



• 诊治分析 •

改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者静脉血栓栓塞症的预测价值

李双萍¹, 和雪改², 毛毅敏²

【摘要】 目的 分析改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者静脉血栓栓塞症 (VTE) 的预测价值。方法 选取 2012 年 1 月—2019 年 3 月河南科技大学第一附属医院收治的初诊肺癌患者 63 例, 其中有 VTE 者 21 例作为试验组、无 VTE 者 42 例作为对照组。比较两组患者一般资料、实验室检查指标 [包括中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR)、平均血小板体积 (MPV)、D- 二聚体、国际标准化比值 (INR)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)] , 并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线以评价 D- 二聚体、Khorana 评分及改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 的预测价值。结果 (1) 两组患者病理类型、肿瘤分期、Khorana 评分及急性感染、肢体肿胀发生率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; 两组患者男性比例、年龄及高血压、糖尿病、冠心病、慢性肺疾病、咳嗽咳痰、呼吸困难、胸痛、咯血、发热发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。(2) 试验组患者 NLR 及 D- 二聚体水平高于对照组 ($P<0.05$) ; 两组患者 MPV、INR、FIB、PT、TT、APTT 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。(3) ROC 曲线显示, D- 二聚体预测初诊肺癌患者 VTE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.883 [95%CI (0.802, 0.964)] 、Youden 指数为 0.595, 最佳截断值为 1.12 mg/L; 将 D- 二聚体 ≥ 1.12 mg/L 作为 Khorana 评分的新指标并计为 1 分, 即为改良 Khorana 评分。Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 AUC 为 0.741 [95%CI (0.600, 0.883)] , Youden 指数为 0.429, 最佳截断值为 2 分; 改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 AUC 为 0.896 [95%CI (0.793, 0.959)] , Youden 指数为 0.670, 最佳截断值为 3 分。改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 AUC 大于 Khorana 评分 ($P<0.05$) 。结论 改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 具有较高的预测价值。

【关键词】 肺肿瘤; 静脉血栓栓塞; 改良 Khorana 评分; D- 二聚体; 预测价值

【中图分类号】 R 734.2 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.017

李双萍, 和雪改, 毛毅敏. 改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者静脉血栓栓塞症的预测价值 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27 (11) : 77-80. [www.syxnf.net]

LI S P, HE X G, MAO Y M. Predictive value of improved Khorana score on venous thromboembolism in patients with newly diagnosed lung cancer [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (11) : 77-80.

Predictive Value of Improved Khorana Score on Venous Thromboembolism in Patients with Newly Diagnosed Lung Cancer *LI Shuangping¹, HE Xuegai², MAO Yimin²*

1. Clinical Medical College & the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: MAO Yimin, E-mail: yimin6107@sina.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the predictive value of improved Khorana score on venous thromboembolism (VTE) in patients with newly diagnosed lung cancer. **Methods** A total of 63 patients with newly diagnosed lung cancer were selected in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2012 to March 2019, thereinto 21 cases with VTE were selected as test group, the other 42 cases without VTE were selected as control group. General information, laboratory examination results (including NLR, MPV, D-dimer, INR, FIB, PT, TT and APTT) were compared between the two groups, and ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of D-dimer, Khorana score and improved Khorana score on VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. **Results** (1) There were statistically significant difference in pathological types, neoplasm staging, Khorana score, incidence of acute infection and limb swelling between the two groups

1.471003 河南省洛阳市, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院 2.471003 河南省洛阳市, 河南科技大学第一附属医院呼吸与危重症学科

通信作者: 毛毅敏, E-mail: yimin6107@sina.com

($P<0.05$)；there was no statistically significant difference in male ratio, age or incidence of hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, chronic pulmonary disease, cough/expectoration, dyspnea, chest pain, hemoptysis or fever between the two groups ($P>0.05$)。(2) NLR and D-dimer in test group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$)，while there was no statistically significant difference in MPV, INR, FIB, PT, TT or APTT between the two groups ($P>0.05$)。(3) ROC curve showed that, AUC of D-dimer in predicting VTE in patients with newly diagnosed lung cancer was 0.883 [95%CI (0.802, 0.964)]，with Youden index of 0.595 and optimum cut-off value of 1.12 mg/L, thus D-dimer ≥ 1.12 mg/L was served as the new indicator of Khorana score and recorded for 1 point, that was improved Khorana score; AUC of Khorana score in predicting VTE in patients with newly diagnosed lung cancer was 0.741 [95%CI (0.600, 0.883)]，with Youden index of 0.429 and optimum cut-off value of 2 points, while AUC of improved Khorana score in predicting VTE in patients with newly diagnosed lung cancer was 0.896 [95%CI (0.793, 0.959)]，with Youden index of 0.670 and optimum cut-off value of 3 points. AUC of improved Khorana score was statistically significantly larger than that of Khorana score in predicting VTE in patients with newly diagnosed lung cancer ($P<0.05$)。Conclusion Improved Khorana score has relatively high predictive value on VTE in patients with newly diagnosed lung cancer.

【Key words】 Lung neoplasms; Venous thromboembolism; Improved Khorana score; D-dimer; Predictive value

肺癌是全球范围内病死率较高的一种恶性肿瘤^[1]。静脉血栓栓塞症（VTE）是由于血液高凝、血流速度慢、血管内皮损伤导致血液在深静脉血管内非正常凝结并形成血栓，进而造成深静脉完全或不完全阻塞性疾病，包括肺栓塞（PE）及深静脉血栓形成（DVT）。肺癌患者VTE发生率为5.2%，VTE可增加患者病死率，已成为肺癌患者死亡的第二大原因^[2]。相关研究表明，以VTE为首要表现的肺癌患者具有较高的早期病死率^[3-4]，因此对初诊肺癌患者进行及时、高效的VTE预测与诊断尤为重要。相关研究指出，Khorana评分常用于评估肿瘤患者VTE发生风险，但其灵敏度、特异度均较低^[5-6]。D-二聚体可用于预测肺癌患者VTE发生风险，但其受多种因素影响，因此并不推荐单独使用，其常辅助Khorana评分预测肺癌患者VTE发生风险^[7]。目前，国内外关于D-二聚体辅助Khorana评分对初诊肺癌患者VTE预测价值的研究报道较少，本研究旨在分析改良Khorana评分对初诊肺癌患者VTE的预测价值，现报道如下。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准：(1) 经病理学检查诊断为肺癌；(2) 近期未接受治疗。排除标准：(1) 既往有VTE病史者；(2) 资料不全者；(3) 合并血液系统疾病者；(4) 伴凝血功能障碍者。

1.2 研究对象 选取2012年1月—2019年3月河南科技大学第一附属医院收治的初诊肺癌患者63例，其中有VTE者21例作为试验组，包括PE6例、DVT1例、PE并DVT14例；无VTE者42例作为对照组。

1.3 资料及数据收集 记录两组患者的一般资料，包括性别、年龄、病理类型、肿瘤分期、Khorana评分、合并症（包括急性感染、高血压、糖尿病、冠心病、慢性肺疾病）、临床表现（包括咳嗽咳痰、呼吸困难、胸痛、咯血、发热、肢体肿胀）；收集两组患者实验室检查指标，包括中性粒细胞与淋巴细胞比值（NLR）、平均血小板体积（MPV）、D-二聚体、国际标准化比值（INR）、纤维蛋白原（FIB）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）。Khorana评分标准见表1。

表1 Khorana评分标准

Table 1 Khorana scoring criteria

项目	危险评分(分)
胃癌或胰腺癌	2
肺、淋巴、妇科、膀胱或睾丸肿瘤	1
血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1
血红蛋白 $<100 \text{ g/L}$ 或应用促红细胞生成素	1
白细胞计数 $>11 \times 10^9/L$	1
体质指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

1.4 统计学方法 应用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用两独立样本t检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；绘制ROC曲线以评价D-二聚体、Khorana评分及改良Khorana评分对初诊肺癌患者VTE的预测价值，曲线下面积(AUC)的比较采用Z检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者病理类型、肿瘤分期、Khorana评分及急性感染、肢体肿胀发生率比较，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组患者男性比例、年龄及高血压、糖尿病、冠心病、慢性肺疾病、咳嗽咳痰、呼吸困难、胸痛、咯血、发热发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$ ，见表2)。

2.2 两组患者实验室检查指标比较 试验组患者NLR及D-二聚体水平高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组患者MPV、INR、FIB、PT、TT、APTT比较，差异无统计学意义($P>0.05$ ，见表3)。

2.3 ROC曲线 ROC曲线显示，D-二聚体预测初诊肺癌患者VTE的AUC为0.883 [95%CI (0.802, 0.964)]、Youden指数为0.595，最佳截断值为1.12 mg/L(见图1A)；将D-二聚体 ≥ 1.12 mg/L作为Khorana评分的新指标并计为1分，即为改良Khorana评分。Khorana评分预测初诊肺癌患者VTE的AUC为0.741 [95%CI (0.600, 0.883)]，Youden指数为0.429，最佳截断值为2分；改良Khorana评分预测初诊肺癌患者VTE的AUC为0.896 [95%CI (0.793, 0.959)]，

表2 两组患者一般资料比较〔n (%)〕
Table 2 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	男性	年龄		病理类型		肿瘤分期		Khorana 评分		
			≤60岁	>60岁	腺癌	非腺癌	I~II期	III~IV期	<3分	≥3分	
对照组	42	25 (59.5)	19 (45.2)	23 (54.8)	25 (59.5)	17 (40.5)	7 (16.7)	35 (83.3)	42 (100.0)	0	
试验组	21	15 (71.4)	11 (52.4)	10 (47.6)	20 (95.2)	1 (4.8)	0	21 (100.0)	15 (71.4)	6 (28.6)	
χ^2 值		0.856		0.286		8.750		3.938		13.263	
P 值		0.355		0.593		0.003		0.047		0.001	
组别	合并症					临床表现					
	急性感染	高血压	糖尿病	冠心病	慢性肺疾病	咳嗽咳痰	呼吸困难	胸痛	咯血	发热	肢体肿胀
对照组	8 (19.0)	8 (19.0)	4 (9.5)	2 (4.8)	6 (14.3)	31 (73.8)	15 (35.7)	11 (26.2)	10 (23.8)	5 (11.9)	0
试验组	14 (66.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	3 (14.3)	6 (28.6)	15 (71.4)	13 (61.9)	4 (19.0)	4 (19.0)	3 (14.3)	5 (23.8)
χ^2 值		13.488		0.155		0.252		1.738		1.853	
P 值		<0.01		0.694		0.615		0.187		0.173	
						0.841		0.284		0.530	
								0.668		0.789	
									0.184		
									0.072		
										10.618	
											0.001

表3 两组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of laboratory examination results between the two groups

组别	例数	NLR	MPV (fl)	D-二聚体 (mg/L)	INR	FIB (g/L)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)
对照组	42	4.46 ± 0.72	8.97 ± 1.16	1.58 ± 0.34	1.05 ± 0.12	3.44 ± 0.19	13.98 ± 9.57	16.93 ± 5.66	27.19 ± 4.73
试验组	21	10.01 ± 2.49	9.05 ± 1.13	8.30 ± 1.63	1.20 ± 0.42	3.43 ± 0.34	14.44 ± 4.92	15.54 ± 2.13	28.08 ± 4.70
t 值		2.134		0.270		4.040		1.692	
P 值		0.044		0.790		0.001		-0.011	
						0.115		0.203	
								-1.084	
								0.706	
								0.840	
								0.283	
									0.483

注: NLR=中性粒细胞与淋巴细胞比值, MPV=平均血小板体积, INR=国际标准化比值, FIB=纤维蛋白原, PT=凝血酶原时间, TT=凝血酶时间, APTT=活化部分凝血活酶时间

Youden 指数为 0.670, 最佳截断值为 3 分。改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 AUC 大于 Khorana 评分 ($Z=3.830$, $P<0.05$, 见图 1B、表 4)。

表4 Khorana 评分、改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 的预测价值

Table 4 Predictive value of Khorana score and improved Khorana score in predicting VTE in patients with newly diagnosed lung cancer

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数
Khorana 评分	0.741 (0.600, 0.883)	2 分	61.9	81.0	0.429
改良 Khorana 评分	0.896 (0.793, 0.959)	3 分	76.5	90.5	0.670

注: AUC=曲线下面积

3 讨论

肺癌是发病率、致死率均较高的恶性肿瘤, 该疾病患者凝血功能亢进, 易发生 VTE, 进而导致患者存活率降低, 致残率和病死率升高, 因此, 对初诊肺癌患者进行及时、高效的 VTE 预测与诊断尤为重要。Khorana 评分是 Khorana 博士基于大样本前瞻性研究提出的评估肿瘤患者 VTE 发生风险的量表, 主要内容包括肿瘤部位、肿瘤类型、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、体质指数, Khorana 评分 ≥ 3 分为高危。目前, Khorana 评分已广泛用于临床并主要评估肿瘤患者高凝状态、血栓风险及指导抗凝治疗。但多数研究表明, Khorana 评分对肺癌患者 VTE 的预测效果不佳, 灵敏度及特异度均较低, 建

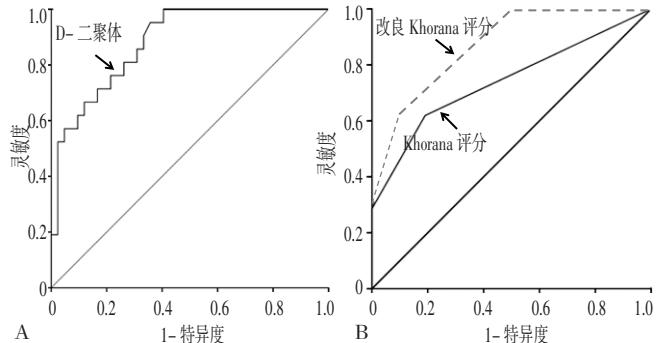


图1 D-二聚体及 Khorana 评分、改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for D-Dimer, Khorana score and improved Khorana score in diagnosing VTE in patients with newly diagnosed lung cancer with VTE

议与 D-二聚体联用以更好地预测肺癌患者 VTE 发生风险^[5-7]。

3.1 肺癌并 VTE 的危险因素 肺癌并 VTE 与单纯肺癌患者的临床症状存在重叠, 且无特异性肺部症状^[8], 但若患者出现下肢肿胀、疼痛, 则需注意筛查 DVT^[9]。本研究结果显示, 两组患者咳嗽咳痰、呼吸困难、胸痛、咯血、发热发生率间无统计学差异, 但两组患者病理类型、肿瘤分期、Khorana 评分及急性感染发生率、肢体肿胀发生率间有统计学差异, 与相关研究结果一致^[8-12]。本研究结果还显示, 试验组患者 NLR 及 D-二聚体水平高于对照组, 提示 NLR 及 D-二聚体

可能是初诊肺癌患者 VTE 的影响因素,与胡思颖^[10]、张静^[13]研究结果一致。

3.2 改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 的预测价值
Khorana 评分是肿瘤相关性 VTE 发生风险的预测工具,以 Khorana 评分 ≥ 3 分为高危。本研究结果显示, Khorana 评分预测肺癌患者 VTE 的 AUC 为 0.741, Youden 指数为 0.429, 提示 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 的预测价值一般,与 PARKER 等^[14]研究结果一致。白阳等^[15]研究表明, Khorana 评分对肺癌患者 VTE 的预测价值不高,而 D- 二聚体辅助 Khorana 评分对肺癌患者 VTE 的预测价值高于 Khorana 评分。本研究将 D- 二聚体 ≥ 1.12 mg/L 作为 Khorana 评分的新指标并计为 1 分,即为改良 Khorana 评分;结果显示,改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的 AUC 为 0.896, Youden 指数为 0.670;且改良 Khorana 评分预测肺癌患者 VTE 的 AUC 大于 Khorana 评分,提示改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 的预测价值较 Khorana 评分高,与龚长艳等^[11]、VAN ES 等^[16]研究结果一致。

综上所述,改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者 VTE 具有较高的预测价值;但本研究样本量较小,且 D- 二聚体的影响因素较多,因此改良 Khorana 评分预测初诊肺癌患者 VTE 的适用性和有效性还需大样本量、前瞻性研究进一步证实;此外,还可结合初诊肺癌患者 VTE 的危险因素如肿瘤分期、急性感染、肢体肿胀、NLR 升高等综合评估 VTE 发生风险,以期改善初诊肺癌并 VTE 患者预后。

参考文献

- [1] AY C, ÜNAL U K. Epidemiology and risk factors for venous thromboembolism in lung cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(2): 145-149. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000262.
- [2] VATHIOTIS I, DIMAKAKOS E P, BOURA P, et al. Khorana Score: New Predictor of Early Mortality in Patients With Lung Adenocarcinoma [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(8): 1347-1351. DOI: 10.1177/1076029618777153.
- [3] GRAN O V, BRAEKKAN S K, PAULSEN B, et al. Occult cancer-related first venous thromboembolism is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(7): 1361-1367. DOI: 10.1111/jth.13714.
- [4] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版) [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 907-920. DOI: 10.7504/nk2015100201.
- [5] RUPA-MATYSEK J, LEMBICZ M, ROGOWSKA E K, et al. Evaluation of risk factors and assessment models for predicting venous thromboembolism in lung cancer patients [J]. Medical Oncology, 2018, 35(5): 63.
- [6] MANSFIELD A S, TAFUR A J, KOURELIS T V, et al. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes: validation of the Khorana score among patients with lung cancer [J]. Lung Cancer, 2016, 91: S41.
- [7] PABINGER I, THALER J, AY C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer [J]. Blood, 2013, 122(12): 2011-2018.
- [8] 吕冬华, 喻超. 原发性肺癌并发肺栓塞 143 例文献复习 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(4): 69-71. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2016.04.052.
- [9] 林文荣. 静脉血栓栓塞症合并恶性肿瘤 14 例临床分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [10] 胡思颖. 肺癌合并静脉血栓栓塞症的危险因素分析及预防性抗凝的应用 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 海军军医大学, 2018.
- [11] 龚长艳, 李智文, 周德训, 等. 肺癌患者症状性静脉血栓栓塞症危险因素分析 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6): 454-458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.06.010.
- [12] GRIMNES G, ISAKSEN T, TICHELAAR Y I G V, et al. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 2(1): 85-92. DOI: 10.1002/rth2.12065.
- [13] 张静. NLR、MLR 在恶性肿瘤合并急性肺栓塞患者中的临床价值 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [14] PARKER A, PETERSON E, LEE A Y Y, et al. Risk stratification for the development of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(7): 1321-1326. DOI: 10.1111/jth.14139.
- [15] 白阳, 陈虹. 肺癌化疗相关性静脉血栓栓塞症的风险评估 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(10): 767-769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.10.012.
- [16] VAN ES N, DI NISIO M, CESARMAN G, et al. Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study [J]. Haematologica, 2017, 102(9): 1494-1501. DOI: 10.3324/haematol.2017.169060.

(收稿日期: 2019-07-30; 修回日期: 2019-10-16)

(本文编辑: 李越娜)