就诊的 COPD 患者。纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》COPD 的诊断标准^[7];处于 COPD 稳定期,病情稳定 1 周以上;需要使用吸入装置;沟通交流无障碍;知情同意且自愿接受随访。排除标准:合并其他呼吸系统疾病,如间质性肺疾病、肺栓塞、肺结核、支气管扩张或支气管哮喘等;合并肝肾疾病、心脑血管疾病、自身免疫性疾病或内分泌系统疾病;近期手术史、外伤史或严重感染;过敏性体质或既往有多种药物过

作者单位:武汉大学中南医院 1. 护理部 3. 呼吸与危重症医学科(湖北武汉,430071);2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科

朱文敏:女,硕士,护士,2539595343@qq.com

收稿:2020-07-07;修回:2020-08-20

敏;妊娠期或哺乳期。

1.2 方法

1.2.1 依从性评估方法 采用相关指南给出的吸入给药装置使用依从性评分表^[8]对患者的依从性进行评分,该评分表从3个方面评价应使用吸入药物患者的依从性,包括是否遵医嘱使用吸入装置、是否坚持使用吸入装置和吸入装置使用技术评价。总分0~10分,7分以上为依从性好,7分以下为依从性差。本研究的不依从指患者得分7分以下。

1.2.2 资料收集方法 通过提取患者病历信息收集人口学资料、疾病和治疗相关资料,其中,人口学资料包括性别、年龄、文化程度、吸烟情况和付费方式;疾病和治疗相关资料包括病程、急性加重次数、住院史(近1年因COPD住院);同时,以改良英国医学研究会呼吸困难指数量表分级(modified Medical Research Council Scale, mMRC)^[9]和COPD自我评估测试总分(COPD Assessment Test, CAT)^[10]为工具,研究者一对一访问评估患者的mMRC分级和CAT评分。

1.2.3 统计学方法 采用R3.6.1软件进行统计分析,分类变量采用频率和百分比表示。应用广义线性模型(glmnet)进行Lasso回归分析筛选预测因子,使用交叉验证法计算lambda(λ)值,以误差最小的λ值为标准,所对应的因素即为筛选出来的预测因子。应用二分类Logistic回归对筛选出来的预测因子进行分析,社会人口学变量假设检验的显著性水平设定在双侧α=0.05, P<0.05的社会人口学变量纳入预测模型,而Lasso回归筛选出的与疾病和治疗特征相关的所有潜在预测因子均纳入预测模型^[11]。根据回归系数构建COPD稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型,并以列线图的形式呈现。使用Harrell's C-index 定量化列线图的预测能力。C-index能显示预测结果与观察到的实际结果相一致的概率,C-index值的范围为0.5~1.0,≤0.7表示该模型准确性低,>0.7表示准确性高^[12]。采用bootstrap自抽样法(自抽样次数为1 000)来获得校正的C-index,避免潜在过拟合的出现。列线图的校准曲线用于对比实际观察到的不依从性与列线图预测的不依从性之间的符合率,校准曲线靠近45°对角参考线时,提示预测一致性较好。通过ROC曲线下面积(Area Under Curve, AUC)对模型进行内部验证,评价模型的预测效能。计算每个阈值概率下的净获益并构建决策曲线,评估风险评分模型的临床应用价值。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 本研究共纳入215例COPD患者,吸入给药装置使用依从98例(45.6%),不依从117例(54.4%)。不同资料COPD患者依从和不依从分布情况见表1。

2.2 预测因子的筛选 Lasso Logistic回归分析及交叉验证得出如图1-A中的两条虚线之间的值阈为λ值正负标准差的范围,在此范围内,模型预测偏差变动幅度会相对较小。选择误差最小时的λ值(左侧虚线)所对应的影响因素数目为7个,图1-B表示剔

除了系数为0的1个因素后,各影响因素的系数绝对值随着λ值的变大而压缩,因此,10个人口学资料、疾病和治疗相关特征减少为6个潜在预测因子,分别为性别、文化程度、病程、急性加重次数、住院史和mMRC分级,且在Lasso回归模型中具有非零系数。

表1 不同资料COPD患者依从和不依从分布情况

项 目	例数	例(%)	
		依从 (n=98)	不依从 (n=117)
年龄(岁)			
≥65	160	78(79.6)	82(70.1)
<65	55	20(20.4)	35(29.9)
性别			
女	29	5(5.1)	24(20.5)
男	186	93(94.9)	93(79.5)
文化程度			
小学以下	61	15(15.3)	46(39.3)
中学	105	54(55.1)	51(43.6)
大学以上	49	29(29.6)	20(17.1)
病程(年)			
<10	131	39(39.8)	92(78.6)
≥10	84	59(60.2)	25(21.4)
吸烟情况			
吸烟	62	25(25.5)	37(31.6)
曾经吸烟	117	58(59.2)	59(50.4)
从不吸烟	36	15(15.3)	21(18.0)
急性加重次数			
1次/年	108	41(41.8)	67(57.3)
≥2次/年	107	57(58.2)	50(42.7)
住院史			
无	17	16(13.7)	1(1.0)
1次	101	40(40.8)	61(52.1)
2次以上	97	57(58.2)	40(34.2)
付费方式			
公费医疗	11	5(5.1)	6(5.1)
医疗保险	185	84(85.7)	101(86.3)
自费	19	9(9.2)	10(8.6)
mMRC分级			
0级	21	4(4.1)	17(14.5)
1级	47	22(22.4)	25(21.4)
2级	62	27(27.6)	35(29.9)
3级	53	26(26.5)	27(23.1)
4级	32	19(19.4)	13(11.1)
CAT(分)			
0~10(轻微影响)	10	3(3.1)	7(6.0)
11~20(中等影响)	66	28(28.6)	38(32.5)
21~30(严重影响)	117	53(54.1)	64(54.7)
31~40(非常严重)	22	14(14.2)	8(6.8)

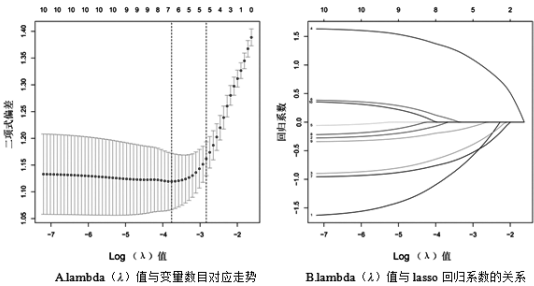


图1 Lasso逻辑回归模型实现预测变量选择图

2.3 风险预测模型的建立 将 Lasso 回归分析筛选出的 6 个预测因子纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析,结果见表 2。人口学特征中的性别和文化程度均 $P<0.05$,因此纳入模型的预测因子;4 个疾病和治疗相关特征(病程、急性加重次数、住院史和 mMRC 分级)均纳入预测模型。根据模型建立 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测列线图(见图 2)。在列线图的相应轴上识别需使用吸入装置的 COPD 稳定期患者各变量对应点,各变量点对应的水平轴所表示的点即为对应得分。分数轴上,线的交点即是变量的分数,总分是每个分数的总和。输入患者相应资料后,可根据总分所对应的点找到对应的不依从风险概率。如 1 例女性患者、文化程度为中学、病程 ≥ 10 年、急性加重次数 <2 次/年、近 1 年因 COPD 入院 1 次、mMRC 分级为 0 级,该患者在列线图对应的得分分别为 0 分、5 分、0 分、15 分、35 分和 85 分,总分为 140 分,对应的不依从风险概率为 0.75。

表 2 预测 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险的 Logistic 回归分析结果

自变量	β'	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
常量	5.752	1.428	4.028		
性别	-1.582	0.603	-2.622	0.000	0.206(0.056~0.630)
文化程度	-1.761	0.524	-3.361	0.000	0.172(0.059~0.466)
病程	1.673	0.371	4.515	0.000	5.332(2.626~11.310)
急性加重次数	0.406	0.382	1.061	0.290	1.500(0.708~3.093)
住院史	-2.823	1.091	-2.587	0.000	0.059(0.005~0.346)
mMRC 分级	-2.435	0.805	-3.025	0.000	0.088(0.016~0.396)

注:自变量赋值中性别男=1,女=0;教育程度小学以下=1,中学=2,大学以上=3;病程 <10 年=1, ≥ 10 年=0;急性加重次数 1 次/年=1, ≥ 2 次/年=0;住院史无=1,1 次=2,2 次以上=3;mMRC 分级 0 级=1,1 级=2,2 级=3,3 级=4,4 级=5。

2.4 模型的验证与评价 该预测模型的 C-index 为 0.842(95%CI:0.791~0.893),列线图预测精度良好。用于预测 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险列线图的校准曲线靠近理想的 45°虚线,表示预测值和实际观测值之间具有良好的一致性,见图 3。通过 AUC 对模型进行内部验证后(图 4),得到 $AUC=0.824$,该模型具有较高的预测效能。

2.5 风险预测模型的临床应用 通过集中验证所有阈值概率下的净收益,对列线图进行决策曲线分析以评估其临床应用价值。决策曲线如图 5 所示,图中 3 条线分别代表:对所有患者均不进行干预(用 None 表示,为水平直线段)、对所有患者均进行干预(用 All 表示,为灰色曲线)和采用风险评分模型进行决策(用 Nonadherence prediction nomogram 表示,为蓝色曲线)。横坐标和纵坐标的共同 0 点为 None 的左侧顶点,纵坐标取值为 0、横坐标取值为 1 的点为 None 的右侧顶点。相对于对所有患者均进行干预或者均不进行干预,阈值概率超过 21%时风险评分模型的净获益更高,因此,可以认为利用该风险预测模型对处于 COPD 稳定期且存在吸入装置使用不依从

性风险的人群进行干预具有临床应用价值。

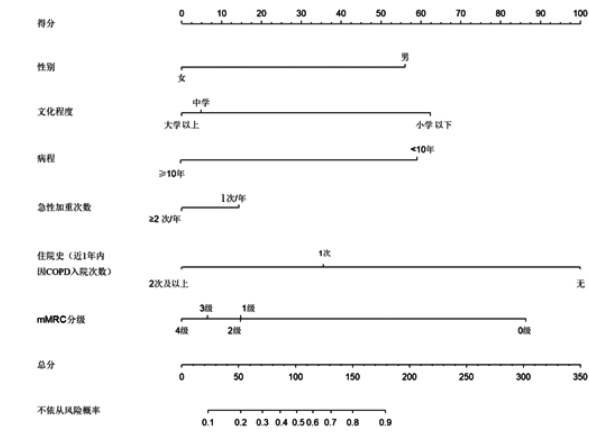


图 2 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测列线图

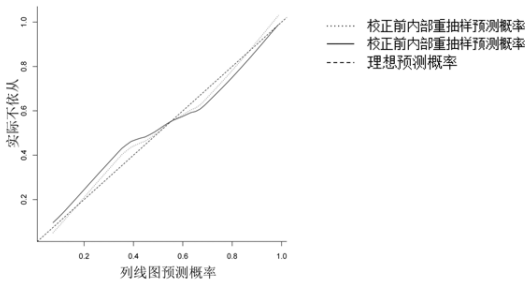


图 3 列线图校正曲线

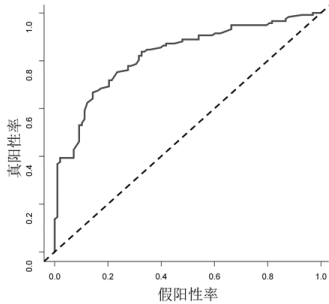


图 4 预测 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从风险的 ROC 曲线

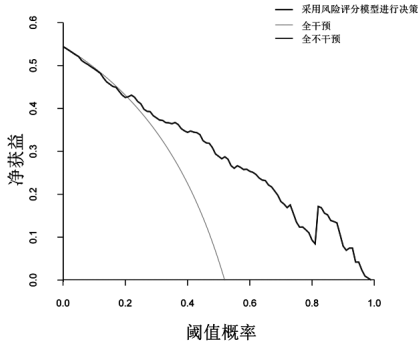


图 5 风险预测模型的决策曲线分析图

3 讨论

3.1 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从风险预

测模型的研究意义 由于肺部毛细血管密度大,肺泡壁与毛细血管连接紧密,应用吸入疗法治疗呼吸系统疾病时,药物吸收快,起效迅速,因此能最大程度地发挥疗效^[13],故其治疗 COPD 中占有重要地位。虽然吸入疗法具有较好的疗效,但 COPD 稳定期患者吸入装置使用依从性不佳,而依从性好坏会影响病情的有效控制和后续的治疗和护理计划^[4,14-15]。目前 COPD 稳定期患者吸入装置使用依从性相关的研究局限于影响因素的探讨,这对于 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从风险的识别和预防仍然不足。本研究以列线图的形式构建 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型,相比于风险预测模型复杂的公式,列线图优势在于可通过直观图形的形式提供更好的个体化风险评估,在临床实践中有确切的价值^[6]。本预测模型有助于医务人员关注 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从的潜在风险,对现存的危险因素采取相应的干预措施,降低 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从的发生率,减轻医务人员工作负荷,增强对患者病情的有效控制。

3.2 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型的评价 本研究采用 Lasso 回归作为预测因子选择方法,通过将不显著系数缩减为 0 的方式,保留显著变量,极大地削弱多重共线性的影响,因而 Lasso 回归很好地克服了传统方法在变量选择上的不足,具有预测能力强、稳健性高的优势^[16]。本研究构建了基于 6 项指标为预测因子的 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测列线图,列线图可以整合临床中多种危险因素的影响,将结果可视化地展示出来,能够快速、便捷且精确地作出预测。模型的 C-index 和 AUC 均大于 0.7,说明模型具有较高的判别效度和预测价值,校正曲线也表现出良好的一致性,因而适用于临床护理实践。AUC 是判断模型准确性的重要工具,然而即便是准确性很高的模型在临床实践中均无法避免假阳性和假阴性的可能。为了弥补 AUC 这一缺陷,本研究引入决策曲线,通过使决策净获益最大化来指导临床^[17]。决策曲线表明该模型具有实际的临床使用价值。

3.3 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险因素分析 本研究显示,COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险因素有性别、文化程度、病程、急性加重次数、住院史(近 1 年因 COPD 入院)和 mMRC 分级。COPD 患者多为男性,且有调查表明男性患者吸入装置使用不当的人数明显多于女性患者^[18-19]。文化程度的高低决定着患者对吸入装置使用相关宣教内容的理解程度,文化程度高的患者学习能力较强,接受能力、理解能力和认知能力较高,因此对吸入装置使用指导理解程度高,能较好地正确掌握吸入装置的使用方法^[20-21]。患者病程较长时,因 COPD 入院次数相对较多,长期的临床治疗往往会促使患者被

动或主动了解自身疾病和治疗相关的知识^[22],对其理解吸入治疗的优势有较大帮助。急性加重次数越多,mMRC 分级级别越高时,患者咳嗽咳痰、胸闷气促等症状越严重,患者越迫切希望自己的状况迅速好转,因而吸入装置使用不依从风险较低。

3.4 对临床实践的建议 采用 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型定量评估风险,准确地从使用吸入装置的 COPD 稳定期患者中筛选出不依从风险高的患者,针对性地进行电话回访,加强用药教育,降低患者吸入装置使用的不依从性,最终达到减轻疾病对患者造成的身体伤害和经济负担,同时减少医疗资源浪费的目的。

4 小结

本研究建立并验证了 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从性风险预测模型,男性、文化程度低、病程短、急性加重次数少、因 COPD 入院的次数少和 mMRC 分级低为不依从风险的主要因素,该模型具有较高的预测价值,为 COPD 稳定期患者吸入装置使用不依从风险的识别、预防和干预提供了参考,适用于临床实践。本研究有一定的局限,样本数据来源单一,且时间跨度较短,样本量相对较小,可在今后的研究中进行大样本、多中心的应用探索以进一步检验。

参考文献:

- [1] 舒宏,崔一民,侯曙光.肺部吸入给药制剂及临床应用[J].临床药物治疗杂志,2014,2(2):18-24.
- [2] Madkour A,Galal I. Do Egyptian patients use their inhalers correctly? A checklist auditing for inhalation devices usage techniques[J]. Egypt J Chest Dis Tuberc,2015,64(2):497-504.
- [3] 林佳媛,何乐,徐斌,等.慢性阻塞性肺疾病患者吸入制剂依从性调查[J].临床肺科杂志,2017,22(4):658-661.
- [4] Makela M J,Backer V,Hedegard M,et al. Adherence to inhaled therapies,health outcomes and costs in patients with asthma and COPD[J]. Respir Med,2013,107(10):1481-1490.
- [5] 张海洲,顾宝晨,秦琼,等.哮喘/慢性阻塞性肺病病人吸入装置使用依从性及其影响因素分析[J].药学服务与研究,2017,17(3):187-190.
- [6] 李伟栋,杨丽,邹兴文,等.基于列线图的肿瘤风险预测及其效果评价[J].肿瘤预防与治疗,2019,32(4):305-310.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中国医学前沿杂志,2014(2):67-79,80.
- [8] National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007[J]. J Allergy Clin Immunol,2007,120(5 Suppl):S94-S138.
- [9] Kim S,Oh J,Kim Y,et al. Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores;a cross-sectional analyses[J]. BMC Pulm Med,2013,13:35.