

纵向项目反应理论在慢性心力衰竭患者报告结局中的应用*

解赛君¹ 闫晶晶¹ 韩港飞² 余红梅¹ 罗艳虹¹ 田晶^{1△} 张岩波^{1,3△}

【摘要】目的 探讨纵向项目反应理论在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者报告结局生理领域中的应用,分析患者纵向随访过程中的重点警示条目。**方法** 本研究收集 2017 年 10 月至 2020 年 11 月山西省 2 所三甲医院慢性心力衰竭患者报告结局量表(CHF patient-reported outcome measure, CHF-PROM)数据,并在患者出院后 1 个月、3 个月、6 个月,之后每半年进行电话随访。构建包含协变量的纵向项目反应理论模型,估计 CHF-PROM 中生理领域各条目的区分度、难度、项目信息曲线及各协变量的回归系数。**结果** 分析结果显示区分度参数最高的是条目 15(能独自上街购买物品,2.487);最小的难度阈值参数为条目 13(日常活动能够自理,-0.489);条目 6(脸色苍白,13.1%)和条目 7(口唇发紫,13.4%)在生理领域条目里提供的信息量最大;在反映 CHF 患者院外健康状况的变化趋势方面,女性、体力劳动者、NYHA 等级高及高龄患者,其独立性维度得分变化较快;食欲睡眠维度,男性、NYHA 等级高及非体力劳动者得分变化较快;躯体症状维度,女性、非体力劳动者得分变化较快;BMI 小的患者整体生理领域健康水平变化趋势更快。**结论** 总体来说 CHF 患者院外生理领域健康衰退呈现一定的规律性。对 CHF 患者生理健康的干预应重点放在恶化较快的方面,及时给予患者关注,防止不良结局事件的发生。

【关键词】 慢性心力衰竭 患者报告结局 纵向项目反应理论

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2025.01.021

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏结构或功能异常进展的终末阶段,其住院率、病死率居高不下^[1],给家庭及社会造成严重负担^[2]。据《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要可知,目前我国心力衰竭患病率为 1.1%,保守估计中国约有 400 万例 CHF 患者^[3]。

在对 CHF 患者院外管理中,部分必要的临床指标不易实现规律性检测,基于医院外可获得的、反映疾病和患者状态变化的数据将更有利于评估 CHF 患者出院后的预后,指导慢性病管理^[4]。患者报告结局(patient-reported outcomes, PRO)作为直接来自于患者的关于自身健康状况和治疗结果的报告^[5],是临床结局的形式之一。美国食品药品监督管理局已将患者报告的健康状况变化作为临床疗效评价方案的指标之一^[6-7]。

目前国内外使用项目反应理论(item response theory, IRT)研究 PRO 量表已相对成熟,它将个体的反应量表条目的能力与潜在疾病严重程度联系起来。然而 IRT 模型多数是作为重复的横断面 IRT 模型构建的^[8]。纵向项目反应理论(longitudinal item response theory, LIRT)是解决传统线性回归方法局限性的一种新的统计模型,它结合了传统 IRT 和纵向数据分析

方法,随着时间的推移同时监测不同但相关的条目、维度的变化,并对治疗干预措施做出反应^[9-11]。

因此,本研究基于 CHF 患者报告结局量表(CHF patient-reported outcome measure, CHF-PROM)的纵向数据构建 LIRT 模型,联合捕捉 CHF 患者院外生理领域的多面性及其纵向轨迹,确定哪些主体特征与 CHF 患者生理健康快速衰退相关,帮助患者改善生活质量,减少住院和死亡风险,同时也为预防和治疗 CHF 提供参考和借鉴。

资料与方法

1. 研究对象

研究对象选取山西省太原市 2 所三甲医院心内科 2017 年 10 月至 2020 年 11 月住院、知情同意且符合纳排标准的 392 名 CHF 患者。纳入标准:年龄>18 岁;有典型的 CHF 症状或体征;美国纽约心脏病协会(New York heart association, NYHA)心功能分级 II~IV 级;近 1 月内接受过 CHF 药物或其他治疗措施治疗。排除标准:近 2 月发生急性心血管事件;并发精神疾病;并发其他危及生命的疾病,预计生存时间<1 年;拒绝参加该项目。所有患者均签署知情同意书并经医院伦理委员会批准。

2. 研究工具

CHF-PRO 量表:课题组自行研制的 CHF-PRO 量表^[12]包括生理、心理、社会、治疗 4 个领域、12 个维度、57 个条目。其中生理领域包括躯体症状(条目 1~8)、食欲睡眠(条目 9~12)和独立性(条目 13~16)共 3 个维度 16 个条目。该量表在生理领域及总量表方面均有良好的信度、效度,能够以患者为中心全面客观

* 基金项目:国家自然科学基金(81872714;82103958);山西省重点实验室(201805D111006)

1.山西医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室,重大疾病风险评估山西省重点实验室(030001)

2.山西医科大学第一医院心内科

3.山西中医药大学健康服务与管理学院

△通信作者:张岩波, E-mail: sxmuzyb@126.com;田晶, E-mail: 1105551933@qq.com

地反映生命质量状况^[13],结果如表1、表2所示。采用Likert 5点计分法,正向反向条目分别计分用于标准化。时间点选取为患者入院时、出院后6个月和出院后12个月。

表1 量表各领域及总量表的克朗巴赫系数

领域	克朗巴赫系数
生理领域	0.903
心理领域	0.941
社会领域	0.827
治疗领域	0.839
总量表	0.913

表2 量表各领域及总量表的拟合优度

领域	RMSEA	RMR	NFI	NNFI	CFI	IFI
生理领域	0.09	0.08	0.88	0.87	0.89	0.89
心理领域	0.08	0.06	0.95	0.95	0.96	0.96
社会领域	0.09	0.08	0.88	0.83	0.89	0.89
治疗领域	0.10	0.05	0.92	0.91	0.93	0.93
总量表	0.08	0.07	0.90	0.93	0.93	0.93

注:CFI=比较拟合指数,IFI=增量拟合指数,NFI=归一化拟合指数,NNFI=非归一化拟合指数,RMR=均方根残差,RMSEA=近似均方根误差

3.纵向项目反应理论

根据CHF-PRO量表的有序分类反应,选择等级反应模型(graded response model, GRM)作为IRT的通用构建模块,将测试条目与生理健康状态联系起来。将CHF患者*i*在*t*时刻对CHF-PRO量表生理领域中条目*j*的响应得分记为 $Y_{i,t,j}$ 。CHF患者*i*在*t*时刻生理健康状态记为 $\theta_{i,t}$ 。在本研究中,每个条目的相应类别 $K=5$,Likert 5点计分法*k*的最大值为4,1为项目上的最低得分,累计概率表示为 $P_{i,t,j,k}=1$ 。模型结构如下:

$$P_{i,t,j,k} = P(Y_{i,t,j} \leq k | \theta_{i,t}) - P(Y_{i,t,j} \leq k-1 | \theta_{i,t}) \quad (1)$$

$$\text{logit}(p_{i,t,j,k}) = \log\left(\frac{p_{i,t,j,k}}{1-p_{i,t,j,k}}\right) = \alpha_j \theta_{i,t} - \varphi_{j,k}, k=1,2,3,4 \quad (2)$$

其中, $\varphi_{j,k}$ 为条目*j*的难度阈值参数, α_j 为条目*j*的区分度参数,*k*代表个体所选择的类别。在模型纵向部分,令

$$\theta_{i,t} = \gamma_{0,s} + \gamma_{1,s} \times t \quad (3)$$

$$\gamma_{1,s} = \gamma'_{1,s} + Z_s \times \beta \quad (4)$$

$\gamma_{0,s}$ 和 $\gamma_{1,s}$ 分别表示生理健康水平恶化的截距和斜率,用 $\gamma_{1,s}$ 的均数 μ 表示生理健康状态随时间的平均下降值。 Z_s 表示一个主体的所有特征,包括年龄、性别、BMI、NYHA、职业; β 为 Z_s 的回归系数, $\gamma'_{1,s}$ 为 $\gamma_{1,s}$ 的截距。

(1)各条目所提供的测验信息量

项目信息曲线为单峰曲线,曲线越尖锐,提供的信息量越多。每个项目对总信息的相对贡献,其计算方法是曲线下的面积除以所有这些面积的总和。

(2)生理领域状态变化的影响因素分析

为研究人口学变量对CHF患者生理领域健康水平下降速度的影响,如公式(4)所示,其中 Z_s 为年龄、性别、BMI、NYHA、职业; β 为控制其他人口学变量后,该变量改变一个单位引起的生理领域变化速度的改变量。

(3)纵向IRT参数估计方法

该模型在贝叶斯框架内进行转换,使用马尔科夫链蒙特卡罗(Markov chain Monte Carlo, MCMC)方法实现。参数估计的95%置信区间用($Q_{2.5}$, $Q_{97.5}$)表示。各参数的先验分布如下:

表3 各参数的先验分布

参数	先验分布
$\gamma_{0,s}$	$N(0,1)$
$\gamma'_{1,s}$	$N(\mu, \sigma^2)$
μ	$N(0,5)$
σ^2	$N(0.1,0.01)$
α_j	$\text{LogN}(0,1)$
β	$N(0,1)$
$\varphi_{j,k}$	$N(0,1)$

4.统计学方法

使用EpiData 3.1软件进行数据双录入,确保数据的完整性和准确性。纵向IRT采用R语言调用Stan软件进行统计分析,数据处理在R 4.1.2中进行。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果

1.慢性心衰患者的一般情况

本研究纳入392例CHF患者,其中男性217例(55.4%),女性175例(44.6%),患者中位年龄为69.0(四分位数间距为:60.0,78.0)岁,BMI为23.9(四分位数间距为:21.6,26.9)kg/m²。NYHA分级为II级的有81例(20.7%),III级的有188例(48.0%),IV级的有123例(31.3%)。CHF患者为体力劳动者的占多数,有232例(59.2%)。

2.各条目区分度

生理领域各条目区分度后验均值及95%可信区间如图1所示。区分度大的条目能更好地区分出患者生理领域恶化的情况;其中最大的为条目15(能独自上街购买一般物品,2.487),最小的为条目1(气短,0.440)。即CHF患者随访中若发生条目15得分的降低(无法独自上街购买一般物品)时,则高度提示患者生理领域发生恶化。此外,独立性维度区分度较大(条目13~16,1.285~2.487),即CHF患者在随访过程中发生独立性能力的下降时,均对患者生理领域恶化有较高的提示。总体来看除了条目1和条目10,其他条目区分度的后验均值和95%可信区间的下限均大

于0.782(条目9的可信区间下限值)。

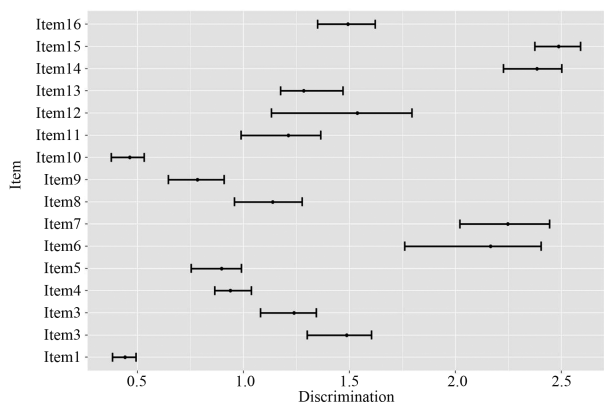


图1 生理领域各条目区分度参数的后验均值和95%可信区间

3. 各条目难度

各条目难度参数的后验均值及95%可信区间如表4所示。在生理领域健康水平变化过程中,难度小的条目较先出现。从表4可以看出,对CHF患者来说,难度最小的是条目13(日常活动能够自理:吃穿洗浴,-0.489),即在CHF患者随访过程中生理领域最先出现恶化的是日常活动自理能力的失能。此外,CHF患者生理领域最先出现变化的是独立性维度(条目13,-0.489),然后是食欲睡眠维度(条目9,1.222),最后是躯体症状维度(条目8,1.549)。

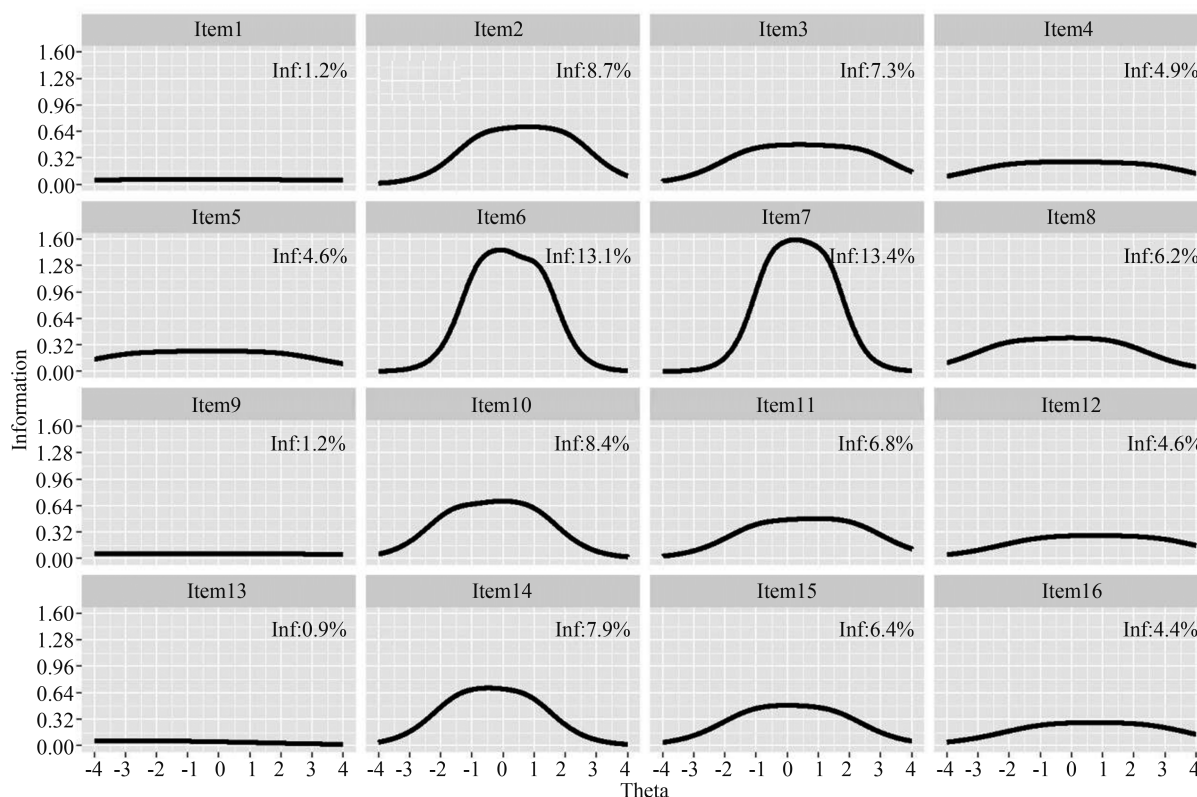
4. 项目信息曲线

图2展示了项目信息,即哪些条目在潜在能力上

提供的信息最多。结果所示,条目6(脸色苍白)和条目7(口唇发紫)在生理领域条目里提供了最多的信息,即CHF患者出现脸色苍白、口唇发紫等症状对提示生理领域病情恶化的可信度较高。条目1(气短)、条目9(夜尿增多)和条目13(日常活动能够自理)在样本中几乎没有信息。躯体症状维度加在一起携带了超过一半的总信息。

表4 生理领域各条目难度参数的后验均值和95%可信区间

条目	Mean	SD	Q2.5	Q97.5
Item13	-0.489	0.014	-0.549	-0.429
Item14	1.088	0.028	0.974	1.186
Item9	1.222	0.047	0.949	1.618
Item10	1.352	0.049	1.038	1.584
Item8	1.549	0.068	1.168	1.753
Item15	1.717	0.010	1.639	1.794
Item5	1.721	0.057	1.512	1.891
Item4	2.270	0.053	2.024	2.446
Item16	2.317	0.035	2.175	2.442
Item6	2.458	0.184	1.872	2.923
Item12	2.555	0.089	2.090	2.844
Item11	2.570	0.041	2.251	2.797
Item7	2.749	0.047	2.470	2.884
Item3	2.890	0.018	2.793	2.950
Item1	2.964	0.020	2.873	2.999
Item2	2.975	0.012	2.886	2.994



Inf: 每一项对总信息的相对贡献

图2 各条目的信息贡献量

5. LIRT 中各斜率 $\gamma_{1,s}$ 的回归系数

表 5 给出了人口学特征对 CHF 患者生理领域各维度变化速度的影响情况。结果显示:在 CHF 患者院外生理健康状况变化趋势方面,女性、体力劳动者、NYHA 等级以及高龄患者,其独立性维度得分变化较快;食欲睡眠维度,男性、NYHA 等级高及非体力劳动

者得分变化较快;躯体症状维度,女性、非体力劳动者得分变化较快;BMI 小的患者整体生理领域健康水平变化趋势更快。躯体症状、食欲睡眠和独立性斜率参数的后验均值 μ 分别为 0.163、0.422 和 1.283,表明躯体症状、食欲睡眠和独立性的严重程度分别为每年增加 0.163 个单位、0.422 个单位和 1.283 个单位。

表 5 LIRT 中各斜率 $\gamma_{1,s}$ 的回归系数

	躯体症状			食欲睡眠			独立性		
	Mean	SD	P	Mean	SD	P	Mean	SD	P
性别	-0.413	0.180	0.011	0.123	0.066	0.031	-0.036	0.010	<0.001
NYHA	0.641	1.028	0.267	-0.081	0.034	0.009	-1.189	0.396	0.001
职业	-0.605	0.275	0.014	-0.182	0.090	0.022	0.482	0.192	0.006
年龄	0.038	0.554	0.472	0.079	0.764	0.459	-0.561	0.280	0.022
BMI	0.351	0.113	0.001	0.065	0.026	0.006	1.305	0.322	<0.001

注:性别(1:女,0:男),职业(1:非体力,0:体力),NYHA(1:Ⅱ,2:Ⅲ,3:Ⅳ)。年龄、BMI 中心化后标准化处理用于模型拟合。 $P = \Phi(|Mean|/SD)$,其中, Φ 为标准正态分布的累积分布函数。

讨 论

针对 CHF 患者院外管理断层的问题,本研究通过对自主研制的 CHF-PRO 量表院外随访得到的纵向数据进行分析,捕捉患者生理领域健康状况的变化趋势及相关的主体特征。LIRT 是一种用于分析纵向数据的统计方法。在本研究中,我们通过 LIRT 对同一受试者不同时间点上的测量结果进行比较和分析,掌握 CHF 患者的生理领域各条目的难度和区分度的变化情况,确定哪些主体特征与 CHF 患者院外生理健康快速衰退相关。具体来说,我们选择 GRM 作为潜在能力和可观察测试项目之间的联系,受试者特定协变量与进展斜率的关联嵌入在同一模型中。该模型在贝叶斯框架中以两种编程语言实现。

LIRT 估计出的区分度参数可以反映条目识别 CHF 患者生理恶化程度的能力。条目 15(能独自上街购买一般物品)的区分度最大,且独立性维度各条目的区分度均较大,即区分生理健康恶化的 CHF 患者的能力较强。有研究建议当条目区分度小于 0.4 时应考虑将其删除,在本研究中,生理领域所有条目区分度的后验均值及 95%可信区间的下限均大于 0.4^[14],说明各条目对 CHF 患者健康水平的分辨能力均较好,该量表对 CHF 患者的生理领域功能测试整体上适用。

在生理水平恶化顺序方面,最先出现的是条目 13(日常活动能够自理),与国外一项研究得出“CHF 患者早期自理能力的失能可提示早期 CHF 恶化”的结论相似^[15]。此外,CHF 患者健康水平在纵向随访过程中首先出现独立性的恶化,接着是食欲睡眠,然后是躯体症状的恶化。这可能是由于患有 CHF 的患者多数有基础的躯体症状的表现。自理能力下降,健康监测不足和心理状态等问题综合导致患者独立性能力的下

降。故而在院外纵向随访过程中,患者开始出现日常活动自理失能或不能做一般家务等现象时,提示患者病情发生转变,应及时就医。

项目信息曲线结果显示,当 CHF 患者在随访治疗过程中出现脸色苍白,口唇发紫的体征时,提示其生理健康水平极有可能出现恶化。值得注意的是,条目 14(能做一般的家务活)在结果中显示出对患者生理健康恶化的区分较强,生理恶化的进展中较先出现且提供的信息量较大,故 CHF 患者出现对一般家务的失能时,应格外注意其生理恶化情况。躯体症状维度在生理领域提供了最多的信息量。国外有学者也指出对心衰患者的躯体症状进行常规和持续的评估可能有助于临床医生识别出不良结局风险增加的患者^[16]。

关于人口学特征对 CHF 患者院外健康状况变化趋势的影响方面,女性的躯体症状、独立性的恶化进展较快,这可能与女性更容易出现左心室收缩功能下降和肺动脉高压等症有关^[17]。男性在食欲睡眠方面下降较快,有学者提出男性在 CHF 患者睡眠障碍方面为高危人群^[18]。非体力劳动者其躯体症状、食欲睡眠恶化的更快,这可能与非体力劳动需要长时间保持静态姿势有关,这导致患者血液循环不畅、水肿等问题,进而出现腰背疼痛、肌肉痉挛等症状,影响患者食欲和睡眠质量。BMI 小的 CHF 患者其生理领域各维度恶化均较快,这可能是由于患者虽然脂肪组织较少,但其有更高的内脏脂肪含量,这会导致炎症和代谢紊乱,进一步加重 CHF 患者的生理恶化。国内有学者也指出在 BMI 降至 16 kg/m² 时,BMI 的持续下降导致高血压患病率的增加^[19]。此外,BMI 小的 CHF 患者可能因为身体缺乏足够的脂肪储备而更容易出现营养不良和肌肉丢失,这也会影响他们的生理状况。CHF 患者生理领域不同维度的增长模式不能一概而论,结果显

示生理领域躯体症状、食欲睡眠和独立性三个维度平均下降速度分别为 0.163、0.422 和 1.283, 其中独立性状态恶化的最快。对此, 患者和家属需要了解并掌握如何管理和应对 CHF 的症状和问题, 提高患者的生活质量和独立性状态。

本研究的创新性: 首先, 研究是对 CHF 患者基线及随访数据的纵向分析, LIRT 模型允许捕捉生理领域的多面性。其次, 本研究将个体特异性特征与变化斜率之间的相关性嵌入在同一模型中。本研究存在局限性。本研究选取的样本量不是很大, 只纳入了随访时间点为入院时、出院后 6 个月、出院后 12 个月的样本。我们将进一步扩充队列样本, 以进行后续分析。

综上所述, LIRT 可以很好的分析长期跟踪数据, 评估院外患者的疾病进展和治疗效果, 是联合捕捉 CHF 患者生理领域多面性及其变化率的合适方法。控制 CHF 患者生理恶化的负面影响可以从多个方面出发。首先, 有针对性的加强对女性躯体症状、独立性状态的监测, 同时重视男性食欲睡眠状态, 通过干预加重食欲睡眠的危险因素, 减缓其生理健康水平的恶化进展。其次, 重点观察心功能等级高的患者的食欲睡眠和独立性状况的进展。再次, 关注职业差异, 有侧重的监测和治疗体力劳动者的独立性状态及非体力劳动者躯体症状、食欲睡眠状态。最后, 指导家属及患者本人加强对患者体重的监测, 重视 BMI 指数的变化。未来, 我们还可以研究 LIRT 在多维数据分析中的应用, 如同时考虑多个变量对疾病进展和治疗效果的影响, 了解各个领域中的长期发展趋势。

参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6) : 553-578.
- [2] Agbor VN, Ntusi NAB, Noubiap JJ. An overview of heart failure in low- and middle-income countries [J]. Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2020, 10(2) : 244-251.
- [3] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(27) : 3331-3346.
- [4] Tian J, Yan J, Han G, et al. Machine learning prognosis model based on patient-reported outcomes for chronic heart failure patients after discharge [J]. Health and Quality of Life Outcomes, 2023, 21(1) : 31-42.
- [5] Ghogawala Z, Terrin N, Dunbar MR, et al. Effect of Ventral vs Dorsal Spinal Surgery on Patient-Reported Physical Functioning in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(10) : 942-951.
- [6] Szende A, Leidy NK, Revicki D. Health-Related Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the European Centralized Drug Regulatory Process: A Review of Guidance Documents and Performed Authorizations of Medicinal Products 1995 to 2003 [J]. Value in Health, 2005, 8(5) : 534-548.
- [7] Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance [J]. Health and Quality of Life Outcomes, 2006, 4:79.
- [8] Proust-Lima C, Philipps V, Perrot B, et al. Modeling repeated self-reported outcome data: A continuous-time longitudinal Item Response Theory model [J]. Methods, 2022, 204:386-395.
- [9] Luo S, Zou H, Stebbins GT, et al. Dissecting the Domains of Parkinson's Disease: Insights from Longitudinal Item Response Theory Modeling [J]. Movement disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society, 2022, 37(9) : 1904-1914.
- [10] Zou H, Aggarwal V, Stebbins GT, et al. Application of longitudinal item response theory models to modeling Parkinson's disease progression [J]. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2022, 11(10) : 1382-1392.
- [11] Edjolo A, Proust-Lima C, Delva F, et al. Natural History of Dependency in the Elderly: A 24-Year Population-Based Study Using a Longitudinal Item Response Theory Model [J]. American Journal of Epidemiology, 2016, 183(4) : 277-285.
- [12] 吕静, 薛江平, 罗艳虹, 等. 慢性心衰 PRO 量表条目的初步筛选 [J]. 中国卫生统计, 2014, 31(3) : 379-382.
- [13] 张春森, 薛江平, 罗艳虹, 等. 慢性心力衰竭患者报告结局量表的信度 效度和可行性评价 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(3) : 273-276.
- [14] Rupp AA. Understanding Parameter Invariance in Unidimensional IRT Models [J]. Educational and Psychological Measurement, 2006, 66(1) : 63-84.
- [15] Siabani S, Driscoll T, Davidson PM, et al. Self-care and Its Predictors in Patients With Chronic Heart Failure in Western Iran [J]. Journal of Cardiovascular Nursing, 2016, 31(1) : 22-30.
- [16] Hwang B, Moser DK, Pelter MM, et al. Changes in Depressive Symptoms and Mortality in Patients With Heart Failure: Effects of Cognitive-Affective and Somatic Symptoms [J]. Psychosomatic Medicine, 2015, 77(7) : 798-807.
- [17] Franco V, Ryan JJ, McLaughlin VV. Pulmonary Hypertension in Women [J]. Heart Fail Clin, 2019, 15(1) : 1549-1558.
- [18] 董忻悦. 慢性心力衰竭患者睡眠障碍的影响因素与护理研究进展 [J]. 上海护理, 2018, 18(2) : 60-63.
- [19] 韩泽乾, 陈郁, 朱桐, 等. BMI 过低会显著增加高血压的发病风险: 基于重庆某医院大数据的横断面研究 [J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(4) : 1-5.

(责任编辑: 邓 妍)