

创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型的系统评价

方倩云 斜晓帆 何巧 于红英

创伤患者由于血液高凝状态、固定和静脉损伤,有发生静脉血栓栓塞症的风险^[1]。研究显示创伤性脑损伤患者静脉血栓栓塞症发生率3.8%~12%^[2]。由于多数静脉血栓栓塞症患者早期没有明显的症状和体征,很难直接被医护人员识别,因此有效的风险预测尤为重要。良好的风险预测可迅速而准确地确定高危患者,为实施针对性的预防措施提供参考^[3]。本次研究系统分析评价创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型的研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、Wiley Online Library、CINAHL、Scopus、万方、中国知网、维普。检索时间限定为建库至2021年4月3日。辅以手工检索。中文检索词:病人、患者、住院病人、住院患者、院内、深静脉血栓形成、肺血栓栓塞症、静脉血栓栓塞症、预测、预测模型、预测因素、危险因素。英文检索词:patient*, client*, inpatients*, hospitalization*, hospitalized, venous thrombosis, venous thromboses, phlebothrombosis, deep vein thrombosis, deep venous thrombosis, deep venous thromboses, pulmonary embolism*, pulmonary thromboembolism*, pulmonary thromboembolism, venous thromboembolism, predicting, prediction, predict, predictive, predictive model, prediction model, prognostic model, prediction rule, predictive rule, predictive score, risk prediction, risk assessment,

risk score, risk factor*, 以主题词和自由词相结合的方式检索,文献检索语种为中文和英文。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象为创伤后住院患者;②研究内容关于创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型的构建;③预测模型建立后经过内部和/或外部验证,结局指标包括受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)或是灵敏度和特异度或是阳性预测值和阴性预测值;④文献语种为中文和英文。排除标准:①只分析危险因素,但未进行风险预测模型构建的研究;②数据不完整,或未报告风险预测模型的构建过程或方法;③研究类型为评论、综述、系统评价、Meta分析、动物研究等;④模型包含的预测变量<2个。

1.3 文献筛选与资料提取 由2名研究员根据纳入排除标准独立筛选文献,如果意见不一致,两名研究员进行商讨,必要时由第3名研究员评断。提取纳入研究的作者姓名、发表年份、作者国家、模型简称、研究对象、样本量、诊断方法、AUC、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、研究类型、建模方法、危险因素赋分/风险分层方法、预测因子个数和具体的预测因子。

1.4 质量评价 由2名研究员根据同一质量评价工具对文献质量单独进行评估,意见不一致时由第3名研究员评断。采用QUADAS-2评价纳入风险预测研究的偏倚风险,评价内容包括偏倚风险评估和临床适用性评估^[4]。

2 结果

2.1 文献检索结果 研究共检索出9 749篇文献,剔除重复文献后剩余5 763篇。初筛时,通过阅读文题和摘要排除5 732篇,对剩余的31篇文献全文进行阅读分析后,21篇被排除(未进行模型验证9篇、为模型应用或验证11篇、数据不完整1篇)。本

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.008.023

基金项目:2021年浙江省卫生健康面上项目(2021KY496)

作者单位:310014 浙江杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属医院)康复中心骨科

通讯作者:何巧, Email: heqiao1992@126.com

次研究最终纳入相关文献 10 篇^[5-14]。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	工具简称	研究对象	建模/验模 样本	诊断方法	结局指标
Peng 等 ^[5]	DRAS	≥18 岁, 多处创伤患者	281/166	彩色多普勒超声	AUC(建模/验模):0.91/-; 灵敏度: 77.7%; 特异度: 86.6%
Nemeth 等 ^[6]	TRiP(cast)	18~70 岁, 下肢创伤石膏固定患者	11 253/ 1 435	多普勒超声、肺通气/灌注扫描、血管造影、螺旋 CT 扫描	AUC(建模/验模):0.77/0.74; 灵敏度: 76.10%; 特异度: 51.20%; 阳性预测值: 2.50%; 阴性预测值: 99.20%
杨田军等 ^[7]	-	≥18 岁, 单纯重度脑外伤患者	105/-	血管超声	AUC(建模/验模):0.89/-; 灵敏度: 88.10%; 特异度: 85.71%
Douillet 等 ^[8]	TIP	18~70 岁, 非手术治疗的 下肢创伤石膏固定患者	-/209	多普勒超声、肺通气/灌注扫描、血管造影、螺旋 CT 扫描	AUC(建模/验模):-/0.77; 灵敏度: 89.90%; 特异度: 30.70%; 阳性预测值: 2.32%; 阴性预测值: 99.40%
Tachino 等 ^[9]	RAP	≥18 岁, 创伤患者	859/-	肢体双功能超声或 CT	AUC(建模/验模):0.83/-; 灵敏度: 100%; 特异度: 38.00%; 阳性预测值: 5.00%; 阴性预测值: 100%
Connelly 等 ^[10]	-	<18 岁, 儿童创伤患者	536 423/-	-	AUC(建模/验模):0.95/-
Black 等 ^[11]	-	创伤患者	19 302/ 19 297	胸部增强 CT	AUC(建模/验模):0.87/-; 灵敏度: 83.61%; 特异度: 75.99%
Yen 等 ^[12]	ROCKIT	≤21 岁, 创伤患者	17 366/ 267 511	放射学报告	AUC(建模/验模):0.91/0.91; 灵敏度: 87.00%; 特异度: 81.00%
Nemeth 等 ^[13]	L-TRiP(cast)	18~70 岁, 下肢石膏固定患者	10 564/ 4 205	多普勒超声、肺通气/灌注扫描、血管造影、螺旋 CT 扫描	AUC(建模/验模):0.76/0.95; 灵敏度: 65.10%; 特异度: 72.20%; 阳性预测值: 5.70%; 阴性预测值: 98.80%
Rogers 等 ^[14]	TESS	创伤患者	16 383/ 234 032	-	AUC(建模/验模):0.89/0.84; 灵敏度: 81.60%; 特异度: 84.00%; 阳性预测值: 4.10%; 阴性预测值: 99.60%

注: DRAS 为深静脉血栓风险评分; TRiP(cast) 为石膏固定血栓风险预测评分; TIP 为创伤、固定和患者特征评分; RAP 为风险评估工具; ROCKIT 为创伤儿童血栓风险评分; L-TRiP(cast) 为 Leiden 石膏固定患者血栓形成风险预测评分; TESS 为创伤栓塞评分系统。

2.2 文献质量评价 因 1 篇模型构建方法为 Delphi 法^[8], 部分领域无法评估偏倚风险, 仅对临床适用性进行评估。剩余 9 篇文献在偏倚风险评估方面: 病例的选择 6 篇^[5-7, 9-11]为低风险、2 篇^[13, 14]为不清楚风险、1 篇^[12]为高风险; 待评价的诊断试验 5 篇^[6, 9, 10, 13, 14]为低风险、4 篇^[5, 7, 11, 12]为不清楚风险; 金标准 6 篇^[6, 7, 9, 11-13]为低风险、3 篇^[5, 10, 14]为不清楚风险; 病例流程和进展情况 4 篇^[6, 7, 12, 13]为低风险、4 篇^[5, 9, 10, 14]为不清楚风险、1 篇^[11]为高风险; 总的偏倚风险评估中, 仅有 1 篇^[6]为低风险偏倚, 其余均为

存在风险偏倚。

在临床适用性评估方面: 病例的选择 5 篇^[5, 7-10]为低风险、5 篇^[6, 11-14]为高风险; 待评价的诊断试验 3 篇^[6, 7, 9]为低风险、6 篇^[5, 8, 10-12, 14]为不清楚风险、1 篇^[13]为高风险; 金标准 6 篇^[5-8, 10, 13]为低风险、3 篇^[9, 11, 14]为不清楚风险、1 篇^[12]为高风险; 总的临床适用性评估中, 仅有 1 篇^[7]为低风险、其余均为存在风险。总的来说, 临床适用性评估中病例的选择领域高风险比例较大。

2.3 纳入文献的建模情况和预测因子见表 2

表2 纳入文献的建模情况和预测因子

第一作者	发表时间	研究类型	建模方法	危险因素赋分/ 风险分层方法	因子 个数	预测因子
Peng等 ^[5]	2021	回顾性	least absolute shrinkage and selection operator (Lasso)回归	通过7个变量赋值所形成的列线图得出深静脉血栓形成的概率;或各因子赋分并相加, <132分为低危, 132~208分为中危, 208~278分为高危, >278分为非常高危	7	年龄、BMI、下肢骨折、ISS评分、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物、凝血酶原时间
Nemeth等 ^[6]	2020	回顾性	logistic回归	各因子赋分并相加, <7分为低危, ≥7分为高危	14	创伤类型或严重程度、固定类型、年龄、性别、BMI、静脉血栓栓塞症家族史、静脉血栓栓塞症个人史、目前使用口服避孕药或雌激素治疗、近5年患有癌症、怀孕或产褥期、过去3个月内有其他固定(入院/卧床>6h/下肢瘫痪)、过去3个月内做过手术、合并疾病(心力衰竭、类风湿性关节炎、慢性肾病、慢性阻塞性肺病、炎症性肠病)、慢性静脉功能不全(静脉曲张)
杨田军等 ^[7]	2019	回顾性	logistic回归	以各因子β系数得出计算静脉血栓栓塞症概率P的公式	4	BMI、活化部分凝血活酶时间、血小板计数、深静脉置管
Douillet等 ^[8]	2019	回顾性	Delphi法	各因子赋分并相加, 0~4分为低危, ≥5分为高危	30	小腿骨骨折(胫骨和腓骨), 胫骨近端骨折, 踝部双或三踝骨折, 一条腿骨折(胫骨或腓骨), 髌骨骨折, 脚踝或后脚脱位, 严重的踝关节扭伤(3级)或膝关节扭伤(严重肿胀或血栓形成), 跟腱断裂, 踝关节骨折, 跗骨或前脚骨折, 胫腓骨近端、髌骨、中足或前足脱位, 中度踝关节扭伤(1级或2级)或膝关节扭伤(无严重肿胀或关节炎), 重大肌肉损伤, 包括膝关节在内的硬质固定(树脂或石膏), 膝关节以下硬质固定(树脂或石膏), 没有足底支撑的半硬质固定, 血友病或静脉血栓栓塞症个人史, 年龄>75岁, 静脉血栓栓塞症家族史(一级亲属), 活动性癌症或骨髓增生异常, 过去3个月内做过手术, 怀孕或产褥期(少于6个月), 雌激素治疗(<2年), 年龄>55岁和<75岁, BMI>30 kg/m ² , 有癌症病史, 慢性静脉功能不全, 过去3个月内卧床不起或长时间旅行/飞行(>6h)或单侧或双侧下肢瘫痪, 雌激素治疗(>2年), 充血性心力衰竭NYHA>II级、慢性呼吸衰竭、炎症性肠病、慢性肾脏疾病(GFR<50 ml/min)
Tachino等 ^[9]	2019	回顾性	临床实用性、经验、静脉血栓栓塞症形成机制	各因子赋分并相加, >5分为高危	17	肥胖、癌症、异常凝血、静脉血栓栓塞症史、股骨中线>24h、输血(24h内超过4个单位)、手术>2h、大血管损伤修复或结扎、胸部AIS评分>2分、腹部AIS评分>2分、头部AIS评分>2分、脊柱骨折、GCS评分<8分达4h、合并下肢骨折、骨盆骨折、脊髓损伤、年龄
Connelly等 ^[10]	2016	回顾性	logistic回归	各因子赋分并相加, 0~523分为低危, 524~688分为中危, 689~797分为高危	10	GCS评分、年龄、性别、插管、入ICU、输血、中心静脉置管、骨盆骨折、下肢骨折、大手术
Black等 ^[11]	2016	回顾性	logistic回归	以各因子β系数得出计算静脉血栓栓塞症概率P的公式	7	年龄、肥胖、因摩托车事故而受伤、乘坐救护车或直升机到达医院、急诊入院时脉搏、受伤部位(包括胸部、腹部和下肢)、入ICU

续

表2 纳入文献的建模情况和预测因子

第一作者	发表时间	研究类型	建模方法	危险因素赋分/ 风险分层方法	因子 个数	预测因子
Yen等 ^[12]	2016	回顾性	logistic回归	各因子赋分,再以各因子β系数得出计算静脉血栓栓塞症概率P的公式	6	年龄、GCS评分、ISS评分、插管、输血、大手术
Nemeth等 ^[13]	2015	回顾性	logistic回归	各因子赋分并相加,<10分为低危;≥10分为高危	14	年龄、性别、目前口服避孕药、过去5年内患有癌症、怀孕或产褥期、BMI、肺炎、静脉血栓栓塞症家族史、合并(类风湿性关节炎、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、多发性硬化症)、过去3个月内住过院、过去3个月内卧床、过去3个月内做过手术、有浅表静脉血栓形成、石膏固定(整个腿、膝盖、脚、小腿)
Rogers等 ^[14]	2012	回顾性	logistic回归	各因子赋分并相加,0~3分为低危,4~6分为中危,7~10分为高危,>10分为极高危	5	年龄、ISS评分、既往肥胖、机械通气天数、下肢骨折

注: BMI为体重指数; NYHA为纽约心脏病协会; GFR为肾小球滤过率; AIS为简明损伤评分; GCS为格拉斯哥昏迷评分; ISS为损伤严重程度评分。

由表2可见,纳入文献的模型预测结果呈现方法不尽相同。预测因子最少纳入4个,最多纳入30个,预测因子出现频率较高的5个变量依次为年龄、下肢损伤、肥胖或BMI、损伤程度(包括损伤程度评分)和手术。

3 讨论

本次研究纳入的10项模型可较灵敏地预测创伤后住院患者静脉血栓栓塞症的发生,并且多数研究构建预测模型时采用了logistic回归分析,研究设计较为系统和严谨。但由于各研究报告信息的缺失,研究地区、对象、预测结果等的差异,纳入的模型构建研究存在不同程度的风险偏倚和临床适用性风险。主要原因可能为部分研究未对研究对象年龄和创伤范围进行限定。因此,未来模型构建研究可按照权威的偏倚风险评估工具并遵循预测模型报告规范,加强研究对象选择的严谨性,使研究信息尽可能多地呈现,从而提高创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型研究的质量。

由于研究对象和研究设计的差异,各研究纳入的预测因子个数和种类不尽相同,但也有部分预测因子在多个模型中同时出现。年龄、下肢损伤、肥胖或BMI、损伤程度和手术是静脉血栓栓塞症风险预测模型中纳入较多的预测因子,与既往多个研究结果相似^[15-17],提示临床医护人员应加强对高龄、肥胖、下肢损伤、损伤程度重和手术患者进行评估和干预,以及及时有效避免此类住院创伤患者静脉血栓

栓塞症的发生。由于纳入模型多为近5年构建,尚处于发展阶段,其临床应用较少,未得到一致认可,仅部分国外研究构建的创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型逐渐在临床得到应用,但并未被推广。因此,国内临床医护人员在选择静脉血栓栓塞症风险预测模型前,需要对预测模型进行进一步验证;同时,需要结合临床实际,探讨适合于中国人群的创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型。

本次研究存在以下不足之处:语种局限于中文、英文,可能导致国外的部分研究未被纳入;部分研究因没有呈现模型构建过程、模型验证而被排除,可能遗漏部分高质量的预测模型,以上可能会造成选择偏倚。由于不同研究纳入标准、研究设计、模型评价等的不同,本次研究仅进行了描述性分析,未将结果汇总进行meta分析,尚不能确定哪一种预测模型适合国内人群。

综上所述,本次研究纳入了10个经过验证的创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型,系统分析和评价了方法学质量、模型构建的方法、模型纳入的预测因子等,结果显示创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型的研究仍处于发展阶段,目前尚无可直接应用于中国人群。未来可将已构建的创伤后住院患者静脉血栓栓塞症风险预测模型在多中心、不同人群中进行验证并使用,或开发各方面性能优良、可行性强的静脉血栓栓塞症风险预测模型。

参考文献

- 1 Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(24): 1601-1606.
- 2 Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American society of hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3898-3944.
- 3 郝敏江, 付秀荣. 围手术期静脉血栓栓塞症风险评估工具的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2020, 35(5): 109-112.
- 4 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- 5 Peng G, Wang Q, Sun H, et al. Development and prospective validation of a novel risk score for predicting the risk of lower extremity deep vein thrombosis among multiple trauma patients[J]. *Thromb Res*, 2021, 201: 116-122.
- 6 Nemeth B, Douillet D, le Cessie S, et al. Clinical risk assessment model to predict venous thromboembolism risk after immobilization for lower-limb trauma[J]. *E Clinical Medicine*, 2020, 20: 100270.
- 7 杨田军, 韦刚, 朱春艳, 等. 单纯重度脑外伤患者深静脉血栓的发生率及其危险因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(2): 182-186.
- 8 Douillet D, Nemeth B, Penalzo A, et al. Venous thromboembolism risk stratification for patients with lower limb trauma and cast or brace immobilization[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e217748.
- 9 Tachino J, Yamamoto K, Shimizu K, et al. Quick risk assessment profile (qRAP) is a prediction model for post-traumatic venous thromboembolism[J]. *Injury*, 2019, 50(9): 1540-1544.
- 10 Connelly CR, Laird A, Barton JS, et al. A clinical tool for the prediction of venous thromboembolism in pediatric trauma patients[J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(1): 50-57.
- 11 Black SR, Howard JT, Chin PC, et al. Toward a more robust prediction of pulmonary embolism in trauma patients: A risk assessment model based on 38,000 patients[J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(4): 200-207.
- 12 Yen J, Van Arendonk KJ, Streiff MB, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma patients and validation of a novel scoring system: the risk of clots in kids with trauma score[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(5): 391-399.
- 13 Nemeth B, van Adrichem RA, van Hylekama VA, et al. Venous thrombosis risk after cast immobilization of the lower extremity: Derivation and Validation of a clinical prediction score, L-TRiP (cast), in three population-based case-control studies[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(11): e1001899.
- 14 Rogers FB, Shackford SR, Horst MA, et al. Determining venous thromboembolic risk assessment for patients with trauma: The trauma embolic scoring system[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 511-515.
- 15 田婷, 黄锐娜, 戚熠, 等. 肿瘤患者PICC置管相关静脉血栓形成危险因素 Meta分析[J]. *护理学报*, 2019, 26(11): 49-54.
- 16 Moumneh T, Riou J, Douillet D, et al. Validation of risk assessment models predicting venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: A cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6): 1398-1407.
- 17 Horner D, Pandor A, Goodacre S, et al. Individual risk factors predictive of venous thromboembolism in patients with temporary lower limb immobilization due to injury: A systematic review[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(2): 329-344.

(收稿日期 2022-03-31)

(本文编辑 高金莲)