

·临床研究·

威胁视力的2型糖尿病视网膜病变风险预测模型的建立与验证

罗瑾¹, 黄文勇¹, 黎宇婷¹, 张健¹, 陈敏瑜², 陈淑惠², 刘嘉慧², 黄圣松¹

(1. 中山大学中山眼科中心//眼病防治全国重点实验室//广东省眼科学视觉科学重点实验室, 广东, 广州, 510060;

2. 南方医科大学第十附属医院//东莞市人民医院, 广东, 东莞, 523059)

摘要:【目的】基于简单易得的临床资料, 开发并验证2型糖尿病(T2DM)患者并发威胁视力的视网膜病变(VTDR)的风险预测模型, 为基层医院提供便捷有效的预测工具, 以便早期识别和转诊高危人群。【方法】使用2017年至2020年广州糖尿病眼病研究中T2DM患者临床数据构建列线图预测模型。使用Logistic回归分析VTDR的影响因素并建立模型, 受试者工作特征曲线(ROC)、Hosmer-Lemeshow检验、校准曲线、决策曲线(DCA)用于评价模型的性能。使用 k 折交叉验证得到的平均ROC下面积对模型进行内部验证, 使用东莞眼科研究数据对模型进行外部验证。【结果】建模集共纳入患者2161例, 并发VTDR者135例(6.25%)。年龄($P<0.001$, OR=0.927, 95%CI: 0.898~0.957)、体质量指数($P<0.001$, OR=0.845, 95%CI: 0.821~0.932)与VTDR负相关, 糖尿病病程($P<0.001$, OR=1.064, 95%CI: 1.035~1.094)、是否使用胰岛素($P=0.045$, OR=1.534, 95%CI: 1.010~2.332)、收缩压($P<0.001$, OR=1.019, 95%CI: 1.008~1.029)、糖化血红蛋白($P<0.001$, OR=1.484, 95%CI: 1.341~1.643)和血清肌酐($P<0.001$, OR=1.017, 95%CI: 1.010~1.023)与VTDR正相关, 均被纳入模型。ROC提示建模集和验证集中该模型预测VTDR发生的曲线下面积分别为0.797和0.762; Hosmer-Lemeshow检验($P>0.05$)及校准曲线表明预测概率与观测概率具有较高一致性; DCA表明模型在建模集和验证集中均能产生净效益。【结论】年龄、糖尿病病程、是否使用胰岛素、体质量指数、收缩压、糖化血红蛋白和血清肌酐是VTDR的独立影响因素, 基于上述变量构建的列线图模型有良好的预测效力, 可以为基层医院早期识别和转诊VTDR提供科学依据, 值得应用推广。

关键词: 2型糖尿病; 威胁视力的糖尿病视网膜病变; 影响因素; 预测模型; 列线图

中图分类号: R77

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2023)06-0999-09

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20231026.001

Development and Validation of a Predictive Risk Model for Vision-threatening Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes

LUO Jin¹, HUANG Wen-yong¹, LI Yu-ting¹, ZHANG Jian¹, CHEN Min-yu², CHEN Shu-hui²,
LIU Jia-hui², HUANG Sheng-song¹

(1. State Key Laboratory of Ophthalmology//Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University//Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China; 2. The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan 523059, China)

Correspondence to: HUANG Sheng-song; E-mail: hshengs@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To develop and validate a predictive risk model for vision-threatening diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes using readily accessible clinical data, which may provide a convenient and effective prediction tool for early identification and referral of at-risk populations. 【Methods】 A nomogram model was developed using a dataset obtained from patients with T2DM who participated in the Guangzhou Diabetic Eye Study from November 2017 to

收稿日期: 2023-09-06

基金项目: 国家自然科学基金(81570843, 81530028, 81721003)

作者简介: 罗瑾, 第一作者, 研究方向: 眼科学, E-mail: luojin1236@163.com; 黄圣松, 通信作者, 副主任医师, E-mail: hshengs@mail.sysu.edu.cn

December 2020. Logistic regression was used to construct the model, and model performance was evaluated using receiver operating characteristic curve, Hosmer–Lemeshow test, calibration curve and decision curve analysis. The model underwent internal validation through the mean AUC of k -fold cross-validation method, and further external validation was conducted in the Dongguan Eye Study.【Results】A total of 2 161 individuals were included in the model development dataset, of whom 135 (6.25%) people were diagnosed with VTDR. Age ($P<0.001$, OR=0.927, 95%CI: 0.898~0.957) and body mass index ($P<0.001$, OR =0.845, 95%CI: 0.821~0.932) were found to be negatively correlated with VTDR, whereas diabetes duration ($P<0.001$, OR=1.064, 95%CI: 1.035~1.094), insulin use ($P=0.045$, OR =1.534, 95%CI: 1.010~2.332), systolic blood pressure ($P<0.001$, OR =1.019, 95%CI: 1.008~1.029), glycated hemoglobin ($P<0.001$, OR =1.484, 95%CI: 1.341~1.643), and serum creatinine ($P<0.001$, OR =1.017, 95%CI: 1.010~1.023) were positively correlated with VTDR. All these variables were included in the model as predictors. The model showed strong discrimination in the development dataset with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.797 and in the external validation dataset (AUC 0.762). The Hosmer–Lemeshow test ($P>0.05$) and the calibration curve displayed good agreement. Decision curve analysis showed that the nomogram produced net benefit in the two datasets.【Conclusions】Independent factors influencing VTDR include age, duration of diabetes mellitus, insulin use, body mass index, systolic blood pressure, glycosylated hemoglobin, and serum creatinine. The nomogram constructed using these variables demonstrates a high degree of predictive validity. The model can serve as a valuable tool for early detection and referral of VTDR in primary care clinics. Therefore, its application and promotion are highly recommended.

Key words: type 2 diabetes; vision-threatening diabetic retinopathy; influencing factors; predictive model; nomogram
[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 999–1007]

糖尿病及其并发症是全球重大公共卫生问题之一。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是导致50岁以上中老年人中重度视力障碍的主要原因^[1]。DR早期通常无明显症状,随着病情进展为威胁视力的视网膜病变(vision-threatening diabetic retinopathy, VTDR),若未及时治疗,视网膜会出现不可逆的损伤,导致视力损伤或失明,严重影响患者的生活质量^[2]。及时的视网膜激光光凝及玻璃体腔注药可以降低VTDR的发生率并延缓其进展。因此,对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人群进行筛查,早期识别高危人群并及时转诊和治疗,是目前普遍接受的避免永久性视力损伤的策略^[3]。我国糖尿病患者人数位居全球第一,现有医疗资源分布不均,眼科医生数量明显不足,凸显了大规模DR筛查所面临的巨大挑战。近年来人工智能正在改变DR的筛查策略^[4-6],但其仍需要先进的设备提供眼底彩照、OCT报告等影像学资料才能进行诊断,对乡镇卫生院及社区卫生服务中心而言,AI辅助远程筛查尚属起步阶段。临床风险预测模型能通过从同类人群中获得的数据对疾病的诊断和预后进行预测^[7],帮助临床工作者及时发现高危患者,优化筛查间隔,提高成本效益。目前,针对VTDR预测模型的研究较少。Aspelund

等^[8]使用糖尿病病程、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血压、有无DR以及DR分期开发了冰岛地区T2DM患者进展为VTDR风险及筛查间隔的在线算法。Nugawela等^[9]使用英国数据建立了三个适合资源匮乏地区使用的VTDR预后模型。我国研究者Ke等^[10]使用2 h C肽、腓肠神经传导障碍、尿白蛋白肌酐比建立了VTDR预测模型。由于DR发病具有地区和种族异质性,国外模型是否适用于我国T2DM患者还待进一步验证。另外,视网膜疾病史、腓肠神经传导障碍等数据不易获取,作为预测变量实用性欠佳。本研究旨在使用简单易得的非影像学资料开发并验证适合我国T2DM患者的VTDR风险预测模型,为资源匮乏的基层医疗机构提供便捷有效的评估工具,以期早期识别高风险患者。

1 材料与方法

1.1 数据来源

建模集数据来自于广州糖尿病眼病研究(伦理号:2017KYPJ094),该研究是一项正在广州社区进行的队列研究^[11]。外部验证集数据来自于东莞眼科研究,该研究是一项于2011年09月至2012年02

月在东莞市横沥镇进行的横断面调查^[12],该研究通过了东莞市人民医院伦理委员会批准。本文所使用的数据得到了广州糖尿病眼病研究组及东莞糖尿病眼病研究组的授权。

1.2 研究设计

1.2.1 主要结局及预测变量 主要结局为VTDR,定义为重度非增殖性DR、增殖性DR或糖尿病黄斑水肿。ETDRS标准7视野眼底照相用于DR分期,收集性别、年龄、糖尿病病程、胰岛素使用情况、吸烟、饮酒、身高、体质量、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、HbA1c、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血尿酸(serum uric acid, SUA)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)等临床资料,计算得到体质量指数(body mass index, BMI)、腰高比(waist to height ratio, WHtR)。

1.2.2 纳排标准 仅纳入T2DM患者,排除:①年龄<50岁;②无法窥清眼底者,如角膜白斑、较大的翼状胬肉、较重的白内障等;③所需临床资料及实验室检测指标缺失者;④存在认知障碍、精神疾病或尿毒症、恶性肿瘤等严重全身疾病者。

1.2.3 预测变量筛选 在PUBMED、EMBASE等网站以“T2DM”、“DR”、“VTDR”为关键词查阅相关文献,以初步确定预测变量,结合变量在模型开发数据集中的可用性以及缺失情况,最终考虑了年龄、性别、糖尿病病程、是否使用胰岛素、SBP、BMI、WHtR、HbA1c、TG、TC、LDL-C、SCr等12个变量。

1.2.4 样本量计算 采用Riley等^[13]提供的Stata代码估算样本量。VTDR的患病率按5%计算,预测变量为12个,则max(R2CS)的值为0.33,保守估计新的预测模型可解释的变异为15%,预期R2CS=0.15×0.33=0.05,运行以下代码:pmsampsize, type (b) rsquared (0.05) parameters (12) prevalence (0.05),得出本研究所需样本量至少为2 100例,阳性结局事件至少105例。

1.3 统计学方法

双眼DR分期相同时采用右眼数据统计分析,不同时采用较差眼数据。分类变量使用频数及百分比(%)表示,组间比较采用卡方检验;符合正态

分布的连续变量使用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的连续变量采用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。Logistic回归用于分析VTDR的独立影响因素,将其转换为分类变量构建列线图模型。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)用于评价模型的区分度,Hosmer-Lemeshow检验和校准曲线用于评价模型的校准度,使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价该模型的临床实用价值。使用 k 折交叉验证($k=10$)得到的平均ROC下面积对模型进行内部验证,使用东莞眼科研究数据对模型进行外部验证。所有数据均使用Stata MP 17.0(Stata Corporation, College Station, TX)进行分析,采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。研究流程如图1所示。

2 结果

2.1 预测模型的建立

2.1.1 建模集和外部验证集统计描述 回顾2017年11月至2020年12月期间于中山眼科中心完成基线检查的T2DM患者资料,共计2 794例。截止到2020年末,完成第一次随访者1 565例,完成第二次随访者755例,使用最后一次来院检查所获得的预测变量及结局建模,最终纳入2 161例,并发VTDR的患者共135例(6.25%)。回顾东莞眼科研究中1 500例T2DM患者资料,共纳入751例患者作为验证集,并发VTDR者34例(4.53%)。表1显示了建模集和外部验证集的临床资料特征。除性别外,两组患者的年龄、病程、是否使用胰岛素、BMI、WHtR、SBP、HbA1c、TG、TC、LDL-C、SCr分布情况均有统计学差异($P<0.001$)。

2.1.2 建模集单因素Logistic回归分析 单因素回归分析如表2所示,性别、年龄、病程、是否使用胰岛素、BMI、WHtR、SBP、HbA1c、SCr有统计学差异($P<0.05$)。

2.1.3 建模集多因素Logistic回归分析 使用方差膨胀因子排除预测变量的多重共线性。为避免遗漏重要预测因子,将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量全部纳入多因素Logistic回归分析,用向后法逐步筛选变量。结果见表3。年龄、糖尿病病程、是否使用胰岛素、BMI、SBP、HbA1c和SCr 7个变量有统

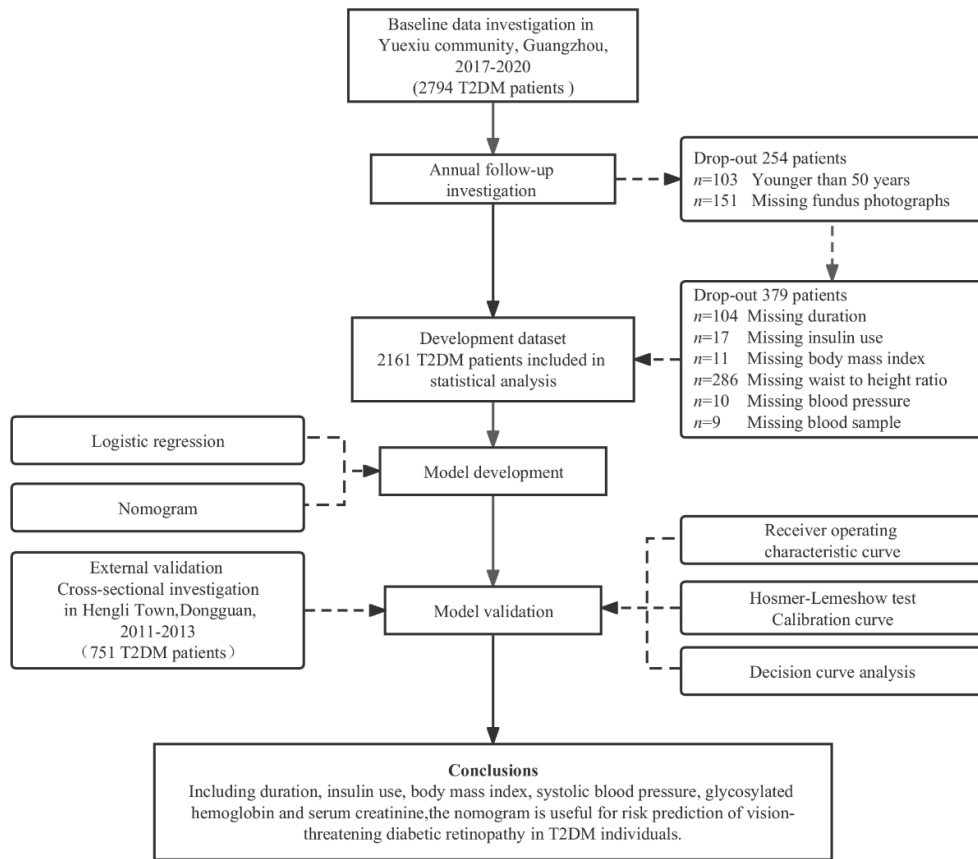


图1 研究流程图

Fig. 1 Study flowchart

计学差异 ($P < 0.05$), OR 的估计值分别为 0.927、1.064、1.534、0.845、1.019、1.484、1.017, OR 的 95% 置信区间分别为 (0.898, 0.957)、(1.035, 1.094)、(1.010, 2.332)、(0.821, 0.932)、(1.008, 1.029)、(1.341, 1.643)、(1.010, 1.023)。

2.1.4 变量分层赋值 连续变量每改变 1 个单位引起的 OR 值改变较小, 将其转换为分类变量进入模型易于展现剂量反应关系并方便使用。通过查阅参考值范围、诊疗指南和共识, 将部分连续变量进行分层, 各变量名称、类型及赋值情况见表 4。

2.1.5 列线图模型构建 使用列线图将预测模型可视化。如图 2, 每个预测变量都对应了相应的得分 (Score), 各项得分相加即可得到总分 (total score), 总分对应位置即为 T2DM 患者并发 VTDR 的概率 (Prob)。假设一位 70 岁的 T2DM 患者, 病程 20 年, 使用胰岛素治疗, 体质量指数 23.0 kg/m^2 , 收缩压 160 mmHg, 糖化血红蛋白 10%, 血清肌酐 $150 \mu\text{mol/L}$, 相应的得分分别为 0、5、2.2、4.2、1.8、8.5、4.6, 总分为 26.3, 则该患者患 VTDR 的概率为 58% 左右。

2.2 模型的评价与验证

2.2.1 内部验证 建模集 k 折交叉验证 ($k=10$) 结果如图 3 示, 训练集 AUC 为 0.797, 测试集 AUC 为 0.780, 模型稳健, 区分度良好。

2.2.2 区分度评价 如图 4 示, 建模集和外部验证集 AUC 分别为 0.797, 95%CI (0.759, 0.835) 和 0.762, 95%CI (0.675, 0.850), 此模型有良好的区分 VTDR 患者和非 VTDR 患者的能力。

2.2.3 校准度评价 建模集和外部验证集 Hosmer-Lemeshow 检验 P 值分别为 0.490、0.360, 均大于 0.05, 预测概率与实际概率无统计学差异。图 5 显示了建模集和验证集的校准曲线, 预测风险均分布在参考线附近, 曲线拟合良好。

2.2.4 临床实用性评价 DCA 曲线横轴代表概率阈值, 纵轴代表净获益。为了便于比较, 灰色虚线表示了两种极端情况, 横线表示所有样本均未干预, 此时净获益为 0, 斜线代表所有样本均接受了干预, 此时净获益是斜率为负值的直线, 如果模型的 DCA 曲线在这两条参考线之上, 则可认为使用

表1 建模集与外部验证集研究人群的特征分析

Table 1 Clinical characteristics of the population in development and external validation datasets

[$n(\%), M(P_{25} \sim P_{75})$]

Variables	Development dataset ($n=2\ 161$)	External validation dataset ($n=751$)	z/χ^2	P
VTDR				
No	2 026 (93.75)	717 (95.47)		
Yes	135 (6.25)	34 (4.53)	3.015	0.082
Gender				
Male	926 (42.85)	299 (39.81)		
Female	1 235 (57.15)	452 (60.19)	2.109	0.146
Age /years	66 (62 ~ 71)	62 (57 ~ 67)	12.299	<0.001
Duration /years	8 (4 ~ 14)	0 (0 ~ 1)	34.234	<0.001
Insulin				
No	1 751 (81.03)	744 (99.07)	147.837	<0.001
Yes	410 (18.79)	7 (0.93)		
BMI/ (kg/m ²)	24.46 (22.45 ~ 26.60)	25.97 (23.68 ~ 28.30)	-9.513	<0.001
WHtR	0.55 (0.51 ~ 0.59)	0.56 (0.52 ~ 0.60)	-3.997	<0.001
SBP/mmHg	134 (122 ~ 146)	141 (131 ~ 157)	-11.091	<0.001
HbA1c/%	7.00 (6.40 ~ 7.80)	6.60 (6.20 ~ 7.40)	8.272	<0.001
TG/(mmol/L)	1.99 (1.34 ~ 2.87)	1.53 (1.08 ~ 2.29)	9.231	<0.001
TC/(mmol/L)	4.81 (4.09 ~ 5.60)	5.44 (4.65 ~ 6.13)	-11.788	<0.001
LDL-C/(mmol/L)	2.94 (2.31 ~ 3.63)	3.16 (2.50 ~ 3.92)	-4.750	<0.001
SCr/(μ mol/L)	67 (56 ~ 82)	73 (61.40 ~ 85.90)	-6.568	<0.001

VTDR: vision-threatening diabetic retinopathy; BMI: body mass index; WHtR: waist to height ratio; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: hemoglobin A1c; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SCr: serum creatinine.

模型做出决策有净收益。如图6所示,在建模集和验证集中,使用列线图模型预测VTDR做出决策比所有患者全干预和全不干预具有更高的净收益,模型有一定临床实用价值。

3 讨论

本研究分析了T2DM患者并发VTDR的独立影响因素,同既往研究结果一致,病程^[14]、胰岛素使用^[15]、SBP^[16]、HbA1c^[17]、SCr^[18]与DR、VTDR的发生正相关。值得注意的是,我们发现年龄和BMI的增加与VTDR的发病呈负相关关系。

目前,年龄与DR相关已被普遍接受,但研究结果并不一致。有研究表明T2DM患者的年龄或确诊年龄与大血管并发症独立相关,但与微血管并发

症无关^[19-20]。另一项研究发现年龄每增加10岁任何DR的风险降低27%^[14],本研究结果与其一致。这可能是由于年龄较小的患者眼部血管内皮生长因子对缺氧和高血糖的反应更大,促进了DR的发展^[21]。有研究表明,较高的BMI会增加DR风险^[22],也有研究报告BMI与DR患病率之间没有关联^[23],另一项队列研究发现,BMI与新发的VTDR没有显著关联^[24]。本研究结果显示,超重和肥胖的患者并发VTDR的风险降低,与威斯康星州DR研究等一致^[25-27],证明了BMI与DR患病率或严重程度之间存在负相关关系。我们认为并非是肥胖对于VTDR具有保护作用。近来的几项研究发现BMI较高的糖尿病患者空腹血清C肽较高,该水平的升高可以降低DR的风险^[28-29]。另一方面,较为严重的2型糖尿病患者往往会因为代谢分解引起体质量减轻,并发VTDR者可能糖尿病病情更重、病程更久,

表2 建模集单因素 Logistic 回归分析
Table 2 Univariate logistic regression analysis in the development dataset

Variables	P	OR	OR 95%CI	
			lower limit	upper limit
Gender				
Male				
Female	0.002	0.579	0.408	0.823
Age/years	0.021	0.969	0.944	0.995
Duration/years	<0.001	1.076	1.053	1.100
Insulin				
No				
Yes	<0.001	3.348	2.333	4.804
BMI/(kg/m ²)	<0.001	0.902	0.852	0.954
WHtR	0.005	0.010	0.0003	0.247
SBP/mmHg	<0.001	1.018	1.008	1.028
HbA1c/%	<0.001	1.596	1.456	1.749
TG/(mmol/L)	0.243	0.929	0.820	1.052
TC/(mmol/L)	0.240	1.096	0.941	1.276
LDL-C/(mmol/L)	0.058	1.178	0.994	1.395
SCr/(μmol/L)	<0.001	1.016	1.010	1.021

BMI: body mass index; WHtR: waist to height ratio; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: hemoglobin A1c; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SCr: serum creatinine.

表3 建模集多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate logistic regression analysis in the development dataset

Variables	P	OR	OR 95%CI	
			lower limit	upper limit
constant term	0.119			
Age	<0.001	0.927	0.898	0.957
Duration	<0.001	1.064	1.035	1.094
Insulin				
No				
Yes	0.045	1.534	1.010	2.332
BMI/(kg/m ²)	<0.001	0.845	0.821	0.932
SBP/mmHg	<0.001	1.019	1.008	1.029
HbA1c/%	<0.001	1.484	1.341	1.643
SCr/(μmol/L)	<0.001	1.017	1.010	1.023

BMI: body mass index; WHtR: waist to height ratio; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: hemoglobin A1c; SCr: serum creatinine.

因而导致了这种“肥胖悖论”。年龄、BMI与VTDR的关系仍需要更多不同种族、大样本量的纵向研究

证据以进一步阐明。

建模集与外部验证集患者的年龄、病程、是否

表4 变量分层赋值说明

Table 4 Variable hierarchy assignment explanation

Variables	Variable type	Assignment explanation
Age/years	Categorical variable	1: ≥50 & <65 2: ≥65
Duration/years	Continuous variables	
Insulin	Categorical variable	0: No 1: Yes
BMI/(kg/m ²)	Categorical variable	1: ≤24 2: >24 & <28 3: ≥28
SBP/mmHg	Categorical variable	1: ≤140 2: >140 & <180 3: ≥180
HbA1c/%	Categorical variable	1: ≤6.5 2: >6.5 & <9 3: ≥9
Scr/(μmol/L)	Categorical variable	1: <100 2: ≥100

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; HbA1c: hemoglobin A1c; SCr: serum creatinine.

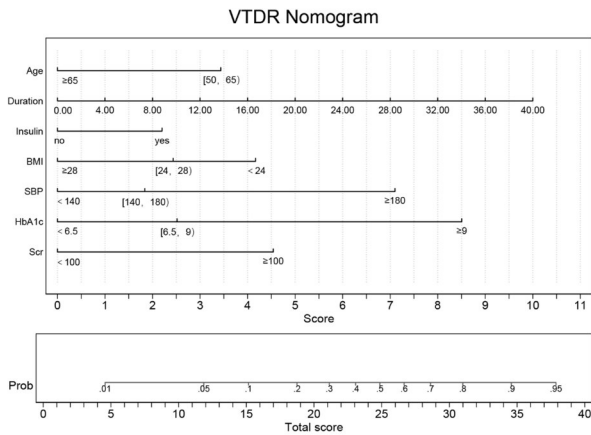
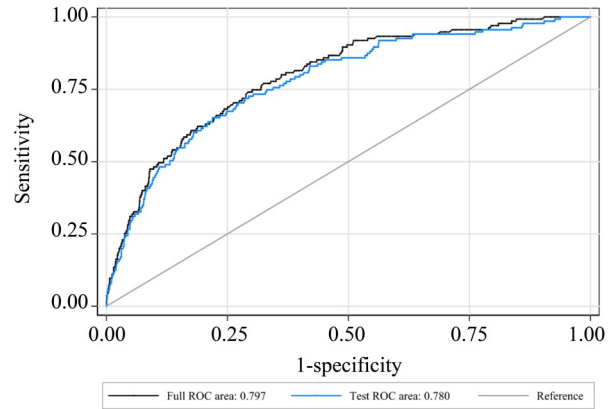


图2 VTDR列线图风险预测模型

Fig. 2 Nomogram to predict the risk of VTDR

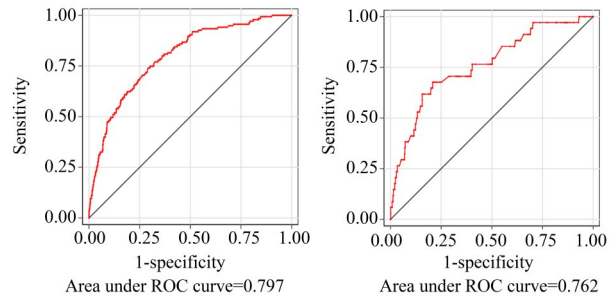
使用胰岛素、BMI、WHtR、SBP、HbA1C、TG、TC、LDL-C、SCr分布情况均有统计学差异,两数据集完全独立。建模集中约有57%的T2DM患者超重或肥胖,验证集中超重或肥胖的患者比例高达72%,建模集中使用胰岛素控制血糖的患者占18.97%,病程中位数为8年,而在外部验证集中,仅0.93%的



The area under the full ROC was 0.797 and was 0.780 under the test ROC. ROC: receiver operating characteristics curve, AUC: area under curve.

图3 建模集10折交叉验证受试者工作特征曲线

Fig. 3 The ROC of 10-fold cross-validation in the development dataset



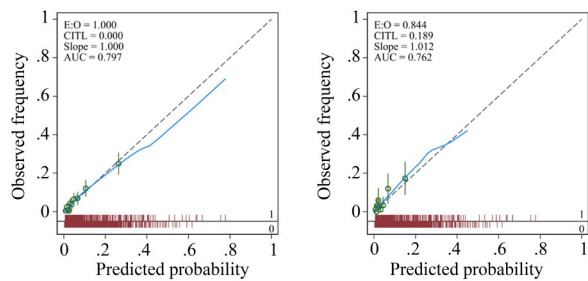
In the development dataset, the AUC was 0.797(95%CI:0.759~0.835); In the validation dataset, the AUC was 0.762(95%CI:0.675~0.850), respectively. ROC: receiver operating characteristics curve; AUC: area under curve.

图4 建模集(左)和外部验证集(右)受试者工作特征曲线

Fig. 4 The ROC of the nomogram for VTDR (left, development dataset, right, external validation dataset)

患者使用胰岛素,一半的患者都是新诊断的T2DM患者。因此,建模集T2DM患者病情可能更重,病程更长,这也合理解释了建模集T2DM患者VTDR患病率高于外部验证集(6.25% vs 4.53%)。

眼科医生以及眼底成像设备的匮乏使眼底筛查在乡镇卫生所、社区医院难以实施。本研究利用非影像学资料建立了VTDR的预测模型,有较好的区分度、校准度和临床实用性,可以帮助眼科医疗资源匮乏的地区以及基层医疗机构的全科医生及时发现有潜在视力障碍风险的患者,转诊至上级医院进行眼科检查及治疗,避免永久性视力丧失。

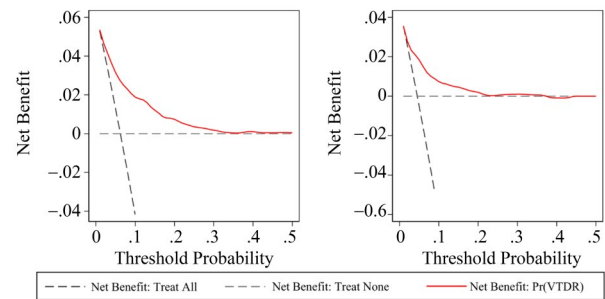


The diagonal dashed line represents perfect prediction by an ideal model. The solid line represents the performance of the nomogram, where a closer fit to the diagonal dotted line represents a better prediction.

图5 建模集(左)和外部验证集(右)校准曲线

Fig. 5 Calibration curves of the development dataset (left) and external validation dataset (right)

本模型的优势在于区分度 0.797, 优于 Aspelund^[8](AUC 0.760)、Nugawela^[9](模型 2、模型 3 C 统计量分别为 0.795、0.778)、Ke^[10](AUC 0.760)等人的模型。其次本研究使用的预测变量通过询问病史及常规体检即可获得, 可视化的列线图模型使用简单, 仅需打印一张纸, 即可对 VTDR 进行预测, 患者也可以进行病情自我监测和管理, 易于在资源匮乏地区进行推广。另外, 本研究使用广州城市居民数据建模, 使用东莞农村患者数据进行验证, 模型在外部数据集中也表现出了良好的预测性能, 可以



The gray dashed lines represent the two extreme cases, the horizontal line represents the net benefit when no participant was considered to exhibit VTDR, while the diagonal line represents the net benefit when all participants were considered to suffer from VTDR. If the model's DCA curve is above these two reference lines, it can be assumed that there is a net benefit to using the model for decision making.

图6 建模集(左)和外部验证集(右)决策曲线

Fig. 6 The decision curve analysis of the nomogram for VTDR risk (left, development dataset, right, external validation dataset)

认为我们的模型具有一定普遍适用性。本研究的局限性有以下几点: ①对于缺失数据本文采取了直接剔除, 可能存在潜在偏倚; ②建模数据和验证数据均来自于广东省, 未来仍需要对模型进行多中心、大样本的验证。

参考文献

- [1] Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(2): e144-e160.
- [2] 刘明珠, 管怀进. 糖尿病前期和糖尿病视网膜病变临床前期的视网膜改变[J]. *眼科学报*, 2023, 38(6): 454-460.
Liu MZ, Guan HJ. Retinal changes in pre-diabetes and pre-clinic diabetes retinopathy [J]. *Eye Science*, 2023, 38(6): 454-460.
- [3] American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Supplement_1): S135-S151.
- [4] 刘涵, 方晏红, 陈健. 糖尿病视网膜病变的全科医学管理 [J]. *眼科学报*, 2023, 38(4): 350-359.
Liu H, Fang YH, Chen J. General practice management of diabetic retinopathy [J]. *Eye Science*, 2023, 38(4): 350-359.
- [5] Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 337-347.
- [6] Ipp E, Liljenquist D, Bode B, et al. Pivotal evaluation of an artificial intelligence system for autonomous detection of referable and vision-threatening diabetic retinopathy [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11): e2134254.
- [7] Toll DB, Janssen KJM, Vergouwe Y, et al. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review [J]. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(11): 1085-1094.
- [8] Aspelund T, Thornórisdóttir O, Ólafsdóttir E, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2525-2532.
- [9] Nugawela MD, Gurudas S, Prevost AT, et al. Development and validation of predictive risk models for sight threatening diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes to be applied as triage tools in resource limited settings [J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 51: 101578.
- [10] Ke J, Li K, Cao B. A nomogram for predicting vision-threatening

- ening diabetic retinopathy among mild diabetic retinopathy patients: a case-control and prospective study of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, Volume 16: 275-283.
- [11] Zhans S, Chen Y, Wang L, et al. Design and baseline data of the diabetes registration study: Guangzhou Diabetic Eye Study [J]. *Curr Eye Res*, 2023, 48(6): 591-599.
- [12] Meng Q, Cui Y, Zhang M, et al. Design and baseline characteristics of a population-based study of eye disease in southern Chinese people: the Dongguan Eye Study [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(3): 170-180.
- [13] Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model [J]. *BMJ*, 2020, 368: m441.
- [14] Wong TY, Cheung N, Tay WT, et al. Prevalence and risk factors for diabetic Retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11): 1869-1875.
- [15] Varma R, Macias GL, Torres M, et al. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(7): 1332-1340.
- [16] Ting DSW, CHEUNGheung GCM, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44(4): 260-277.
- [17] Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008 [J]. *JAMA*, 2010, 304(6): 649.
- [18] Rajalakshmi R, Shanthi Rani CS, Venkatesan U, et al. Correlation between markers of renal function and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a longitudinal study in an Indian clinic population [J]. *BMJ Open Diab Res Care*, 2020, 8(1): e001325.
- [19] Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(12): 2465-2474.
- [20] Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, et al. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(3): 279-290.
- [21] Wong J, Molyneaux L, Constantino M, et al. Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(10): 1985-1990.
- [22] D'Irani M, Xie J, Fenwick E, et al. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4416-4421.
- [23] Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program [J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 137-144.
- [24] Han X, Jiang Y, Niu Y, et al. Differential associations between body mass index with diabetes and vision-threatening diabetic retinopathy in an adult Chinese population [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(6): 852-856.
- [25] Klein R. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 1984, 102(4): 527.
- [26] Looker HC, Nyangoma SO, Cromie D, et al. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(9): 2335-2342.
- [27] Sabanayagam C, Sultana R, Banu R, et al. Association between body mass index and diabetic retinopathy in Asians: the Asian Eye Epidemiology Consortium (AEEC) study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(7): 980-986.
- [28] Wang Y, Wan H, Chen Y, et al. Association of C-peptide with diabetic vascular complications in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(1): 33-40.
- [29] Huang Y, Wang Y, Liu C, et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: a real-world study [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(4): e3514.

(编辑 孙慧兰)