

基于临床资料构建预测模型对淋巴瘤化疗患者发生静脉血栓栓塞症的预测价值

周 颖，蒋 磊，王银花，许 倩
(苏州大学附属苏州九院肿瘤血液科，江苏 苏州 215200)

【摘要】目的 探讨基于临床资料构建预测模型在淋巴瘤化疗患者发生静脉血栓栓塞症(VTE)中的应用价值，为临床降低淋巴瘤化疗患者发生VTE提供防治措施。**方法** 回顾性分析2016年1月至2023年5月于苏州大学附属苏州九院进行化疗治疗的177例淋巴瘤患者的临床资料，依据患者完成化疗1个疗程(7~14 d)后评估有无发生VTE分为VTE组(51例)和非VTE组(126例)。对两组患者的临床资料进行单因素分析，并采用多因素Logistic回归分析模型筛选出淋巴瘤化疗患者发生VTE的影响因素，并构建淋巴瘤化疗患者发生VTE的预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的效能，采用Hosmer-Lemeshow检验评估模型的拟合情况。**结果** VTE组患者年龄、化疗前血小板计数(PLT)、化疗前D-二聚体水平高于非VTE组，Ann Arbor分期Ⅳ的患者占比均高于非VTE组(均 $P<0.05$)；多因素Logistic回归分析结果显示，年龄高、Ann Arbor分期高、PLT水平高、D-二聚体水平高均是淋巴瘤化疗患者发生VTE的影响因素(均 $P<0.05$)，由此得到Logistic回归模型公式： $Z=-7.853+0.578\times\text{年龄}+1.246\times\text{Ann Arbor 分期}+0.735\times\text{PLT}+0.761\times\text{D-二聚体}$ 。经ROC曲线分析发现，预测模型的曲线下面积为0.875(95%CI: 0.810~0.948)、灵敏度为0.872、特异度为0.812；经Hosmer-Lemeshow检验的 $\chi^2=2.197$ 、 $P=0.657$ ，表明模型不存在过拟合现象。**结论** 淋巴瘤化疗患者的VTE风险与年龄高、Ann Arbor分期高、化疗前PLT水平高、化疗前D-二聚体水平高有关，基于年龄、Ann Arbor分期、化疗前PLT、化疗前D-二聚体建立预测模型对淋巴瘤化疗患者发生VTE风险具有一定的预测价值。

【关键词】淋巴瘤；化疗；静脉血栓栓塞症；影响因素；预测模型

【中图分类号】R733.4 **【文献标识码】**A **【文章编号】**2096-3718.2023.24.0120.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.24.038

作者简介：周颖，硕士研究生，副主任医师，研究方向：肿瘤相关疾病的诊疗。

抗炎药物，控制炎症反应，降低CA125水平，进一步降低肺动脉高压发生风险。

综上，居住地在农村、FEV₁低、RDW高、MPV高、血浆D-D水平高、血清CA125、CRP、IL-6水平高均为慢性阻塞性肺疾病急性发作患者并发肺动脉高压的危险因素，临床上应对上述类型的高危患者引起重视，并及时实施相应预防及干预措施，减少肺动脉高压的发生。但本研究为回顾性研究，未来可对高危人群进行前瞻性研究，进一步对其进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 王若溪,王同生,苏秀丽,等.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的随访观察[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(8):717-722.
- [2] 李伟坚,林常青,陈中红.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清miR-130a、miR-204水平及其临床意义探讨[J].临床肺科杂志,2020,25(9):1325-1329.
- [3] 段雅静,成孟瑜.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压发病机制研究进展[J].临床肺科杂志,2021,26(5):776-780.
- [4] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(11):856-870.
- [5] 樊朝美,华璐.肺动脉高压[M].北京:科学出版社,2017:5-7.
- [6] 周勇,郑玉龙.慢性阻塞性肺疾病继发肺动脉高压预测因素分析[J].中国医师进修杂志,2022,45(4):339-344.
- [7] 王慧娟,张丽.动脉氧分压联合血清超敏C反应蛋白降钙素原检测对急性加重期慢性阻塞性肺疾病伴肺动脉高压诊断效能的影响[J].中国药物与临床,2020,20(6):979-981.
- [8] 徐明艳,韩校鹏,刘英丽,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期并发肺动脉高压的危险因素[J].实用医学杂志,2022,38(19):2467-2471.
- [9] 陈丽娜,刘宝宝.高原地区慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉高压的相关危险因素[J].公共卫生与预防医学,2021,32(5):134-137.
- [10] 曹秀丽,宫志鹏,康玉英,等.炎症因子与慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的相关性研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2020,23(1):99-103.
- [11] 张书茵,姜俭,邵荣海,等.血小板活化水平与慢性阻塞性肺疾病急性发作相关肺动脉高压的临床研究[J].中国急救医学,2022,42(2):142-148.

淋巴瘤病理机制复杂,其中以非霍奇金淋巴瘤的发病率最高,患病人群有显著高龄特征。化疗可破坏癌细胞结构,阻止其增殖,抑制病情进展,提高病症控制率,但化疗可导致癌细胞溶解与沉积,也直接影响血液流速,使血流处在低剪切速率状态,从而增加静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)发生概率。而一旦发生 VTE,若血栓栓子脱落进入其他器官循环,会影响器官功能,甚至威胁患者生命^[1-2]。因此预测淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的相关影响因素,预防 VTE 的发生对改善患者预后至关重要。基于此,本研究通过分析淋巴瘤患者发生 VTE 的危险因素并构建预测模型,为临床预警淋巴瘤化疗患者 VTE 的发生风险和制定预防措施提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2023 年 5 月于苏州大学附属苏州九院进行化疗治疗的 177 例淋巴瘤患者的临床资料。纳入标准:①符合《中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015 年版)》^[3]中淋巴瘤的诊断标准;②经病理确诊为恶性淋巴瘤;③均进行化疗治疗且以相关指南推荐的化疗方案进行治疗;④入院时的美国东部肿瘤协作组(ECOG)^[4]评分为 0~1 分。排除标准:①有临床感染证据;②合并肝、肾等器质性病变;③既往有冠心病、脑卒中、血栓病史;④化疗治疗期间死亡。本研究已获得苏州大学附属苏州九院医学伦理委员会批准。

1.2 分组方法 依据 177 例淋巴瘤患者完成化疗 1 个疗程(7~14 d)后 VTE 发生情况进行分组,其中 VTE 的判定标准以《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)》^[5]中的相关诊断标准为准,且经过彩超、静脉造影等检查确诊,分为 VTE 组(51 例)和非 VTE 组(126 例)。

1.3 研究方法 收集患者的临床资料,主要包含患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、基础疾病、淋巴瘤分类、疾病分期(Ann Arbor 分期^[6])、血液检测指标[血小板计数(PLT)、白蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血酶时间(APTT),化疗前采集患者外周血 3 mL,均采用全自动分析仪(罗氏诊断公司,国械注进 20172222343,型号:cobas 8000 c 701)通过电化学发光法测定]、是否中心静脉置管等。

1.4 观察指标 ①单因素分析,比较两组患者的临床资料。②多因素分析,将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量,以患者是否发生 VTE 作为因变量,纳入多因素 Logistic 回归模型,筛选淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的独立危险因素。③以淋巴瘤化疗患者是否发生 VTE 为

状态变量,根据多因素 Logistic 回归分析结果,构建淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线预测模型的诊断效能,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价预测模型拟合情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验;计量资料均使用 S-W 法检验证实服从正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验,通过多因素 Logistic 回归分析模型筛选淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的独立影响因素;构建淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的预测模型,采用 ROC 预测模型的诊断效能,采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价预测模型的拟合情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的单因素分析 VTE 组患者年龄、化疗前 PLT、化疗前 D-二聚体水平均高于非 VTE 组,Ann Arbor 分期Ⅳ患者占比均高于非 VTE 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量,以患者是否(0=否,1=是)发生 VTE 为因变量。纳入多因素 Logistic 回归模型分析。结果显示,年龄高、Ann Arbor 分期高、PLT 水平高、D-二聚体水平高均是淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的危险因素(OR 值=1.782、3.476、2.085、2.140),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 淋巴瘤化疗患者发生 VTE 风险的预测模型构建 根据多因素分析结果回归系数和常数项构建淋巴瘤化疗患者发生 VTE 风险的预测模型公式, $Z = -7.853 + 0.578 \times \text{年龄} + 1.246 \times \text{Ann Arbor 分期} + 0.735 \times \text{PLT} + 0.761 \times \text{D-二聚体}$,其中 Ann Arbor 分期:0=Ⅰ期,1=Ⅱ期,2=Ⅲ期,3=Ⅳ期。将淋巴瘤化疗患者是否发生 VTE 为状态变量,绘制 ROC 评价模型的预测效能。结果发现,ROC 曲线下面积为 0.875(95%CI: 0.810~0.948),最佳截断值是 0.34,对应的灵敏度为 0.872、特异度为 0.812,说明模型具有较好的预测效能,见图 1;经 Hosmer-Lemeshow 检验模型预测的偏差性($\chi^2 = 2.197, P = 0.657$),表明该预测模型不存在过拟合现象,模型与观测值有较好的拟合度。

3 讨论

VTE 的发生机制主要有促凝成分增加、血小板激活及肿瘤侵袭等原因所致血管内皮损伤、血液淤滞凝结等,最终促成血栓。本研究发现,淋巴瘤化疗患者的 VTE 发生率

表 1 淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的单因素分析

资料	VTE 组 (51 例)	非 VTE 组 (126 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	60.19 \pm 10.43	56.89 \pm 9.58	2.023	<0.05
男性 [例 (%)]	30(58.82)	91(72.22)	3.013	>0.05
吸烟史 [例 (%)]	23(45.10)	45(35.71)	1.351	>0.05
饮酒史 [例 (%)]	32(62.75)	64(50.79)	2.089	>0.05
合并高血压 [例 (%)]	7(13.73)	10(7.94)	0.814	>0.05
合并糖尿病 [例 (%)]	9(17.65)	12(9.52)	2.291	>0.05
合并高血脂 [例 (%)]	3(5.88)	3(2.38)	0.501	>0.05
淋巴瘤分类 [例 (%)]			1.117	>0.05
霍奇金淋巴瘤	11(21.57)	37(29.37)		
非霍奇金淋巴瘤	40(78.43)	89(70.63)		
Ann Arbor 分期 [例 (%)]			19.166	<0.05
I 期	7(13.73)	58(46.03)		
II 期	17(33.33)	33(26.19)		
III 期	19(37.25)	29(23.02)		
IV 期	8(15.69)	6(4.76)		
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	286.87 \pm 74.62	229.27 \pm 60.51	5.351	<0.05
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	35.47 \pm 6.25	37.31 \pm 7.01	1.630	>0.05
D- 二聚体 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.68 \pm 0.17	0.48 \pm 0.13	8.452	<0.05
Fib(g/L, $\bar{x} \pm s$)	3.59 \pm 1.08	3.31 \pm 1.02	1.626	>0.05
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	28.49 \pm 3.76	28.76 \pm 4.05	0.410	>0.05
中心静脉置管 [例 (%)]	39(76.47)	87(69.05)	0.975	>0.05

注：VTE：静脉血栓栓塞症；PLT：血小板计数；Fib：纤维蛋白原；APTT：活化部分凝血酶时间。

表 2 淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值 (95%CI 值)
年龄高	0.578	0.254	5.178	<0.05	1.782(1.083~2.933)
Ann Arbor 分期高	1.246	0.403	9.559	<0.05	3.476(1.579~7.652)
PLT 水平高	0.735	0.299	6.043	<0.05	2.085(1.161~3.747)
D- 二聚体水平高	0.761	0.291	6.839	<0.05	2.140(1.210~3.785)
常数项	-7.853	1.778	19.508	<0.05	-

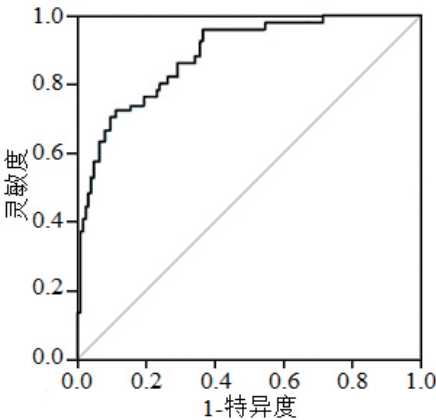


图 1 ROC 曲线评价构建的预测模型对淋巴瘤化疗患者发生 VTE 风险的预测效能

为 28.81% (51/177)，在文献报道范围内^[7-8]。其发生的机制可能为，肿瘤细胞释放炎症因子可间接或直接与内皮细胞、白细胞、血小板、单核巨噬细胞等相互作用，增加黏附性，破坏血管壁，同时肿瘤细胞使抗凝及纤溶活性改变，使得机体处于高凝状态。化疗治疗初始阶段，肿瘤负荷高，化疗药物致大量肿瘤细胞崩解，可释放大量的促凝活性物质，导致 VTE 的发生^[9]。基于血栓预防大于治疗理念，需加强对淋巴瘤化疗患者的 VTE 风险预测和相关机制探讨，有助于避免淋巴瘤化疗患者发生 VTE。

本研究经多因素 Logistic 回归分析结果表明，年龄高、Ann Arbor 分期、PLT 水平高、D- 二聚体水平高均是淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的影响因素。分析其原因可能

是, 高龄患者体质较弱, 受癌痛、化疗药物等影响, 其躯体疲劳感、癌性疲乏程度显著高于年轻患者, 往往需要卧床休息, 但长时间卧床会导致静脉血液流速减慢, 使血液黏滞度增加, 增加血栓发生风险; 另外, 年龄增长, 静脉泵功能与血管弹性呈退行性下降, 会导致静脉充盈状态欠佳, 增加血液黏稠度, 影响血液流速, 促使血液在静脉丛与静脉袋内淤积凝结而诱发 VTE^[10]。因此, 临床上应鼓励高龄患者在身体耐受能力范围内, 进行适量的功能锻炼, 促进全身血液流动及淋巴回流, 降低 VTE 风险。Ann Arbor 分期越高, 患者恶性程度越高, 晚期恶性肿瘤细胞繁殖生长较活跃, 且恶性程度高, 恶性肿瘤发展进程中会释放一些促血栓形成的相关因子, 使循环血液中促凝物质 (如纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物、凝血酶-抗凝血酶 III 复合物等) 增多, 进而增加 VTE 风险^[11]。因此, 临床针对 Ann Arbor 分期高的淋巴瘤化疗患者, 在不影响化疗药物作用的情况下, 应适当给予抗凝药物干预, 降低 VTE 风险。PLT 可促进止血和加速凝血, 然而, 癌细胞会通过表达及释放相关细胞因子的形式, 直接或间接激活血小板和凝血途径, 而引起血小板强烈聚集及释放反应, 血小板强烈聚集容易造成微血管栓塞, 增加 VTE 风险。有研究表明, 淋巴瘤患者 VTE 风险与化疗前 PLT 增多有关^[12], 与本研究结果相符。本研究发现化疗前 D-二聚体高表达也是淋巴瘤化疗患者发生 VTE 的危险因素。究其原因, D-二聚体由纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后再经纤溶酶水解而产生, 因而 D-二聚体会在血管内凝血活性增强或纤溶亢进才异常升高, 当 D-二聚体升高, 即说明纤溶酶作用于纤维蛋白形成的特异性降解产物增加, 容易促成血栓^[13]。因此, 对于淋巴瘤患者化疗前 PLT、D-二聚体水平较高者, 临床应先纠正 PLT 和 D-二聚体 (如给予重组人血小板生成素、抗凝药物进行干预), 待 PLT、D-二聚体降低后再进行化疗, 有助于降低 VTE 风险。此外, 淋巴瘤患者化疗会导致患者出现不同程度疲乏与劳累, 因而患者化疗周期进程中, 往往需要卧床休息, 但长时间卧床势会导致静脉血液流速减慢, 使血液黏滞度增加, 上升血栓发生风险^[14]。因此, 为预防血栓形成, 建议患者在化疗期间应适当活动, 促进全身血液流动及淋巴回流。

目前恶性肿瘤中使用的相关 VTE 风险评分量表在淋巴瘤中并不具备适用性。本研究根据淋巴瘤化疗患者 VTE 的影响因素构建预测模型, 经验证得出模型的 ROC 曲线下面积 >0.85 , 且经拟合优度检验模型无过拟合现象。本研究对淋巴瘤化疗患者入院时的多维度指标进行独立样本验证, 过滤掉不相关的指标, 避免模型出现过拟合现象, 把显著相关指标进行组合, 增强模型的诊断效能。

综上, 淋巴瘤化疗患者的 VTE 风险与年龄高、Ann Arbor 分期高、化疗前 PLT 水平高、化疗前 D-二聚体水平高有关, 以此构建预测模型, 能有效预测淋巴瘤化疗患者的 VTE 风险。本研究为单中心的回顾性研究, 样本量较小, 结果可能存在偏倚, 且受淋巴瘤整体发病率较低影响, 短时间内难收集足够样本。针对局限性, 下一阶段将开展多中心研究验证模型的可靠性。

参考文献

- [1] YOKOYAMA K. Thrombosis in lymphoma patients and in myeloma patients[J]. Keio J Med, 2015, 64(3): 37-43.
- [2] 尚倩文, 王奥, 王惟, 等. 淋巴瘤并发静脉血栓栓塞症相关危险因素及预测模型的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(16): 2022-2028.
- [3] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(2): 148-158.
- [4] 李佳, 刘卓刚. CHOP 与 CHOP-L 方案治疗 65 例外周 T 细胞淋巴瘤非特异型效果及预后影响因素分析 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(17): 55-59.
- [5] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南 (2015 版) [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(20): 979-991.
- [6] 戴娜, 吴翼伟, 章斌. 18F-FDG PET/CT 对不同分级和分期滤泡性淋巴瘤诊断及预后评估的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(1): 23-26.
- [7] KEKRE N, CONNORS J M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. Blood Rev, 2019, 33(1): 24-32.
- [8] SAITO M, WAGES N A, SCHIFF D. Incidence, risk factors and management of venous thromboembolism in patients with primary CNS lymphoma [J]. J Neurooncol, 2021, 154(1): 41-47.
- [9] 杨婧诗, 邹立群. 淋巴瘤相关静脉血栓的影响因素及风险评估模型的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2992-2997.
- [10] 李道, 侯淑玲, 李喜, 等. 淋巴瘤化疗患者发生血栓栓塞症的危险因素分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 131-135.
- [11] 刘进, 杨建民. 老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤静脉血栓形成的危险因素分析 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(3): 342-345.
- [12] 赵刚, 郭凡, 李清, 等. 多中心淋巴瘤患者血小板输注效果预测模型的建立及应用效果评价 [J]. 中国输血杂志, 2023, 36(6): 471-474.
- [13] 王秀娟, 孙明玲, 王蕾, 等. 恶性血液肿瘤并发静脉血栓栓塞症相关危险因素的临床分析 [J]. 血栓与止血学, 2015, 21(4): 218-221.
- [14] 兰映霞, 张翼鹭. 淋巴瘤患者静脉血栓栓塞症的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(11): 885-888.