

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.007

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190917.1305.018.html(2019-09-18)

CCS 对 PTP 模型的改进及其对冠心病诊断策略优化的分析*

孙磊¹,高波¹,张颖²,周伽^{2△}

(1.天津市天津医院心血管内科,天津 300000;2.天津市胸科医院心血管内科,天津 300000)

[摘要] **目的** 对纳入冠状动脉钙化积分(CCS)的验前概率(PTP)模型进行验证并与未纳入 CCS 的 PTP 模型进行比较,探索其对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)诊断策略的影响。**方法** 选取天津医院行冠状动脉 CT 造影(CCTA)的患者 4 589 例,收集患者的一般资料及 CCTA 结果,并对其临床终点进行随访。根据 PTP 模型计算每例患者的 PTP,利用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)、净重分类改善(NRI)和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度统计量(H-L χ^2)等统计方法对 PTP 模型进行验证和比较。**结果** 与未纳入 CCS 的 PTP 模型比较,纳入 CCS 的 PTP 模型表现出更优秀的分辨能力($AUC=0.836,95\%CI:0.821\sim 0.852$)、分类能力($NRI=40.19\%,P<0.05$)和校准能力($H-L\chi^2=13.79,P=0.087$),且安全有效地减少不必要的后续检查。**结论** CCS 能够改善 PTP 模型的预测准确性,并在此基础上优化冠心病诊断策略的选择。

[关键词] 冠心病;验前概率;冠状动脉钙化积分;冠状血管造影术;诊断**[中图法分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3265-05

Improvement of PTP model by CCS and analysis of its optimization strategy for coronary heart disease*

SUN Lei¹,GAO Bo¹,ZHANG Ying²,ZHOU Jia^{2△}

(1. Department of Cardiology, Tianjin Hospital, Tianjin 300000, China;

2. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300000, China)

[Abstract] **Objective** To validate and compare performance of pretest probability (PTP) models with and without coronary calcium score (CCS), and investigate the impact on diagnostic strategy for coronary artery disease. **Methods** General information, results of coronary computed tomographic angiography (CCTA) and follow-up clinical data of 4 589 patients who underwent CCTA were collected. PTP of coronary artery disease for every patient was estimated according to PTP models, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under curve (AUC), net reclassification improvement (NRI) and Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic (H-L χ^2) were used to validate and compare the performance of models. **Results** Compared with PTP model without CCS, PTP model with CCS demonstrated better ability of discrimination ($AUC=0.836,95\%CI:0.821-0.852$), classification ($NRI=40.19\%,P<0.05$) and calibration ($H-L\chi^2=13.79,P=0.087$), resulting in a safely and effectively decrease of unnecessary testing. **Conclusion** The addition of CCS into PTP model provides a more accurate estimation for PTP and optimized diagnostic strategy for coronary artery disease.

[Key words] coronary disease; pretest probability; coronary calcium score; coronary angiography; diagnosis

目前,多数指南均把验前概率(pretest probability,PTP)的计算作为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)诊断策略制订的首要步骤^[1-2]。但有多项研究证实当前指南推荐的 PTP 模型的准确性不高^[3-4],本课题组的前期研究也指出现行的 PTP 模型会严重高估冠心病的实际患病率^[5]。为解决这一问题,冠状动脉 CT 血管造影(coronary computed tomographic angiography,CTTA)对临床疗效的评价(coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry, CONFIRM)研究团队利用传统危险因素建立了 CONFIRM 评分(CON-

FIRM score,CS)^[6];而 GENDERS 等^[7]开创性地将冠状动脉钙化积分(coronary calcium score,CCS)引入 PTP 体系,建立了 Genders 扩展模型(Genders extended model,GEM)。但 CS 和 GEM 的预测准确性并未在外部人群中得到充分验证,它们对后续诊断策略制订的影响也未进行过系统评估。因此,本研究的目的是对 CS 和 GEM 进行系统的验证和比较,探索将 CCS 引入 PTP 模型能否改进模型并优化冠心病的诊断策略,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月在

* 基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(16KG132)。 作者简介:孙磊(1984-),住院医师,硕士,主要从事冠心病临床诊治研究。

△ 通信作者,E-mail:zhoujiasirius@126.com。

天津医院行 CCTA 的 4 589 例患者。所有患者在行 CCTA 前均已签署知情同意书。排除标准:(1)不稳定型心绞痛和心肌梗死;(2)既往冠心病病史或冠状动脉血运重建史;(3)肾功能不全;(4)心力衰竭、严重的非窦性心律(如房颤和频发房性、室性早搏及起搏心律等);(5)CCTA 图像存在严重伪影无法评估和资料不全。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集的主要一般资料包括患者的年龄、性别、症状分类、吸烟史、高血压、糖尿病、高血脂和冠心病家族史(一级亲属中有源性死亡或心肌梗死病史)等。

1.2.2 症状分类 根据以下 3 个特征对症状进行分类:(1)具有特定位置和性质的胸部不适;(2)由体力活动或情绪激动诱发;(3)经休息或使用硝酸酯类药物可于数分钟至十几分钟内缓解。如果 3 个特征均符合定义则为典型心绞痛,符合 2 个为非典型心绞痛,符合 1 个或均不符合则定义为非心绞痛胸痛^[1-2]。

1.2.3 PTP 计算 利用 CS^[6]和 GEM^[7]模型建立的原始文献中提供的公式,分别计算每例患者的 PTP。其中,CS 纳入的变量有年龄、性别、症状分类、吸烟史、高血压、糖尿病、高血脂和冠心病家族史,GEM 纳入的变量有年龄、性别、症状分类、吸烟史、高血压、糖尿病、高血脂和 CCS。

1.2.4 CCTA 检查 所有患者均接受西门子第 2 代双源 CT(Somatom Definition Flash, Siemens Medical Solutions, 德国 Forchheim 公司)扫描。CCS 是在注射造影剂之前通过胸部 CT 平扫获得。以 120 kV 管电压和 150 mA 管电流,采用 3 mm 层厚,在 1 个呼吸运动中完成从主动脉根部到心尖部向下的连续扫描。利用西门子后处理工作站软件 CaScoring 半自动测量 CCS,将 CCS 分为 4 个水平:0~<1,1~<100,100~<400,≥400^[8]。所有患者在 CCTA 扫描前 3 min 内舌下含服硝酸甘油,并根据需要进行心率控制。应用 test bolus 技术计算延迟触发扫描时间,采用高压注射器以 5.0 mL/s 的流速在肘前静脉注射造影剂,在主动脉根部层面选择感兴趣区监测 CT 值,达峰时间加上 4 s 作为延迟触发扫描时间。以 5.0 mL/s 的速率注入 50~60 mL 对比剂和 50 mL 生理盐水。扫描参数如下:准直器 64.0 mm×0.6 mm,层厚 0.6 mm,机架旋转时间 0.28 s,管电压 100 kV (BMI<30 kg/m²)或 120 kV (BMI>30 kg/m²),螺距 3.4。将患者的冠状动脉根据最新标准进行分段^[9],并利用西门子 MMWP 工作站的曲面重组、最大密度投影和容积再现等技术综合分析每一段冠状动脉的狭窄程度。直径超过 2 mm 的节段按照以下标准进行狭窄程度分级:无狭窄,1%~50%狭窄,>50%狭窄。冠心病患者定义为至少有 1 个节段血管直径狭窄超过 50%。对于进行了冠状动脉造影的患

者,以冠状动脉造影为金标准,通过四格表计算灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值等指标来评价 CCTA 诊断冠心病的准确性。

1.2.5 个体多变量预测模型的透明报告(transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis, TRIPOD) 根据 TRIPOD 声明^[10],主要从分辨能力、分类能力和校准能力 3 方面来验证和比较 PTP 模型的预测能力。分辨能力是指模型根据 PTP 的值将冠心病患者与非冠心病患者区分开的能力,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)来体现^[11]。分类能力反映了模型将冠心病患者分入更高 PTP 组和把非冠心病患者分入更低 PTP 组的能力,通过净重分类改善(net reclassification improvement, NRI)^[11]来比较 PTP 模型的分能力。利用指南推荐的 15%和 85% PTP 节点将患者分入低、中和高 3 组^[1],并构建重分类分析表。

1.2.6 临床随访 所有患者在完成 CCTA 后通过电话或门诊会谈完成随访。临床随访的终点为主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),包括心源性死亡、非致死性心肌梗死(nonfatal myocardial infarction, NMI)和因心绞痛再入院。

1.3 统计学处理 采用 MedCalc15. 2. 2 软件和 SAS9. 2 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;校准能力通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度统计量(Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit statistic, H-L χ^2)来反映实际患病率与根据模型计算所得 PTP 的差异是否有统计学意义^[12],以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 根据 CCTA 的结果,将 4 589 例患者分为冠心病组(1 243 例)和非冠心病组(3 346 例)。两组高血压患病率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余一般资料比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 模型分辨能力比较 利用 ROC 曲线比较 CS 和 GEM 分辨冠心病组和非冠心病组患者的能力。GEM 的 AUC(0.836, 95%CI:0.821~0.852)明显大于 CS 的 AUC(0.772, 95%CI:0.755~0.790),差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

2.3 模型分类能力比较 将所有患者分别根据 CS 和 GEM 分低、中、高 PTP 组。与 CS 比较,GEM 将 3 346 例非冠心病患者中 1 338 例正确地由高 PTP 组分入低 PTP 组,但错误地将 182 例患者由低 PTP 组分入高 PTP 组。对于 1 243 例冠心病患者,GEM 重新将 171 例由低 PTP 组分入高 PTP 组,但错误地将 101 例由高 PTP 组分入低 PTP 组。因此,与 CS 比

较,GEM 在非冠心病患者中,重分类上移比例为 5.44%(182/3 346),下移比例为 39.99%(1 338/3 346),NRI 为 34.55%。在冠心病患者中,重分类上移比例为 13.76%(171/1 243),下移比例为 8.12%(101/1 243),NRI 为 5.64%,总 NRI 为 40.19%($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较

| 项目 | 冠心病组 (n=1 243) | 非冠心病组 (n=3 346) | t/ χ^2 | P |
|------------------------|-------------------|--------------------|-------------|--------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 62.87±10.13 | 54.47±10.22 | -24.803 | <0.001 |
| 男性[n(%)] | 758(60.98) | 1 571(46.95) | 70.816 | <0.001 |
| 糖尿病[n(%)] | 323(25.99) | 536(16.02) | 58.553 | <0.001 |
| 高血压[n(%)] | 583(46.90) | 1 473(44.02) | 2.924 | 0.087 |
| 高脂血症[n(%)] | 485(38.99) | 1 170(34.98) | 6.148 | 0.013 |
| 吸烟[n(%)] | 422(33.95) | 868(25.95) | 28.304 | <0.001 |
| 冠心病家族史[n(%)] | 446(35.88) | 1 070(31.97) | 6.088 | 0.014 |
| 症状分类[n(%)] | | | | |
| 典型心绞痛 | 448(36.04) | 435(13.00) | 308.14 | <0.001 |
| 非典型心绞痛 | 608(48.91) | 1 340(40.05) | 28.76 | <0.001 |
| 非心绞痛性胸痛 | 186(14.96) | 1 571(46.95) | 391.19 | <0.001 |
| 钙化积分[n(%)] | | | | |
| 0分 | 148(11.91) | 1 940(57.98) | 773.86 | <0.001 |
| >0~100分 | 386(31.05) | 804(24.03) | 22.89 | 0.001 |
| >100~400分 | 374(30.09) | 469(14.02) | 154.99 | <0.001 |
| >400 | 334(26.87) | 133(3.97) | 517.61 | <0.001 |

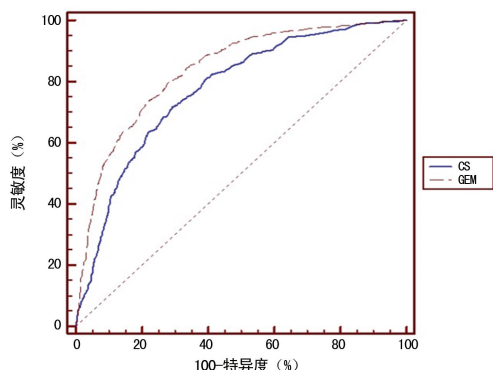


图 1 CS 和 GEM 预测冠心病的 ROC 曲线

表 2 以 PTP 15% 和 85% 为切点进行的重分类分析表

| 根据 GEM 进行分组 | 根据 CS 进行分组(n) | | | | 重分类(%) | | NRI (%) |
|----------------|---------------|-------|----|-------|--------|-------|------------|
| | 低 | 中 | 高 | 总 | 上移 | 下移 | |
| 非冠心病患者 | | | | | 5.44 | 39.99 | 34.55 |
| 低 | 623 | 1 317 | 0 | 1 940 | | | |
| 中 | 95 | 1 203 | 21 | 1 319 | | | |
| 高 | 0 | 87 | 0 | 87 | | | |
| 总 | 718 | 2 607 | 21 | 3 346 | | | |
| 冠心病患者 | | | | | 13.76 | 8.12 | 5.64 |
| 低 | 32 | 101 | 0 | 133 | | | |
| 中 | 13 | 887 | 0 | 900 | | | |
| 高 | 0 | 158 | 52 | 210 | | | |
| 总 | 45 | 1 146 | 52 | 1 243 | | | |

重分类:相对于 CS,GEM 将患者重新分层;NRI=(冠心病患者上移比例-冠心病患者下移比例)-(非冠心病患者上移比例-非冠心病患者下移比例)

2.4 模型校准能力比较 将所有患者根据 PTP 十分位数分为 10 个亚组,分别比较每个亚组中由模型

计算的预测冠心病患病率(即平均 PTP)与 CCTA 确定的实际冠心病患病率。结果显示在大部分亚组中,根据 CS 计算的平均 PTP 明显高于该组的实际患病率,而 GEM 明显改善了这一现象,GEM 的校准能力足够优秀(CS:H-L $\chi^2=71.36,P<0.001$;GEM:H-L $\chi^2=13.79,P=0.087$),见图 2。

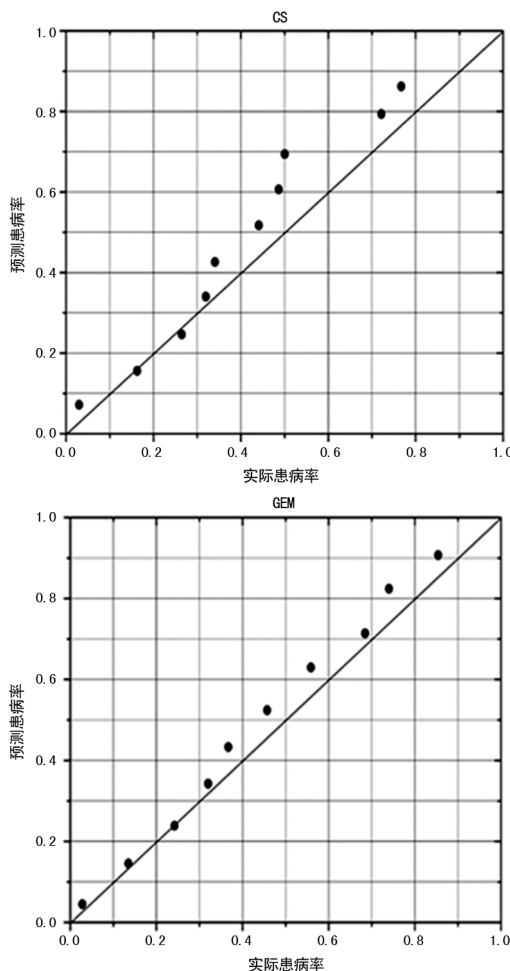


图 2 CS 和 GEM 的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验

2.5 临床随访结果 全部患者的中位随访时间为 16 (8,22)个月,其中有 471 例(10.26%)患者因各种原因失访。共有 178 例(3.88%)患者发生 MACE,其中包括 12 例(0.26%)心源性死亡,27 例(0.56%)NMI 和 139 例(3.03%)因心绞痛再入院。

2.6 CS 和 GEM 对诊断策略的影响 CS 把 77.91% (2 607/3 346)的非冠心病患者分入中 PTP 组,根据指南推荐意见,这部分患者应当进行无创检查。如果用 GEM 替代 CS,这部分非冠心病患者的后续诊断策略将发生巨大改变:50.52%(1 317/2 607)的患者被重新分入低 PTP 组,根据指南推荐意见,这部分患者不需要进行后续的检查。更重要的是,在这 1 317 例诊断策略发生改变的非冠心病患者中,随访期间仅发生了 6 例 MACE,其中心源性死亡 0 例,NMI 1 例,再入院 5 例。

2.7 比较 CCTA 和冠状动脉造影 共有 1 068 例患者在完成 CCTA 后进行了冠状动脉造影检查,其中被

CCTA 诊断为冠心病的患者共 843 例,被冠状动脉造影诊断为冠心病的患者共 779 例。以冠状动脉造影为金标准,CCTA 的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 97.82%(762/779)、71.97%(208/289)、90.39%(762/843)和 92.44%(208/225),见表 3。

表 3 比较 CCTA 和冠状动脉造影(n)

| CCTA | 冠状动脉造影 | | 合计 |
|------|--------|------|-------|
| | 冠心病 | 非冠心病 | |
| 冠心病 | 762 | 81 | 843 |
| 非冠心病 | 17 | 208 | 225 |
| 合计 | 779 | 289 | 1 068 |

3 讨 论

对于疑似冠心病的患者,可供选择的诊断策略是多种多样的。合适的诊断策略在保证诊断准确性的前提下,可最大程度地减少过度检查,从而有效提升诊断效率,避免医疗资源的浪费。因此,国内外的相关指南均推荐根据患者的 PTP 来指导诊断策略的制订;对于低 PTP 患者,考虑冠心病的可能性不大,可暂不进行后续检查;对于中 PTP 患者,建议安排进行无创检查,如 CCTA 等;对于高 PTP 患者,可安排直接进行侵入性冠状动脉造影^[1-2]。但近期有多项外部验证研究发现指南推荐模型的准确性不尽如人意。BITTENCOURT 等^[4]发现指南推荐模型的校准能力很差,分辨能力也不够优秀,AUC 仅有 0.713。GENDERS 等^[7]研究也指出指南推荐模型严重高估了稳定性胸痛人群的实际冠心病患病率,这些与本课题组的前期研究成果一致^[5]。

值得注意的是,PTP 模型高估冠心病实际患病率这一问题已经严重影响到诊断策略的选择。胸痛评价的前瞻性多中心影像(prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain,PROMISE)研究是一项国际多中心临床研究,其纳入标准为具有中 PTP 的疑似冠心病患者且均安排进行无创检查(CCTA 或功能学检查),但整个研究人群的实际冠心病患病率只有 20%左右,远远低于根据 PTP 模型预测的患病率,更重要的是 MACE 的发生率每年不足 2%^[13]。PROMISE 研究中的低患病率和低 MACE 率与本研究结果基本一致,都说明根据指南推荐模型高估了冠心病实际患病率,导致大量不必要的检查在低危人群中进行,造成了严重的医疗资源浪费^[14]。

为了精准计算 PTP,从而更好地指导冠心病诊断策略的制订,CONFIRM 研究团队利用国际化的多中心数据及更先进的统计学方法建立了 CS^[6]。但 CS 纳入的变量仍然以传统危险因素为主^[15]。本研究首次将 CS 在中国人群中进行外部验证,发现 CS 的 AUC 为 0.772,比指南推荐模型有所提升,但其分辨能力未达到优秀水平(AUC>0.8),其校准能力也不

强(H-L $\chi^2 = 71.36, P < 0.001$)。GENDERS 等^[7]将 CCS 与传统的 PTP 模型变量结合建立了 GEM,并在 PROMISE 研究中对 GEM 进行外部验证,发现 GEM 比指南推荐模型具有更强的预测准确性^[16],这与本研究中 GEM 表现出的优秀的分辨、分类及校准能力是一致的。

既往验证和比较 PTP 计算模型的研究多关注于模型的预测准确性,较少涉及模型对后续检查策略的影响^[17-18]。本研究发现,在临床实践中用 GEM 替代 CS,会将超过 50%的非冠心病患者重新分入低 PTP 组,且这部分患者的 MACE 发生率非常低。也就是说,将 CCS 引入 PTP 计算体系,在低危(非冠心病且低 MACE 发生率)人群中至少会减少一半的不必要检查。这一发现颇具临床意义,尤其是在当下过度检查情况严重、医疗资源紧张的大环境中,纳入 CCS 的 GEM 可对患者进行更精确地风险分层,安全地减少不必要的后续检查,有效地优化诊断策略^[19]。

本研究主要有以下几点局限性:(1)本研究为单中心的观察性研究。患者的各项临床决策,包括是否进行 CCTA 及 CCTA 后的诊疗措施由临床医生决定,这势必会造成一定程度上的选择偏倚。长期的临床随访,尤其是被 GEM 分入低 PTP 的患者的随访结果更能加强本研究结论的说服力。因此,未来需要更多中心、前瞻性及长期随访的研究。(2)本研究冠心病的定义为至少有 1 个节段血管直径狭窄超过 50%,主要为诊断策略的制订提供证据,而以严重病变(如狭窄超过 70%,3 支病变及左主干病变等)^[20]为预测终点的研究往往以探索如何选择干预策略(如药物治疗、介入治疗或外科手术治疗等)为研究目的。(3)PTP 模型不适用于无症状或急性冠状动脉综合征人群。(4)本研究是以冠状动脉直径狭窄超过 50%作为冠心病诊断的标准,未对冠状动脉病变进行狭窄面积分析,未来研究需进一步完善冠状动脉直径狭窄和面积狭窄的模型对比。

综上所述,本研究在行 CCTA 的人群中对最新的两个 PTP 模型,CS 和纳入 CCS 的 GEM 进行了系统的验证和比较,证明 GEM 具有优于 CS 的预测准确性。与 CS 比较,因为将 CCS 的引入,GEM 在分辨能力、分类能力及校准能力等方面表现更为出色。更具临床意义的是,用 GEM 替代 CS 来指导冠心病诊断策略的制订,将会安全、有效地减少不必要的后续检查,优化冠心病诊断策略的选择。

参考文献

- [1] Task Force Members, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34: 2949-3003.

- [2] Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 1929-1949.
- [3] Jensen J M, Voss M, Hansen V B, et al. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220: 557-562.
- [4] Bittencourt M S, Hultén E, Polonsky T S, et al. European society of cardiology-recommended coronary artery disease consortium pretest probability scores more accurately predict obstructive coronary disease and cardiovascular events than the diamond and forrester score: the partners registry[J]. *Circulation*, 2016, 134: 201-211.
- [5] Zhou J, Liu Y, Huang L, et al. Validation and comparison of four models to calculate pretest probability of obstructive coronary artery disease in a Chinese population: a coronary computed tomographic angiography study [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11: 317-323.
- [6] Min J K, Dunning A, Gransar H, et al. Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease [J]. *Am J Med*, 2015, 128: 871-878.
- [7] Genders T S, Steyerberg E W, Hunink M G, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts[J]. *BMJ*, 2012, 344: e3485.
- [8] Zhou J, Chen Y, Zhang Y, et al. Epicardial fat volume improves the prediction of obstructive coronary artery disease above traditional risk factors and coronary calcium score [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12: e008002.
- [9] Cury R C, Abbara S, Achenbach S, et al. CAD-RADS(TM) coronary artery disease - reporting and data system, an expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography (SCCT), the American college of radiology (ACR) and the north American society for cardiovascular imaging (NASCI). Endorsed by the American college of cardiology[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10: 269-281.
- [10] Collins G S, Reitsma J B, Altman D G, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. The TRIPOD Group [J]. *Circulation*, 2015, 131: 211-219.
- [11] Pencina M J, D'Agostino R B, D'Agostino R B, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond[J]. *Stat Med*, 2008, 27: 157-172.
- [12] Kramer A A, Zimmerman J E. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: the hosmer-lemeshow test revisited[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35: 2052-2056.
- [13] Douglas P S, Hoffmann U, Patel M R, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1291-1300.
- [14] Shaw L J, Phillips L M, Nagel E, et al. Comparative effectiveness trials of imaging-guided strategies in stable ischemic heart disease[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10: 321-334.
- [15] Fordyce C B, Douglas P S, Roberts R S, et al. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the promise minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2: 400-408.
- [16] Genders T S, Coles A, Hoffmann U, et al. The external validity of prediction models for the diagnosis of obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11: 437-446.
- [17] Fujimoto S, Kondo T, Yamamoto H, et al. Development of new risk score for pre-test probability of obstructive coronary artery disease based on coronary CT angiography[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30: 563-571.
- [18] Ferreira A M, Marques H, Tralhao A, et al. Pre-test probability of obstructive coronary stenosis in patients undergoing coronary CT angiography: comparative performance of the modified diamond-Forrester algorithm versus methods incorporating cardiovascular risk factors[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 346-351.
- [19] Rozanski A, Berman D S. New algorithms for the prediction of cardiovascular risk: the post-diamond-forrester era[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2: 359-360.
- [20] Jang J J, Bhapkar M, Coles A, et al. Predictive model for high-risk coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12: e007940.