

引用本文:杨磊,冷文华,程晓伟.肺癌病人发生肺栓塞的危险因素和风险列线图模型[J].安徽医药,2021,25(9):1826-1829.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.09.030.



◇临床医学◇

肺癌病人发生肺栓塞的危险因素和风险列线图模型

杨磊,冷文华,程晓伟

作者单位:攀枝花市中心医院呼吸与危重症医学科,四川 攀枝花 617000

摘要: **目的** 探讨肺癌病人发生肺栓塞的危险因素,并建立相关列线图预测模型。**方法** 回顾性分析2018年8月至2019年8月因肺癌于攀枝花市中心医院治疗的211例病人的临床资料,肺癌合并肺栓塞的病人有52例,未并发肺栓塞的有159例,分别设为合并肺栓塞组和单纯肺癌组。对影响肺癌病人发生肺栓塞的相关因素进行分析,并建立相关预测模型。**结果** 单因素分析显示,两组病理类型[腺癌(51.92%)比(27.04%)],TNM分期[Ⅲ~Ⅳ期(65.38%)比(40.25%)],留置中心静脉导管[(15.38%)比(4.40%)],化疗[(44.23%)比(22.01%)],血红蛋白 ≥ 140 g/L(63.46%)比(36.48%)]和D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L(53.85%)比(32.08%)]差异有统计学意义($P < 0.05$)。logistic回归分析可知,腺癌($OR=2.835, 95\%CI: 1.355\sim 5.931$)、Ⅲ~Ⅳ期肺癌($OR=2.263, 95\%CI: 1.087\sim 4.710$)、留置中心静脉导管($OR=5.065, 95\%CI: 1.535\sim 16.718$)、化疗($OR=2.321, 95\%CI: 1.095\sim 4.920$)、血红蛋白 ≥ 140 g/L($OR=3.282, 95\%CI: 1.569\sim 6.866$)及D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L($OR=2.772, 95\%CI: 1.341\sim 5.728$)是肺癌病人发生肺栓塞的独立危险因素($P < 0.05$)。据此建立预测肺癌病人发生肺栓塞的列线图模型,模型验证结果显示,预测值同实测值基本一致,C-index为0.804(95%CI:0.769-0.839),表明模型具有良好的精准度和区分度。**结论** 腺癌、Ⅲ~Ⅳ期肺癌、留置中心静脉导管、化疗、血红蛋白 ≥ 140 g/L及D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L是肺癌病人发生肺栓塞的独立危险因素,本研究构建的列线图模型能够有效预测肺癌病人的肺栓塞发生风险。

关键词: 肺肿瘤; 肺栓塞; 危险因素; 列线图

Risk factors and risk nomogram model of pulmonary embolism in patients with lung cancer

YANG Lei, LENG Wenhua, CHENG Xiaowei

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Panzhihua City Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors of pulmonary embolism in patients with lung cancer and establish a related nomogram prediction model. **Methods** The clinical data of 211 patients treated in Panzhihua City Central Hospital for lung cancer from August 2018 to August 2019 were retrospectively analyzed. There were 52 patients with lung cancer and pulmonary embolism, and 159 patients without pulmonary embolism. They were set as combined pulmonary embolism group and simple lung cancer group. The related factors that affect the occurrence of pulmonary embolism in patients with lung cancer were analyzed, and related predictive models were established. **Results** Univariate analysis showed that the pathological types of the two groups [adenocarcinoma (51.92%) vs. (27.04%)], TNM staging [Stage III-IV (65.38%) vs. (40.25%)], indwelling central venous catheter [(15.38%) vs. (4.40%)], chemotherapy [(44.23%) vs. (22.01%)], hemoglobin ≥ 140 g/L (63.46%) vs. (36.48%) and D-dimer ≥ 0.4 mg/L (53.85%) vs. (32.08%) were significantly different ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that adenocarcinoma ($OR=2.835, 95\%CI: 1.355\sim 5.931$), stage III-IV lung cancer ($OR=2.263, 95\%CI: 1.087\sim 4.710$), Indwelling central venous catheter ($OR=5.065, 95\%CI: 1.535\sim 16.718$), chemotherapy ($OR=2.321, 95\%CI: 1.095\sim 4.920$), hemoglobin ≥ 140 g/L ($OR=3.282, 95\%CI: 1.569\sim 6.866$) and D-dimer ≥ 0.4 mg/L ($OR=2.772, 95\%CI: 1.341\sim 5.728$) were independent risk factors for PTE in lung cancer patients ($P < 0.05$). Based on this, a nomogram model for predicting pulmonary embolism in lung cancer patients was established. The verification of the model showed that the predicted value was basically the same as the measured value, with a C-index of 0.804 (95%CI: 0.769-0.839), indicating that the model had good accuracy and discrimination. **Conclusions** Adenocarcinoma, stage III-IV lung cancer, indwelling central venous catheter, chemotherapy, hemoglobin ≥ 140 g/L and D-dimer ≥ 0.4 mg/L are independent risk factors for pulmonary embolism in patients with lung cancer. The nomogram model constructed in this paper can effectively predict the risk of pulmonary embolism in patients with lung cancer.

Key words: Lung neoplasms; Pulmonary embolism; Risk factors; Nomogram

肺癌是最常见的原发性恶性肿瘤之一,发病率和死亡率在我国恶性肿瘤疾病中均占据第一^[1]。肺

栓塞是以栓子阻塞肺动脉系统为特征的一类疾病,临床表现多样,病人常发生呼吸困难、胸痛、咯血

等^[2]。肺栓塞是肺癌住院病人最严重的并发症之一,致死风险仅次于癌症本身。据报道,肺癌病人中肺栓塞的发生率是非恶性肿瘤人群的数倍^[3],但由于症状和体征缺乏特异性,易造成临床误诊和漏诊,对病人的生命安全构成极大地威胁^[4],故而对于肺癌病人发生肺栓塞的准确预测至关重要。基于此,本研究拟在探讨肺癌病人发生肺栓塞的危险因素的基础上建立列线图预测模型,旨在为降低肺栓塞发生率,改善肺癌病人预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2018年8月至2019年8月攀枝花市中心医院211例肺癌病人。入选标准:①年龄 ≥ 18 岁,经病理组织学确诊为肺癌^[5];②临床资料完整;③病人或其近亲属知情同意。排除标准:①既往有血栓性疾病史;②拒绝配合随访者;③合并精神疾病、其他恶性肿瘤、免疫系统疾病、严重心、肝、肾功能不全者;④近期因非血栓性疾病服用抗凝药物者。纳入的211例肺癌病人年龄(64.02 \pm 9.84)岁,范围为51~79岁。肺栓塞参考中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组制定的诊断标准^[6]。经统计发现,肺癌合并肺栓塞的病人有52例,未并发肺栓塞的有159例,分别设为合并肺栓塞组和单纯肺癌组。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 观察指标 收集两组病人临床资料,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、酗酒史、慢性阻塞性肺疾病、高血压、病理类型、TNM分期、留置中心静脉导管、手术、化疗、血红蛋白和D-二聚体。其中TNM分期参考国际抗癌联盟提出的国际肺癌TNM分期^[7]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0进行数据分析,计数资料采用 χ^2 检验,危险因素筛选采用logistic回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。列线图建立采用R(R3.5.3)和rms程序包,采用Bootstrap法和caret程序包做内部验证,采用rms程序包计算一致性指数(C-index)和绘制受试者工作特征(ROC)曲线。

2 结果

2.1 两组临床资料单因素分析 两组性别、年龄、体质量指数、吸烟史、酗酒史、慢性阻塞性肺疾病、高血压和手术等信息均差异无统计学意义($P > 0.05$),而病理类型、TNM分期、留置中心静脉导管、化疗、血红蛋白和D-二聚体差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 多因素logistic回归分析结果 以发生肺栓塞情况为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的项目为自变量,进行多元logistic回归分析,结果

表1 两组肺癌211例临床资料单因素分析/例(%)

项目	合并肺栓塞组 (n=52)	单纯肺癌组 (n=159)	χ^2 值	P值
性别			0.029	0.865
男	34(65.38)	106(66.67)		
女	18(34.62)	53(33.33)		
年龄			0.201	0.654
≥ 60 岁	38(73.08)	111(69.81)		
< 60 岁	14(26.92)	48(30.19)		
体质量指数			1.021	0.312
≥ 24 kg/m ²	31(59.62)	107(67.30)		
< 24 kg/m ²	21(40.38)	52(32.70)		
吸烟史			0.837	0.360
是	24(46.15)	85(53.46)		
否	28(53.85)	74(46.54)		
酗酒史			0.729	0.393
是	19(36.54)	48(30.19)		
否	33(63.46)	111(69.81)		
慢性阻塞性肺疾病			0.117	0.732
是	15(28.85)	42(26.42)		
否	37(71.15)	117(73.58)		
高血压			1.367	0.242
是	13(25.00)	28(17.61)		
否	39(75.00)	131(82.39)		
病理类型			10.940	0.001
腺癌	27(51.92)	43(27.04)		
非腺癌	25(48.08)	116(72.96)		
TNM分期			9.951	0.002
I~II	18(34.62)	95(59.75)		
III~IV	34(65.38)	64(40.25)		
留置中心静脉导管			7.157	0.007
是	8(15.38)	7(4.40)		
否	44(84.62)	152(95.60)		
手术			0.400	0.527
是	13(25.00)	47(29.56)		
否	39(75.00)	112(70.44)		
化疗			9.705	0.002
是	23(44.23)	35(22.01)		
否	29(55.77)	124(77.99)		
血红蛋白			11.632	0.001
≥ 140 g/L	33(63.46)	58(36.48)		
< 140 g/L	19(36.54)	101(63.52)		
D-二聚体			7.929	0.005
≥ 0.4 mg/L	28(53.85)	51(32.08)		
< 0.4 mg/L	24(46.15)	108(67.92)		

表明:腺癌($OR=2.835$, 95% CI : 1.355~5.931)、III~IV期肺癌($OR=2.263$, 95% CI : 1.087~4.710)、留置中心静脉导管($OR=5.065$, 95% CI : 1.535~16.718)、化疗($OR=2.321$, 95% CI : 1.095~4.920)、血红蛋白 ≥ 140 g/L($OR=3.282$, 95% CI : 1.569~6.866)及D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L($OR=2.772$, 95% CI : 1.341~5.728)是肺癌病人发

生肺栓塞的独立危险因素($P < 0.05$), 见表2。

表2 肺癌病人发生肺栓塞多因素 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	OR 95%CI	
						下限	上限
病理类型	1.042	0.377	7.651	0.006	2.835	1.355	5.931
TNM 分期	0.817	0.374	4.768	0.029	2.263	1.087	4.710
留置中心静脉导管	1.622	0.609	7.092	0.008	5.065	1.535	16.718
化疗	0.842	0.383	4.823	0.028	2.321	1.095	4.920
血红蛋白	1.189	0.377	9.966	0.002	3.282	1.569	6.866
D-二聚体	1.020	0.370	7.577	0.006	2.772	1.341	5.728
常量	-3.423	0.473	52.376	0	0.033		

注: 变量赋值情况为肺栓塞情况(0=未发生, 1=发生), 病理类型(0=非腺癌, 1=腺癌), TNM 分期(0= I ~ II 期, 1= III ~ IV 期), 留置中心静脉导管(0=否, 1=是), 化疗(0=否, 1=是), 血红蛋白(0= < 140 g/L, 1= ≥ 140 g/L), D-二聚体(< 0.4 mg/L, 1= ≥ 0.4 mg/L)。

2.3 预测肺癌病人发生肺栓塞的列线图风险模型的建立 根据筛选出危险因素建立预测肺癌病人发生肺栓塞的列线图模型, 见图1。模型验证结果显示: 预测值同实测值基本一致, 见图2; C-index 指数为 0.804(95%CI: 0.769~0.839), 见图3, 说明该模型具有良好的精准度和区分度。

3 讨论

肺栓塞是临床常见的由大多来自下肢深部静脉的栓子脱落引发的栓塞性疾病, 可致病人发生急性肺动脉高压、右心衰竭、窒息等, 致死致残率极高, 经尸体解剖和临床案例证实, 肺栓塞是肿瘤病人死亡的主要原因之一^[8-9]。国内外均报道肺癌病人合并肺栓塞的发生率显著高于普通人群^[10-11], 由于肺栓塞病人的临床表现和生命体征与肺癌相似, 且抗凝治疗和抗肿瘤治疗会相互产生影响, 临床具有高误诊、高漏诊、难治性的特点, 对病人的生存质量以及医患关系造成严重的负面影响^[12], 因此探讨合并肺栓塞的危险因素和诊断治疗对肺癌病人的

预后具有重要意义。

国内外研究显示影响肺癌合并肺栓塞的因素较多^[13-14], 血液栓塞发生主要原因是血流缓慢、血管壁损伤和高凝状态^[15]。肺癌病人的肿瘤细胞可分泌癌促凝素, 使因子X 激活无需依赖其他凝血成分, 引起血液中纤维蛋白等产物浓度升高继而导致血液处于高凝状态。同时癌变细胞会分泌血管生长因子和激活淋巴细胞介导, 从而激活凝血系统更易诱发肺栓塞^[16]。本次研究中肺癌病人中肺栓塞的发生率高达 24.64%(52/211), 说明肺癌病人是发生肺栓塞的高危人群。本研究结果显示, 腺癌、III~IV 期肺癌、留置中心静脉导管、化疗、血红蛋白 ≥ 140 g/L 及 D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L 是肺癌病人发生肺栓塞的独立危险因素。肺腺癌病人发生肺栓塞的概率显著高于非腺癌病人可能是因为腺癌会分泌一种可使促凝因子激活的黏蛋白, 引起血液黏稠度更高更易导致肺栓塞。且腺癌具有较强的侵袭能力, 易发生早期转移, 肿瘤恶化引起组织因子大量表达, 易激活血小板导致血栓^[17]。III~IV 期肺癌较早期肺癌病人癌促凝素表达更高, 血液长期处于高凝状态更易发生肺栓塞。中心静脉导管置入和化疗药物尤其是部分靶向药物的使用会造成血管内皮细胞损伤, 导致内皮下的胶原暴露激活血小板和凝血因子 XII, 生成凝血因子复合物激活凝血系统, 易导致血栓的形成^[18]。促红细胞生成素的转录体和蛋白可在肿瘤细胞中表达, 肺癌肿瘤细胞可造成促红细胞生成素呈非代偿性增加, 引起血红蛋白的异常升高, 血液流动阻力变大, 从而导致血流缓慢^[19]。D-二聚体是一个特异性的纤溶过程标志物, 对肺栓塞的形成具有高敏感性, 可因微血栓中交联纤维蛋白的降解而大量产生, 故 D-二聚体的增高可提示血栓性疾病的发生^[20]。

本研究中将筛选出的 6 项独立危险因素(腺癌、III~IV 期肺癌、留置中心静脉导管、化疗、血红蛋白 \geq

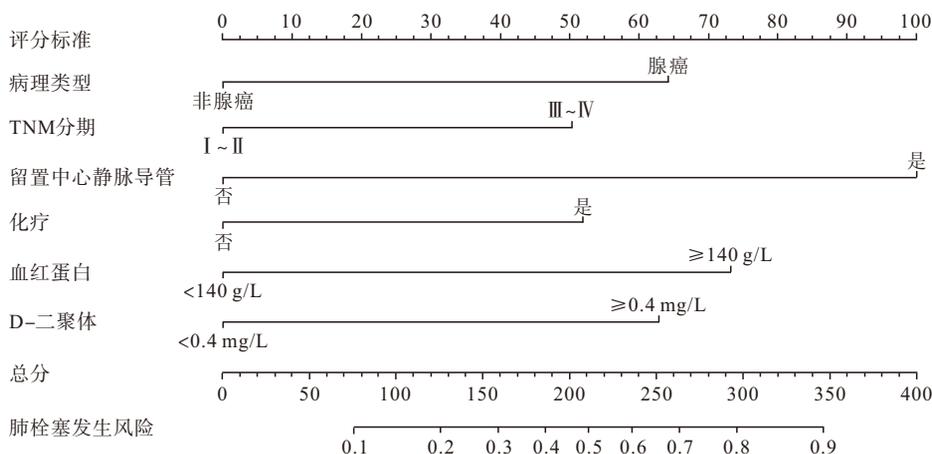


图1 预测肺癌病人发生肺栓塞的列线图风险模型的建立

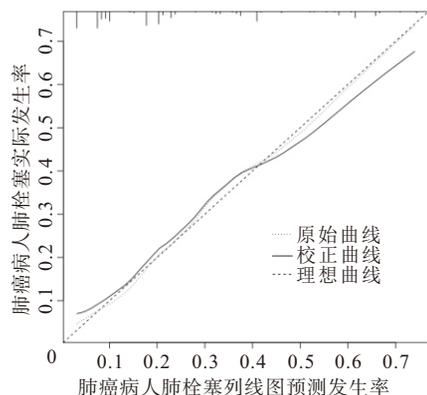


图2 列线图模型预测肺癌病人发生肺栓塞风险的验证

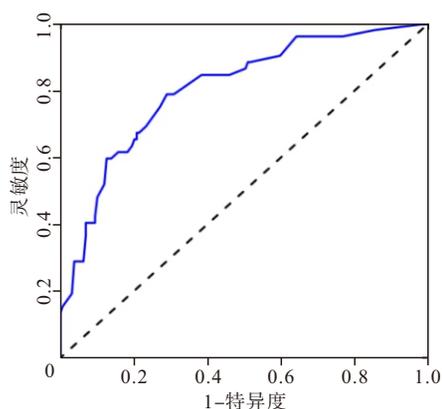


图3 列线图模型预测肺癌病人发生肺栓塞的ROC曲线

140 g/L及D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L)进行整合建立了预测肺癌病人肺栓塞发生风险的列线图模型,并经验证在预测操作系统具有良好的准确性和区分度,医护人员可根据每项危险因素的赋分值来个体化预测肺癌病人合并肺栓塞的发生率。除去腺癌和Ⅲ~Ⅳ期肺癌等不可控因素,临床人员应加强对可控因素的筛选和管理,在保证病人最高生活质量的前提下尽量较少静脉导管的置入和部分易损伤血管内皮的化疗药物的使用。对于血红蛋白和D-二聚体异常增高的病人临床应予以高度重视,结合血液和影像学检查及早进行诊断,积极做好肺癌病人发生肺栓塞的预防工作。

综上所述,腺癌、Ⅲ~Ⅳ期肺癌、留置中心静脉导管、化疗、血红蛋白 ≥ 140 g/L及D-二聚体 ≥ 0.4 mg/L是肺癌病人发生肺栓塞的独立危险因素,相关列线图模型的建立有助于临床对肺癌病人进行筛选评估其是否存在肺栓塞情况。

参考文献

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2014年中国肺癌发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(11):805-811.
- [2] CHOE HJ, SUH KJ, LEE JY, et al. Acute pulmonary thromboembolism caused by factor V leiden mutation in south korea: a case report [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28):

e16318.DOI: 10.1097/MD.00000000000016318.

- [3] LEE FY, CHEN WK, CHIU CH, et al. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with aortic aneurysms: a nationwide cohort study [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(6):e0178587.DOI: 10.1371/journal.pone.0178587.
- [4] 曹洁, 梅晓冬. 肺癌并发肺栓塞45例临床分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(7):1354-1357.
- [5] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(12):793-824.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14):1060-1087.
- [7] GIROUX DJ, SCHIL PVAN, ASAMURA H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a renewed call to participation [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(6):801-809.
- [8] 霍晓麓, 王水利, 杜洁. 肺癌合并肺血栓栓塞症的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(8):1414-1417.
- [9] 杨鹤, 许小毛, 方保民. 尸体解剖诊断肺栓塞43例栓子来源分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(2):86-89.
- [10] 马旭, 韩森, 聂黎, 等. 肺癌患者并发静脉血栓发病时间及特征分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(8):642-646.
- [11] BENDELL J, FUCHS C, VOSS M, et al. Abstract CT090: a phase 1b/2 study of ramucirumab in combination with emibetuzumab in patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Res, 2017, 77(13 Suppl):CT090.
- [12] 童俊生, 覃小兰. 肺栓塞误诊为非ST段抬高型急性冠脉综合征1例分析[J]. 实用老年医学, 2018, 33(6):622-624.
- [13] HUYNH N, FARES W H, BROWNSON K, et al. Risk factors for presence and severity of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 6(1):7-12.
- [14] 崔凯, 葛威, 卢晨, 等. 肺癌患者发生肺栓塞的相关危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(1):96-100.
- [15] 陈晶晶, 陆国平. 静脉血栓栓塞的识别和防治研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2019, 26(3):224-227.
- [16] 迪娜·艾尼瓦尔, 沙娅·玛哈提, 肖蕾, 等. 190例肺癌患者凝血指标水平及其临床意义的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21):3801-3805.
- [17] 潘颖超, 王红, 饶敏, 等. 肺癌并发静脉血栓栓塞症的危险因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(6):1091-1094.
- [18] DEBS T, PETRUCCIANI N, SEJOR E, et al. Iatrogenic venous air embolism from central venous catheterization after blunt liver trauma [J]. Surgery, 2017, 162(5):1179-1180.
- [19] 冯俊月, 马宝新, 李跃荣. 促红细胞生成素及受体在肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18):3264-3267.
- [20] IMAI N, MIYASAKA D, SHIMADA H, et al. Usefulness of a novel method for the screening of deep vein thrombosis by using a combined d-dimer- and age-based index before total hip arthroplasty [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(2):e0172849.DOI: 10.1371/journal.pone.0172849.

(收稿日期:2020-05-21,修回日期:2020-08-05)