

[J]. Cells, 2019, 8(10): 1123.

[17] RODRIGUEZ R, LOPEZ-CARRASCO A, ANTOLIN E, et al. Ultrasound accuracy of transvaginal ultrasound compared with magnetic resonance image in deep infiltrating endometriosis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50 (Suppl 1): S257-S399.

[18] BAZOT M, DARAÏ E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 389-397.

[19] 王姗. 腹腔镜手术在子宫内膜异位症治疗中的应用分析[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2022, 9(35): 70-72.

[20] HIRSCH M, DUFFY J M N, DEGUARA C S, et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: a multi-center study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210(1): 102-107.

[21] PATEL B G, LENK E E, LEBOVIC D I, et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between endocrine and inflammatory pathways[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 50(1): 50-60.

[22] HARADA T, KUBOTA T, ASO T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis[J]. Fertil Steril, 2002, 78(4): 733-739.

[23] NISENBLAT V, PRENTICE L, BOSSUYT P M M, et al. Combination of different types of tests for the non-invasive diagnosis of endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016(7): CD012281.

[24] DUFFY J M, ARAMBAGE K, CORREA F J, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): CD011031.

[25] BAFORT C, BEEBEEJAUN Y, TOMASSETTI C, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10): CD011031.

[26] GUO S W. Recurrence of endometriosis and its control [J]. Hum Reprod Update, 2009, 15(4): 441-461.

[27] LAUX-BIEHLMANN A, D'HOOGHE T, ZOLLNER T M. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36 (5): 270-276.

[28] BROWN J, CRAWFORD T J, DATTA S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5): CD001019.

[29] NORMAN R J, WU R. The potential danger of COX-2 inhibitors[J]. Fertil Steril, 2004, 81(3): 493-494.

[30] HORNE A W, VINCENT K, HEWITT C A, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2020, 396(10255): 909-917.

[31] BARNHART K, DUNSMOOR-SU R, COUTIFARIS C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6): 1148-1155.

[32] SENAPATI S, SAMMEL M D, MORSE C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the society for assisted reproductive technologies database[J]. Fertil Steril, 2016, 106(1): 164-171.

(收稿日期: 2023-05-10 修回日期: 2023-08-03)

• 综 述 •

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*

尚倩文, 王 奥, 王 惟 综述, 张 阳[△] 审校

重庆大学附属肿瘤医院肿瘤与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030

摘 要: 静脉血栓栓塞症(VTE)作为淋巴瘤患者的严重并发症之一, 与患者的预后密切相关。在大数据时代, 基于肿瘤患者的临床特征及血清学指标开发出血栓风险预测相关模型得到了临床医学领域极大的关注。该文主要介绍了与淋巴瘤患者并发 VTE 相关的危险因素及血清学指标, 分析了现阶段所研发的淋巴瘤患者并发 VTE 风险的不同预测模型的研究进展及优缺点, 对于如何在大数据时代建立精简高效的 VTE 预测模型及其应用前景展开了深入的思考。

关键词: 淋巴瘤; 静脉血栓栓塞; 危险因素; 预测模型

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2023. 16. 021 **中图法分类号:** R733. 1

文章编号: 1673-4130(2023)16-2022-07 **文献标志码:** A

Research progress on risk factors and predictive models of venous thromboembolism in lymphoma patients*
SHANG Qianwen, WANG Ao, WANG Wei, ZHANG Yang[△]

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82172374); 重庆市基础研究面上项目(NSTB2022NSCQ-MSX0272); 重庆市沙坪坝区决策咨询与管理创新项目(Jcd202292)。

[△] 通信作者, E-mail: millen001@163. com。

Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China

Abstract: As one of the serious complications of lymphoma, venous thromboembolism (VTE) is closely related to the prognosis of tumor patients. In the era of big data, the prediction models on the risk of thrombosis developed based on the clinical characteristics and serological indicators of tumor patients has received great attention in the field of clinical medicine. This paper mainly introduces the important risk factors and serological indicators associated with VTE occurrence in lymphoma patients, analyzes the current research progress, advantages and disadvantages of different VTE risk prediction models proposed in lymphoma patients, and carries out in-depth thinking on how to establish a simplified and efficient VTE risk prediction model in the era of big data and its application prospects.

Key words: lymphoma; venous thromboembolism; risk factor; prediction model

静脉血栓栓塞症(VTE)是一种多因素疾病,主要包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。流行病学研究发现,首次发生 VTE 的 20%~30% 的病例与癌症有关,肿瘤患者的 VTE 发病率是非肿瘤患者的 4~7 倍^[1]。研究表明,血液系统肿瘤患者比其他实体肿瘤患者发生 VTE 的风险程度更高^[2-3],比如急性髓系白血病患者发生 VTE 的风险为 12.1%^[4],而淋巴瘤患者发生 VTE 的风险可高达 59.5%^[2];另有报道称,淋巴瘤患者发生 VTE 的风险是肺癌及胃肠道肿瘤患者的 10 倍。而发生 VTE 后可对患者造成严重不良影响,明显增加患者致残率及死亡率,VTE 已经成为导致癌症患者死亡的第二大原因。除此之外,癌症相关的 VTE 会延长住院时间,导致出血相关并发症,增加血栓复发的风险,甚至可能导致原发疾病的治疗方案改变甚至是治疗中断,从而耽误肿瘤患者的治疗^[5]。预防性抗凝治疗可有效解决上述问题。但预防性抗凝治疗是一把双刃剑:一方面,正确的抗凝治疗可以预防血栓的发生与复发;但另一方面,抗凝治疗同时会增加出血风险,尤其是对于老年人和基础疾病较多的患者。在临床工作中,淋巴瘤患者常常伴有血小板减少,其出血风险比实体肿瘤患者更高。因此,对于临床医生来说,如何权衡预防性抗凝治疗的风险和收益显得十分重要。血清诊断标志物具有无创、安全、高效等特点,被广泛应用于血栓风险预测模型,新型标志物的不断出现极大地提高了其预测 VTE 风险的能力。同时,研究者们发现既往的预测模型对淋巴瘤并发 VTE 的风险预测能力不足,并开始构建淋巴瘤特异性的 VTE 风险预测模型。本文就淋巴瘤并发 VTE 的危险因素、血清标志物及特异性风险预测模型的应用及其发展前景进行综述。

1 淋巴瘤患者发生 VTE 的相关危险因素

目前鲜见预测淋巴瘤并发 VTE 的特异性指标,其主要凭借医生的临床经验及借鉴其他肿瘤病种的 VTE 评分量表进行评估。目前比较认可的主要危险因素包括 3 个方面:患者自身相关、疾病本身相关及治疗相关因素。

1.1 与患者自身相关因素

1.1.1 年龄 目前较多的研究结论支持年龄增加是 VTE 发生的危险因素,但不同的研究选取的年龄截断值不同,近年有报道年龄>64 岁是 VTE 发生的独立危险因素^[6],另一项研究认为年龄>60 岁是 VTE 发生的重要危险因素^[7]。

1.1.2 性别 目前性别对 VTE 的影响没有定论,李逍等^[8]发现女性患者并发 VTE 的风险更高,但近期 CHEN 等^[6]的一项队列研究发现,男性是发生 VTE 的独立危险因素,曾有研究表明性别与 VTE 的发生无关^[8-9],因此需要更多样本及荟萃分析进一步探讨。

1.1.3 体重指数(BMI) BMI 是一项有争议的指标,多项研究表明,BMI>30 kg/m² 是发生 VTE 的重要危险因素^[10-11],但近期也有研究表明,BMI 与 VTE 的发生无关^[12]。

1.1.4 体力状态 与其他实体肿瘤一样,临床常用美国东部肿瘤协作组评分(ECOG 评分)来评判患者的体力状态,大多数研究将 ECOG 评分 2 级及以上判断为体力不佳,患者的体力状态不佳或者长期卧床,增加了 VTE 发生的风险,有研究表明体力不佳与下肢 VTE 的发生有关^[13],另外,ECOG 评分是影响 VTE 发生的重要因素,其评分越高发生 VTE 的风险越大^[11,14]。

1.2 疾病本身的相关因素

1.2.1 病理分型 淋巴瘤可大致分为惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤,现有的研究表明侵袭性非霍奇金淋巴瘤的 VTE 发生率较高^[15],可能与侵袭性淋巴瘤进展较快,更容易合并 VTE 相关危险因素有关(如高肿瘤负荷、结外浸润、体力状态不佳),从而增加了 DVT 的风险。其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤是侵袭性淋巴瘤中最常见的病理类型,其 VTE 发生率高于滤泡性淋巴瘤及其他惰性淋巴瘤^[9,13,16]。

1.2.2 疾病分期 VTE 发生率随着疾病进展而增加,多项研究表明,疾病分期为Ⅲ期及以上是 VTE 发生的独立危险因素^[14,17]。

1.2.3 瘤体定位 淋巴瘤的浸润部位是 VTE 发生的重要危险因素。SAITO 等^[18]对 78 例原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)患者进行研究,发现其

VTE 发生率高达 31%，其发生风险甚至与脑肿瘤患者相当。PARK 等^[19]对 686 例初诊淋巴瘤患者进行研究，发现与未发生脑部浸润的淋巴瘤患者相比，出现脑部浸润的患者 VTE 发生的风险相对增加 2.04 倍，研究提示中枢神经系统(CNS)浸润是淋巴瘤患者发生 VTE 的独立危险因素之一。MAHAJAN 等^[20]观察到接受放化疗的 PCNSL 患者的 VTE 发病率较高，可能与 CNS 浸润的淋巴瘤患者和普通淋巴瘤患者相比治疗方式更激进有关。

1.3 淋巴瘤治疗的相关因素

1.3.1 肿瘤的化疗 治疗措施是影响 VTE 发生的重要因素，研究表明化疗周期数越多，发生 VTE 的风险越高^[6,21]；化疗方案包括阿霉素或甲氨蝶呤的淋巴瘤患者发生 VTE 风险更高，可能与蛋白质 C、蛋白质 S 的水平降低及血小板黏附性增加有关^[22]；左旋门冬酰胺酶(L-ASP)是淋巴瘤患者常见的化疗药物之一，主要针对 NK/T 细胞淋巴瘤，它通过消耗循环血液中的门冬酰胺酶，从而诱导恶性淋巴瘤细胞死亡的方式来治疗淋巴瘤。门冬酰胺酶引起血栓形成的主要作用机制是破坏 asp 依赖的蛋白合成，包括参与凝血系统的蛋白，如抗凝血酶(AT)，受 asp 影响，AT 在细胞内聚集而释放减少，从而增加血栓和出血的风险^[23]。

1.3.2 免疫治疗 来那度胺作为一种免疫调节剂主要用于治疗多发性骨髓瘤和既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤患者，一项荟萃分析表明，与单独使用来那度胺或者联合化疗药物相比，来那度胺与生物制剂联合使用患者发生 VTE 的风险更低^[24]；PAL 等^[25]进一步做了基础试验，发现来那度胺可以增加组织蛋白酶 G 的水平，而组织蛋白酶 G 为一种血小板聚集激动剂，可促进血小板的聚集，增加 DVT 的风险，不同的抗肿瘤治疗药物与 VTE 发生的相关性值得研究者们深入探讨。

2 淋巴瘤患者的血清标志物

血液系统恶性肿瘤具有形成血栓的潜在条件，如本身高白细胞瘀滞及白细胞激活等，另外还有血栓相关促发因素，如细胞因子诱导的内皮细胞活化、遗传性血栓形成、获得性活化蛋白 C 抵抗、感染及抗磷脂综合征等^[26]。与 VTE 相关的血清学指标较多，本文仅讨论临床上常用的，可在常规实验室完成检测的生物标志物。

2.1 D-二聚体 D-二聚体是纤溶酶分解纤维蛋白多聚体的产物，是反映纤维蛋白溶解功能的指标，D-二聚体水平升高与血液系统肿瘤(多发性骨髓瘤及淋巴瘤)发生 VTE 的风险增高有关^[27]。研究表明，D-二聚体 >0.5 mg/L 是淋巴瘤并发 VTE 的独立危险因素^[6]。同时 D-二聚体具有很高的阴性预测值，大多数研究结论支持当 D-二聚体阴性(<0.5 mg/L)时可以直接排除血栓，然而，淋巴瘤患者的 D-二聚体水平普遍升高，预测淋巴瘤并发 VTE 的 D-二聚体临界值并

未达成共识，近年一项研究发现，对于白血病和淋巴瘤患者，D-二聚体作为 VTE 发生的阴性预测指标选取的临界值应该比常规标准(0.5 mg/L)更低^[28]，这可能与血液肿瘤患者更频繁的微血管血栓形成及内源性纤维蛋白溶解亢进有关^[29]。

2.2 血小板平均体积(MPV) MPV 是动脉血栓形成中血小板活化的标志物，由于化疗药物诱导血小板活化和破坏，MPV 的变化有一定规律，一般在化疗的前 3 个月下降，并在治疗结束时恢复到基线，研究表明 MPV 与淋巴瘤并发 VTE 有关，MPV 对 VTE 发生的预测价值在霍奇金淋巴瘤^[30]和弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[31]的患者中得到了证实，当弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的 MPV $\leq$ 第 10 百分位数时，其发生 VTE 风险更高，而霍奇金淋巴瘤患者的 MPV $\leq$ 第 25 百分位数时，其发生 VTE 的风险增加 2 倍以上。另外，张蓉等^[32]研究发现，MPV <6.8 fL 是初发霍奇金淋巴瘤患者发生症状性 VTE 的独立危险因素。因此化疗前 MPV 可作为评估 VTE 发生的一个简单判断。

2.3 白细胞 白细胞与血小板一样，在血栓、炎症、肿瘤的发生中起着关键作用，淋巴细胞绝对值和单核细胞绝对值与 VTE 的发生有关^[16]，RUPA-MATYSEK 等^[30]发现白细胞计数 $>11\times 10^9$ /L 是淋巴瘤发生 VTE 的危险因素。基于淋巴细胞计数减少代表健康状态及生理应激不佳，而中性粒细胞计数和血小板计数升高代表炎症状态，研究者提出了两个简单易得的指标即血小板/淋巴细胞比值(PLR)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)，已有研究发现 PLR 和 NLR 与肿瘤患者的预后有关，其与 VTE 的相关性也在逐步被证实，最近，OTASEVIC 等^[15]发现炎症标志物如 C 反应蛋白(CRP)、NLR 及 PLR 与 VTE 发生有关，其中 NLR 和 CRP 是淋巴瘤患者发生 VTE 最准确的预测因素，该研究揭示了淋巴瘤内环境中免疫失调对 VTE 的发生有重大影响。同样，DHARMA-VARAM 等^[16]提出较高的 NLR 可作为弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者被列为血栓发生高风险群体的依据之一。

2.4 血小板和血红蛋白 血小板是血栓形成的关键组成之一，在受损的血管壁中，血小板、白细胞和凝血因子相互作用，介导了血栓形成。血小板在活化后释放大量炎症介质，促进血管生成，并进一步促进内皮细胞和白细胞活化，进而形成血栓。现有的研究认为血小板计数升高与血栓形成呈正相关，且 PLT $>350\times 10^9$ /L 是血栓形成的独立危险因素^[6]。贫血是血液病患者常见的临床表现，化疗前血红蛋白与血栓的关系尚无统一论，ANTIC 等^[10]首次将血红蛋白(Hb) <100 g/L 纳入预后模型，YANG 等^[33]发现 Hb <115 g/L 是淋巴瘤并发 VTE 的独立危险因素，徐燕霞等^[17]发现，Hb <100 g/L 患者的 VTE 发生率是 Hb ≥ 100 g/L 患者的 4.7 倍。Hb 降低是 VTE 的

危险因素可能与血栓形成消耗红细胞有关^[31]。

2.5 生化指标 现有研究表明,生化指标和 VTE 有偶发相关性。有研究指出,血清清蛋白水平降低和 VTE 发生风险增高有关^[13]。乳酸脱氢酶(LDH)作为国际预后指数(IPI)的参数之一,已经被证实了与淋巴瘤患者的预后相关,除此之外,LDH 与 VTE 的相关性也逐步被证实。YILDIZ 等^[34]进行了一项为期 9 年的回顾性研究,发现合并 VTE 的淋巴瘤患者 β_2 -微球蛋白及 LDH 水平比未合并 VTE 患者高;同样,ABDEL-RAZEQ 等^[35]通过对 373 例弥漫大 B 细胞淋

巴瘤进行研究,发现 LDH 水平高的患者 VTE 发生率更高。 β_2 -微球蛋白和 LDH 均是反映淋巴瘤肿瘤负荷的指标,LDH 水平升高是肿瘤糖酵解活性增加和肿瘤坏死的结果,而后者与肿瘤负荷增高有关^[36],肿瘤高负荷通过增加白细胞介素家族等炎症因子的水平后促进血小板及凝血因子活化,从而导致 VTE 发生风险增加^[37-41]。

3 现有淋巴瘤特异性 VTE 风险预测模型(RAM)

目前关于淋巴瘤特异性的 VTE 风险预测模型报道较少,具体见表 1。

表 1 淋巴瘤相关的静脉血栓栓塞症不同预测模型的特点

作者	时间(年)	研究对象	模型名称	模型参数
KHORANA 等 ^[38]	2008	乳腺癌、结直肠癌、肺癌、妇科肿瘤、胃癌、胰腺癌及淋巴瘤	霍拉纳评分(KRS 评分)	原发肿瘤部位、血小板、白细胞、Hb、BMI
ANTIC 等 ^[10]	2016	非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	ThroLy 评分系统	既往有 VTE/AMI/中风病史、活动减少、肥胖、结外浸润、纵隔浸润、中性粒细胞及 Hb
HOHAUS 等 ^[13]	2018	弥漫大 B 淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、原发性 CNS 淋巴瘤	NA	中枢神经浸润、肿块>10 cm、体能状态
DHARMAVARAM 等 ^[16]	2020	弥漫大 B 淋巴瘤、滤泡淋巴瘤	NA	淋巴瘤亚型、清蛋白、白细胞计数和巨大肿块
BASTOS-OREIRO 等 ^[41]	2021	霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤	TiC-LYMPHO 评分系统	基因分型、淋巴瘤类型、纵隔浸润、Ann Arbor 分期、卧床时间、VTE 的家族史及个人史
YANG 等 ^[33]	2021	霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤(T 细胞来源的和 B 细胞来源的)	线图模型	临床分期、淋巴瘤分型、化疗前 Hb 值、性别和化疗前血小板计数

作者	患者数 (n)	血栓 发生率(%)	血栓的类型	c-统计量	AUC	优缺点
KHORANA 等 ^[38]	发展队列, n = 2 701;验证队列, n=1 365	2. 20	静脉血栓(n=65) 动脉血栓(n=27) 混合血栓(n=4)	两个队列都是 0. 7	NA	优点:对高风险 VTE(得分>2)的患者识别能力强;缺点:预测 VTE 低风险组的性能一般。
ANTIC 等 ^[10]	发展队列, n = 1 236;验证队列, n=584	5. 40	静脉血栓(n=73) 动脉血栓(n=25) 混合血栓(n=1)	发展队列, c=0. 879; 验证队列, c=0. 857	NA	优点:阴性预测性能好,达 98. 5%(指定为低风险而未发生血栓的概率);缺点:预测低风险组的 VTE 患者的性能一般。
HOHAUS 等 ^[13]	n=857	11. 10	NA	NA	NA	优点:模型只有 3 个指标,简单易行;缺点:分层能力不佳。
DHARMAVARAM 等 ^[16]	发展队列 n = 312;验证队列 n =315	13. 40	肺栓塞(n=21) 深静脉血栓(n=85)	0. 775	2 年:0. 78; 4 年:0. 74	优点:模型纳入的指标临床上简单易得;缺点:需要外部验证。
BASTOS-OREIRO 等 ^[41]	n=208	14. 97	NA	NA	0. 78	缺点:日常试验进行检测基因的可行性较差,成本高。
YANG 等 ^[33]	n=555	20. 30	上肢静脉血栓(n=42) 下肢静脉血栓(n=71) 纵隔血栓(n=3)	0. 73	0. 73	优点:指标简单易获得,可能更适合中国人群;缺点:模型参数的权重不同,评分过程复杂。

注:NA 表示文献里无法获得的信息,AUC 表示受试者工作特征曲线下面积。

3.1 KRS 评分 针对肿瘤患者并发 VTE, 临床最常用的预测模型是 KRS 评分, 该模型于 2013 年被美国临床肿瘤学会采用, 主要用于评估门诊患者发生化疗相关的 VTE 风险, 但淋巴瘤患者只占其纳入对象的 12% (328/2 701)^[38], 且未纳入与淋巴瘤密切相关的因素, 如病理分型及瘤体浸润部位等。

3.2 ThroLy 评分系统 ANTIC 等^[10] 基于 1 820 例淋巴瘤患者的研究结果创建了 ThroLy 评分系统, 该模型纳入了以下相关指标: 既往 VTE/急性心肌梗死/中风病史、ECOG 评分、肥胖、结外浸润、纵隔浸润、中性粒细胞及 Hb 水平, 并根据得分将患者划分为低风险 (0~1 分)、中风险 (>1~3 分) 和高风险 (>3 分) 人群。该模型的阴性预测值为 98.5%, 阳性预测值为 25.1%, 灵敏度为 75.4%, 特异度为 87.5%。然而 RUPA-MATYSEK 等^[9] 对该模型进行外部验证, 发现其不能准确预测高风险的 VTE 患者, 并提出“中性粒细胞减少 (中性粒细胞 < 1 000)” 这项指标与 VTE 的关系有待考量, 因为该研究中达到这一标准的患者只有 3% 左右, 除此之外, 淋巴瘤患者常常接受化疗, 而化疗导致的中性粒细胞减少的概率较大, 因此该指标可能是一项混杂因素, 同样, ABDELRAZEQ 等^[39] 对 ThroLy 评分进行验证后也建议取消“中性粒细胞减少 (ANC < 1 000)” 这项指标, 并进一步将 ThroLy 评分进行简化, 将研究人群只分为高风险 (≥3 分) 和低风险组 (<3 分), 发现仍然能够识别不同 VTE 风险的患者。

3.3 Dharmavaram 评分系统 为了提高模型对淋巴瘤并发 VTE 的预测能力, DHARMAVARAM 等^[16] 以 KRS 评分为基础, 逐步增加淋巴瘤相关的危险因素, 得到 9 个预测模型, 并用赤池信息量准则 (AIC) 及一致性指数 (C-index) 进一步评价各模型的预测性能, 最终纳入了“淋巴瘤分型、清蛋白、白细胞计数和巨大肿块” 4 项指标, 其灵敏度及特异度均高于 KRS 评分系统, 能够在疾病发生早期识别出 VTE 高风险人群。

3.4 线图预测模型 YANG 等^[33] 采用类似的方法对 555 例中国人群的淋巴瘤患者进行分析, 创建了淋巴瘤患者 VTE 发生风险的线图预测模型, 其纳入了临床分期、淋巴瘤分型、化疗前 Hb 值、性别和化疗前血小板计数, 并进一步与 KRS 评分进行比较, 发现该模型的受试者工作特征曲线下面积更大、灵敏度和特异度更高。该模型可能更适用于中国人群, 但模型参数的权重不同, 评分过程较为复杂, 也需要进一步外部验证。

3.5 Hohauser 评分系统 HOHAUSER 及其同事基于 857 例淋巴瘤患者的数据开发了一个简化的 VTE 风险预测模型^[13], 该评分系统旨在为 VTE 风险分层提供一个简单的工具, 并用于高危患者的初级预防, 该评分系统仅纳入中枢神经受累、肿块 > 10 cm 及一般状态 3 项指标; 并将患者分为 3 个风险组, 其中 CNS

浸润定义为最高风险组, 巨大肿块和/或一般状态不佳的患者为高风险, 其余无以上危险因素者为普通风险组, 进行内部验证后发现该评分系统性能良好, 能预测高风险组中 82% 的 VTE 发生^[40]。

3.6 TiC-LYMPHO 评分系统 BASTOS-OREIRO 等^[41] 参考了 TiC-ONCO 评分, 除了纳入常见的危险因素如淋巴瘤类型、纵隔受累、Ann Arbor 分期、卧床 3 d 以上及 VTE 家族史或个人史, 进一步增加了遗传相关危险因素 (基因位点 F5 rs6025、F5 rs4524、F13 rs5985、SERPINA10 rs2232698), 进行内部验证后发现该模型的灵敏度及阴性预测值比 KRS 评分及 ThroLy 评分高。但是由于高通量基因测序在常规实验室不易开展, 且成本较高, 一定程度上限制了该模型的临床适用性。

4 讨 论

建立淋巴瘤发生 VTE 风险的预测模型有助于将血栓发生风险进行分层, 对于低风险组的患者无需干预, 但临床医生应尽早识别发生 VTE 的高风险人群, 并及早进行预防性抗凝治疗。目前, 实体瘤相关的血栓风险预测模型报道较多, 而淋巴瘤患者因为血液系统功能异常, 出血风险较高, 常常被排除在临床试验之外, 导致现阶段对于淋巴瘤并发血栓预测模型的研究不足。因此, 结合我国淋巴瘤患者的疾病特征, 开发出特异度、灵敏度高的 VTE 风险预测模型具有广阔的应用前景。目前 KRS 评分常用于门诊的实体瘤患者的血栓风险预测, 美国临床肿瘤协会 (ASCO) 推荐^[42] KRS 评分 ≥ 2 分的门诊肿瘤患者在起始化疗时可选择利伐沙班作为血栓一级预防, 但临床应用中发现其对淋巴瘤患者并发血栓风险预测性能一般; ThroLy 评分模型也有广泛的验证与临床应用, 如在 ThroLy 评分 < 4 分时, 临床医生需要评估患者情况再决定是否使用低分子肝素, 当 ThroLy 评分 ≥ 4 分时, 应直接使用低分子肝素进行抗凝治疗^[43]; 本文所介绍的近年研发出的预测模型在灵敏度、特异度或阴性预测值上显示出优越性, 能够更精确地对血栓发生风险进行分层, 帮助临床医生对淋巴瘤患者进行个体化抗凝管理, 但由于缺乏外部验证, 是否值得广泛推广与应用需要进一步研究。总的来说, 目前相关研究存在以下亟待解决的问题: 第一, 与淋巴瘤患者并发 VTE 相关的危险因素研究较多, 但因为纳入标准及评价体系并未统一, 因此并未得出统一结论; 第二, 现有研究多基于回顾性研究得到相关的病例资料, 缺乏前瞻性病例对照研究作为理论支撑; 第三, 风险评估系统越来越复杂, 临床适用度不高, 且缺乏大规模的临床数据验证。

在“大数据”时代, 肿瘤学需要精准医学的支撑, 正如 2016 年癌症登月计划所提出的: “挖掘过去患者的临床数据, 以预测未来患者的预后, 并将癌症治疗的副作用降至最低”。精准医学需要通过不断增长的

临床变量获得规律,而临床诊疗及检验数据是肿瘤患者并发 VTE 的重要数据支撑,在精准医疗模式中处于不可替代的位置。然而,此类数据信息量庞大且冗杂,因此,迫切需要新的计算工具,比如人工智能,通过机器算法从中提取最强关联因子及特异度最高的预测指标,为淋巴瘤患者并发 VTE 提供精准的预测模型,从而发现高危患者,并积极进行预防性抗凝治疗,可有效减少 VTE 导致的疾病负担。目前已有学者将机器算法应用于 VTE 预测模型的建立^[44],但仍有一定的局限性,如样本量有限,缺乏对真实临床数据的验证等。未来可设计基于计算机系统的预测体系,提供实时计算 VTE 风险的平台,经过此平台临床医生可以直接得到每例患者发生 VTE 的风险大小,进而通过个性化的血栓风险监测及预防性抗凝治疗,减少 VTE 的发生,改善患者预后。

参考文献

- [1] FERNANDES C J, MORINAGA L T K, ALVES J L, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180119.
- [2] CARUSO V, DI CASTELNUOVO A, MESCHENGIER S, et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1 149 events [J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5322-5328.
- [3] 雷海科, 李小升, 龙波, 等. 恶性肿瘤合并静脉血栓栓塞症患者的临床特点分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(4): 256-261.
- [4] KEKRE N, CONNORS J M. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies [J]. *Blood Rev*, 2019, 33: 24-32.
- [5] 刘建平. 淋巴瘤合并静脉血栓栓塞症患者的危险因素及生存分析 [D]. 2021, 郑州大学.
- [6] CHEN Y, LEI H, WANG W, et al. Characteristics and predictors of venous thromboembolism among lymphoma patients undergoing chemotherapy: a cohort study in China [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 901887.
- [7] BYUN J M, HONG J, YOON S S, et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolism in Asian patients with primary central nervous system lymphoma undergoing chemotherapy [J]. *Thromb Res*, 2019, 183: 131-135.
- [8] 李逍, 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.
- [9] RUPA-MATYSEK J, BRZEZNIAKIEWICZ-JANUS K, GIL L, et al. Evaluation of the ThroLy score for the prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies in clinical practice [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 2868-2875.
- [10] ANTIC D, MILIC N, NIKOLOVSKI S, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(10): 1014-1019.
- [11] KIRKIZLAR O, ALP KIRKIZLAR T, UMIT E G, et al. The incidence of venous thromboembolism and impact on survival in hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(8): 542-547.
- [12] 沈瑞, 雷艳花, 贾昊鹏, 145 例弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者静脉血栓栓塞发生率及危险因素分析 [J]. *临床荟萃*, 2022, 37(1): 43-45.
- [13] HOHAUS S, TISI M C, BARTOLOMEI F, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with lymphoma requiring hospitalization [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(6): 54.
- [14] LAN Y, GUAN J, ZHU J, et al. Venous thromboembolic events in T-cell lymphoma patients: incidence, risk factors and clinical features [J]. *Leuk Res*, 2021, 103: 106537.
- [15] 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.
- [16] DHARMAVARAM G, CAO S, SUNDARAM S, et al. Aggressive lymphoma subtype is a risk factor for venous thrombosis. Development of lymphoma-specific venous thrombosis prediction models [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(8): 918-926.
- [17] 徐燕霞, 黄静, 杨宇佳, 等. 非霍奇金淋巴瘤合并静脉血栓栓塞症患者相关因素分析 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(10): 1684-1687.
- [18] 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.
- [19] PARK L C, WOO S Y, KIM S, et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3): e6-e12.
- [20] MAHAJAN A, BRUNSON A, KEEGAN T H M, et al. High incidence of venous thromboembolism and major bleeding in patients with primary CNS lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11): 2605-2613.
- [21] ROBINSON A G, WEI X, KARIM S, et al. Venous thromboembolism during chemotherapy for testicular cancer: a population-based study [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32(10): e188-e193.
- [22] ZANGARI M, SIEGEL E, BARLOGIE B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy [J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1168-1171.
- [23] JACCARD A, GACHARD N, MARIN B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study [J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1834-1839.

- [24] YAMSHON S, CHRISTOS P J, DEMETRES M, et al. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide; a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (12):1429-1438.
- [25] PAL R, MONAGHAN S A, HASSETT A C, et al. Immunomodulatory derivatives induce PU. 1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia [J]. *Blood*, 2010, 115(3):605-614.
- [26] DONNELLAN E, KEVANE B, BIRD B R, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management [J]. *Curr Oncol*, 2014, 21(3):134-143.
- [27] SAMUELSON B B T, KONKLE B A. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review [J]. *Thromb Res*, 2018, 163:138-145.
- [28] QDAISAT A, SOUD R A, WU C C, et al. Poor performance of D-dimer in excluding venous thromboembolism among patients with lymphoma and leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6):e265-e268.
- [29] LEVI M. Disseminated intravascular coagulation in cancer: an update [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(4):342-347.
- [30] RUPA-MATYSEK J, GIL L, BARANSKA M, et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism in patients treated for Hodgkin lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(30):21190-21200.
- [31] RUPA-MATYSEK J, GIL L, BARANSKA M, et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism and mortality in patients treated for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4):456-464.
- [32] 张蓉, 李国辉, 罗红香, 等. 平均血小板体积预测初发霍奇金淋巴瘤患者发生症状性静脉血栓栓塞的临床价值 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(1):2-8.
- [33] YANG J, ZHANG Y, YANG P, et al. A novel nomogram based on prognostic factors for predicting venous thrombosis risk in lymphoma patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(10):2383-2391.
- [34] YILDIZ A, ALBAYRAK M, PALA C, et al. The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: a 9-year single-center experience [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(2):386-396.
- [35] ABDEL-RAZEQ H, MA' KOSEH M, ABDEL-RAZEQ R, et al. The application of the lymphoma international prognostic index to predict venous thromboembolic events in diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:677776.
- [36] VAN WILPE S, KOORNSTRA R, DEN BROK M, et al. Lactate dehydrogenase: a marker of diminished antitumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1731942.
- [37] PARK H, KIM J W, YOUK J, et al. Serum free light chain difference and beta(2) microglobulin levels are risk factors for thromboembolic events in patients with AL amyloidosis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (6):408-414.
- [38] KHORANA A A, KUDERER N M, CULAKOVA E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis [J]. *Blood*, 2008, 111 (10):4902-4907.
- [39] ABDEL-RAZEQ H, MANSOUR A, SAADEH S S, et al. The application of current proposed venous thromboembolism risk assessment model for ambulatory patients with cancer [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(3):429-433.
- [40] HOHAUS S, BARTOLOMEI F, CUCCARO A, et al. Venous thromboembolism in lymphoma: risk stratification and antithrombotic prophylaxis [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):1291.
- [41] BASTOS-OREIRO M, ORTIZ J, PRADILLO V, et al. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(21):7585-7592.
- [42] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):496-520.
- [43] ANTIC D, JELICIC J, VUKOVIC V, et al. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: Actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment [J]. *Blood Rev*, 2018, 32(2):144-158.
- [44] LEI H, ZHANG M, WU Z, et al. Development and validation of a risk prediction model for venous thromboembolism in lung cancer patients using machine learning [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:845210.

(收稿日期:2022-12-23 修回日期:2023-04-06)