DOI:10.16016/j.2097-0927.202401068

肺癌患者术后深静脉血栓形成风险预测模型的构建

刘华茜[1],王海东[2],聂 丽[3],魏亚男[4],张 婴[4],刘 蕾[4] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院:预防保健科[1],胸外科[2],院办[4];400030 重庆,重庆大学附属肿瘤医院肿瘤内科[3]

[**摘要**] **目的** 探讨肺癌患者术后深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT)的独立危险因素,并构建风险预测模型。**方法** 收集2019年5月至2023年5月在陆军军医大学第一附属医院胸外科接受肺癌胸腔镜手术的354例住院患者。采用LASSO回归筛选潜在因素后,行多因素Logistic回归筛选危险因素并构建列线图预测模型,通过绘制校准度曲线、接受者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线和决策曲线分析法(decision curve analysis,DCA)评价模型的校准度、区分度、灵敏度、特异度及临床有效性。使用净重新分类改善指数(net reclassification index,NRI)和综合判别改善指数(integrated discrimination improvement,IDI)比较本研究构建模型与Caprini模型对于结局事件的预测性能优劣。**结果** LASSO回归筛选出17个潜在的影响因素,以此行多因素回归分析结果显示,D-二聚体、中心静脉导管(central venous catheter,CVC)和下肢静脉曲张为肺癌患者胸腔镜术后DVT的独立危险因素($P<0.05$)。模型校准曲线结果显示,预测曲线与标准曲线拟优度良好。ROC曲线分析结果显示,建模组最佳截断值敏感度和特异度分别为0.812和0.963,建模组曲线下面积(area under curve,AUC)为0.912(95%*CI*:0.840~0.983),而Caprini模型敏感度和特异度分别为0.625和0.860,AUC为0.752(95%*CI*:0.657~0.846),建模组相较于Caprini模型的NRI为0.709,IDI为0.431。DCA结果显示,应用本研究模型的净收益高于Caprini模型。**结论** D-二聚体、CVC和下肢静脉曲张为肺癌患者胸腔镜术后DVT的独立危险因素,本研究构建的列线图模型能够有效预测肺癌患者胸腔镜术后DVT发生风险。

[**关键词**] 肺癌;深静脉血栓;预测模型;列线图
[**中图法分类号**] R364.15;R619;R734.2 [**文献标志码**] A

Construction of a risk prediction model for postoperative deep vein thrombosis in lung cancer patients

LIU Huaxi[1], WANG Haidong[2], NIE Li[3], WEI Yanan[4], ZHANG Zhao[4], LIU Lei[4] [1]Department of Preventive Medicine, [2]Department of Thoracic Surgery, [4]Hospital Administration Office, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [3]Department of Oncology, Cancer Hospital of Chongqing University, Chongqing, 400030, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the independent risk factors for postoperative deep vein thrombosis in lung cancer patients and to construct a risk prediction model. **Methods** Clinical data of 354 inpatients who underwent thoracoscopic surgery for lung cancer in Department of Thoracic Surgery of First Affiliated Hospital of Army Medical University between May 2019 and May 2023 were retrospectively collected and analyzed. LASSO regression was used to screen potential factors, followed by multivariate logistic regression to identify risk factors, and then a nomogram prediction model was constructed. Calibration curves, receiver operating characteristic (ROC) curves, and decision curves were drawn to evaluate the model's

[**基金项目**] 重庆市技术创新与应用发展专项重点资助项目(CSTB2022TIAD-KPX0148)
[**通信作者**] 刘 蕾,E-mail:ttcrystalma@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

calibration, discrimination, sensitivity, specificity, and clinical utility. The net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) indices were employed to compare the predictive performance of the constructed model with the Caprini score for outcome events. **Results** LASSO regression identified 17 potential influencing factors. Multivariate regression analysis showed that D-dimer, central venous catheter (CVC) placement, and lower extremity varicose veins were independent risk factors for postoperative DVT in lung cancer patients ($P<0.05$). Calibration curve analysis showed the model had good agreement between the predicted and observed values. ROC curve analysis indicated that the sensitivity and specificity of the model was 0.812 and 0.963, respectively, with an area under the curve (AUC) value of 0.912 (95%*CI*: 0.840~0.983). In comparison, the Caprini model had a sensitivity and specificity of 0.625 and 0.860, respectively, with an AUC value of 0.752 (95%*CI*: 0.657~0.846). The NRI and IDI for the model group compared to the Caprini model were 0.709 and 0.431, respectively. Decision curve analysis showed that the net benefit of applying the model from this study was higher than that of the Caprini model. **Conclusion** D-dimer, CVC, and varicose veins of lower extremities are independent risk factors for DVT after thoracoscopic surgery in patients with lung cancer. Our constructed nomogram model can effectively predict the risk of DVT after thoracoscopic surgery in patients with lung cancer.

[**Key words**] lung cancer; deep venous thrombosis; prediction model; nomogram

Supported by the Special Key Project for Technological Innovation and Application Development of Chongqing (CSTB2022TIAD-KPX0148). Corresponding author: LIU Lei, E-mail: ttcrystalma@163.com

肺癌是世界上死亡率最高的恶性肿瘤之一,我国每年约有71万人死于肺癌[1-2]。目前,以手术为主的综合治疗方案显著提高了肺癌患者的5年生存率和生活质量,但术后并发症的风险进一步增多[3]。深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT)是下肢深静脉异常凝血而导致的静脉回流障碍性疾病,是肺癌患者术后危险的并发症[4]。既往研究显示,高达23%的静脉血栓栓塞患者在1年内死亡[5]。相对于普通人群,恶性肿瘤患者的血栓形成总体风险增加了4~7倍,肺癌患者则增加了22倍[6]。肺癌术后静脉血栓栓塞的发病率高达8.1%~23.1%[7]。尽管术后DVT是围术期较常见的并发症之一,但由于起病隐匿,且大多无临床症状,风险往往受到低估[8]。指南推荐使用改良的Caprini模型评估肺癌患者静脉血栓栓塞症的风险[9],但在临床实际应用中存在预测性能欠佳、指标收集不全等缺陷,且由于模型的建立基于国外人群的流行病学特征及临床特点,部分检查非我国常规项目,易导致评估缺项,从而低估血栓风险[10]。因此,早期精准识别DVT高风险的肺癌胸腔镜术后患者,并在此基础上进行有效预防具有重要意义,然而目前暂缺乏针对肺癌患者胸腔镜术后DVT的风险评估工具。所以,本研究搜集并分析肺癌患者胸腔镜术后住院期间发生下肢DVT的病例数据,旨在探索肺癌患者胸腔镜术后住院期间发生下肢DVT的独立危险因素并构建风险预测列线图模型,以期准确预测肺癌胸腔镜术后住院患者DVT风险,为肺癌患者术后发生DVT的早期诊断及预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为1项单中心、回顾性队列研究,研究对象选取于2019年5月至2023年5月在陆军军医大学第一附属医院胸外科接受肺癌胸腔镜手术的住院患者354例,其中术后发生DVT的32例患者为DVT组,未发生DVT的322例患者为对照组。本研究通过陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[(B)KY2023177]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理学确诊为原发性非小细胞肺癌并行手术治疗的患者;②年龄≥18岁;③术前无明显证据提示或诊断为DVT。排除标准:①术后48 h内自动出院的患者;②有易栓症、凝血功能严重障碍或术前、术后因其他疾病应用抗凝药物治疗的患者;③合并血液系统疾病或自身免疫性疾病的患者;④同时患有其他部位原发肿瘤的患者。

1.3 观察指标

利用医院病历系统记录肺癌住院手术患者的最初时间特征信息,包含人口统计学信息、一般情况、既往史(包含既往血栓史,既往输血史,既往手术史,既往外伤史)、实验室检查指标、肿瘤病理指标、手术相关信息、彩超结果、治疗相关情况等,共计26个指标。

1.4 样本量估算与结局事件

在以往肿瘤患者静脉血栓栓塞结局预测研究中,纳入多元逻辑回归方程的变量 9~11 个,结局事件发生率为 8.9%~20.0%,AUC 为 0.832~0.904[7,11-12]。本研究基于 R 语言(版本 4.3.2)和 pmsampsize 软件包(版本 1.1.3)[13],预计纳入变量数为 9 个、C 统计量为 0.904、发病率在 8.9%时,估算得出样本量至少满足 352 例(其中阳性事件数不少于 32 例)。结局事件定义为:住院期间 DVT 事件的发生。最终,观察时间为 19(3,34)d,观察期间经下肢深静脉彩色多普勒检查或下肢深静脉造影检查确诊为 DVT 的患者 32 例(9.0%),满足上述样本量需求。

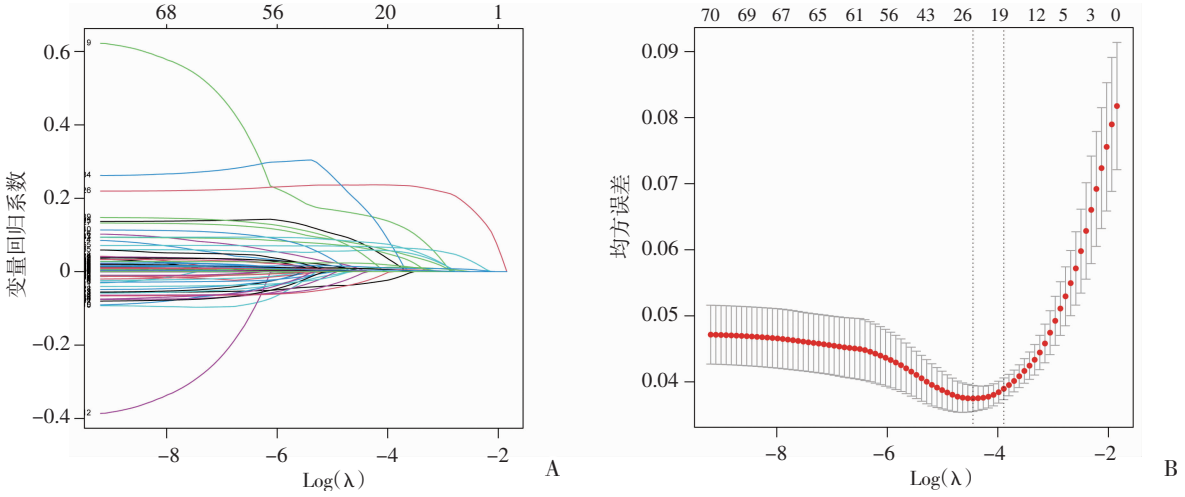
1.5 统计学分析与模型构建

应用 R 语言软件(版本 4.3.2)对数据进行统计分析。为降低特征维度并筛选最相关的变量,采用 LASSO 回归算法进行数据降维,观察 LASSO 回归保留的变量组间差异情况。使用 5 折交叉验证(K-Folds,K=5)来选择最佳的正则化参数。将 LASSO 回归保留的变量纳入单因素 Logistic 回归模型,保留 $P<0.05$ 的变量并进一步纳入多因素 Logistic 回归模型,根据临床实际应用情况进行变量筛选和模型优化,并绘制列线图展示模型。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对列线图中连续变量进行单因素 Logistic 回归,使用约登指数进行风险阈值选择。采用内部验证的 Bootstrap 法重复抽样,绘制校准度曲线评价模型校准度,观察预测值与实际值的拟合优度结果;绘制接受者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线、灵敏度、特异度等对模型预测性能进行评价。使用决策曲线分析法(decision curve analysis,DCA)评估预测模型潜在临床价值并绘制 DCA 曲线。改良的 Caprini 模型包含一般资料、既往史、合并症、现行治疗、免疫指标 5 类,共计 25 项危险因素,根据总分结果将风险等级简化为 3 个级别:低危(0~4 分)、中危(5~8 分)和高危(≥9 分)[9]。比较本研究构建模型与 Caprini 模型对于结局事件的预测性能优劣,使用净重新分类改善指数(net reclassification index,NRI)和综合判别改善指数(integrated discrimination improvement,IDI)分别对模型的准确度和改进程度进行评价。

2 结果

2.1 正则化数据降维和基线资料

最终纳入 354 例肺癌胸腔镜术后患者进行分析,其中 32 例术后发生 DVT,发生率为 9.04%(32/354),322 例术后未发生 DVT。DVT 组的患者年龄为(63.38±8.93)岁,对照组的患者年龄为(61.02±11.45)岁,2 组患者年龄比较差异无统计学意义。将是否发生 DVT 作为因变量、相关变量各指标作为自变量,通过 LASSO 回归模型的 5 折交叉验证,确定最佳惩罚项系数 λ,λ 取最小值,分别于 λ 与 λ.1se(标准误)画线,于 λ.1se 处最终筛选出 17 个潜在的影响因素,分别为性别、肿瘤远处转移、血栓家族史、下肢静脉曲张、术前化疗史、下肢水肿、肝功能异常、呼吸衰竭、中心静脉导管(central venous catheter,CVC)、白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ration,NLR)、凝血酶原时间、纤维蛋白原、D-二聚体、术中输血量、机械通气天数,筛选过程见图 1。2 组患者临床病理特征见表 1。



A:LASSO 回归系数路径图;B:LASSO 回归交叉验证结果

图 1 LASSO 回归进行特征变量筛选的过程

表 1 2 组患者临床病理特征[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

指标	DVT 组(n=32)	对照组(n=322)	指标	DVT 组(n=32)	对照组(n=322)
性别			肝功能异常		
男	14(43.8)	185(57.5)	有	13(40.6)	28(8.7)
女	18(56.2)	137(42.5)	无	19(59.4)	294(91.3)
肿瘤远处转移			呼吸衰竭		
有	6(18.8)	6(1.9)	有	1(3.1)	1(0.3)
无	26(81.2)	316(98.1)	无	31(96.9)	321(99.7)
血栓家族史			中心静脉置管		
有	5(15.6)	6(1.9)	有	23(71.9)	294(91.3)
无	27(84.4)	316(98.1)	无	9(28.1)	28(8.7)
下肢静脉曲张			白细胞/($\times10^9$/L)	8.4±2.8	12.0±5.3
有	24(75)	26(8.1)	中性粒细胞/($\times10^9$/L)	4.5±1.9	7.6±2.5
无	8(25)	296(91.9)	NLR	3.8±3.2	11.2±8.5
术前化疗史			凝血酶原时间/s	10.9±1.4	11.8±3.3
有	16(50)	43(13.4)	纤维蛋白原/(g/L)	2.9±0.8	3.6±1.2
无	16(50)	279(86.6)	D-二聚体/(mg/L)	0.5±0.5	1.8±1.9
下肢水肿			术中输血量/mL	155.2±111.1	242.5±292.5
有	6(18.8)	11(3.4)	机械通气天数/d	5.7±3.2	9.9±6.2
无	26(81.2)	311(96.6)			

2.2 肺癌患者胸腔镜术后发生 DVT 危险因素的单因素与多因素分析

单因素 Logistic 回归结果提示:除性别、呼吸衰竭外,其余变量与结局事件之间差异存在统计学意义(P<0.05)。将上述具有统计学意义和临床上有意义的指标纳入多因素 Logistic 回归方程,其中白细胞、中性粒细胞、NLR、凝血酶原时间、纤维蛋白原、D-二聚体、术中输血量、机械通气天数为连续变量,以实际值赋值,其余变量赋值方式见表 2。结果显示:下肢静脉曲张、CVC、D-二聚体是肺癌患者胸腔镜术后发生 DVT 结局的独立危险因素(P<0.05),见表 3。

表 2 变量赋值方式

自变量	赋值方式
性别	0:女;1:男
肿瘤远处转移	0:无;1:有
血栓家族史	0:无;1:有
下肢静脉曲张	0:无;1:有
术前化疗史	0:无;1:有
下肢水肿	0:无;1:有
肝功能异常	0:无;1:有
呼吸衰竭	0:无;1:有
中心静脉置管	0:无;1:有

表 3 肺癌患者胸腔镜术后发生 DVT 危险因素的单因素与多因素分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%*CI*)	*P*	*OR*(95%*CI*)	*P*
性别	0.576(0.273~1.194)	0.140		
肿瘤远处转移	12.154(3.574~41.513)	<0.001	10.353(0.140~737.070)	0.321
血栓家族史	9.753(2.660~34.479)	<0.001	7.966(0.409~119.264)	0.133
下肢静脉曲张	34.154(14.513~88.479)	<0.001	16.453(2.666~147.938)	0.004
术前化疗史	6.488(3.013~14.031)	<0.001	2.713(0.426~16.730)	0.270
下肢水肿	6.524(2.106~18.649)	<0.001	10.935(0.487~197.040)	0.109
呼吸衰竭	10.355(0.403~266.189)	0.101		
肝功能异常	7.184(3.170~16.040)	<0.001	6.869(0.404~105.188)	0.152
CVC	5.673(2.615~13.352)	<0.001	8.607(1.393~78.977)	0.030
白细胞	1.386(1.219~1.593)	<0.001	1.136(0.854~1.547)	0.373
中性粒细胞	1.963(1.618~2.443)	<0.001	1.543(0.929~2.691)	0.100
NLR	1.259(1.176~1.360)	<0.001	1.121(0.911~1.402)	0.291
凝血酶原时间	1.235(1.040~1.477)	0.015	0.923(0.524~1.965)	0.788
纤维蛋白原	2.047(1.471~2.870)	<0.001	1.769(0.778~4.366)	0.183
D-二聚体	3.209(2.150~5.153)	<0.001	3.009(1.229~8.574)	0.021
术中输血量	1.003(1.001~1.005)	0.005	1.002(0.996~1.008)	0.650
机械通气天数	1.216(1.127~1.321)	<0.001	1.093(0.919~1.274)	0.253

2.3 列线模型图的建立与评价

保留上述3个变量,绘制风险预测模型列线图,对列线图中唯一连续变量D-二聚体划分风险阈值,结果为0.495 mg/L,见图2。

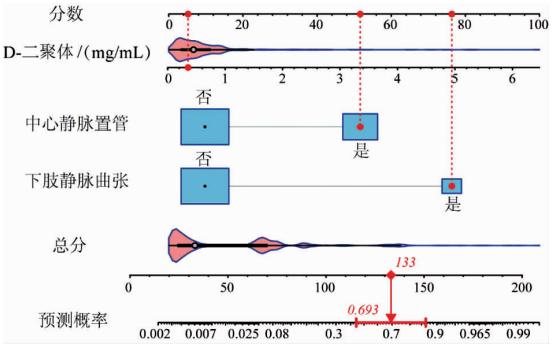


图2 肺癌患者胸腔镜术后DVT风险的列线图模型

2.4 模型的验证

Bootstrap法重复抽样校正1 000次,校准曲线显示,参考线和实际校准曲线接近,有良好的一致性,提示该列线图模拟优度良好(图3)。本研究建模组最佳截断值敏感度和特异度分别为0.812和0.963,AUC为0.912(95%*CI*:0.840~0.983),说明该预测模型具有较高的预测准确性。Caprini模型敏感度和特异度分别为0.625和0.860,AUC为0.752(95%*CI*:0.657~0.846),见图4。

2.5 列线图模型的临床有效性

决策曲线分析结果显示,当列线图模型预测肺癌患者胸腔镜术后DVT风险的概率阈值为0.02~0.99时,列线图模型预测肺癌患者胸腔镜术后DVT风险的净收益均高于Caprini模型。本研究中肺癌胸腔镜术后患者DVT风险列线图模型相较于Caprini模型的NRI为0.709(95%*CI*:0.553~0.866,*P*<0.001),提示约有70.9%的预测结果被正确地重新分类。本研究中IDI为0.431(95%*CI*:0.313~0.548),提示预测发生事件和未发生事件方面列线图模型比Caprini模型改进了约43.1%,见图5。

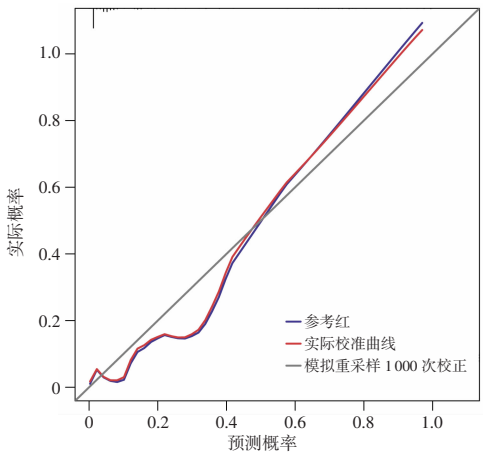


图3 肺癌患者胸腔镜术后DVT列线预测模型的校准曲线

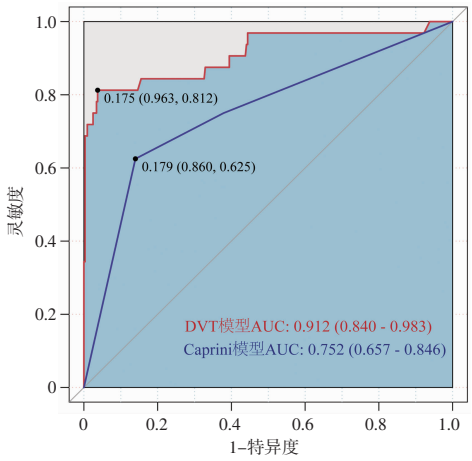


图4 肺癌患者胸腔镜术后DVT列线图预测模型的ROC曲线

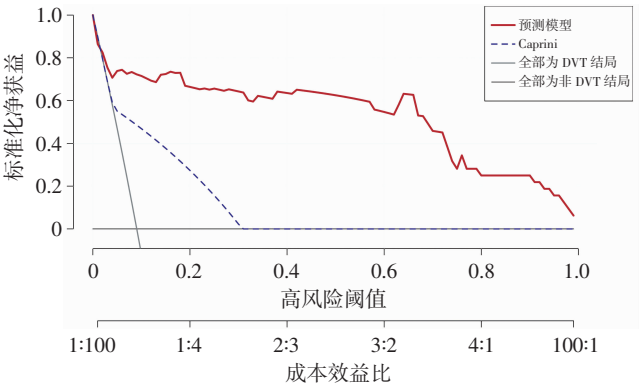


图5 列线图模型和Caprini模型的DCA决策曲线

3 讨论

3.1 肺癌患者胸腔镜术后DVT风险研究的重要性

相较于其他胸外科手术,肺癌手术具有最高的DVT风险,并发DVT的肺癌患者预后较差,发病率、死亡率和医疗支出显著升高[14]。除癌细胞本身的促凝特征外,术中长时间的特定体位、术后长时间的卧床、手术创面、留置胸管及肺组织减少都可能增加血栓形成的风险[15-16]。此外,手术过程中直接损伤肺血管,以及夹闭/结扎肺动脉分支等操作均可能导致原位血栓形成[17]。本研究中,肺癌患者术后住院期间DVT事件的发生率为9.04%。这与既往报道的结果相当[8,18]。本研究采用LASSO回归筛选出肺癌患者胸腔镜术后DVT风险的17个影响因素,并进一步根据LASSO回归变量特征降维及单因素和多因素Logistic回归分析的结果,建立了一个简化的包含D-二聚体、CVC和下肢静脉曲张3个变量在内的列线图模型。

3.2 D-二聚体对肺癌患者胸腔镜术后DVT的影响

本研究多因素Logistic回归分析结果发现,D-二聚体是肺癌患者胸腔镜术后发生DVT的独立危险因素。D-二聚体是纤维蛋白降解产物,是判断高凝状态和内

源性纤溶的敏感指标,D-二聚体阴性结果可以高效地排除 DVT 风险早已得到广泛的认可[19]。多项研究已证实,在各种类型的癌症中,D-二聚体水平是静脉血栓栓塞的独立风险预测因子,这与本研究结果一致[20-22],甚至有证据表明,将 D-二聚体纳入静脉血栓栓塞风险评分中可以显著提高静脉血栓栓塞风险识别和重新分类的能力[23]。本研究 Logistic 回归分析发现,D-二聚体是 DVT 发生的独立危险因素(每升高 1 mg/L,DVT 风险升高 3.009 倍),但用于诊断模型中 DVT 的确切 D-二聚体阈值仍存在争议。从本研究的列线图可以观察到,D-二聚体集中在 1 mg/L,风险赋值未超过 20 分。在本研究中,D-二聚体作为单因素对于结局风险影响的阈值为 0.495 mg/L(正常值为 0~0.55 mg/L),在这个阈值之上可能更倾向预测发生 DVT。同时,D-二聚体 1 mg/L 以上作为本研究中的离散群体,其对应的风险赋值较高,提示在临床实践中,发现显著离群的 D-二聚体异常值,应高度警惕 DVT 风险。

3.3 下肢静脉曲张、中心静脉导管对肺癌患者胸腔镜术后 DVT 的影响

本研究多因素 Logistic 回归分析结果发现,下肢静脉曲张是肺癌患者胸腔镜术后发生 DVT 的独立危险因素,与既往研究结果一致[24-25]。对于接受手术治疗的患者,下肢静脉曲张的存在使总 Caprini 评分增加 1 分,可能导致血栓预防升级。目前,静脉曲张导致 DVT 的机制尚不清楚,有研究认为,原发性静脉功能不全所导致的血流异常和静脉淤血使下肢处于易形成血栓的状态[26]。此外,在有下肢静脉曲张的患者中,炎症指标和促凝血标志物显著升高,因此也有部分学者认为是慢性炎症导致的血栓形成[27]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果发现,CVC 是肺癌患者胸腔镜术后发生 DVT 的独立危险因素。在胸外科手术中,CVC 被置入患者的颈内静脉和锁骨下静脉进行容量复苏、静脉给药和血流动力学监测。有研究指出,导管本身就会对血管内皮层造成损伤,进而导致炎症和凝血系统激活,且大多数导管相关血栓形成是无症状的,在诊断时需要高度重视[16,28]。然而,目前的指南和共识并没有明确胸外科手术后 CVC 的放置时间[29]。因此,在临床实践中医务人员需要关注导管的选择、安置位置、粗细以及留置时间等因素,以减少 DVT 形成的风险。

3.4 肿瘤远处转移、术前化疗对肺癌患者胸腔镜术后 DVT 的影响

本研究单因素 Logistic 回归分析结果发现,肿瘤有远处转移的患者发生 DVT 的风险更高,可能是肿瘤对血管的压迫和侵犯,造成内皮损伤,进而促进血栓形成。维也纳癌症和血栓形成(vienna cancer and thrombosis,CATS)的数据比较了局部、区域和远处癌症分期对静脉血栓栓塞发生的影响,发现与局部疾病患者相比,局部和远处疾病患者的静脉血栓栓塞风险显著升高[30]。且转移仍然是大多数因肺癌导致的静脉血栓栓塞患者死亡的最有力预测因子[31]。多项研究报道,化疗已被确认为肺癌患者 DVT 事件的危险因素,而大多数 DVT 发生在化疗开始后的 6 个月内,且不同化疗药对于血栓事件结局有不同影响[15,32]。本研究中,术前化疗可能与 DVT 风险相关,但并非独立危险因素。而术前化疗对于 DVT 发生是否有影响,需要进一步开展研究探讨。

3.5 炎症、免疫反应对肺癌患者胸腔镜术后 DVT 的影响

此外,白细胞、中性粒细胞的升高是 DVT 的危险因素,白细胞>11×10^9/L 是炎症反应的表现,炎症和免疫反应是癌症发生发展的重要刺激因素,而炎症反应又能诱发内皮细胞功能受损,以刺激凝血反应并最终促进血栓形成[33]。目前,免疫/炎症反应在血管疾病的发病机制中起着重要作用,NLR 与血栓栓塞风险的关系在近几年引起了越来越多的关注[34-35]。KUPLAY 等[36]在 933 例 DVT 患者中发现,NLR 与血栓位置相关。近端深静脉血栓形成患者的平均 NLR 高于远端深静脉血栓形成患者(4.40±4.28 *vs* 3.55±3.54),NLR 随受累静脉段数的增加而增加。其预测敏感性为 65.4%,特异性为 55.0%,AUC 为 0.6(95%*CI*:0.56~0.64)。本研究结果表明,基线 NLR 在单变量分析中差异具有统计学意义,而在多因素 Logistic 回归中升高的 NLR 与 DVT 风险增加无关,这可能是由于本研究纳入的均为胸腔镜术后患者,而术后局部炎症反应不能代表全身炎症反应,与非手术患者 NLR 的升高提示的意义不同。

3.6 列线图模型对肺癌患者胸腔镜术后 DVT 风险的预测价值

列线图通过整合多个预测变量,根据带有刻度的线条,能够简单预测事件发生的概率。因其简便易用、可视化、量化等特点目前已被广泛应用于临床疾病诊断和预后筛查[37-39]。本研究在 LASSO 回归基础上行多因素 Logistic 回归分析,并以此建立列线图预测模型,经 ROC 分析、校准曲线等检验证实具有较高的准确度与区分度,模型组决策曲线分析结果显示:该列线图模型预测肺癌患者胸腔镜术后 DVT 风险的概率阈值为 0.02~0.99 时,列线图模型预测肺癌患者胸腔镜术后 DVT 风险的净收益均高于 Caprini 模型,提示本预测模型具有更高的临床预测价值,因为其在筛选共性指标(如癌症、有无手术禁忌证、急性心肌梗死、严重急性肺部疾病等)的同时,排除无效特征,精简模型复杂度,同时通过纳入具有高特异性的生物标志物 D-二聚体,模型在预测性能上得到了优化,从而能够更准确地评估肺癌患者的 DVT 风险。

综上所述,本研究构建了针对肺癌胸腔镜术后患

者 DVT 风险的预测模型列线图,包含 3 个变量:D-二聚体、CVC 和下肢静脉曲张。模型预测性能在区分度和校准度方面均表现良好,在预测肺癌胸腔镜术后患者住院期间发生 DVT 方面,相较于目前外科通用的 Caprini 模型有很大程度上的提升。然而,本研究存在一定的局限性。首先,本研究收集的样本数据来自单中心,样本量较小,样本选择可能存在偏倚;其次,本研究采用的回顾性队列研究,因信息缺失情况不易把握,其他可能与结局相关的因素如基因突变、手术的麻醉时间、术后用药的情况等未被纳入;再次,本研究采取内部验证方法,模型表现虽然较好,但可能存在过拟合情况。故本课题组计划在后续的研究中采取增加样本量、增加中心、扩充指标等方法以进一步丰富预测模型,并采取前瞻性数据对模型进行验证以进一步证实模型的诊断效能。

参考文献:

[1] WU F Y, WANG L, ZHOU C C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40-46. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000703.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[3] AHN S H, KANG S H, LEE Y, *et al*. Long-term survival outcomes of laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer: five-year results of a phase Ⅱ prospective clinical trial[J]. J Gastric Cancer, 2019, 19(1): 102-110. DOI: 10.5230/jgc.2019.19.e6.

[4] DONG H Y, TONG M S, WANG J, *et al*. Risk factors for pulmonary embolism in lung cancer patients with lower limb deep venous thrombosis: a case-control study[J]. Transl Lung Cancer Res, 2023, 12(7): 1539-1548. DOI: 10.21037/tlcr-23-346.

[5] PAWAR A, GAGNE J J, GOPALAKRISHNAN C, *et al*. Association of type of oral anticoagulant dispensed with adverse clinical outcomes in patients extending anticoagulation therapy beyond 90 days after hospitalization for venous thromboembolism[J]. JAMA, 2022, 327(11): 1051-1060. DOI: 10.1001/jama.2022.1920.

[6] SALLA E, DIMAKAKOS E P, TSAGKOULI S, *et al*. Venous thromboembolism in patients diagnosed with lung cancer[J]. Angiology, 2016, 67(8): 709-724. DOI: 10.1177/0003319715614945.

[7] CAI Y S, DONG H H, LI X Y, *et al*. Development and validation of a nomogram to assess postoperative venous thromboembolism risk in patients with stage IA non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(2): 1217-1227. DOI: 10.1002/cam4.4982.

[8] SONG C F, SHARGALL Y, LI H, *et al*. Prevalence of venous thromboembolism after lung surgery in China: a single-centre, prospective cohort study involving patients undergoing lung resections without perioperative venous thromboembolism prophylaxis[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55(3): 455-460. DOI: 10.1093/ejcts/ezy323.

[9] SHARGALL Y, WIERCIOCH W, BRUNELLI A, *et al*. Joint 2022 European Society of Thoracic Surgeons and the American Association for Thoracic Surgery guidelines for the prevention of cancer-associated venous thromboembolism in thoracic surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 165(3): 794-824.e6. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.05.041.

[10] DING Y, YAO L J, TAN T, *et al*. Risk assessment for postoperative venous thromboembolism using the modified Caprini risk assessment model in lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(6): 3386-3396. DOI: 10.21037/jtd-23-776.

[11] LI H M, TIAN Y, NIU H W, *et al*. Derivation, validation and assessment of a novel nomogram-based risk assessment model for venous thromboembolism in hospitalized patients with lung cancer: a retrospective case control study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 988287. DOI: 10.3389/fonc.2022.988287.

[12] CHEN S Y, SUN W, DAN M, *et al*. A nomogram for predicting the risk of venous thromboembolism in patients with solid cancers[J]. J Thromb Thrombolysis, 2023, 56(3): 414-422. DOI: 10.1007/s11239-023-02856-0.

[13] PATE A, RILEY R D, COLLINS G S, *et al*. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model using multinomial logistic regression[J]. Stat Methods Med Res, 2023, 32(3): 555-571. DOI: 10.1177/09622802231151220.

[14] KLEMEN N D, FEINGOLD P L, HASHIMOTO B, *et al*. Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(8): e583-e593. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30211-8.

[15] XIONG W, GUO X J, DU H, *et al*. Management of venous thromboembolism in patients with lung cancer: a state-of-the-art review[J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001493. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001493.

[16] FALANGA A, AY C, DI NISIO M, *et al*. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline[J]. Ann Oncol, 2023, 34(5): 452-467. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.

[17] SHARGALL Y, LITLE V R. European perspectives in thoracic surgery, the ESTS venous thromboembolism(VTE) working group[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 8): S963-S968. DOI: 10.21037/jtd.2018.04.70.

[18] LI M, GUO Q, HU W M. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2019, 173: 48-56. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.012.

[19] FRONAS S G, WIK H S, DAHM A E A, *et al*. Safety of D-dimer testing as a stand-alone test for the exclusion of deep vein thrombosis as compared with other strategies[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(12): 2471-2481. DOI: 10.1111/jth.14314.

[20] CUI S P, CHEN S, LI H, *et al*. Risk factors for venous thromboembolism and evaluation of the modified Caprini score in patients undergoing lung resection[J]. J Thorac Dis, 2020, 12(9): 4805-4816. DOI: 10.21037/jtd-20-1279.

[21] WANG P, ZHAO H L, ZHAO Q C, *et al*. Risk factors and clinical significance of D-dimer in the development of postoperative venous thrombosis in patients with lung tumor[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5169-5179. DOI: 10.2147/CMAR.S256484.

[22] NWAGHA T, NWEKE M. Stratification of risk factors of lung cancer-associated venous thromboembolism and determining the critical point for preemptive intervention: a systematic review with meta-analysis[J]. Clin Med Insights Oncol, 2023, 17: 11795549231175221. DOI: 10.1177/11795549231175221.

[23] GIBSON C M, SPYROPOULOS A C, COHEN A T, *et al*. The IMPROVEDD VTE risk score: incorporation of D-dimer into the IMPROVE score to improve venous thromboembolism risk stratification[J]. TH Open, 2017, 1(1): e56-e65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929.

[24] WEI Q, WEI Z Q, JING C Q, *et al*. Incidence, prevention, risk factors, and prediction of venous thromboembolism in Chinese patients after colorectal cancer surgery: a prospective, multicenter cohort study[J]. Int J Surg, 2023, 109(10): 3003-3012. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000553.

[25] CHANG S L, HUANG Y L, LEE M C, *et al*. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral artery disease[J]. JAMA, 2018, 319(8): 807-817. DOI: 10.1001/jama.2018.0246.

[26] BAYLIS R A, SMITH N L, KLARIN D, *et al*. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease[J]. Circ Res, 2021, 128(12): 1988-2002. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318322.

[27] CASTRO-FERREIRA R, CARDOSO R, LEITE-MOREIRA A, *et al*. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease[J]. Ann Vasc Surg, 2018, 46: 380-393. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.

[28] SYRIGOS K, GRAPSA D, SANGARE R, *et al*. Prospective assessment of clinical risk factors and biomarkers of hypercoagulability for the identification of patients with lung adenocarcinoma at risk for cancer-associated thrombosis: the observational ROADMAP-CAT study[J]. Oncologist, 2018, 23(11): 1372-1381. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0530.

[29] LI J Y, HUANG A H, HAN Z J, *et al*. Postoperative intermittent pneumatic compression for preventing venous thromboembolism in Chinese lung cancer patients: a randomized clinical trial[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 56. DOI: 10.1186/s12959-023-00498-z.

[30] AHLBRECHT J, DICKMANN B, AY C, *et al*. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3870-3875. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1810.

[31] GUO J, DENG Q F, XIONG W, *et al*. Comparison among different presentations of venous thromboembolism because of lung cancer[J]. Clin Respir J, 2019, 13(9): 574-582. DOI: 10.1111/crj.13060.

[32] WALKER A J, BALDWIN D R, CARD T R, *et al*. Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data[J]. Br J Cancer, 2017, 116(6): e1. DOI: 10.1038/bjc.2016.364.

[33] PRESTON R J S, O'SULLIVAN J M, O'DONNELL J S. Advances in understanding the molecular mechanisms of venous thrombosis[J]. Br J Haematol, 2019, 186(1): 13-23. DOI: 10.1111/bjh.15869.

[34] OTASEVIC V, MIHALJEVIC B, MILIC N, *et al*. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients[J]. Thromb J, 2022, 20(1): 20. DOI: 10.1186/s12959-022-00381-3.

[35] XUE J S, MA D L, JIANG J J, *et al*. Diagnostic and prognostic value of immune/inflammation biomarkers for venous thromboembolism: is it reliable for clinical practice?[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 5059-5077. DOI: 10.2147/JIR.S327014.

[36] KUPLAY H, ERDOĞAN S B, BASTOPCU M, *et al*. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(3): 360-364. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.007.

[37] LIANG G Z, LI X S, XU Q J, *et al*. Development and validation of a nomogram model for predicting the risk of venous thromboembolism in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a prospective cohort study conducted in China[J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2275665. DOI: 10.1080/07853890.2023.2275665.

[38] ZHU Y M, WANG J Y, XU B H. A novel prognostic nomogram for predicting survival of hormone receptor-positive and HER2 negative advanced breast cancer among the Han-population[J]. Front Oncol, 2022, 12: 918759. DOI: 10.3389/fonc.2022.918759.

[39] YOU H X, ZHAO J L, ZHANG M J, *et al*. Development and external validation of a prediction model for venous thromboembolism in systemic lupus erythematosus[J]. RMD Open, 2023, 9(4): e003568. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003568.

(收稿:2024-01-25;修回:2024-04-24)

(编辑 张艺霖)