

结直肠癌相关静脉血栓栓塞症风险预测模型研究进展及不同指南预防性抗凝概述[△]

张颖^{1*}, 赵莹², 周效竹², 王德礼¹, 刘冉佳², 崔向丽^{2#1}, 陈世财^{1#2} (1. 首都医科大学附属北京潞河医院药剂科, 北京 101149; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院药剂科, 北京 100050)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0247-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.027



摘要 结直肠癌作为高发病率和高死亡率的恶性肿瘤,其静脉血栓栓塞(VTE)的发生率较高,国内外指南推荐对VTE高风险患者进行预防性抗凝治疗,因此,选择合适的VTE风险评估工具对于筛选VTE高风险的结直肠癌患者尤为重要。目前,国内外有很多针对结直肠癌患者的VTE风险预测模型,也有部分专门针对中国结直肠癌人群构建的预测模型。本文就现有的国内外结直肠癌VTE风险预测模型及不同国家肿瘤患者静脉血栓防治指南的预防性抗凝建议进行综述,为后续进行国内结直肠癌患者精准的VTE风险预测模型的构建提供参考。

关键词 肿瘤; 结直肠癌; 静脉血栓栓塞; 风险预测模型

Progress of Risk Prediction Model of Colorectal Cancer Related Venous Thromboembolism and Summarization for Different Guidelines of Prophylactic Anticoagulation[△]

ZHANG Ying¹, ZHAO Ying², ZHOU Xiaozhu², WANG Deli¹, LIU Ranjia², CUI Xiangli², CHEN Shicai¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT As a malignant tumor with high morbidity and mortality, colorectal cancer has a high incidence of venous thromboembolism (VTE), domestic and overseas guidelines recommend prophylactic anticoagulation for patients with high risk of VTE, so that choosing an appropriate VTE risk assessment tool is especially important for screening colorectal cancer patients with high risk of VTE. Currently, there are many VTE risk prediction models for colorectal cancer patients at home and abroad, and also some predictive models established specifically for the Chinese colorectal cancer population. This paper reviews the existing domestic and overseas VTE risk prediction models for colorectal cancer and the prophylactic anticoagulation recommendations of the guidelines for the prevention and treatment of venous thrombosis in oncology patients in different countries, so as to provide references for the subsequent construction of accurate VTE risk prediction models for colorectal patients in China.

KEYWORDS Tumor; Colorectal cancer; Venous thromboembolism; Risk prediction model

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成和肺栓塞,是肿瘤患者常见的并发症之一。结直肠

癌是发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,在全球肿瘤患者中其发病率和死亡率分别居第3位和第2位,在我国肿瘤患者中其发病率和死亡率分别居第2位和第5位^[1]。研究结果显示,结直肠癌患者的VTE发病率为2.1%~11.2%^[2-7]。VTE的发生可导致住院时间延长、血栓后综合征及死亡等不良后果,并且增加医疗费用。临床上降低肿瘤患者VTE发生率的策略主要是对中、高风险VTE患者进行血栓预防,因此,VTE风险评估工具对临床决策至关重要。然而,目前临床常用的Khorana评分、Caprini评分等均基于欧美人群建立,且针对不

[△] 基金项目:教育部高等学校科学研究发展中心中国高校产学研创新基金资助课题(No. 2023HT014);国家卫生健康委员会医院管理研究所医院药学高质量发展研究项目(No. NIHAYS2302)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: zhangying1829001@163.com

通信作者 1: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: cui10@163.com

通信作者 2: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: chen6932@163.com

同患者群体,导致大多数模型尚不能满足我国人群结直肠癌 VTE 风险评估的需求^[8]。本文基于现有的可用于结直肠癌相关 VTE 风险预测模型以及国内外指南中结直肠癌相关 VTE 预防策略进行综述,旨在为构建适合我国的结直肠癌 VTE 风险预测模型和预防抗凝策略提供参考。

1 国外结直肠癌 VTE 风险预测模型

目前,国外可用于结直肠癌患者的 VTE 风险预测模型包括 Khorana 评分及其改良评分、“肿瘤相关血栓形成患者中血栓栓塞风险评估方法与临床认知和意识的前瞻性比较”(COMPASS-CAT)评分等,大部分来自基于门诊肿瘤患者的前瞻性队列研究,预测因子涉及血液学指标、特异性生物标志物、化疗方案、肿瘤分期、既往 VTE 病史等。

1.1 Khorana 评分

Khorana 等^[9]基于美国多中心化疗相关中性粒细胞减少症意识(ANC)研究数据构建了 Khorana 评分,研究对象为接受化疗的门诊肿瘤患者。目前,Khorana 评分被临床指南广泛推荐用于评估接受化疗的门诊肿瘤患者 VTE 发生风险^[10-11]。该预测模型参数包括原发肿瘤部位(极高风险:胃、胰腺、脑;高风险:肺、淋巴、妇科、泌尿生殖系统;低风险:乳腺、结直肠、头部、颈部)、血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 100 \text{ g/L}$ 或使用促红细胞生成素、体重指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 。在同一队列进行内部验证,中位随访时间为 2.5 个月,低、中、高危患者症状性 VTE 发生率分别为 0.3%、2.0%、6.7%,该模型的阴性预测值(NPV)为 98.5%,阳性预测值(PPV)为 6.7%,敏感性为 35.7%,特异性为 89.6%,C 统计量为 0.7;特异性较高,但敏感性较低,识别 VTE 高风险个体的能力较弱。Khorana 评分的主要优点在于所有的 VTE 预测因子都是常规的实验室参数。同时,对于结直肠癌患者,Khorana 评分显示出局限性,Barni 等^[12]对 TOSCA 研究进行了事后分析(纳入 1 383 例结直肠癌术后患者),结果显示,中风险亚组与 VTE 的发生缺乏相关性(中风险 *vs.* 低风险: $OR = 1.35, 95\% CI = 0.80 \sim 2.28, P = 0.263 3$),考虑该评分不适用结直肠癌术后患者 VTE 风险预测。一项 Meta 分析结果显示,17%的患者 Khorana 评分为高风险(≥ 3 分),低、中、高风险患者的 VTE 发生率分别为 5.0%、6.6%、11.0%;而在发生 VTE 事件的患者中,只有 23.4%被归类为 Khorana 评分高风险^[13]。可见,大多数 VTE 事件均发生在 Khorana 评分 < 3 分的患者中。

1.2 基于 Khorana 评分改良的血栓风险预测模型

研究者通过增加或修改预测因子对 Khorana 评分进行了多次改良,包括维也纳肿瘤与血栓形成研究(Vienna CATS)评分、化疗相关血栓栓塞预防研究(PROTECHT)评分、ONKOTEV 评分、血栓编码来源(TicOnco)评分。Vienna CATS 评分增加了生物标志物 D-二聚体和可溶性 P-选择素^[14];PROTECHT 评分增加了化疗药吉西他滨和铂类药物^[15];ONKOTEV 评分包含了预测因子 Khorana 评分 > 2 分以及其他临床常规收集的信息,易于使用且具有成本-效益优势^[16];

TicOnco 评分纳入了遗传因素(单核苷酸多态性包括 *rs2322698*、*rs6025*、*rs5985* 和 *rs4524*)^[17]。引入特异性生物标志物及肿瘤治疗因素等,可以提高 VTE 高风险患者识别的准确性,但部分生物标志物如可溶性 P-选择素并非临床常规检测指标,且检测成本较高,不适合临床广泛使用。

1.3 COMPASS-CAT 评分

Gerotziakas 等^[18]进行了一项跨国前瞻性研究,研究对象为门诊肿瘤患者,基于该研究数据构建了 COMPASS-CAT 评分,结果显示,8.5%的患者出现症状性 VTE,6 个月时低/中、高风险患者的 VTE 发生率分别为 1.7%、13.3%;曲线下面积(AUC)为 0.85,敏感性为 88%,特异性为 52%,PPV 为 13%,NPV 为 98%。Spyropoulos 等^[19]针对 COMPASS-CAT 评分在美国门诊肿瘤患者中进行了外部验证,共纳入 3 814 例乳腺癌(占 48.9%)、卵巢癌(占 4.9%)、肺癌(占 29.0%)、结直肠癌(占 17.1%)患者;低/中、高风险患者的 VTE 发生率分别为 2.27%、6.31%,其中结直肠癌低/中、高风险患者的 VTE 发生率分别为 2.30%、8.99%。与初次建模时比较,此次外部验证得到的 AUC 相对较低(0.62 *vs.* 0.85),但 NPV 较为接近(97.73% *vs.* 98%),提示 COMPASS-CAT 评分具有识别低 VTE 风险的潜力。

1.4 其他评分

Beal 等^[20]基于美国国家手术质量改进计划(NSQIP)数据库对 77 823 例接受结肠切除术的患者进行回顾性研究,其中肿瘤患者占 42.8%,术后 VTE 总发生率为 1.9%,0.7%的 VTE 事件发生在出院后。最终风险评估模型包括体重指数、术前白蛋白、手术时间、住院时间、种族、吸烟状况、炎症性肠炎、重返手术室和术后肠梗阻,并形成风险评估在线计算器。该模型的敏感性为 63.98%,特异性为 62.85%,PPV 为 1.13%,NPV 为 99.62%,AUC 为 0.684 6,提示具有良好的预测性能。

国外结直肠癌患者 VTE 风险预测模型见表 1。

2 国内结直肠癌 VTE 风险预测模型

我国学者也在不断探索构建结直肠癌患者 VTE 风险预测模型,包括结直肠癌-静脉血栓栓塞(CRC-VTE)评分、机器学习(ML)模型、邵逸夫医院静脉血栓栓塞风险预测模型(Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM)、静脉血栓栓塞风险算法(RVTA)评分,各模型包含的预测因子涉及年龄、性别、肿瘤分期、D-二聚体水平、输血史等,实施简单且具有较好的预测能力。除了 CRC-VTE 评分为前瞻性研究,其他均来自回顾性队列研究;大部分模型的构建均基于 Logistic 回归方法,ML 模型基于机器学习方法构建。

2.1 CRC-VTE 评分

北京友谊医院姚宏伟教授团队进行了一项多中心前瞻性研究,基于我国人群构建了新的预测模型——CRC-VTE 评分^[7]。该研究共纳入 1 836 例患者,根据 Caprini 评分进行风险分层,低、中、高风险患者分别占 10.1%、7.4%、82.5%,术后 1 个月内的 VTE 事件发生率为 11.2%。预测因子包括年龄 \geq

表 1 国外结直肠癌患者 VTE 风险预测模型

模型名称(作者,年份)	国家	研究类型	患者类型	研究对象	建模/验模样本	模型参数	危险分层
Khorana 评分(Khorana 等,2008 年) ^[9]	美国	多中心前瞻性队列研究	门诊	乳腺癌(34.6%)、结直肠癌(11.3%)、肺癌(19.4%)、妇科肿瘤(9.9%)、胃癌和胰腺癌(1.8%)、淋巴瘤(12.6%)及其他(10.4%)	2 701/1 365	原发肿瘤部位、血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$ 、白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $< 100 g/L$ 或使用促红细胞生成素,体重指数 $\geq 35 kg/m^2$	低危:0分;中危:1~2分;高危: ≥ 3 分
Vienna CATS 评分(Ay 等,2010 年) ^[14]	奥地利	单中心前瞻性队列研究	门诊	脑(13.1%)、乳腺(17.1%)、肺(15.3%)、胃(4.4%)、结直肠(13.7%)、胰腺(5.7%)、肾脏(2.9%)、前列腺(13.7%)、淋巴瘤(11.8%)和多发性骨髓瘤(2.2%)	819	Khorana 评分(5条)+D-二聚体 $> 1.44 mg/L$ 、可溶性 P-选择素 $> 53.1 ng/L$	低危:0分;中危:1~2分;高危: ≥ 3 分
PROTECHT 评分(Verso 等,2012 年) ^[15]	意大利	多中心前瞻性队列研究	门诊	肺癌(24.2%)、胃癌(8.5%)、结肠癌(20.4%)、直肠癌(7.6%)、胰腺癌(4.6%)、乳腺癌(14.3%)、卵巢癌(12.4%)、头颈部癌(3.1%)及其他(4.7%)	1 150	Khorana 评分(5条)+铂类药物化疗、吉西他滨化疗	低/中危:0~2分;高危:3分
ONKOTEV 评分(Cella 等,2017 年) ^[16]	意大利、德国	多中心前瞻性队列研究	门诊	乳腺(36.6%)、胃和胰腺(30.0%)、泌尿生殖系统(12.9%)、肺(4.0%)、转移性肿瘤(55.2%)及其他(16.5%)	843	Khorana 评分 > 2 分,既往 VTE 病史、转移性疾病、肿瘤压迫血管/淋巴管(磁共振成像检查)	低危:0分;中危:1~2分;高危: ≥ 3 分
COMPASS-CAT 评分(Gerotziakas 等,2017 年) ^[18]	法国、黎巴嫩、约旦、沙特等	多中心前瞻性队列研究	门诊	乳腺癌(61.5%)、结直肠癌(16.6%)、肺癌(13.3%)和卵巢癌(8.6%)	1 023	乳腺癌激素受体阳性接受抗激素治疗或接受意环类药物化疗,距首次诊断肿瘤的时间 ≤ 6 个月、中心静脉置管、肿瘤晚期、心血管危险因素、近期因急症住院治疗,既往 VTE 病史、血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	低/中:0~6分;高风险: ≥ 7 分
TicOnco 评分(Muñoz Martín 等,2018 年) ^[17]	西班牙	单中心前瞻性队列研究	门诊	结肠癌(41.7%)、胰腺癌(18.4%)、肺癌(22.3%)、胃癌(14.1%)和食管癌(3.6%)	391/100	原发肿瘤部位、肿瘤分期、家族史、体重指数 $> 25 kg/m^2$ 、单核苷酸多态性(rs2232698、rs6025、rs5985、rs4524)	低危:0分;中危:1~2分;高危: ≥ 3 分
—(Beal 等,2018 年) ^[20]	美国	多中心回顾性队列研究	门诊	接受结肠切除术	77 823	体重指数、术前白蛋白、手术时间、住院时间、种族、吸烟状况、炎症性肠炎、重返手术室、术后肠梗阻	—

注:“—”表示未报告。

70 岁、下肢静脉曲张病史、心功能不全、女性、术前肠梗阻、术前血便/柏油便、麻醉时间 $\geq 180 min$,4 分及以上为高风险或极高危险。与 Caprini 评分相比,CRC-VTE 评分具有更好的 VTE 预测性能(C 统计量:0.72 vs. 0.59)。

2.2 ML 模型

Qin 等^[21]在对 1 191 例结直肠癌术后患者的单中心回顾性分析中,采用不同的机器学习方法开发 VTE 预测模型,发现术后 30 d 内患者的 VTE 发生率为 10.8%,前 10 个显著预测因子包括淋巴结转移、C 反应蛋白、肿瘤分级、贫血、原发肿瘤位置、性别、年龄、D-二聚体水平、凝血酶时间和肿瘤分期;其中 XGBoost 模型表现最佳,验证集 AUC 为 0.908,敏感性为 77.5%,特异性为 93.7%;与 Caprini 评分(AUC = 0.769)和 Khorana 评分(AUC = 0.646)相比,所有 ML 模型的预测性能都更高(AUC > 0.8)。机器学习模型通过收集并分析大规模静态和动态特征的变量来获得潜在的相关性,并分配不同的贡献值,最终输出最佳的 VTE 预测模型。该研究还指出,乙状结肠/直肠原发肿瘤部位的患者比其他部位患者有更高的 VTE 风险,并发现一些潜在的手术因素(如切除部位、是否腹腔镜手术、手术时间等)可能会影响结直肠癌患者术后 VTE 的发生。

2.3 Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM

Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM 是浙江大学医学院附属邵逸夫医院基于 541 例结直肠癌术后患者开发的,涉及 4 个预测因子:年龄 ≥ 69 岁、肿瘤 IV 期、术前血浆 D-二聚体 $\geq 0.49 mg/L$ 、输血, ≥ 2 分为 VTE 高风险^[22]。同时对该模型进

行了外部验证,比较了 Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM 与 Caprini 评分,AUC 分别为 0.769、0.656,两者的差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 RVTA 评分

Chen 等^[23]在对 345 例结直肠癌患者的回顾性研究中开发了 RVTA 评分,预测因子包括 D-二聚体 $\geq 1.7 \mu g/mL$ 、多种化疗方案、血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$ 、转移、输血史,评分 4~8 分为高风险。结果显示,24.9%的结直肠癌患者发生 VTE 事件;RVTA 评分的敏感性为 80%,特异性为 80%,PPV 为 57.1%,NPV 为 92.3%,AUC 为 0.825;相比之下,Khorana 评分的 AUC 更低,为 0.709。使用该评分对验证队列的 100 例患者进行分类,高风险组患者的 VTE 发生率(57.1%)明显高于低风险组患者(7.7%)。同时,该研究对 D-二聚体最佳阈值进行设定,以 $1.7 \mu g/mL$ 为截止点,D-二聚体水平可以成为结直肠癌患者 VTE 预测模型中的关键变量。

国内结直肠癌患者 VTE 风险预测模型见表 2。

3 国内外指南中结直肠癌 VTE 预防性抗凝策略

对于结直肠癌患者围术期 VTE 的预防,不同指南的预防策略基本一致,术前 2~12 h 开始使用低分子肝素(LMWH)进行血栓预防,并将术后预防延长至 4 周;而中国临床肿瘤学会指南并未提及具体的预防起始时间,美国血液学学会指南推荐术后开始预防;部分指南还推荐普通肝素(UFH)或 LMWH 初始治疗后选择利伐沙班预防 4 周,但证据质量低、推荐强度较弱,见表 3。

表 2 国内结直肠癌患者 VTE 风险预测模型

模型名称(作者,年份)	单位	研究类型	建模方法	患者类型	建模/验模样本	VTE 发生率/%	模型参数			模型预测性能
							参数	评分/分	危险分层	
CRC-VTE 评分(Wei 等,2023 年) ^[7]	首都医科大学附属北京友谊医院	多中心前瞻性队列研究	Logistic 回归	住院	1 515/321	11.2	女性	1	低危:0~1 分;中危:	C 统计量=0.72
							年龄≥70 岁	2	2~3 分;高危:	
							下肢静脉曲张史	2	4~5 分;极高	
							心功能不全	2	危:6~7 分	
							术前肠梗阻	1		
							术前血便/柏油便	1		
ML 模型(Qin 等,2023 年) ^[21]	中山大学附属第六医院	单中心回顾性队列研究	机器学习	住院	1 191	10.8	淋巴结转移、C 反应蛋白、肿瘤分级、贫血、原发肿瘤位置、性别、年龄、D-二聚体、凝血酶时间和肿瘤分期	—	—	训练集:AUC=0.990;验证集:AUC=0.908
							年龄≥69 岁	1	低危:0 分;中危:	AUC=0.769
Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM(Yao 等,2022 年) ^[22]	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	单中心回顾性队列研究	Logistic 回归	住院	541/287 (外部验证)	12.0	肿瘤 IV 期	1	1 分;高危:≥2 分	
							术前血浆 D-二聚体≥0.49 mg/L 输血	1		
RVTA 评分(Chen 等,2021 年) ^[23]	复旦大学附属肿瘤医院	单中心回顾性队列研究	Logistic 回归	门诊	245/100	24.9	D-二聚体≥1.7 μg/mL	3	低危:0~3 分;高危:	AUC=0.825
							多种化疗方案	1	4~8 分	
							血小板计数≥350×10 ⁹ /L 转移	1		
							输血史	2		
								1		

注:“—”表示未报告。

表 3 国内外指南中结直肠癌 VTE 预防策略

指南	人群	起始时间	药物及预防疗程
《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南》	腹盆腔恶性肿瘤手术患者	术前 12 h	使用 LMWH 预防 4 周
中国临床肿瘤学会指南	消化道恶性肿瘤手术患者	围手术期	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周;UFH 或 LMWH 初始治疗后延长预防可选择利伐沙班
美国临床肿瘤学会指南	接受腹腔镜结直肠癌手术患者	术前开始	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周;UFH 或 LMWH 初始治疗后延长预防可选择利伐沙班
欧洲肿瘤内科学会指南	接受腹腔镜结直肠癌手术患者	术前 2~12 h	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周
美国国立综合癌症网络指南	接受腹腔镜结直肠癌手术患者	术前开始	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周 LMWH 初始治疗后延长预防可选择利伐沙班
国际血栓形成和癌症倡议指南	腹部或盆腔大手术癌症患者	术前 2~12 h	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周
美国血液学会指南	腹部或盆腔大手术癌症患者	术后开始	使用 LMWH 将术后预防延长至 4 周

4 讨论

通过构建结直肠癌相关 VTE 风险预测模型,可以有效识别高风险患者,并根据危险分层进行不同的预防性抗凝策略。目前,国外可用于结直肠癌患者的 VTE 风险预测模型包括 Khorana 评分、基于 Khorana 评分改良的预测模型以及 COMPASS-CAT 评分等。研究结果显示,对于结直肠外科围手术期患者,医师最常使用的 VTE 风险评估工具为 Caprini 评分(78.89%),其他依次为院内自有评分(29.26%)、Rogers 评分(17.04%)、Padua 评分(10.37%)和 Khorana 评分(8.15%)^[8]。Caprini 评分和 Rogers 评分适用于住院外科患者,Padua 评分适用于住院内科患者,Khorana 评分适用于门诊肿瘤患者,可见目前医师在评估结直肠癌患者 VTE 风险时常用的预测模型并不是专门针对结直肠癌患者构建的。Caprini 评分是 VTE 相关危险因素汇总的结果,包含了患者的基本信息、手术情况及遗传性因素等 39 项评分内容^[24];该评分虽在结直肠癌患者中进行了验证,但预测 VTE 发生的能力一般(AUC=0.701),因其具有较高的敏感性,易将大部分患者分层为高风险,容易导致部分患者过度预防,引起出血等不良事件,同时该评分内容比较复杂,收集相关的危险因素较为困难^[25]。Khorana 评分及其改良的预测模型具有更少的预测因子,但受限于化疗开始时间,同样在结直肠癌患者中准确度并不高。目前常用的一些模型都是基于欧美人群开发的,并且开

发队列一般都包括不同实体瘤患者,尚不能满足我国人群结直肠癌 VTE 评估需求。

肿瘤相关 VTE 形成的危险因素主要与患者因素、肿瘤因素、治疗因素、生物标志物相关,本综述收集的 VTE 预测模型包含各方面危险因素,见图 1。肥胖、高龄、女性、种族、既往 VTE 病史、合并症(下肢静脉曲张、心血管疾病、溃疡性结肠炎等)可能增加 VTE 风险^[26-27]。研究结果表明,非裔患者的 VTE 风险最高,白人和西班牙裔次之,亚洲/太平洋岛民患者最低^[28-29]。肿瘤相关危险因素包括肿瘤部位、基因突变(KRAS^[30]、整合素 β3^[31]等)、组织学类型(腺癌)、肿瘤分期(晚期)、距离诊断肿瘤的时间。有研究结果表明,乙状结肠/直肠部位的患者比其他部位患者有更高的 VTE 风险^[21]。肿瘤诊断后的前 6 个月 VTE 风险最高,可能与早期肿瘤治疗有关^[18]。手术、化疗、靶向治疗以及中心静脉置管等治疗措施与 VTE 发生率的升高有一定的联系。PROTECHT 评分将铂类药物、吉西他滨化疗纳入模型;Chen 等^[23]也发现,接受化疗的患者 VTE 发生风险会增加 2 倍。细胞毒性化疗药如顺铂、氟尿嘧啶等可能会增加患者 VTE 发生风险,但靶向药物贝伐珠单抗对 VTE 的影响目前尚不确定;接受高剂量类固醇治疗的恶性肿瘤患者也具有更高的 VTE 风险^[32]。

近年来,我国针对结直肠癌患者构建了新的 VTE 预测模型,包括 CRC-VTE 评分、Sir-Run-Run-Shaw VTE RAM、RVTA

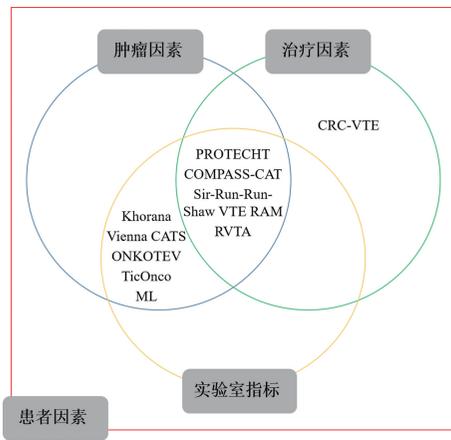


图1 VTE 预测模型危险因素分布情况

评分等,这些模型与 Caprini 评分、Khorana 评分相比均具有更高的预测性能,能够实现快速、简单、有效地评估。其中,采用机器学习方法构建的 ML 模型的 AUC 较为突出,提示该模型能够识别高风险患者,具有更高的准确度。总体上,这些模型仍存在一些局限性:(1)大多数均基于单中心回顾性研究;(2)缺乏大规模的多中心前瞻性研究队列进行外部验证;(3)模型之间纳入的危险因素存在差别,且都不含抗肿瘤药物这一重要因素,目前还没有针对结直肠癌患者的统一评分。

综上所述,采用 VTE 风险预测模型对结直肠癌患者进行事先评估,并根据危险分层进行预防性抗凝治疗,可以有效降低 VTE 发生率,改善结直肠癌患者的临床结局。因此,构建针对结直肠癌患者的个体化 VTE 风险预测模型是十分重要的,目前还没有统一的评分标准,未来仍需要大样本的多中心前瞻性研究来进一步开发和验证新的模型。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] MULDER F I, HORVÁTH-PUHÓ É, VAN ES N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study[J]. *Blood*, 2021, 137(14): 1959-1969.

[3] OHASHI Y, IKEDA M, KUNITOH H, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: report of baseline data from the multicentre, prospective cancer-VTE Registry [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(11): 1246-1253.

[4] REES P A, CLOUSTON H W, DUFF S, et al. Colorectal cancer and thrombosis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(1): 105-108.

[5] MCKENNA N P, BEWS K A, BEHM K T, et al. Postoperative venous thromboembolism in colon and rectal cancer: do tumor location and operation matter? [J]. *J Am Coll Surg*, 2023, 236(4): 658-665.

[6] WU D B, GU H T, TANG Y H, et al. Predictive factors on postoperative venous thromboembolism after minimally invasive colorectal cancer surgery: a retrospective observational study [J]. *BMC Surg*, 2023, 23(1): 85.

[7] WEI Q, WEI Z Q, JING C Q, et al. Incidence, prevention, risk factors, and prediction of venous thromboembolism in Chinese

patients after colorectal cancer surgery: a prospective, multicenter cohort study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(10): 3003-3012.

[8] 姚宏伟, 韩加刚, 张忠涛. 中国结直肠癌术后静脉血栓栓塞症现状问卷调查分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(5): 551-556.

[9] 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.

[10] 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.

[11] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): e566-e581.

[12] BARNI S, ROSATI G, LONARDI S, et al. Khorana score and thromboembolic risk in stage II-III colorectal cancer patients: a post hoc analysis from the adjuvant TOSCA trial [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835919899850.

[13] MULDER F I, CANDELORO M, KAMPHUISEN P W, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Haematologica*, 2019, 104(6): 1277-1287.

[14] AY C, DUNKLER D, MAROSI C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients[J]. *Blood*, 2010, 116(24): 5377-5382.

[15] VERSO M, AGNELLI G, BARNI S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score[J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(3): 291-292.

[16] CELLA C A, DI MINNO G, CARLOMAGNO C, et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV study[J]. *Oncologist*, 2017, 22(5): 601-608.

[17] MUÑOZ MARTÍN A J, ORTEGA I, FONT C, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting venous thromboembolic events in patients with cancer[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(8): 1056-1061.

[18] GEROTZIAFAS G T, TAHER A, ABDEL-RAZEQ H, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1222-1231.

[19] SPYROPOULOS A C, ELDREDGE J B, ANAND L N, et al. External validation of a venous thromboembolic risk score for cancer outpatients with solid tumors: the COMPASS-CAT venous thromboembolism risk assessment model[J]. *Oncologist*, 2020, 25(7): e1083-e1090.

[20] BEAL E W, TUMIN D, CHAKEDIS J, et al. Which patients require extended thromboprophylaxis after colectomy? Modeling risk and assessing indications for post-discharge pharmacoprophylaxis [J]. *World J Surg*, 2018, 42(7): 2242-2251.

[21] QIN L, LIANG Z K, XIE J W, et al. Development and validation of machine learning models for postoperative venous thromboembolism prediction in colorectal cancer inpatients: a retrospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(1): 220-232.

[22] YAO J C, LANG Y N, SU H, et al. Construction of risk

assessment model for venous thromboembolism after colorectal cancer surgery: a Chinese single-center study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296211073748.

[23] CHEN Y, WANG Y C, XIE S H, et al. A risk of venous thromboembolism algorithm as a predictor of venous thromboembolism in patients with colorectal cancer [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211064900.

[24] CAPRINI J A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care [J]. *Dis Mon*, 2005, 51(2/3): 70-78.

[25] LU X Y, ZENG W R, ZHU L, et al. Application of the caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): e24479.

[26] ABDOL RAZAK N B, JONES G, BHANDARI M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10): 380.

[27] PASTORI D, CORMACI V M, MARUCCI S, et al. A comprehensive review of risk factors for venous thromboembolism: from epidemiology to pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24

(4): 3169.

[28] LI A, LA J, MAY S B, et al. Derivation and validation of a clinical risk assessment model for cancer-associated thrombosis in two unique US health care systems [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16): 2926-2938.

[29] ADES S, PULLURI B, HOLMES C E, et al. Risk factors for venous thromboembolism in metastatic colorectal cancer with contemporary treatment: a SEER-Medicare analysis [J]. *Cancer Med*, 2022, 11(8): 1817-1826.

[30] ADES S, KUMAR S, ALAM M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(6): 998-1003.

[31] BIANCONI D, SCHULER A, PAUSZ C, et al. Integrin beta-3 genetic variants and risk of venous thromboembolism in colorectal cancer patients [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5): 865-869.

[32] DEBBIE JIANG M D, ALFRED IAN LEE M D. Thrombotic risk from chemotherapy and other cancer therapies [J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 179: 87-101.

(收稿日期:2024-07-29 修回日期:2024-09-10)

(上接第 246 页)

关 ADP,包括伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物超敏反应(DRESS)综合征^[15]。DRESS 属于药物诱导性超敏反应综合征,为药物诱导的威胁患者生命的多器官系统反应,严重者可危及生命。目前,其发生机制尚未完全明确,可能存在多种机制,包括解毒作用的缺陷而导致活性代谢物的形成、继发免疫反应、慢乙酰化作用、免疫失衡等^[16]。因其发生率高,在未成年患者使用米诺环素时应警惕嗜酸性粒细胞增多等超敏现象。若发生 DRESS 综合征,应及时进行临床干预。

3.3 本研究的局限性

本研究的局限性:(1)本研究基于美国 FAERS 数据库对药品上市后收到的 ADE 报告进行统计分析,由于美国 FAERS 数据库为自发呈报系统,上报人包括医护人员、患者家属等,非专业人员可能存在漏报、错报、数据不规范等因素而影响分析,导致结果存在一定偏倚;(2)ADE 事件不能精确地反映药品的不良反应,不能排除患者自身疾病引起的不良事件;(3)美国 FAERS 数据库中的数据主要来自欧美以及其他国家,我国上报数据有限,不能排除基因的潜在影响;(4)我国的不良反应上报多在国家药品不良反应上报系统中,适应证及用法、用量可能与其他国家存在差异,本研究并未收集该资料库的数据。

参考文献

[1] GUO D X, HU W J, WEI R, et al. Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: a multicenter study [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19(3): 288-296.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊疗指南(2023 年版) [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(2): 79-85.

[3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会皮肤性病学分会, 等. 寻常痤疮基层诊疗指南(2023 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(2): 138-145.

[4] 杜耀武, 寇鹏涛. 青春期痤疮患者抑郁状况的观察 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(6): 1092-1094.

[5] 方振威, 张泽华, 林阳. 基于原始数据和 OpenVigil 2.1 对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统进行数据分析的对比研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9): 1331-1335.

[6] 马晓林, 丁臻博, 黄永坤. 儿童肺炎支原体对大环内酯类抗生素耐药现状及机制研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(10): 804-808.

[7] 贾兆广, 徐文帅, 季丽娜, 等. 儿童肺炎支原体肺炎的临床诊疗及相关药物合理使用 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(12): 1391-1395.

[8] 郭咸希, 何文, 陈莹, 等. 临床药师参与难治性肺炎支原体肺炎的双联抗感染治疗及药学监护体会 [J]. *中国药师*, 2022, 25(9): 1607-1610.

[9] 明建军, 杨巧玲, 孙华君, 等. 环丙沙星治疗儿童耐大环内酯类支原体肺炎的回顾性分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(12): 803-807.

[10] 段露芬, 周佳. 1 例 4 岁难治性肺炎支原体肺炎患儿使用米诺环素的用药咨询并文献复习 [J]. *中南药学*, 2020, 18(11): 1928-1931.

[11] 王克华, 郭琼杰, 王娜. 基于美国 FDA 不良事件报告系统数据库的多西环素儿童相关不良事件风险信号挖掘 [J]. *药物不良反应杂志*, 2024, 26(3): 157-161.

[12] MILLINGTON K, CHARROW A, SMITH J. Case series: minocycline-associated thyroiditis [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(4): 276-283.

[13] 中华医学会内分泌学分会, 《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784-788.

[14] 杨子仲, 张国庆, 秦博宇, 等. 免疫检查点抑制剂相关甲状腺炎的临床特点及其影响因素分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 989-996.

[15] 王樟根, 周峰, 周晓峰, 等. 四环素类药物致 DRESS 综合征的文献分析 [J]. *中南药学*, 2023, 21(10): 2801-2808.

[16] 杨松, 严晓峰. 抗结核药物诱导的药物超敏反应综合征研究进展 [J]. *结核病与肺部健康杂志*, 2017, 6(3): 294-298.

(收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-05-18)