·临床研究·

慢性疼痛与超敏C反应蛋白对心血管风险的联合预测价值

杨增奥[1,2], 吴正峰[2,3], 蔡苏云[4], 张鸿鸿[2,3], 赵海静[2,3], 朱悦[2,3], 马玉涵[2,5], 刘昱圻[2,3]*

([1]华南理工大学医学院临床医学系,广州 510006;[2]中国人民解放军总医院第六医学中心心血管内科,北京 100037;[3]解放军医学院,北京 100853;[4]徐州医科大学附属医院心血管病内科,江苏 徐州 221300;[5]南开大学医学院临床医学系,天津 300071)

【摘 要】 目的 探讨慢性疼痛与超敏C反应蛋白(hsCRP)对心血管疾病的联合预测价值,并开发新的心血管疾病预测模型。**方法** 选取2011年至2020年中国健康与老年追踪数据库中的3041例年龄≥45岁的参与者作为样本。慢性疼痛被定义为反复出现或持续存在的身体疼痛。参与者根据慢性疼痛特征和hsCRP水平被分成4组(无痛且hsCRP<2 mg/L、无痛且hsCRP≥2 mg/L、疼痛且hsCRP<2 mg/L、疼痛且hsCRP≥2 mg/L)。心血管疾病是指由医师确诊的心脏病和(或)中风。采用R4.3.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用ANOVA检验、Kruskal-Wallis检验及χ^2检验。采用逻辑回归分析,探究慢性疼痛、hsCRP与新发心血管疾病风险关系;采用Lasso回归方法进行变量筛选,并将筛选的特征变量用于逻辑回归和机器学习建模;采用似然比检验评估慢性疼痛、hsCRP间的交互作用。**结果** 与无痛且"hsCRP<2 mg/L"的个体相比,疼痛且"hsCRP<2 mg/L"具有较高心血管疾病风险(*OR*=2.22; 95% *CI* 1.59~3.10),疼痛且"hsCRP≥2 mg/L"(*OR*=3.21;95%*CI* 2.12~4.85)的个体发生心血管疾病的风险最高(*P*<0.001);然而,无痛且"hsCRP≥2 mg/L"的个体差异无统计学意义(*P*=0.091)。慢性疼痛与hsCRP在增加心血管风险方面不存在交互作用(似然比检验:*P*=0.688)。利用随机森林的机器学习方法,将慢性疼痛与hsCRP联合,并加入传统心血管疾病风险因子,开发的心血管疾病预测模型具有较好的表现,受试者工作特征曲线下面积为0.944,精确率-召回率曲线下面积为0.865。**结论** 在中老年人群中,慢性疼痛与高hsCRP水平的联合,被视为心血管疾病的一个强有力的预测指标。我们应当加强对慢性疼痛与hsCRP在心血管疾病中的综合评估,以更全面地了解患者的健康状况,从而制定更有效的预防和治疗策略。

【关键词】 心血管疾病;慢性疼痛;超敏C反应蛋白;机器学习

【中图分类号】 R541; R443.8; R589.7 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.09.140

Combined predictive value of chronic pain and high-sensitivity C-reactive protein for cardiovascular risk

Yang Zeng'ao[1,2], Wu Zhengfeng[2,3], Cai Suyun[4], Zhang Honghong[2,3], Zhao Haijing[2,3], Zhu Yue[2,3], Ma Yuhan[2,5], Liu Yuqi[2,3]*

([1]Clinical Medicine Department, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; [2]Department of Cardiology, Sixth Medical Centre of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China; [3]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [4]Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221200, Jiangsu Province, China; [5]Clinical Medicine Department, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China)

【Abstract】 Objective To explore the combined predictive value of chronic pain and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) for cardiovascular disease (CVD) and develop a novel prediction model for CVD. **Methods** The study enrolled 3 041 participants aged 45 years or older from China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) 2015-2020 database. Chronic pain was defined as recurrent or persistent body pain. Participants were divided into four groups based on chronic pain status and hsCRP levels: no pain and hsCRP <2 mg/L, no pain and hsCRP ≥2 mg/L, pain and hsCRP <2 mg/L, pain and hsCRP ≥2 mg/L. CVD was defined as heart disease and/or stroke diagnosed by the physicians. R 4.3.0 was used for data analysis. Intergroup comparison was performed using ANOVA test, Kruskal-Wallis test, or χ^2 test depending on data type. Logistic regression analysis was used to investigate the relationship between chronic pain and hsCRP and CVD risk. Lasso regression method was employed for variable screening. Selected features was used in logistic regression and machine learning modeling. Likelihood ratio test evaluated the interaction between chronic pain and hsCRP. **Results** Individuals with chronic pain and hsCRP < 2 mg/L had a higher CVD risk than those with no pain and hsCRP < 2 mg/L (*OR*=2.22, 95%*CI* 1.59-3.10; *P*<0.001). The CVD risk was highest in individuals with chronic pain and hsCRP ≥

收稿日期:2024-09-26;**接受日期**:2024-12-03

基金项目:国家自然科学基金(82070434/H0214)

通信作者:刘昱圻,E-mail:ametuofo980869@163.com

2 mg/L (*OR*=3.21, 95%*CI* 2.12-4.85; *P*<0.001). However, there was no statistically significant difference in individuals with no pain and hsCRP≥ 2 mg/L (*P*=0.091). There was no interaction between chronic pain and hsCRP in increasing CVD risk (likelihood ratio test: *P*=0.688). Using machine learning with Random Forests, a prediction model combining chronic pain, hsCRP, and traditional CVD risk factors performed well, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.944 and an area under the precision-recall curve of 0.865. **Conclusion** The combination of chronic pain and high hsCRP level is a strong CVD predictor in the middle-aged and elderly population. Comprehensive assessment of chronic pain and hsCRP in CVD should strengthened to better understand patients' health status and develop more effective prevention and treatment strategies.

【Key words】 cardiovascular diseases; chronic pain; high-sensitivity C-reactive protein; machine learning

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82070434/H0214).

Corresponding author: *Liu Yuqi*, *E-mail*: *ametuofo980869@163.com*

心血管疾病是全球威胁人类生命健康的主要原因[1],早期识别和干预心血管疾病可以降低住院率、减少医疗开支、节约医疗资源,并改善健康状况[2]。慢性疼痛在老年人群中普遍存在,不仅作为一种合并症,而且被视为一种独立的疾病,它可能持续或反复发作多年,部分个体在心血管疾病发生之前就已经存在[3,4]。越来越多的研究表明,慢性疼痛增加心血管疾病的发病风险[5,6]。超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)是心血管疾病的一个预测指标,有助于识别合并非传统心血管危险因素但仍然具有高风险的人群。大量证据支持 hsCRP 作为临床的炎症指标,有希望在临床实践中实现心血管疾病的危险分层[7]。美国心脏病学会指南建议将 hsCRP 水平 2.0 mg/L 或更高作为心血管疾病风险的一个指标[8]。虽然既往研究表明炎症与慢性疼痛之间的紧密联系,但是炎症、慢性疼痛、心血管疾病之间的关系有待进一步研究。hsCRP 与慢性疼痛的联合是否能够更好地预测心血管疾病的风险仍然是未知的,hsCRP 在慢性疼痛与心血管疾病中的角色仍有待探索。为填补这一知识空白,我们利用中国健康与老年追踪(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)数据库数据,研究慢性疼痛和 hsCRP 的联合对心血管疾病发病的影响。本研究假设对慢性疼痛和 hsCRP 的综合评估和管理在心血管疾病的一级预防中可以发挥重要作用。此外,既往开发的心血管疾病预测模型缺乏慢性疼痛特征,本研究将结合 hsCRP 和慢性疼痛与传统的心血管风险因素,利用先进的机器学习方法开发一种新的心血管疾病预测模型。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是对 CHARLS 的二次分析,针对 45 岁及以上中国成年人。CHARLS 于 2011 年至 2020 年已进行五轮数据收集,与本研究相关的 CHARLS 数据在 2015 年之前调查的信息缺失较多。为了保证研究的科学性,本研究以 2015 年调查访问为基线,2020 年第五次调查为终点。CHARLS 研究遵守《赫尔辛基宣言》原则,获北京大学伦理审查委员会批准(IRB00001052-11015)。研究方法遵循 STROBE 指南[9]。本研究最终从 CHARLS 数据库中筛选出 2015 年调查具有完整慢性疼痛和 hsCRP 血液检测信息的 3 041 例参与者,并且在 2020 年调查可以追踪到参与者的心血管疾病发病信息。

纳入标准:(1)具有慢性疼痛;(2)进行血液检测,具有完整的 hsCRP 检测信息。排除标准:(1)既往具有心脏疾病和(或)中风;(2)患有与 hsCRP 相关疾病,包括高血压、糖尿病、血脂异常、慢性肺部疾病、癌症、肝脏疾病、肾脏疾病、消化系统疾病、关节炎、哮喘等。

1.2 方法

1.2.1 暴露组 在 CHARLS 研究中,慢性疼痛通过自我报告问卷确定,经常受身体疼痛困扰者被定为慢性疼痛患者。空腹静脉血样本由中国疾病预防控制中心的医务人员按照标准方案采集。参与者据慢性疼痛状态与 hsCRP 值分为四组:无痛且 hsCRP< 2 mg/L(第 1 组)、无痛且 hsCRP≥2 mg/L(第 2 组)、疼痛且 hsCRP<2 mg/L(第 3 组)、疼痛且 hsCRP≥ 2 mg/L(第 4 组)。

1.2.2 结局定义 患有心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭等心脏疾病和(或)中风的个体被归类为心血管疾病(https://charls.charlsdata.com/)。因此,心血管疾病包括心脏疾病和(或)中风。利用 2015 年至 2020 年随访期间数据评估心血管疾病状态。在随访期间出现心脏病和(或)中风的参与者被视为患心血管疾病。

1.2.3 协变量 研究纳入协变量包括年龄、性别、婚姻(已婚、其他)、居住区域(城市、农村)、睡眠、体质量指数(body mass index, BMI)、抑郁评分、吸烟(当前吸烟者、非吸烟者)、饮酒(当前饮酒者、非饮酒者)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、血糖、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐、尿酸(uric acid,

UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及甘油三脂(triglycerides, TG)。

1.2.4 机器学习 在机器学习方法中,本研究使用十折交叉验证的方法进行基准测试,根据分类错误,从random forest (RF)、K-nearest neighbors (KNN)、support vector machine (SVM)、logistic regression (LR)、eXtreme gradient boosting (XGBoost)、categorical boosting (CatBoost)、neural network (NNET)和light gradient boosting machine (LightGBM),选出最佳机器学习算法进行建模。将数据集划分为训练集(70%)和测试集(30%),使用训练集进行训练模型,使用十折交叉验证方法进行超参数调优,选择最佳超参数。使用测试集进行模型评估,评估指标包括:受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,精确率-召回率(precision-recall, PR)曲线,F1值(F1-score),召回率(recall),精确率(precision),准确率(accuracy),卡帕系数(Kappa coefficient),敏感度(sensitivity),特异度(specificity)。

1.3 统计学处理

采用R4.3.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用ANOVA检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用Kruskal-Wallis检验。计数资料用例数(百分率)表示,采用χ^2检验。采用逻辑回归分析,探究慢性疼痛、hsCRP与新发心血管疾病风险关系,并计算*OR*及95%*CI*;采用Lasso回归方法进行变量筛选,并将筛选的特征变量用于逻辑回归和机器学习建模;采用似然比检验评估慢性疼痛、hsCRP之间的交互作用。使用"Mice"和"Mlr3verse"R包进行数据插补和机器学习。$P<0.05$为差异统计学意义

2 结 果

2.1 各组参与者基线特征

在2015年至2020年期间,共有3 041例CHARLS参与者被纳入分析,年龄为54.00(48.00,62.00)岁,其中男性1 493例(49.10%)。表1展示了参与者的详细特征,无论是否进行数据填补,基线特征均保持一致性。基线特征显示,24.40%(742/3 041)参与者仅有"hsCRP≥2 mg/L",13.12%(399/3 041)参与者仅有慢性疼痛,而5.43%(165/3 041)参与者同时具有"hsCRP≥2 mg/L"和慢性疼痛。与无痛且"hsCRP<2 mg/L"的参与者相比,那些同时患有慢性疼痛和"hsCRP ≥ 2 mg/L"的参与者倾向于肥胖和较高的抑郁评分。此外,心血管事件的发生更倾向于同时患有慢性疼痛和"hsCRP≥2 mg/L"者。

表1 各组参与者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics among participants in different groups

Item	Overall(n=3 041)	Group 1(n=1 735)	Group 2(n=742)	Group 3(n=399)	Group 4(n=165)	P value
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	54.00(48.00,62.00)	54.00(48.00,62.00)	55.00(48.00,63.00)	52.00(47.00,61.00)	54.00(47.00,61.00)	0.001
Male[n(%)]	1 493(49.10)	851(49.05)	444(59.84)	138(34.59)	60(36.36)	<0.001
Marriage[n(%)]	2 745(90.27)	1 569(90.43)	673(90.70)	358(89.72)	145(87.88)	0.701
Rural[n(%)]	1 814(59.65)	1 035(59.65)	423(57.01)	261(65.41)	95(57.58)	0.047
BMI[kg/m^2, $M(Q_1, Q_3)$]	23.47(21.33,25.91)	23.13(21.10,25.34)	24.51(22.08,27.08)	22.86(20.97,25.07)	24.41(22.02,27.41)	<0.001
Sleep[h,$M(Q_1, Q_3)$]	7.00(6.00,8.00)	7.00(6.00,8.00)	7.00(6.00,8.00)	6.00(5.00,8.00)	6.00(5.00,8.00)	<0.001
Depression[scores, $M(Q_1, Q_3)$]	5.00(2.00,9.00)	4.00(2.00,8.00)	4.00(2.00,8.00)	10.00(6.00,15.00)	9.00(5.00,14.00)	<0.001
Drinking[n(%)]	1 214(39.92)	728(41.96)	308(41.51)	125(31.33)	53(32.12)	<0.001
Smoking[n(%)]	945(31.08)	543(31.30)	268(36.12)	85(21.30)	49(29.70)	<0.001
UA[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	4.70(3.90,5.60)	4.60(3.80,5.50)	5.20(4.30,6.10)	4.30(3.60,5.25)	4.90(4.10,5.70)	<0.001
BUN[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	14.57(12.04,17.37)	14.57(12.04,17.37)	14.29(12.04,17.09)	14.29(12.04,17.09)	14.85(12.32,18.21)	0.377
Glucose[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	93.69(86.49,102.70)	93.69(86.49,100.90)	97.30(90.09,108.11)	91.89(85.41,99.10)	97.30(88.29,108.11)	<0.001
Creatinine[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	0.76(0.65,0.88)	0.76(0.66,0.88)	0.78(0.66,0.90)	0.72(0.63,0.82)	0.72(0.63,0.86)	<0.001
TC[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	179.15(158.30,203.86)	177.61(157.34,200.00)	186.10(161.39,211.87)	172.97(156.18,198.84)	188.42(159.85,218.53)	<0.001
TG[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	110.62(80.53,167.26)	100.88(76.11,143.81)	154.42(94.91,253.32)	102.65(76.99,140.71)	150.44(97.35,228.32)	<0.001
HDL-C[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	50.58(43.24,57.53)	51.35(44.79,59.07)	47.49(40.15,54.44)	52.12(44.79,58.30)	47.10(40.93,54.44)	<0.001
LDL-C[mg/dl, $M(Q_1, Q_3)$]	99.23(82.24,118.92)	99.23(82.24,118.53)	99.61(81.85,120.46)	97.30(81.85,117.57)	101.16(83.78,124.32)	0.367
SBP[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	121.50(110.50,133.50)	121.00(110.00,132.50)	124.00(114.00,135.50)	117.50(108.25,129.75)	124.50(112.50,139.00)	<0.001
DBP[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	73.50(67.00,81.00)	73.00(66.00,80.00)	75.00(68.00,83.50)	72.00(66.00,79.50)	74.50(68.00,82.00)	<0.001
Heart disease[n(%)]	288(9.47)	111(6.40)	71(9.57)	65(16.29)	41(24.85)	<0.001
Stroke[n(%)]	99(3.26)	39(2.25)	29(3.91)	19(4.76)	12(7.27)	<0.001
CVD[n(%)]	362(11.90)	146(8.41)	91(12.26)	77(19.30)	48(29.09)	<0.001

BMI: body mass index; UA: uric acid; BUN: blood urea nitrogen; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SBP: sysolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; CVD: cardiovascular disease.

2.2 慢性疼痛与 hsCRP 的协同作用对心血管疾病的影响

在第五次调查中,362 例(11.90%)参与者患有心血管疾病,包括 288 例心脏病和 99 例中风。与无痛且"hsCRP<2 mg/L"的参与者相比,疼痛且"hsCRP<2 mg/L"(*OR* = 2.22, 95% *CI* 1.59 ~ 3.10)和疼痛且"hsCRP≥2 mg/L"(*OR*=3.21,95%*CI* 2.12~4.85)的参与者分别增加了心血管疾病新发风险(*P*<0.001);然而,无痛且"hsCRP≥2 mg/L"者差异无统计学意义(*P*=0.091)。心脏疾病和中风风险具有类似的结果。然而,无痛且"hsCRP≥2 mg/L"对比于无痛且"hsCRP<2 mg/L"增加了心脏疾病的风险(*OR* = 1.41, 95% *CI* 1.01~1.97;表 2)。

2.3 慢性疼痛与 hsCRP 对心血管疾病的交互作用

本研究进一步探讨了慢性疼痛、hsCRP 与心血管疾病之间的关系。表 3 显示在平衡了协变量后,与"hsCRP ≥2 mg/L"相比,"hsCRP ≥2 mg/L"增加心血管事件的发病风险(*OR* = 1.34, 95% *CI* 1.04~1.73)。慢性疼痛相较于无痛增加了心血管事件的发病风险(*OR* = 2.31, 95% *CI* 1.76~3.04)。慢性疼痛与 hsCRP 在心血管疾病的发生风险中的交互作用差异无统计学意义(似然比检验:*P* = 0.688)。在心脏病和中风的研究中也观察到了相似的结果。

表 2 慢性疼痛与 hsCRP 的协同作用对心血管疾病的影响

Table 2 Association of joint of chronic pain and hsCRP with cardiovascular disease

Factor	Model Ⅰ		Model Ⅱ		Model Ⅲ	
	OR(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)	*P* value
CVD						
Group 1	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Group 2	1.52(1.15-2.01)	0.003	1.29(0.96-1.72)	0.086	1.30(0.96-1.75)	0.091
Group 3	2.60(1.93-3.52)	<0.001	2.21(1.58-3.07)	<0.001	2.22(1.59-3.10)	<0.001
Group 4	4.47(3.06-6.50)	<0.001	3.18(2.12-4.78)	<0.001	3.21(2.12-4.85)	<0.001
Heart disease						
Group 1	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Group 2	1.55(1.13-2.11)	0.006	1.39(1.01-1.92)	0.045	1.41(1.01-1.97)	0.046
Group 3	2.85(2.05-3.95)	<0.001	2.36(1.64-3.38)	<0.001	2.37(1.65-3.39)	<0.001
Group 4	4.84(3.24-7.23)	<0.001	3.41(2.21-5.25)	<0.001	3.46(2.23-5.38)	<0.001
Stroke						
Group 1	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
Group 2	1.77(1.09-2.88)	0.022	1.17(0.70-1.96)	0.558	1.11(0.65-1.90)	0.700
Group 3	2.17(1.24-3.80)	0.006	1.86(0.99-3.49)	0.053	1.94(1.04-3.64)	0.038
Group 4	3.41(1.75-6.65)	<0.001	2.33(1.11-4.89)	0.025	2.30 (1.09-4.84)	0.028

Model I unadjusted for covariates; Model Ⅱ adjusted for age, gender, address, sleep, depression score, drinking, blood urea nitrogen, glucose, HDL-C, LDL-C, sysolic blood pressure, diastolic blood pressure; Model Ⅲ adjusted for covariates in Model Ⅱ + marriage, body mass index, smoke, creatinine, triglycerides, total cholesterol. hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CVD: cardiovascular disease.

表 3 慢性疼痛与 hsCRP 对心血管疾病的交互作用

Table 3 Association of chronic pain and hsCRP levels with cardiovascular disease

Outcome	Model Ⅰ		Model Ⅱ		Model Ⅲ		*P* for interaction
	OR(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)	*P* value	*OR*(95%*CI*)	*P* value	
CVD							0.688
Painless	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
Pain	2.69(2.12-3.42)	<0.001	2.30(1.75-3.02)	<0.001	2.31(1.76-3.04)	<0.001	
hsCRP<2 mg/L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
hsCRP≥2 mg/L	1.55(1.24-1.95)	<0.001	1.33(1.04-1.70)	0.021	1.34(1.04-1.73)	0.026	
Heart disease							0.894
Painless	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
Pain	2.92(2.25-3.78)	<0.001	2.39(1.78-3.21)	<0.001	2.40(1.78-3.23)	<0.001	
hsCRP<2 mg/L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
hsCRP≥2 mg/L	1.57(1.22-2.01)	<0.001	1.41(1.08-1.84)	0.012	1.43(1.07-1.89)	0.014	
Stroke							0.894
Painless	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
Pain	2.06(1.33-3.18)	0.001	1.91(1.15-3.20)	0.013	1.99(1.19-3.33)	0.008	
hsCRP<2 mg/L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
hsCRP≥2 mg/L	1.69(1.13-2.55)	0.011	1.19(0.77-1.85)	0.435	1.13(0.72-1.79)	0.596	

Model I unadjusted for covariates; Model Ⅱ adjusted for age, gender, address, sleep, depression score, drinking, blood urea nitrogen, glucose, HDL-C, LDL-C, sysolic blood pressure, diastolic blood pressure; Model Ⅲ adjusted for covariates in Model Ⅱ + marriage, body mass index, smoke, creatinine, triglycerides, total cholesterol. hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CVD: cardiovascular disease.

2.4 心血管疾病预测模型的开发

通过以上探索,本研究发现慢性疼痛且“hsCRP≥2 mg/L”对心血管风险具有较强的预测价值。因此,本研究将慢性疼痛与hsCRP联合,并且纳入通过Lasso回归筛选的协变量开发心血管疾病模型。图1A显示,在基准测试中,随机森林具有较好的表现。此外,其处理速度快、解释直观且适合分类。本研究选择随机森林构建模型,通过十折交叉验证方法,确定了最佳超参数(10 mtry, 680 num.trees, 3 min.node.size)。应用超参数后,模型在测试集上表现优异,准确度为0.964,Kappa系数值为0.806,ROC-AUC为0.944,PR-AUC为0.865(图1B,C)。图1D展示了模型中所有变量对于模型预测的重要程度。本研究在去除了慢性疼痛和hsCRP的联合后,发现ROC-AUC和PR-AUC分别下降了1.17%和1.85%。

3 讨 论

本研究采用包括逻辑回归、机器学习和交互作用分析在内的综合方法,探索了慢性疼痛、hsCRP与心血管疾病之间的联系,并开发了一个新的心血管疾病机器学习预测模型。该研究纳入了3 041例年龄在45岁及以上的中老年人群,揭示了那些同时经历慢性疼痛且高hsCRP水平的个体面临较高的心血管疾病事件风险。对于心脏病和中风,也观察到了类似的关联。机器学习构建的心血管风险模型具有较好的预测性能。

慢性疼痛、hsCRP可以独立增加心血管疾病风险,这与既往的研究结果一致[10-12]。值得注意的是,在无痛人群中,hsCRP与心血管疾病的关系是不稳定的。本研究结果显示,单独的高hsCRP水平增加了心脏疾病的风险,但是没有增加中风的风险。因此,在无痛人群中,高hsCRP水平对于心脏疾病风险具有较强的预测价值。本研究结果显示,慢性疼痛且“hsCRP≥2 mg/L”相较于单一的慢性疼痛或“hsCRP≥2 mg/L”,稳定地增加心血管疾病的风险,包括心脏疾病和中风。因此,慢性疼痛与“hsCRP≥2 mg/L”的联合对于心血管疾病风险具有较强的预测价值。关于高水平的促炎物质是否与病理条件的

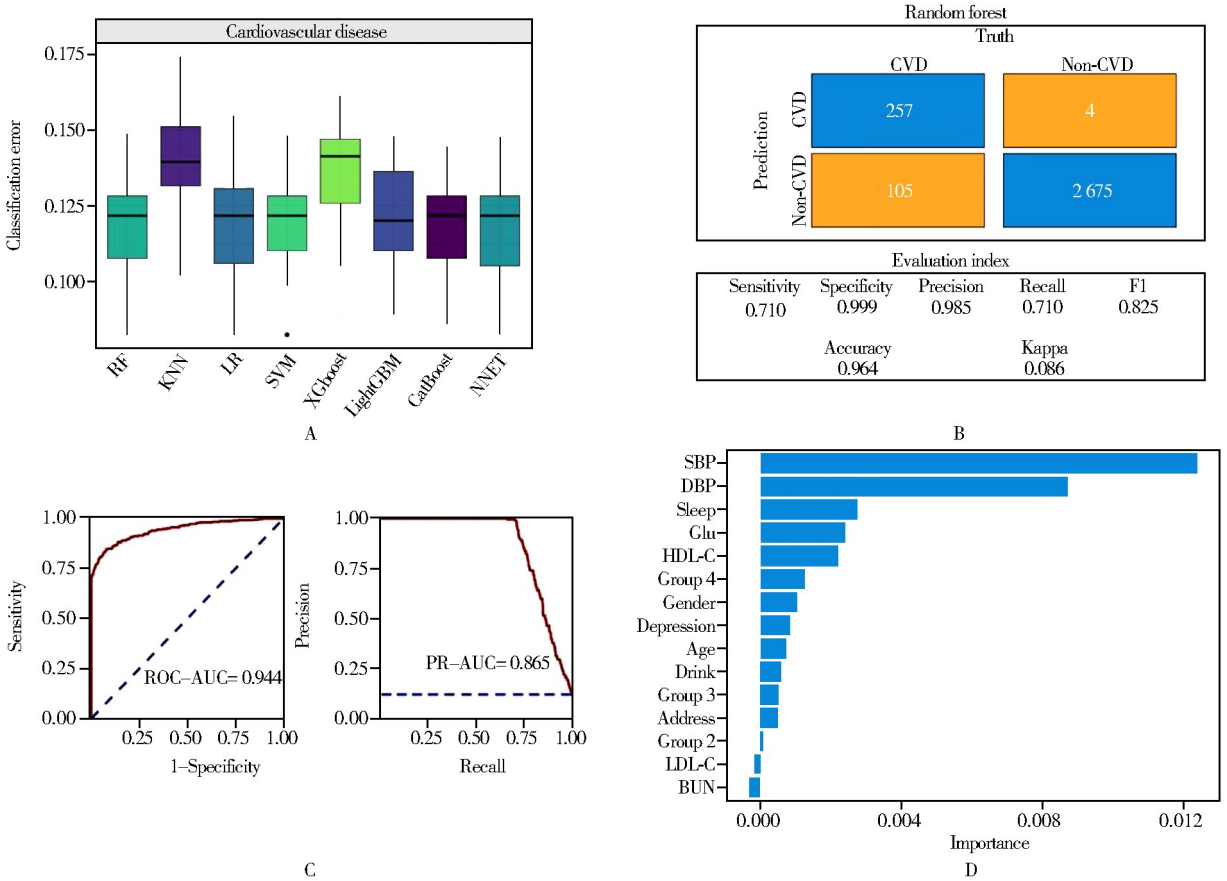


图1 机器学习构建心血管疾病模型

Figure 1 Machine learning for constructing cardiovascular disease model

A: comparison between machine learning with unadjusted parameter; B: confusion matrix; C: ROC curve and PR curve; D: variable importance. RF: random forest, KNN: K-nearest neighbors; LR: logistic regression; SVM: support vector machine; XGBoost: eXtreme gradient boosting; LightGBM: light gradient boosting machine; CatBoost: categorical boosting; NNET: neural network; ROC: receiver operating characteristic; PR: precision-recall; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; Glu: glucose; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; BUN: blood urea nitrogen.

发生有因果关系,或仅仅作为反应状态的指标,仍有存在争议[13]。尽管如此,血管内皮细胞的炎症显然是动脉粥样硬化斑块进展的一个重要因素[14],这些斑块随后产生抗原,持续引发炎症反应。虽然我们不知道慢性疼痛和 hsCRP 增加心血管疾病风险的具体机制[7,15,16],但是本研究结果提示慢性疼痛和 hsCRP 指标的联合也许可以作为心血管疾病广泛筛查的辅助指标。

机器学习开发的心血管疾病风险模型的特异度和灵敏度分别为 99.85% 和 70.99%,对于检测心血管疾病风险具有较好的表现。当模型中不存在慢性疼痛和 hsCRP 时,模型的 ROC-AUC 和 PR-AUC 值下降了 1.17% 和 1.85%。在机器学习模型中,慢性疼痛与 hsCRP 的联合具有重要的贡献。总之,慢性疼痛与 hsCRP 的联合对于心血管疾病风险预测具有重要意义。据我们所知,当前的关于心血管风险机器学习模型仍然基于传统的风险因素开发的。在传统的风险模型基础上,添加新的指标提高模型的预测精度在未来仍然具有重要的研究价值。相较于临床昂贵的影像学检查,易于获取的生物学和人口学指标用于心血管疾病的开发及评估,有利于疾病早期及临床高危人群的筛查。

本研究也有一定的局限性。剩余的或未测量的混杂偏差可能会影响效应大小的估计。心血管事件是自我报告的,因为没有医疗记录,我们无法区分致命事件和非致命事件。然而,类似的研究,如英国老龄化纵向研究显示,自我报告和医疗记录之间有很好的一致性[17]。

综上,该研究凸显了慢性疼痛与 hsCRP 水平升高对心血管事件的共同作用,并主张对慢性疼痛及 hsCRP 进行综合评估,以便更精确地对心血管风险进行分层。

【参考文献】

[1] Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, *et al*. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2133-2161.DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.

[2] 中华医学会心血管病学分会老年学组, 解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心. 老年心血管疾病合并衰弱评估与管理中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(7): 481-491. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.07.100.

[3] Sikandar S, Ackland GL. Chronic pain: a modifiable target to reduce perioperative cardiovascular morbidity[J]. Br J Anaesth, 2025, 134(3): 627-631.DOI: 10.1016/j.bja.2024.11.019.

[4] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2082-2097.DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.

[5] Rönnegård A, Nowak C, Äng B, *et al*. The association between short-term, chronic localized and chronic widespread pain and risk for cardiovascular disease in the UK Biobank[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(15): 1994-2002.DOI: 10.1093/eurjpc/zwac127.

[6] Barrett JE, Kohut AR. A historical perspective and recent advances on the evolution of the relationship between acute and chronic pain and cardiovascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2024, 228: 116357.DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116357.

[7] Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, *et al*. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): 113-131.DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa099.

[8] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al*. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. Circulation, 2019, 140(11): e596-e646.DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.

[9] Zhao Y, Hu Y, Smith JP, *et al*. Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS)[J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(1): 61-68.DOI: 10.1093/ije/dys203.

[10] Oliveira CB, Maher CG, Franco MR, *et al*. Co-occurrence of chronic musculoskeletal pain and cardiovascular diseases: a systematic review with meta-analysis[J]. Pain Med, 2020, 21(6): 1106-1121.DOI: 10.1093/pm/pnz217.

[11] Holmberg T, Davidsen M, Thygesen LC, *et al*. Mortality among persons experiencing musculoskeletal pain: a prospective study among Danish men and women[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 666.DOI: 10.1186/s12891-020-03620-8.

[12] Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, Graciani A, *et al*. Pain characteristics, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(1): 204-213.DOI: 10.1093/gerona/glab079.

[13] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(9): 505-522.DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.

[14] Higashi Y. Roles of oxidative stress and inflammation in vascular endothelial dysfunction-related disease[J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(10): 1958.DOI: 10.3390/antiox11101958.

[15] Wu F, He W, Song D, *et al*. Ropivacaine and celecoxib-loaded injectable composite hydrogel for improved chronic pain-exacerbated myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Control Release, 2025, 379: 266-284.DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.01.028.

[16] Naeini MK, Cecelja M, Freidin MB, *et al*. Chronic widespread musculoskeletal pain shares a highly heritable latent pathway with atherosclerosis and arterial stiffness[J]. Pain, 2025, 166(6): 1425-1435.DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003486.

[17] Steptoe A, Breeze E, Banks J, *et al*. Cohort Profile: The English longitudinal study of ageing[J]. Int J Epidemiol, 2014, 42(6): 1640-1648.DOI: 10.1093/ije/dys168.

(编辑: 温玲玲)