

## • 临床研究 Clinical research •

下肢动脉硬化闭塞症介入治疗后下肢深静脉血栓形成  
列线图模型建立及验证

李鸿君, 洪磊, 刘丹, 万立松, 丁锐

**【摘要】 目的** 建立下肢动脉硬化闭塞症(LEASO)介入治疗后下肢深静脉血栓(DVT)形成列线图模型,并对模型进行外部验证。**方法** 以2020年1月至2022年12月日本血管外科学会建立的肢端缺血患者数据库(JCLIMB)中接受腔内治疗的LEASO患者434例为建模组,以本院2020年1月至2023年5月接受介入治疗的LEASO患者60例为验证组。通过电子病历系统获取患者性别、年龄、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、体质量指数(BMI)、Fontaine分期、D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶(APTT)、血小板淋巴细胞比值(PLR)和中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)等临床资料。使用R软件建立列线图模型,并以校准曲线、决策曲线(DCA)和受试者工作特征曲线评价预测模型。**结果** 建模组发生DVT与未发生DVT患者BMI、Fontaine分期、D-二聚体、PLR和NLR比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素logistics回归分析结果发现,BMI、Fontaine分期、D-二聚体、PLR和NLR是LEASO患者并发DVT的独立影响因素( $P<0.05$ )。基于logistics回归分析结果建立列线图模型,经校准曲线分析显示模型预测值与实际值基本一致,表明该列线图模型有较好的准确度。以净收益为纵坐标,以阈值为横坐标, None线代表所有LEASO患者均不会发生DVT, Nomogram model表示DVT实际发生曲线, 阈值范围0.09~1.00,表明以该模型进行决策有较好的临床收益,具备临床实用性。ROC分析结果显示,本研究建立的列线图模型预测建模组、验证组LEASO患者发生DVT曲线下面积分别为0.912和0.834,灵敏度分别为96.50和99.20,特异度分别为76.60和66.70。**结论** 以BMI、Fontaine分期、D-二聚体、PLR和NLR建立的LEASO患者并发DVT预测模型对于DVT发生有较好的预测价值,适宜在临床中推广应用。

**【关键词】** 下肢动脉硬化闭塞症; 介入治疗; 下肢深静脉血栓; 列线图模型; 决策曲线

中图分类号: R543.6 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2024)-07-0780-05

**Establishment and verification of a nomogram model used for predicting lower extremity deep venous thrombosis after interventional treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans** LI Hongjun, HONG Lei, LIU Dan, WAN Lisong, DING Rui. Department of Vascular Surgery, Binhu Campus of Hefei First People's Hospital, Anhui Province 230061, China

Corresponding author: DING Rui, E-mail: dingrui4876@163.com

**【Abstract】 Objective** To establish a nomogram model which is used for predicting lower extremity deep venous thrombosis (DVT) after interventional treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans(LEASO), and to make an external validation of the model. **Methods** A total of 434 LEASO patients receiving intraluminal therapy between January 2020 and December 2022, who were retrieved from the database of patients with limb ischemia(JCLIMB) established by the Japanese Society of Vascular Surgery, were collected and used as modeling group, and other 60 LEASO patients, who received interventional treatment at the Hefei Binhu Hospital of China between January 2020 and May 2023, were collected and used as validation group. Through the electronic medical record system, the clinical data of the patients were obtained, which included gender, age, coexisting diabetes mellitus, coexisting hypertension, coexisting coronary heart disease, body mass index(BMI), Fontaine stage, D-dimer, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin(APTT), platelet lymphocyte ratio(PLR), and neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR). The nomogram model was established by using R software, and the prediction model was evaluated by the calibration curve, the decision curve analysis(DCA) and the

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.015

作者单位: 230061 安徽合肥 合肥市第一人民医院滨湖院区血管外科(李鸿君、刘丹、万立松、丁锐);安徽省立医院血管外科(洪磊)

通信作者: 丁锐 E-mail: dingrui4876@163.com

receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** The differences in BMI, Fontaine stage, D-dimer, PLR and NLR between DVT patients and non-DVT patients were statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that BMI, Fontaine stage, D-dimer, PLR and NLR were the independent influencing factors for DVT in LEASO patients ( $P<0.05$ ). The nomogram model was established based on the results of the logistic regression analysis. The calibration curve analysis showed that the predicted values of the model was basically consistent with the actual values, indicating that this nomogram model carried a good accuracy. Taking the net income as the ordinate and the threshold as the abscissa, the none line represented that DVT would not occur in all LEASO patients. The nomogram model represented the actual curve of DVT, and the threshold range was 0.09-1.00, indicating that using this model for decision-making had good clinical benefits, suggesting the clinical utility of this model. ROC analysis revealed that using this nomogram model, which was established in this study, to predict the area under the DVT curve(AUC) of LEASO patients, the AUC in the modeling group and in the validation group was 0.912 and 0.834 respectively, the sensitivity was 96.50 and 99.20 respectively, and the specificity was 76.60 and 66.70 respectively. **Conclusion** The prediction model of DVT in LEASO patients that is established on the BMI, Fontaine stage, D-dimer, PLR and NLR has a good predictive value for the occurrence of DVT, therefore, this model is worth popularizing in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 780-784)

**【Key words】** lower extremity arteriosclerosis obliterans; interventional therapy; deep venous thrombosis of lower extremity; nomogram model; decision curve analysis

下肢动脉硬化闭塞症(lower extremity arteriosclerosis obliterans, LEASO)是中老年常见病与多发病,患者以间歇性跛行为主要特征,近年来通过介入治疗患者的预后得到很大改善<sup>[1-2]</sup>。LEASO 术后,深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞统称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),是导致患者术后短期死亡和远期预后不佳的重要因素<sup>[3-5]</sup>。DVT 和 LEASO 在病理进展过程中都存在血管壁损伤、血栓形成和血管狭窄<sup>[6]</sup>,但 LEASO 患者并发 DVT 的影响因素尚未在学界达成共识。目前,虽然有 Autar 量表、Caprini 评分、Padua 评分和 Wells DVT 评分等工具用于 DVT 预测<sup>[7-9]</sup>,但这些工具并非针对 LEASO 群体开发,特异性欠佳。研究表明,机器学习作为计算机领域研究方法,在病情复杂、患者异质性大群体中处理复杂数据准确性和便捷性优于传统统计学方法,已在多种疾病复发、并发症预测中广泛应用<sup>[10-11]</sup>,但其在血管疾病介入治疗方面的应用价值尚待检验。本研究以数据库数据作为基础开发 LEASO 患者并发 DVT 预测模型,以本院数据作为验证组进行验证,为优化 LEASO 患者管理,提升 DVT 预防水平和指导治疗决策提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

建模组数据来自日本血管外科学会建立的肢端缺血患者数据库(JAPAN Critical Limb Ischemia Database, JCLIMB)([www.jsvs.org/ja/info/news/121205](http://www.jsvs.org/ja/info/news/121205))

000433/)中 434 例接受腔内治疗的 LEASO 患者。外部验证组数据来自本院 2020 年 1 月至 2023 年 5 月接受介入治疗的 60 例 LEASO 患者。纳入标准:①符合 LEASO 诊断<sup>[12]</sup>;②年龄 $<80$  周岁;③均符合手术条件,接受腔内治疗;④术前血液学检查、超声检查资料完善,无血液学指标升高。排除标准:①术前 DVT 史;②合并恶性肿瘤;③严重肝、肾功能障碍或术前合并凝血功能障碍。以下肢彩色多普勒超声或下肢 DSA 检查结果作为 DVT 诊断金标准,将建模组患者进一步分为 DVT 组和非 DVT 组。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

### 1.2 资料收集

通过电子病历系统获取患者性别、年龄、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、体质量指数(body mass index, BMI)、Fontaine 分期、D-二聚体、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocytes ratio, NLR)等临床资料。

### 1.3 统计学分析

收集的实验数据使用 R 软件(4.3.1)进行统计分析。所有数据均经正态性分布检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用单因素和多因素方法分析 LEASO 并发 DVT 影响因素;根据回归结果建立列线图模型,采用 Bootstrap 方法对

模型进行内部验证,以校准曲线评价预测模型准确度,以决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评价预测模式临床实用型,以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)评价模型对于 DVT 的预测效能。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。本研究遵循多元预测模型 TRIPOD 报告指南。

## 2 结果

### 2.1 建模组和验证组资料比较

建模组和验证组各项临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 建模组和验证组临床资料比较

分组	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)	合并糖尿病 (是/否)	合并高血压 (是/否)
建模组	434	377/57	70.9±6.8	85/349	78/356
验证组	60	48/12	71.0±6.8	13/47	11/49
$\chi^2$ 值		2.068	0.162	0.144	0.005
$P$ 值		0.150	0.871	0.705	0.945

分组	合并冠心病 (是/否)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	Fontaine 分期 (1~2/3~4)	发生 DVT (是/否)
建模组	61/373	24.32±2.13	191/243	64/370
验证组	11/49	23.85±2.20	25/35	6/54
$\chi^2$ 值	0.775	1.585	0.118	0.976
$P$ 值	0.379	0.114	0.732	0.323

分组	D-二聚体 (mg/L)	PT(s)	APTT(s)	PLR	NLR
建模组	2.57±1.33	12.70±2.40	32.91±8.71	116.14±1195	1.60±0.28
验证组	2.50±1.30	12.53±2.15	32.66±8.46	113.64±1086	1.58±0.26
$\chi^2$ 值	0.396	0.574	0.217	1.674	0.562
$P$ 值	0.692	0.566	0.828	0.095	0.575

### 2.2 建模组 LEASO 并发 DVT 单因素分析

建模组发生 DVT 与未发生 DVT 患者 BMI、Fontaine 分期、D-二聚体、PLR 和 NLR 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组性别、年龄、合并糖尿病、合并高血压、合并冠心病、PT、APTT 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

### 2.3 多因素 logistics 回归分析 LEASO 并发 DVT 影响因素

以单因素分析中  $P<0.05$  的变量作为自变量,以是否发生 DVT 为因变量,赋值方法: BMI、D-二聚体、PLR 和 NLR 均为连续性变量以实际值进行赋值,Fontaine 分期 1~2 期=0,3~4 期=1。

多因素 logistics 回归分析结果发现, BMI、Fontaine 分期、D-二聚体、PLR 和 NLR 是 LEASO 患者并发 DVT 的独立影响因素( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 列线图模型建立

基于 logistics 回归分析结果建立列线图模型见

表 2 建模组 LEASO 并发 DVT 单因素分析

分组	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)	合并糖尿病 (是/否)	合并高血压 (是/否)
DVT 组	60	55/9	70.64±6.75	15/49	14/50
非 DVT 组	370	322/48	70.97±6.83	70/300	64/306
$\chi^2$ 值		0.057	0.358	0.707	0.776
$P$ 值		0.812	0.721	0.400	0.379

分组	合并冠心病 (是/否)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	Fontaine 分期 (1~2/3~4)
DVT 组	12/52	25.71±2.34	19/45
非 DVT 组	49/321	24.08±2.01	172/198
$\chi^2$ 值	1.370	5.841	6.249
$P$ 值	0.242	<0.001	0.012

分组	D-二聚体 (mg/L)	PT(s)	APTT(s)	PLR	NLR
DVT 组	3.01±1.54	12.80±2.44	32.64±8.65	133.73±1940	1.75±0.27
非 DVT 组	2.49±1.27	12.65±2.38	33.01±8.76	113.10±635	1.57±0.27
$\chi^2$ 值	2.926	0.464	0.313	16.123	4.924
$P$ 值	0.004	0.643	0.755	<0.001	<0.001

表 3 多因素 logistics 回归分析 LEASO 并发 DVT 影响因素

危险因素	$\beta$ 值	标准误	Ward 值	OR 值	95%CI	$P$ 值
常数项	-36.8020	4.5184	-8.14	-	-	<0.001
BMI	0.3151	0.0927	3.40	1.370	1.143~1.643	<0.001
Fontaine 分期	0.3071	0.1300	2.36	1.359	1.054~1.754	0.018
D-二聚体	0.8543	0.4268	2.00	2.349	1.018~5.422	0.045
PLR	0.1711	0.0231	7.40	1.186	1.134~1.241	<0.001
NLR	3.1837	0.8456	3.77	24.119	4.598~126.517	<0.001

图 1。校准曲线结果显示模型预测值与实际值基本一致,表明该列线图模型有较好的准确度,见图 2。以净收益为纵坐标,以阈值为横坐标, None 线代表所有 LEASO 患者均不会发生 DVT, Nomogram model 表示 DVT 实际发生曲线, 阈值范围 0.09~1.00, 表明以该模型进行决策有较好的临床收益, 具备临床实用性, 见图 3。

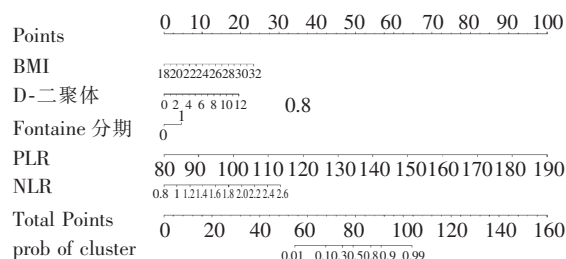


图 1 LEASO 并发 DVT 列线图模型

### 2.5 预测模型对 LEASO 患者 DVT 的预测价值

ROC 分析结果显示,本研究建立的列线图模型预测建模组、验证组 LEASO 患者发生 DVT 的预测价值较好,见表 4。

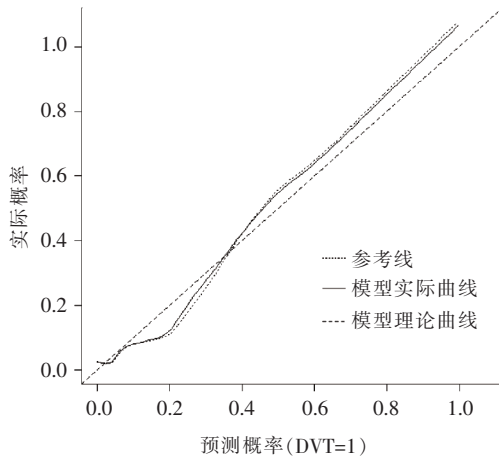


图2 LEASO 并发 DVT 列线图模型校准曲线

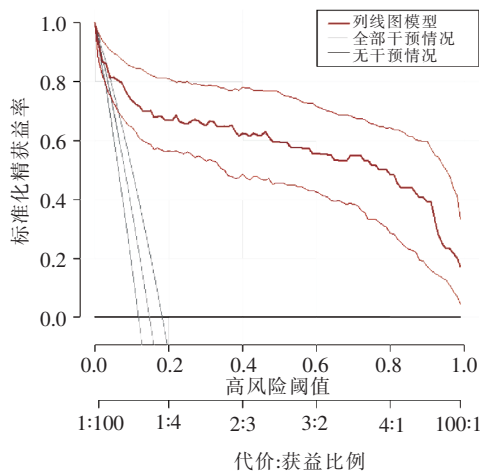


图3 LEASO 并发 DVT 列线图模型 DCA 曲线

表4 预测模型对 LEASO 患者 DVT 的预测价值

组别	曲线下面积(AUC)	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	P 值
建模组	0.912	96.50	76.60	0.887~0.949	<0.01
验证组	0.834	99.20	66.70	0.801~0.873	<0.01

### 3 讨论

LEASO 属于血管外科常见疾病,近年来随人口老龄化其发病率不断升高。在临床症状方面,LEASO 存在异质性,部分患者可能不表现出明显的跛行症状,导致病情加重或就诊延迟,虽然 LEASO 治疗技术不断更新,患者预后普遍良好,但 DVT 仍是 LEASO 介入治疗后的主要并发症,而发生 DVT 患者往往需再次接受手术治疗。开发出针对 LEASO 患者 DVT 预测模型,对于精准评估患者 DVT 风险和实施针对性干预有重要临床意义。

JCLIMB 由日本血管外科协会建立,收集自 2013 年以来肢体严重缺血性疾病患者就诊和临床资料,通过样本的不断积累为临床数据分析、模型建立提供依据。考虑到 JCLIMB 源于日本队列,与中

国患者队列有一定相近性,因此以其作为建模组研究对象来源。在本研究中,434 例符合要求的 JCLIMB 数据库中共 64 例(14.75%)患者发生 DVT,总体发生率高于刘金雨等<sup>[13]</sup>研究结果,但低于沈瑞东<sup>[14]</sup>等、尹晓霞等<sup>[15]</sup>的研究结果,说明 DVT 发生在不同队列中存在较大的异质性。本研究以既往研究中报道较多的 DVT 发生风险因素作为自变量进行筛选,经过单因素和多因素回归分析发现,发生 DVT 与未发生 DVT 患者 BMI、Fontaine 分期、D-二聚体、PLR 和 NLR 比较有差异,其中 BMI、Fontaine 分期、D-二聚体在既往针对 DVT 研究中已有较多报道<sup>[16]</sup>,而 PLR、NLR 报道较少。先前研究已证实,DVT 发生可能与炎症、自噬、凝血-纤溶系统等有关,其中单核淋巴细胞可介导炎症因子向病灶部位的趋化过程,促进中性粒细胞在血管壁的黏附和聚集反应,促使炎症反应发生,而血小板源性生长因子的表达则可促进下肢血管重构并加速血管硬化和狭窄进程,促进 LEASO 患者 DVT 发生<sup>[17-18]</sup>。相较于常规凝血功能指标和炎症指标而言,PLR、NLR 能更好地反映血小板功能、淋巴细胞功能和中性粒细胞功能的综合状态,在部分研究中证实了其对于 DVT 的预测价值。在 Peng 等<sup>[19]</sup>研究中,NLR 是口腔癌接受根治性手术患者发生 DVT 的独立影响因素,NLR 预测 DVT 的 AUC 为 0.729,此外 NLR 还与患者机械通气时间延长及住院时间延长呈正相关关系。在 Melinte 等<sup>[20]</sup>研究中,NLR ( $OR=10.15, P<0.01$ )、PLR ( $OR=12.31, P<0.01$ ) 和全膝关节成形术后 DVT 发生有直接关联。

相较单指标而言,预测模型可对个体发生终点事件风险进行量化评估,在经过多中心验证后明确阈值,可根据阈值给予患者针对性干预,既减轻了患者的医疗负担,又不会增加额外的医疗支出。本研究根据多因素 logistics 回归分析结果建立列线图模型,校准曲线结果显示模型预测值与实际值基本一致,表明该列线图模型有较好的准确度,而 DCA 曲线结果则显示该模型具备临床实用性;在进一步 ROC 分析中,列线图模型预测建模组、验证组 LEASO 患者发生 DVT 曲线下面积分别为 0.912 和 0.834,表明该列线图模型用于 LEASO 患者 DVT 预测有较好的预测效能。

综上所述,本研究结果显示了以 BMI、Fontaine 分期、D-二聚体、PLR 和 NLR 建立的 LEASO 患者并发 DVT 预测模型对于 DVT 发生有较好的预测价值,适宜在临床中推广应用。但建模组队列基于日



本 LEASO 队列,其治疗方法、检验指标结果可能与中国队列存在一定差异,还需在后续研究中扩大样本量对研究结果进行充实和完善。

#### [参考文献]

- [1] 逯莹,甘红艳,袁艳艳,等. 下肢动脉硬化闭塞症介入术后患者运动康复依从性影响因素研究现状[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32:288-292.
- [2] 葛静萍,刘国鹏,尹媛媛,等. 基于踝臂指数构建下肢动脉硬化闭塞症介入围术期护理方案的探讨[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:1007-1010.
- [3] Zhou B,She J,Wang Y,et al. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50: 229-232.
- [4] Gu J,Xu K,Teng G. Consensus among Chinese experts on standard interventional therapy for deep venous thrombosis of lower extremity(second edition)[J]. J Interv Med, 2018, 1: 125-136.
- [5] Sutedjo J, Li Y, Gu J. Manual aspiration thrombectomy for acute and subacute inferior vena cava thrombosis and lower extremity deep venous thrombosis[J]. J Interv Med, 2018, 1: 197-204.
- [6] Mulder FI,Candeloro M,Kamphuisen PW,et al. The khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Haematologica, 2019, 104: 1277-1287.
- [7] Covut F,Ahmed R,Chawla S,et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in multiple myeloma: a retrospective cohort study[J]. Br J Haematol, 2021, 193: 1213-1219.
- [8] Hayssen H, Cires-Drouet R, Englum B, et al. Systematic review of venous thromboembolism risk categories derived from Caprini score[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2022, 10:1401.e7-1409.e7.
- [9] Golemi I,Salazar Adum JP,Tafur A,et al. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score[J]. Dis Mon, 2019, 65: 249-298.
- [10] Liu H,Yuan H,Wang Y,et al. Prediction of venous thromboembolism with machine learning techniques in young-middle-aged inpatients [J]. Sci Rep, 2021, 11: 12868.
- [11] Deng RX,Zhu XL,Zhang AB,et al. Machine learning algorithm as a prognostic tool for venous thromboembolism in allogeneic transplant patients[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29: 57.e1-57.e10.
- [12] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10:1-18.
- [13] 刘金雨,朱小可,李玮玮,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者下肢动脉转流术后小腿肌间静脉血栓形成危险因素及预测模型构建[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25:721-725.
- [14] 沈瑞东,杨澄宇,骆曦图,等. IL-6 高表达对下肢动脉硬化闭塞症患者继发下肢深静脉血栓形成发生率的影响[J]. 中华血管外科杂志, 2023, 8:48-52.
- [15] 尹晓霞,孙有伟,王玉涛,等. 下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗后发生静脉血栓栓塞症的危险因素[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25:352-355, 361.
- [16] Khoury H, Lyons R, Sanaiha Y, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in cardiac surgical patients[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109: 1804-1810.
- [17] Olinger CR,Gardocki RJ. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion: report of 2 cases in 315 procedures[J]. Orthop Clin North Am, 2020, 51: 423-425.
- [18] Audu CO, Gordon AE, Obi AT, et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8: 299-305.
- [19] Peng L,Bao Q,Hong X,et al. High level of neutrophil to lymphocyte ratio increases the risk of deep venous thrombosis in intensive care unit patients after oral cancer surgery: a retrospective study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10: 763.
- [20] Melinte RM,Arbanasi EM,Blesneac A,et al. Inflammatory biomarkers as prognostic factors of acute deep vein thrombosis following the total knee arthroplasty[J]. Medicina(Kaunas), 2022, 58: 1502.

(收稿日期:2023-07-20)

(本文编辑:新宇)