

风湿病患者静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建与验证

储爱琴¹,葛文杰²,张凌晨¹,朱心怡²,田凌云¹

(1.中国科学技术大学附属第一医院 护理部,安徽 合肥,230001;2.中国科学技术大学附属第一医院 重症医学科)

【摘要】 目的 构建风湿病患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)风险预测模型并验证,为 VTE 高危人群的筛查提供参考依据。**方法** 回顾性收集 2021 年 1 月至 2024 年 4 月在安徽省某三级甲等医院风湿免疫科就诊的 606 例患者的病历资料。根据是否发生 VTE,将其分为 VTE 组($n=50$)和对照组($n=556$)。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析风湿病患者发生 VTE 的危险因素并构建列线图风险预测模型。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic,ROC)曲线、校准曲线和决策曲线来评估模型的预测效能。**结果** 两组患者在年龄、卧床时间 ≥ 72 h、VTE 史、是否使用激素治疗等方面的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,卧床时间 ≥ 72 h、VTE 史、是否使用激素治疗、D-二聚体定量、总胆固醇浓度是风湿病患者发生 VTE 的危险因素(均 $P<0.05$)。构建预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.930(95%CI 0.886~0.973),Hosmer-Lemeshow 检验 χ^2 为 8.859($P=0.354$),一致性指数为 0.930。临床决策曲线显示模型可提供显著额外的临床净收益。**结论** 构建的 VTE 风险预测模型有较好的预测效率和临床适用性,可在临床推广。

【关键词】 风湿性疾病;静脉血栓栓塞;影响因素;预测模型;列线图

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2025.02.021

【中图分类号】 R473.58 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2025)02-0086-04

Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Venous Thromboembolism in Patients with Rheumatic Diseases

CHU Aiqin¹,GE Wenjie²,ZHANG Lingchen¹,ZHU Xinyi²,TIAN Lingyun¹ (1.Department of Nursing,The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China,Hefei 230001,China;2.Department of Critical Care Medicine,The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China)

Corresponding author:GE Wenjie,Tel:0551-62282731

【Abstract】 Objective To construct and validate a risk prediction model for venous thromboembolism(VTE) in patients with rheumatic diseases,and to provide a reference for screening of high-risk groups of VTE.**Methods** The medical records of 606 patients who were treated in the Department of Rheumatology and Immunology of a tertiary A hospital in Anhui Province from January 2021 to April 2024 were retrospectively collected.According to VTE occurrence,they were divided into VTE group($n=50$) and control group($n=556$).Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors of VTE in patients with rheumatic diseases and construct a nomogram risk prediction model.The receiver operator characteristic(ROC) curve,calibration curve and decision curve were used to evaluate the prediction performance of the model.**Results** There were significant differences in age,bed rest time ≥ 72 h,history of VTE and whether to use hormone therapy between the two groups(all $P<0.05$).Multivariate Logistic regression analysis showed that bed rest time ≥ 72 h,history of VTE,whether to use hormone therapy,D-dimer quantification and total cholesterol concentration were risk factors for VTE in patients with rheumatic diseases(all $P<0.05$).The area under the ROC curve of the prediction model was 0.930(95%CI = 0.886-0.973),the Hosmer-Lemeshow test χ^2 was 8.859($P=0.354$),and the consistency index was 0.930.The clinical decision curve shows that the model can provide significant additional clinical net benefits.**Conclusions** The VTE risk prediction model has good prediction efficiency and clinical applicability,and can be promoted in clinical practice.

【Key words】 rheumatic disease;venous thromboembolism;influencing factor;prediction model;nomogram

[Mil Nurs,2025,42(02):86-89]

风湿病是一组慢性自身免疫性疾病,涉及多个

器官或系统,发病隐蔽而缓慢,死亡率高^[1]。目前,我国风湿性疾病患病率呈逐年上升趋势^[2]。与普通人群相比,风湿病患者静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)发生风险显著增加^[3]。有指南^[4]指出,风湿病属于易栓症,且风湿病患者

【收稿日期】 2024-07-22 **【修回日期】** 2024-11-30

【基金项目】 国家自然科学基金青年项目(72304261);安徽省教育厅科学研究项目资助(2022AH051259)

【作者简介】 储爱琴,本科,主任护师,电话:0551-622833296

【通信作者】 葛文杰,电话:0551-62282731

VTE 发生的影响因素众多,其早期识别、预防与发现困难,应重点关注评估和预防质量。列线图模型是临床实践中较为常用的风险评估工具,已广泛应用于脑卒中^[5]、食管癌术后^[6]等患者个体化 VTE 发生风险预测。因此,本研究探讨风湿病患者 VTE 发生的危险因素并构建列线图预测模型,旨在 VTE 高危人群的筛查提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 采用回顾性病例对照研究,以便利抽样选取 2021 年 1 月至 2024 年 4 月某院收治的风湿病患者为研究对象。纳入标准:符合 2010 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)风湿免疫疾病的诊断标准^[7];临床资料完整。排除标准:伴有严重凝血功能障碍、血液病;未做彩色多普勒超声等检查者。根据是否发生 VTE,将患者其分为 VTE 组($n=50$)和对照组($n=556$)。采用 10EPV 法计算样本量,即每个变量应有 10 个样本,有序多分类变量需 $(n-1) \times 10$ 个样本(n 为分类数目)^[8],本研究结合文献回顾、临床经验及专家意见并通过小组讨论后,最终纳入 23 个变量,其中二分类变量包括 5 个指标,因本研究为非随机对照试验,需扩大样本量以提升结果的普适性,故考虑 10% 的失访率,测算样本量至少为 256 例,最终纳入 606 例。本研究已获医院伦理委员会批准(2023-KY 伦审第 123 号)。

1.2 方法

1.2.1 研究工具 (1)一般资料。主要包括性别、年龄、吸烟史(吸烟 >1 支/d,持续时间 >1 年)、饮酒(饮酒 >1 次/周,持续时间 >6 月)、既往史(高血压病史、糖尿病史、脑卒中心、手术史、血栓史)等。(2)临床资料。主要包括卧床时间 ≥ 72 h、住院天数、是否使用激素治疗、血小板计数、血浆 D-二聚体定量、凝血酶原时间、血浆纤维蛋白原、总胆固醇浓度、甘油三酯浓度等。

1.2.2 资料收集 对 5 名研究人员系统性培训,通过考核后进行资料收集,以确保采集过程科学合理。一般资料调查表采取面对面的方式,于患者入院 48 h 后收集,临床相关资料则由项目组通过查阅医院电子病例系统回顾性收集患者出院前 1 周内或发生 VTE 前 1 周内数据。双人录入数据后,对数据进行核对,有问题的数据进行第 3 次录入,确保收集资料具有完整性和准确性。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验。计数资料以例数和百分比表示,采用 χ^2 检验。多因

素分析采用 Logistic 回归分析。利用 R 软件进行列线图制作,采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线和校准曲线来评估模型区分度、校准度,采用 Bootstrap 自抽样进行模型内部验证,绘制列线图模型的决策曲线(decision curve analysis, DCA)评价模型的临床收益性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 风湿病患者一般资料及发生 VTE 的单因素分析

606 风湿病患者中,男 170 例、女 436 例。两组患者是在是否卧床时间 ≥ 72 h、高血压史、手术史、VTE 史、是否使用激素治疗等方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),本文仅列出差异有统计学意义的项目,见表 1。此外,两组患者在年龄[63.00(52.00, 73.00)岁 *vs.* 53.00(41.00, 65.00)岁]、D-二聚体定量[1.55(0.77, 4.75) mg/L *vs.* 1.02(0.43, 2.26) mg/L]、凝血酶原时间[14.25(11.70, 17.13) s *vs.* 11.50(10.80, 12.40) s]、总胆固醇浓度[4.57(3.54, 6.01) mmol/L *vs.* 4.01(3.32, 4.89) mmol/L]、甘油三酯浓度[1.61(1.06, 2.15) mmol/L *vs.* 1.31(0.96, 1.82) mmol/L]、血小板计数[181.00(107.25, 239.75) $\times 10^9$ /L *vs.* 219.50(148.00, 294.00) $\times 10^9$ /L]等方面的差异亦有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 风湿病患者发生 VTE 的单因素分析[n(%)]

项 目	VTE 组 ($n=50$)	非 VTE 组 ($n=556$)	χ^2 或 Z	P
卧床 ≥ 72 h			84.429	<0.001
是	31(62.00)	67(12.05)		
否	19(38.00)	489(87.95)		
高血压			9.962	0.002
有	23(46.00)	142(25.54)		
无	27(54.00)	414(74.46)		
手术史			14.978	<0.001
有	20(40.00)	97(17.45)		
无	30(60.00)	459(82.55)		
VTE 史			87.988	<0.001
有	13(26.00)	7(1.26)		
无	37(74.00)	549(98.74)		
使用激素治疗			156.720	<0.001
是	36(72.00)	47(8.45)		
否	14(28.00)	509(91.55)		

2.2 风湿病患者发生 VTE 的 Logistic 回归分析

以风湿病患者是否发生 VTE 为因变量,将单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量纳入多因素 Logistic 回归。结果显示,是否卧床时间 ≥ 72 h、有无 VTE 病史、是否使用激素治疗、D-二聚体定量、总胆固醇浓度是风湿性患者发生 VTE 的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 风湿病患者发生 VTE 的风险预测模型构建 将风湿病患者发生 VTE 的影响因素为自变量构建风

险预测模型。预测公式为 $\text{Logit } P = -7.751 + 2.261 \times \text{卧床时间} \geq 72 \text{ h} + 2.832 \times \text{VTE 史} + 3.263 \times \text{使用激素治疗} + 0.111 \times \text{D-二聚体定量} + 0.415 \times \text{总胆固醇浓度}$ 。基于 Logistic 回归分析得到的独立危险因素,使用 R 软件构建列线图模型,见图 1。列线图由卧床时间 $\geq 72 \text{ h}$ 、使用激素治疗、VTE 史、D-二聚体定量、总胆固醇浓度、总得分和预测概率构成。

表 2 风湿性患者发生 VTE 的 Logistic 回归分析 ($n = 606$)

项目	<i>b</i>	<i>Sb</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR (95%CI)
常数	-7.751	1.403	30.527	<0.001	—
卧床 $\geq 72 \text{ h}$	2.261	0.538	17.658	<0.001	9.591 (3.341~27.530)
VTE 史	2.832	0.769	13.548	<0.001	16.983 (3.759~76.735)
使用激素治疗	3.263	0.455	51.395	<0.001	26.116 (10.704~63.721)
D-二聚体定量	0.111	0.044	6.467	0.011	1.118 (1.026~1.218)
总胆固醇浓度	0.415	0.158	6.871	0.009	1.515 (1.110~2.067)

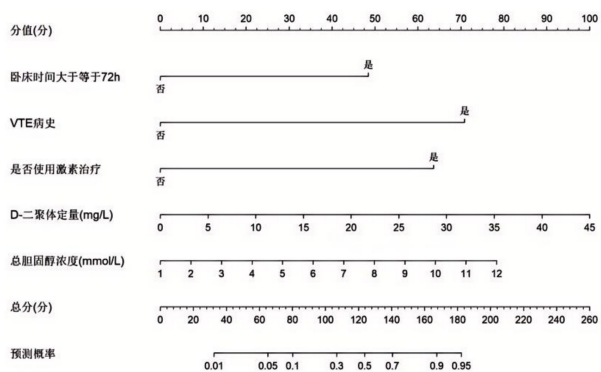


图 1 风湿病患者发生 VTE 的列线图风险预测模型

2.4 风湿病患者发生 VTE 的风险预测模型的验证及临床有效性分析 采用 R 软件绘制的 ROC 曲线下面积为 0.930 (95%CI = 0.886~0.973), 灵敏度为 0.860, 特异度为 0.883, 拟合优度检验 χ^2 为 8.859 ($P = 0.354$), 提示该模型具有较好的区分度和校准度。采用 Bootstrap 验证方法重复抽样 1000 次对列线图模型进行内部验证, 结果显示 C-index 为 0.930, 校正曲线与理想曲线拟合良好, 提示模型预测准确性较高。决策曲线分析 (decision curve analyses, DCA) 曲线分析可知, 在阈值区间 0~1 中, 曲线均高于参考线, 说明模型的净获益值较高, 提示列线图模型具有较好的临床有效性。

3 讨论

3.1 构建风湿病患者 VTE 发生预测模型的价值 在风湿性疾病病程中, 慢性炎症状态易导致内皮损伤和高凝状态, 加之关节痛导致的活动能力下降会进一步加重静脉淤血, 易在疾病活动期内诱发 VTE^[9]。研究^[10]表明, 目前临床上对风湿病患者 VTE 风险评估指标以 Padua 风险评估量表 (Padua

prediction score) 评估为主, 但预测效能有限。因此, 亟需一个精准、量化、简单实用的评估工具对风湿病患者 VTE 进行个体化预测, 以便有效预防风湿病患者 VTE 发生。以列线图表达的预测模型, 能对临床事件进行个性化分析, 实现回归分析结果的可视化^[11]。本研究构建的风湿病患者 VTE 风险列线图预测模型具有操作简单、快捷、预测效果良好的特点, 可帮助护理人员提前筛查风湿病患者 VTE 发生的高危患者, 以为其提供精准、高效的预防及早期诊疗指导。

3.2 风湿病患者发生 VTE 的影响因素分析

3.2.1 VTE 史与卧床时间 $\geq 72 \text{ h}$ 本研究显示, 有 VTE 史 (OR = 16.983) 和卧床时间 $\geq 72 \text{ h}$ (OR = 9.591) 都是风湿病患者 VTE 发生的重要预测因子。Puhr 等^[12]以复发性 VTE 为研究终点, 对 1188 例 VTE 患者进行 8.9 年随访后发现 312 例患者复发 VTE。Kobayashi 等^[13]研究发现, VTE 的发生率与制动时长呈正相关, 主要原因为长时间制动会导致患者血流速度减慢、血液黏稠。因此, 建议医护人员对有 VTE 史和卧床时间 $\geq 72 \text{ h}$ 风湿病患者开展个性化循序渐进的早期干预, 卧床患者可抬高下肢 $20^\circ \sim 30^\circ$, 每 4 h 协助其进行针对性的物理治疗 (如主动、被动踝泵运动) 或使用机械装置 (如血栓泵等), 以促进血液回流。

3.2.2 使用激素治疗 糖皮质激素治疗 (glucocorticoids, GCs) 是风湿病急性期诱导缓解的关键药物。本研究显示, 使用激素治疗的风湿病患者 VTE 发生风险是未使用患者的 22.12 倍 (OR = 26.116), 而激素治疗是促进风湿病患者发生 VTE 的最高风险因素。一项基于丹麦全国人群调查^[14]显示, GCs 的使用在不同患者群体中增加 2~3 倍的发生 VTE 风险, 且与累计剂量呈正相关。这可能与 GCs 降低一氧化氮水平和增加黏附分子表达增加内皮损伤, 从而增加凝血因子 II 和凝血因子 VIII 以及血管性血友病因子 (关键促凝血因子) 导致高凝状态^[15]、加速血栓形成有关。因此, 护理人员在患者使用激素治疗前需充分评估其 VTE 发生风险, 针对高风险患者进一步评估其出血风险。若无低分子肝素应用禁忌证, 可考虑使用该药物进行预防性抗凝治疗; 同时, 对患者进行合理的液体管理, 以降低 VTE 发生风险。

3.2.3 D-二聚体 D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物血液凝结和分解过程的副产品, 反映凝血-纤溶系统活化状态的重要标志物, 也是血栓形成和溶栓的间接标志物^[16]。本研究结果显示, D-二聚体浓度与患者 VTE 发生呈正相关, 这一结论与 Zinellu 等^[17]研究结果一致。虽然, D-二聚体检测不能单独

作为诊断或排除深静脉血栓形成的依据,但它是预测患者发生 VTE 的敏感指标^[18],建议将 D-二聚体作为风湿病患者的常规筛查指标。在临床护理风湿病患者时,护士应注重 D-二聚体的检测和结果的评估,对于 VTE 高危患者做到每班监测腿围和臂围,及时识别 VTE 早期症状。

3.2.4 总胆固醇浓度 本研究显示,风湿病患者 VTE 发生风险随着总胆固醇浓度的增加而显著提高,与 Park 等^[19]研究结果一致。分析认为,总胆固醇在影响血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)的自联作用的同时,也影响 vWF 特异性裂解酶 13 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13, ADAMTS-13) 的表达,而过量的 vWF,特别是高分子量 vWF 与血栓形成相关且 vWF 的功能可由 ADAMTS-13 调节^[20]。有研究^[21]表明,高脂血症在类风湿人群中的患病率高达 56.96%,提示医护人员应重视风湿病患者血脂的控制,做好护理评价,利用可视化的食物模型及通俗易懂的食物交换份法帮助患者积极调整饮食结构^[22],并坚持适当的运动,将血脂控制在合理范围内,最大限度地降低血栓形成的风险。

3.3 研究的创新性以及局限性 本研究基于卧床时间 ≥ 72 h、VTE 史、使用激素治疗、D-二聚体定量、总胆固醇浓度 5 项危险因素构建的列线图模型简便易行,能较好地预测风湿病患者 VTE 风险,为早期识别和干预提供支持。但本研究为单中心回顾性研究,且受研究时间限制,本研究仅进行内部验证,存在一定的局限性,未来计划增加研究中心、扩大样本量等,对模型进行优化。

【参考文献】

[1] CHEN W, WANG Q, ZHOU B, et al. Lipid metabolism profiles in rheumatic diseases[J/OL]. [2024-09-20]. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.643520/full>. DOI:10.1155/2022/6130774.

[2] 江丽姣,于倩倩,尹文强,等.我国居民慢性病变化趋势分析——基于国家五次卫生服务调查报告[J].中国卫生事业管理,2018,35(11):874-876,880.

[3] FAZAL Z A, AVINA-GALINDO A M, MAROZOFF S, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a Meta-analysis of observational studies[J/OL]. [2024-09-20]. <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-024-00376-9>. DOI:10.1186/s41927-024-00376-9.

[4] 全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设专家委员会《医院内静脉血栓栓塞症防治质量评价与管理指南(2022 版)》编写专家组.医院内静脉血栓栓塞症防治质量评价与管理指南(2022 版)[J].中华医学杂志,2022,102(42):3338-3348.

[5] 王荣荣,周乾宇,郭园丽,等.脑卒中患者静脉血栓栓塞症风险预

测模型的构建及验证[J].中华疾病控制杂志,2023,27(10):1161-1166.

[6] 曹娟,李方,于跃,等.食管癌术后静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建及验证[J].护理学报,2024,31(8):63-68.

[7] 葛均波,徐永健.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:798-799.

[8] 姜英玉,谷鸿秋.临床预测模型开发与验证的样本量估算[J].中国卒中杂志,2024,19(5):489-495.

[9] OMAIR M A, ALKHELBI S A, EZZAT S E, et al. Venous thromboembolism in rheumatoid arthritis: the added effect of disease activity to traditional risk factors[J]. Open Access Rheumatol, 2022(14):231-242.

[10] PENG Q, CHEN X, HAN Y, et al. Applicability of the Padua scale for Chinese rheumatic in-patients with venous thromboembolism[J/OL]. [2024-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36525417/>. DOI:10.1371/journal.pone.0278157.

[11] 张誉馨,张立环,康凯,等.孕妇先兆流产列线图风险预测模型的构建与验证[J].军事护理,2024,41(8):52-55,60.

[12] PUHR H C, EISCHER L, ŠINKOVEC H, et al. Circumstances of provoked recurrent venous thromboembolism: the Austrian study on recurrent venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2020,49(4):505-510.

[13] KOBAYASHI T, AKIYAMA T, MAWATARI M. Predictors of preoperative deep vein thrombosis in hip fractures: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Orthop Sci, 2021,28(1):222-232.

[14] JOHANNESDOTTIR S A, HORVÁTH-PUHÓ E, DEKKERS O M, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study [J]. JAMA Intern Med, 2013,173(9):743-752.

[15] COELHO M C, SANTOS C V, VIEIRA NETO L, et al. Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy [J]. Eur J Endocrinol, 2015,173(4):M11-M21.

[16] 韩琳,冷雪芹. D-二聚体在临床疾病中的研究进展[J].中国现代医药杂志,2022,24(9):106-108.

[17] ZINELLU A, MANGONI A A. A systematic review and Meta-analysis of the association between the D-dimer and rheumatic diseases[J/OL]. [2024-09-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39056561/>. DOI:10.1002/iid3.1349.

[18] 李海燕,李蓉,植艳茹,等.中老年患者院内发生静脉血栓栓塞症风险预测模型的研究[J].中华护理杂志,2020,55(1):68-73.

[19] PARK H, CHANG Y, LEE H, et al. Association of total cholesterol variability with risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study[J/OL]. [2024-09-20]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0289743>. DOI:10.1371/journal.pone.0289743.

[20] 朱国强,杨淑芬,张雪琴,等.原发性膜性肾病患者血管性血友病因子裂解酶 13 的血浆水平及其临床意义[J].临床肾脏病杂志,2022,22(9):705-711.

[21] 程做佩,曹艳红.类风湿性关节炎患者高脂血症发病率及相关因素分析[J].中国医学工程,2024,32(6):83-86.

[22] 郭晓迪,朱延华,杨奕,等.专科护士团队在多学科联合减重门诊中的实践[J].中华护理杂志,2022,57(5):569-575.

(本文编辑:郁晓路)