

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.025

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.025>

生物制剂不依从性临床预测模型在类风湿关节炎患者中的应用

蔡旭, 肖剑伟, 程钺钺, 赵敏, 尹志华, 郭粉莲

(深圳市福田区风湿病专科医院风湿科, 广东 深圳 518000)

[摘要] **目的:** 开发类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者用药不依从性临床预测模型。**方法:** 基于2018年1月至2019年3月102例RA患者的训练数据集开发预测模型, 使用6个月治疗覆盖天数比例为终点事件进行评估, 采用LASSO回归模型用于优化药物不依从性风险模型的特征选择, 应用多变量logistic回归分析建立包含LASSO回归模型中选择的特征的预测模型, 使用C指数、校准图、ROC曲线和决策曲线分析来评估预测模型的预测能力、校准和临床实用性, 并使用Bootstrap进行内部验证。**结果:** 预测模型中的预测因素包括年龄、疾病活动度、教育水平、月收入及焦虑程度。该模型显示出良好的预测能力, C指数为0.897(95%CI: 0.827~0.906), ROC曲线下面积(AUC)为0.8787939。在内部验证中, C指数可能达到0.888。决策曲线分析表明, 在不损害其他患者的利益情况下, 该模型的预测效果可以使得约85%的患者受益。**结论:** 该临床预测模型有助于临床医护人员及早识别不依从性风险较高的患者, 从而能够及时采取干预措施。

[关键词] 类风湿关节炎; 临床预测模型; 不依从性; 生物制剂; R软件

Application of clinical prediction model of biological agent nonadherence in patients with rheumatoid arthritis

CAI Xu, XIAO Jianwei, CHENG Fanfan, ZHAO Min, YIN Zhihua, GUO Fenlian

(Department of Rheumatology, Shenzhen Futian District Hospital for Rheumatic Diseases, Shenzhen Guangdong 518000, China)

Abstract **Objective:** To develop a clinical prediction model for nonadherence to biologic treatment in rheumatoid arthritis patients. **Methods:** We developed a prediction model based on the training data of 102 rheumatoid arthritis patients, and the data were collected from January 2018 to March 2019. Adherence was evaluated using the proportion of treatment days covered within 6 months as the outcome event. The LASSO regression model was used to optimize feature selection for medication nonadherence risk model. Multivariate Logistic regression analysis was applied to build a predicting model incorporating the feature

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-22

通信作者 (Corresponding author): 郭粉莲, Email: guofenlian1011@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81102266); 深圳市医疗卫生三名工程 (SZSM201602087); 福田区卫生公益性科研项目 (FTWS2020053)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81102266), Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201602087), and Medical Science and Technology Research Fund in Futian District, Shenzhen (FTWS2020053), China.

selected in LASSO regression model. Predictability, calibration, and clinical usefulness of the predicting model were assessed using the C-index, calibration plot, ROC curve, decision curve analysis and internal validation was assessed using Bootstrap. **Results:** Predictors in the prediction model included age, disease activity, education level, monthly income and anxiety degree. The model displayed good prediction ability; C index was 0.897 (95%CI: 0.827–0.906), and the area under the ROC curve was 0.8787939 with a good calibration ability. High C index of 0.888 was reached in internal verification. Decision curve analysis showed that the prediction effect of the model could benefit about 85% of the patients without harming the interests of other patients. **Conclusion:** The clinical prediction model could help clinical medical staff to identify patients with higher risk of nonadherence early, so that intervention measures can be taken in time.

Keywords rheumatoid arthritis; clinical prediction model; nonadherence; biologic agent; R software

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的自身免疫性疾病,它以慢性炎症、关节肿胀为主要临床特征,发病年龄为20~50岁,女性的发病率是男性的2~3倍。RA的主要病理变化为滑膜的慢性炎症,从而引起关节破坏^[1-3],功能受限,影响正常工作,导致患者生活质量低下。近几年,生物制剂的飞速发展,为RA患者的治疗带来了新的希望,提高了RA患者的达标率。然而,部分患者对于生物制剂治疗的不依从性,也影响了患者的预后。

药物不依从性是指在规定的时间内停止治疗的行为^[4]。对于许多慢性疾病,包括RA,患者坚持长期治疗与缓解症状和控制疾病进展有关。研究^[5]显示:RA患者的药物使用依从性为16%~73%。药物的不依从性受到多种因素的影响,如社会经济因素、药物剂量、毒副作用、收入、教育水平等。考虑到存在大量影响药物不依从性的相关因素,建立准确的依从性预测工具,及早地进行干预可能是改善不依从性的最有效的方法之一^[6]。本研究旨在开发一种有效但简单的预测工具来评估RA患者使用生物制剂的不依从性,以评估不依从性的风险。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究采用前瞻性病例分析法,选取2018年1月至2019年3月深圳市福田区风湿病专科医院门诊及住院部RA患者102例。全部患者均为首次使用生物制剂(包括依那西普、阿达木单抗)。纳入标准:1)符合1987年美国风湿病学会中的疾病诊断标准;2)有基本识字能力,能够有效沟通;3)签署

书面的知情同意书。排除标准:1)严重的精神障碍及痴呆的患者;2)合并有恶性肿瘤的患者;3)生物制剂过敏者。本研究经深圳市福田区风湿病专科医院医学伦理委员会审查批准。

1.2 方法

所有患者在首次使用生物制剂之前由风湿免疫专科护士进行20 min的访谈,收集患者年龄、28个关节疾病活动度(DAS28)、性别、教育水平、居住地到医院的距离、月收入、是否参与医保、工作强度、药物使用便利性、药物不良反应、医患信任度等资料,同时采用汉密尔顿焦虑量表评估患者焦虑程度^[7],其中,药物使用便利性根据其是否为预充式或非预充式来评估是否便利;医患信任度采取维克森林医师信任量表中文修订版^[8],以非常认同及比较认同作为患者信任的指标;药物不良反应在患者接受首次治疗后1周内进行随访,并在第1、2、4、6个月时门诊随访,出现注射部位过敏、肝肾功能异常、注射部位皮肤和皮下组织异常、血液系统的影响及反复发生的感染均视为存在不良反应。本研究共收集12个方面的数据作为预测因子。

治疗覆盖天数比例(proportion of days covered, PDC)是衡量药物治疗依从性的标准之一,由国家质量论坛提出用于作为评估药物依从性的指标^[9]。PDC为药物应用覆盖时间与应用总时间的比例,PDC>80%可以认为其依从性良好^[10]。本研究随访的起点为患者开始使用生物制剂,所有的患者均都在第1、2、4、6个月时门诊随访,终点为6个月最后1次随访时是否继续使用生物制剂,同时结合医院电子处方系统,最终得出PDC。

1.3 统计学处理

所有数据(包括人数、疾病特征等)均以百分比(%)表示。使用R软件(版本3.5.1; <https://www.R-project.org>)进行统计分析及R包rms绘制诺模图。1)使用LASSO回归分析筛选患者12个因素中的最佳因子^[11-13]。在R软件输入数据时做因子进行转换, 年龄因子<50岁设置为0, ≥50岁设置为1; 性别因子男性设置为0, 女性设置为1; 教育水平因子依据初中及以下、高中、大专及以上分别设置为0、1、2; 到医院的距离<20 km设置为1, ≥20 km设置为2; 疾病活动度因子, DAS28评分<5.1设置为1, ≥5.1设置为2; 月收入因子根据月收入<5 000元、5 000~10 000元、>10 000元分别设置为0、1、2; 医保因子根据是否医保设置为0、1; 工作劳动强度因子根据较少的活动、轻到中等活动、中等以上活动分别设置为0、1、2; 药物使用是否便利设置为0、1; 药物不良反应因子根据是否存在设置为0、1; 焦虑程度根据汉密尔顿量表评分结果, 低于7分为0, 7~14分为1,

15~28分为2, ≥29分为3; 医患信任度根据患者是否信任设置为0/1。2)根据LASSO(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归筛选出的因子, 使用多变量logistic回归分析来建立预测模型并绘制诺模图。3)通过绘制校正曲线评估预测模型的准确性。通过测量C指数来辨别诺模图的预测能力, 并对非依从性诺模图进行内部验证(1 000个Bootstrap重新采样)以计算相对校正的C指数。4)绘制ROC曲线评估模型的准确性。5)绘制决策分析曲线来评估不同阈值概率下的净收益来确定预测模型的临床实用性。

2 结果

2.1 两组临床特征

共102例RA患者完成调查, 分为依从性组($n=59$)与非依从性组($n=43$), 其中男20例, 女82例, 年龄(38.21 ± 10.02)岁。两组患者的临床特征见表1。

表1 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of patients

特征	依从性组/[例(%)]	非依从性组/[例(%)]	总计/[例(%)]
年龄/岁			
<50	22 (37.3)	18 (41.7)	40 (39.2)
≥50	37 (62.7)	25 (58.3)	62 (60.8)
性别			
男	5 (8.5)	15 (34.9)	20 (19.6)
女	54 (91.5)	28 (65.1)	82 (80.4)
教育水平			
初中及以下	5 (8.5)	12 (27.9)	17 (16.7)
高中	4 (6.8)	16 (37.2)	20 (19.6)
大专及以上	50 (84.7)	15 (34.9)	65 (63.7)
到医院的距离/km			
<20	50 (84.7)	31 (72.1)	81 (79.4)
≥20	9 (15.3)	12 (27.9)	21 (20.6)
疾病活动度			
缓解及低活动度	33 (55.9)	35 (81.4)	68 (66.7)
高活动度	26 (44.1)	8 (18.6)	34 (33.3)

续表1

特征	依从性组/[例(%)]	非依从性组/[例(%)]	总计/[例(%)]
月收入/元			
<5 000	12 (20.3)	10 (23.3)	22 (21.6)
5 000~10 000	27 (45.8)	13 (30.2)	40 (39.2)
>10 000	20 (33.9)	20 (46.5)	40 (39.2)
医保			
是	34 (57.6)	22 (51.2)	56 (54.9)
否	25 (42.4)	21 (48.8)	46 (45.1)
劳动强度			
较少的活动(文员等)	19 (32.2)	14 (32.6)	33 (32.3)
轻到中度活动(装修人员等)	22 (37.3)	16 (37.2)	38 (37.3)
中等以上活动(农牧业等)	18 (30.5)	13 (30.2)	31 (30.4)
药物使用是否便利			
否	33 (55.9)	29 (67.4)	62 (60.8)
是	26 (44.1)	14 (32.6)	40 (39.2)
药物不良反应			
否	31 (52.5)	22 (51.2)	53 (52.0)
是	28 (47.5)	21 (48.8)	49 (48.0)
焦虑程度			
无	27 (45.8)	11 (25.6)	38 (37.3)
轻度	23 (38.9)	10 (23.2)	33 (32.3)
中度	7 (11.9)	15 (34.9)	22 (21.6)
重度	2 (3.4)	7 (16.3)	9 (8.8)
医患信任度			
否	31 (52.5)	27 (62.8)	58 (56.9)
是	28 (47.5)	16 (37.2)	44 (43.1)

2.2 LASSO 回归分析

筛选出年龄、疾病活动度、教育水平、月收入、是否医保、药物不良反应、焦虑程度、医患信任度8个因子为患者使用生物制剂不依从性的预测因素(图1)。将上述8个因子纳入多元logistic回归分析,结果显示:有5个特征因子纳入预测模型构建诺模图,包括年龄、疾病活动度、教育水平、月收入及焦虑程度($\beta=-3.1133$, $OR=0.0444$, $95\%CI: 0.0056\sim 0.2525$, $P<0.05$;表2)。

2.3 诺模图

根据LASSO回归分析的预测因子,开发了包

含年龄、疾病活动度、教育水平、月收入、焦虑程度5个独立预测因子的模型,并将其以诺模图呈现(图2)。

2.4 预测模型的准确性

用于预测RA患者用药不依从性风险的诺模图的校准曲线显示出良好的一致性(图3)。预测诺模图的C指数为0.897(95%CI: 0.827~0.906),经1 000次Bootstrap内部抽样验证证实C指数为0.888,说明模型具有良好的区分性。多因素构建的ROC曲线显示曲线下面积(AUC)为0.8787939,提示该预测模型有较高的准确性(图4)。

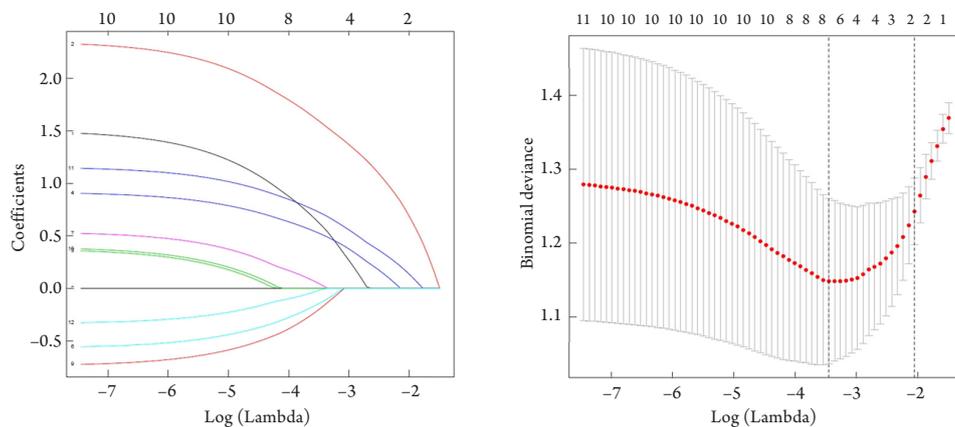


图1 使用LASSO回归筛选因子

Figure 1 Screening factors using LASSO regression

表2 药物不依从性的预测因素

Table 2 Predictors of nonadherence

变量	β	OR (95%CI)	P
截距	-3.1133	0.0444 (0.0056~0.2525)	0.0011
年龄	1.6160	5.0329 (1.3457~23.0707)	0.0233
疾病活动度	2.5625	12.9680 (3.8036~54.9341)	0.0001
教育水平	1.5912	0.9673 (0.5260~2.6909)	0.0332
月收入	-1.4523	0.2340 (0.0582~0.8427)	0.0308
是否医保	0.5675	1.7637 (0.5393~6.0663)	0.3514
药物不良反应	0.8505	2.3409 (0.7149~8.3288)	0.1691
焦虑程度	2.7186	0.8448 (0.1981~3.4099)	0.0022
医患信任度	-0.1049	0.9004 (0.2827~2.8928)	0.8577

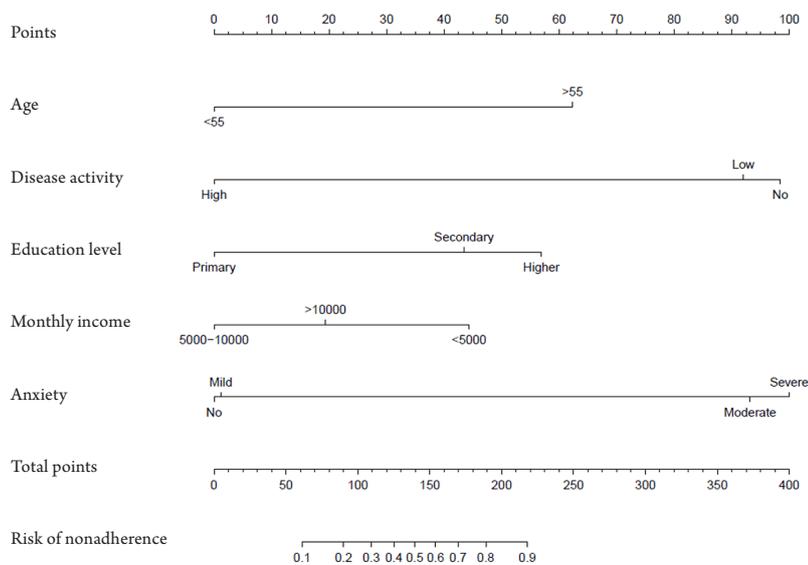


图2 药物不依从性诺模图

Figure 2 Nomograph of nonadherence

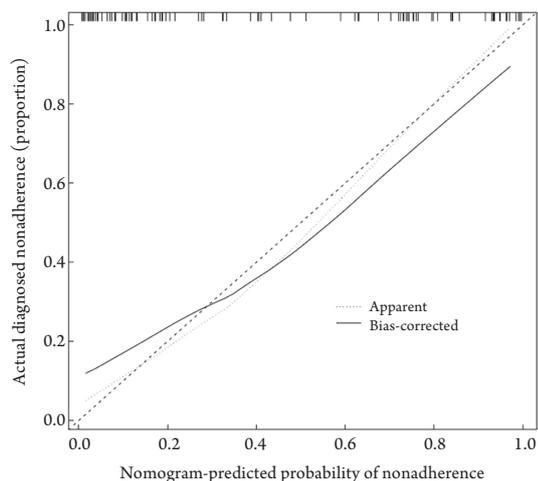


图3 不依从性诺模图预测的校准曲线

Figure 3 Calibration curves of the nonadherence nomogram prediction

对角线的虚线表示理想的模型，实线表示诺模图实际的性能，虚线越接近对角线表示模型的预测能力越强。

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

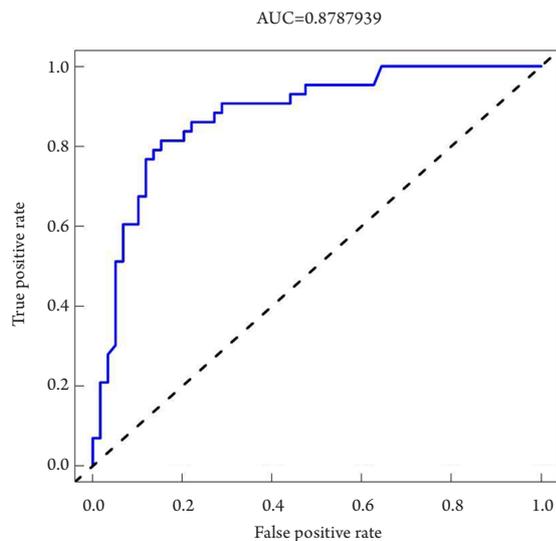


图4 预测模型的ROC曲线

Figure 4 ROC curve of the prediction model

2.5 预测模型的临床决策曲线

在不损害其他患者的利益情况下，该模型的预测效果可以使得约85%的患者受益，提示具有较高的净收益和安全、良好的临床效果(图5)。

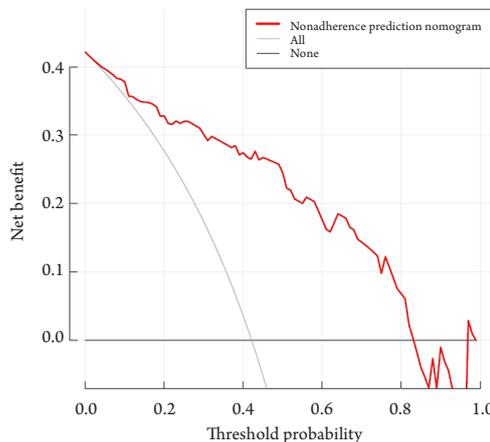


图5 不依从性诺模图的临床决策曲线

Figure 5 Decision curve analysis for the nonadherence nomogram

对预测模型的决策曲线进行分析，标有“all”的曲线假设所有患者均依从，标有“none”的曲线假设所有患者均不依从。

The decision curve of the prediction model was analyzed, and the “all” marked by the curve assumes that all patients comply. The curve marked “none” assumes that all patients do not comply.

3 讨论

RA患者治疗的主要目的是阻止关节结构破坏，控制症状，从而保护患者的关节功能和工作能力，改善患者的生活质量。

诺模图在肿瘤患者中被广泛应用于预测发病、预后等。诺模图以友好的、更容易理解的数字界面帮助医护人员做出更好的临床决策^[14]。

笔者开发并验证了1种新的RA患者使用生物制剂不依从性的预测工具，使用5个简单的变量就可以预测RA患者使用生物制剂不依从性风险。该诺模图有助于RA患者对生物制剂不依从性的个性化预测，识别依从性差的患者，从而在护理层面进行干预。对该模型进行内部验证，其C指数显示了良好的辨别和校准能力。

在本研究中，约42%的患者未坚持使用生物制剂治疗，相关的风险因素分析显示年龄、疾病活动度、教育水平、月收入、焦虑程度与RA患者的用药依从性相关。这个预测模型显示上述因素可能是决定RA患者用药不依从性的风险因素。

既往研究^[15-16]显示：药物治疗依从性会影响RA患者的疾病活动度，用药依从性低的RA患者其

DAS28更高, 而具有较高的依从性、较积极的药物认同的RA患者与较低疾病活动度相关。而本研究结果显示: 较低的病情活动度也会影响患者使用生物制剂的依从性。Salaffi等^[17]通过对使用抗TNF治疗的209名RA患者进行logistic回归分析, 发现患者的用药不依从性和低疾病活动度存在紧密相关性, 与本研究相符合。疾病活动度较低的患者, 其药物不依从性较高, 可能与患者对疾病缺乏足够的重视, 在病情缓解后, 就不再愿意使用需要定期皮下注射的生物制剂有关。因此, 护理人员在临床工作中, 更应该关注病情控制较平稳患者的药物不依从性。

与既往的研究^[18-19]结果类似, 年龄大的患者使用生物制剂的依从性较差, 推测其原因为老年患者本身合并基础疾病较多、患病后思想负担重、短时间治疗症状未缓解时易对继续治疗缺失信心。然而与既往研究^[20-21]不同的是, 受教育程度越高, 其生物制剂使用不依从性反而越高。在受教育程度较高的患者中, 其更加担心生物制剂相关的问题, 如药物的毒副作用等。经济收入与患者服药不依从性密切相关, 世界卫生组织^[22]评估了2 285名RA患者中自付费用对依从性的影响, 随访超过1年, 使用的生物制剂包含依那西普及阿达木单抗, 结果发现: RA患者的依从性和经济因素的关系显示患者实际支付费用与依从性呈反比; 同时, 与自付费用低于每周50美元的患者相比, 每周自付费用超过50美元的患者停止使用抗肿瘤坏死因子的风险是后者的1.5倍(HR=1.58, $P<0.001$)。焦虑也是影响患者用药依从性的原因之一, 李连富等^[23]研究表明焦虑障碍患者的用药依从性低。焦虑对依从性的影响主要是受到患者自我效能的影响, 自我效能低的患者通常不愿为遵循医嘱而做出更多的努力^[24]。目前尚未有焦虑严重程度与RA患者使用生物制剂不依从性相关性的报道, 本研究表明焦虑是患者不依从性的独立危险因素。

综上, 笔者团队开发的不依从性风险预测工具, 使用方法简单, 具有相对较好的准确性, 在患者入院时可以由护理人员单独完成, 有助于临床医护人员及早识别不依从性风险较高的患者, 从而能够及时地采取干预措施。然而, 本研究也具有局限性: 首先, 我们对于危险因素的分析没有包括所有可能影响用药依从性的潜在因素, 比如社会支持、职业、药物每月使用频次等; 其次, 虽然我们通过内部验证对模型的稳定性进行了检测, 但是因为样本量较少, 未能进行

外部验证, 这需要收集更多的样本进行外部评估来确定基于这个诺模图的个体干预是否会降低不依从性的风险。

参考文献

1. Ammari M, Presumey J, Ponsolles C, et al. Delivery of miR-146a to ly6chigh monocytes inhibits pathogenic bone erosion in inflammatory arthritis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21): 5972-5985.
2. Tanner MR, Pennington MW, Chauhan SS, et al. KCa1.1 and Kv1.3 channels regulate the interactions between fibroblast-like synoviocytes and T lymphocytes during rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 6.
3. Fassio A, Adami G, Gatti D, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients with early rheumatoid arthritis results in acute changes of bone modulators[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 487-489.
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(5): 487-497.
5. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12: 1483-1503.
6. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 91.
7. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating[J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
8. 董恩宏, 鲍勇. 维克森林医师信任量表中文修订版的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(3): 171-175.
DONG Enhong, BAO Yong. Reliability and validity of the Chinese version of wake forest physician trust scale[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2012, 26(3): 171-175.
9. Chu LH, Kawatkar AA, Gabriel SE. Medication adherence and attrition to biologic treatment in rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(3): 660-666.e8.
10. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications[J]. *Am J Manag Care*, 2009, 15(7): 457-464.
11. Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building[J]. *Stat Med*, 2007, 26(30): 5512-5528.
12. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J]. *J Stat Softw*, 2010, 33(1): 1-22.
13. Kidd AC, McGettrick M, Tsim S, et al. Survival prediction in

- mesothelioma using a scalable LASSO regression model: instructions for use and initial performance using clinical predictors[J]. *BMJ Open Respir Res*, 2018, 5(1): e000240.
14. Wei L, Champman S, Li X, et al. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e017293.
 15. Gadallah MA, Boulos DN, Gebrel A, et al. Assessment of rheumatoid arthritis patients' adherence to treatment[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(2): 151-156.
 16. Li L, Cui Y, Yin R, et al. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11: 1343-1356.
 17. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. Adherence to anti-tumor necrosis factor therapy administered subcutaneously and associated factors in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2015, 21(8): 419-425.
 18. Wong M, Mulherin D. The influence of medication beliefs and other psychosocial factors on early discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs[J]. *Musculoskeletal Care*, 2007, 5(3): 148-155.
 19. Okazaki M, Kobayashi H, Shimizu H, et al. Safety, effectiveness, and treatment persistence of golimumab in elderly patients with rheumatoid arthritis in realworld clinical practice in Japan[J]. *Rheumatol Ther*, 2018, 5(1): 135-148.
 20. Kontos E, Blake KD, Chou WY, et al. Predictors of eHealth usage: insights on the digital divide from the health information national trends survey 2012[J]. *J Med Internet Res*, 2014, 16(7): e172.
 21. Hromadkova L, Soukup T, Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients[J]. *J Eval Clin Pract*, 2015, 21(5): 919-924.
 22. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, et al. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter?[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(10): 1519-1526.
 23. 李连富. 焦虑障碍患者药物治疗依从性及影响因素分析[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(18): 3021-3022.
LI Lianfu. Analysis of nonadherence and influencing factors in patients with anxiety disorders[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2019, 32(18): 3021-3022.
 24. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, et al. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(4): 505-511.

本文引用: 蔡旭, 肖剑伟, 程钊钊, 赵敏, 尹志华, 郭粉莲. 生物制剂不依从性临床预测模型在类风湿关节炎患者中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2125-2132. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.025

Cite this article as: CAI Xu, XIAO Jianwei, CHENG Fanfan, ZHAO Min, YIN Zhihua, GUO Fenlian. Application of clinical prediction model of biological agent nonadherence in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2125-2132. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.025