

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.20.010

中医药干预下老年非小细胞肺癌预后模型的构建与验证

杨丽^{1,2}, 张可睿¹, 刘琼妮^{1,2}, 蔡泳³, 胡凯文¹, 周天^{1✉}

1. 北京中医药大学东方医院, 北京市丰台区方庄芳星园一区6号, 100078; 2. 北京中医药大学; 3. 上海交通大学附属同仁医院

[摘要] **目的** 基于真实世界中医药干预老年非小细胞肺癌(NSCLC)患者的预后影响因素分析,构建预后模型并进行验证。**方法** 回顾性分析4个研究中心的肺癌患者病历资料,收集年龄 ≥ 65 岁且接受中医药治疗的NSCLC患者的临床资料,并将其划分为训练集、内部验证集和外部验证集。基于训练集数据进行单因素Cox回归、LASSO回归和多因素Cox回归分析筛选独立预后因素,构建用以预测老年NSCLC患者的1年、3年、5年生存概率的列线图模型。采用C指数(C-index)、校准曲线、受试者工作特征曲线下面积(AUC)、决策分析曲线(DCA)和风险分层对模型效能进行评价。**结果** 纳入1093例患者,其中训练集624例、内部验证集268例、外部验证集201例。构建了包含中医证型、口服汤药、年龄、TNM分期、卡氏功能状态(KPS)评分、C反应蛋白和乳酸脱氢酶7个独立预后因素的列线图预后模型。训练集、内部验证集、外部验证集C-index依次为0.776(95%CI: 0.752, 0.801)、0.723(95%CI: 0.683, 0.763)和0.662(95%CI: 0.616, 0.708);训练集1年、3年和5年生存率的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别0.794、0.822和0.778,内部验证集为0.735、0.798和0.778,外部验证集为0.649、0.693和0.638。校准曲线提示该模型具有良好的校准度;临床决策曲线(DCA)提示模型具有临床净获益;高、低风险组的生存差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 所构建的老年NSCLC预后模型能够有效评估患者的预后,可为临床决策提供依据。

[关键词] 非小细胞肺癌;中医药疗法;老年;预后模型;真实世界研究;列线图

肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(none small cell lung cancer, NSCLC)是其最主要的病理类型^[1]。超过2/3的NSCLC患者为年龄 ≥ 65 岁的老年人^[2-3]。相较于中青年患者,老年患者器官组织功能衰退,常合并多种疾病,治疗耐受性和依从性降低,临床治疗效果不佳,预后更差^[4-5]。临床预测模型是借助现有临床数据构建合适的统计模型,其可总结特定临床场景下某结局事件发生概率的规律^[6],较早为患者和医生提供精准、科学的决策依据,帮助临床医师评估患者病情、合理制定临床治疗方案、分配医疗资源^[7]。在我国,中医药被广泛应用于NSCLC治疗的各个阶

段。研究^[8-9]显示,中医药能有效延长肺癌患者生存期、改善预后,且不同中医证型、服药时长、中药剂型对于预后具有不同程度的影响。但目前尚缺乏针对中医药干预下老年NSCLC患者的统一、高效的预后模型,不利于中医药临床优势的发挥。因此,本研究基于真实世界研究回顾性地分析老年NSCLC患者预后的影响因素,并构建包含中医元素的列线图生存预后模型,为临床决策提供科学依据。本研究经上海交通大学公共卫生与护理学院科研伦理委员会伦理审批(批准号: SJUPN-201901)。

1 资料与方法

1.1 数据采集

回顾性收集2011年1月1日至2021年12月31日于北京中医药大学东方医院、湖北省中医院、河北医科大学第四附属医院、甘肃省肿瘤医院4个分中心住院治疗的肺癌患者的病历资料共计6248份,

基金项目:国家重点研发项目(2018YFC1705103);国家自然科学基金(82474344);北京中医药大学揭榜挂帅重点项目(2023-JYB-JBZD-006)

✉ 通讯作者: zhou_tian_med@163.com

所有数据统一录入由上海交通大学构建的肺癌真实世界研究数据库，且至少由两名研究者真实、详细地记录并核查各项内容。

1.2 诊断标准

NSCLC 诊断标准参照美国国立综合癌症网络 (NCCN) 发布的临床实践指南^[10]；TNM 分期采用国际肺癌研究会发布的国际肺癌分期标准（第 8 版）^[11]。中医证候辨证标准参照国家中医药管理局发布的肺癌中医诊疗方案^[12]及《恶性肿瘤中医诊疗指南》的辨证方案^[13]，结合本次研究的 4 个分中心实际情况，分为 5 个基本证型：1) 气滞血瘀证。主症：咳嗽不畅，咳痰不爽，胸胁胀痛或刺痛。兼症：情绪抑郁，善太息，面色晦暗，口唇紫暗。舌脉：舌紫暗或有瘀点、瘀斑，脉弦或涩。2) 肺脾气虚证。主症：久咳痰稀，胸闷气短，神疲乏力，腹胀纳呆。兼症：面色苍白或萎黄，浮肿便溏。舌脉：舌淡、苔薄白，脉细弱。3) 痰热阻肺证。主症：痰多嗽重，痰黄黏稠，胸闷气促，发热口渴。兼症：咽喉肿痛，口苦咽干，大便干结，小便黄赤。舌脉：舌红、苔黄腻，脉滑数。4) 痰瘀互结证。主症：咳嗽痰多，痰质黏稠或夹有血丝，胸闷憋气，胸部刺痛固定。兼症：身体困重，或肢体麻木，或伴有头晕目眩。舌脉：舌暗红或有瘀斑、苔白腻或黄腻，脉弦滑或涩。5) 气阴两虚证。主症：干咳少痰，气短乏力，口干咽燥，潮热盗汗。兼症：声音嘶哑，形体消瘦，手足心热。舌脉：舌红少苔或苔薄少津，脉细数或细弱。

1.3 纳入标准

1) 符合原发性肺癌诊断标准，经病理组织学或细胞学证实为包括腺癌、鳞癌、腺鳞癌、大细胞癌等类型的 NSCLC；2) 确诊时年龄 ≥ 65 岁；3) 接受了至少 1 种中医治疗（口服汤药、口服中成药、中药注射剂静脉给药、中医外治）；4) 病历资料完整；5) 死亡患者有明确的死亡日期记录，存活患者或失访患者有至少一次的明确随访日期记录。

1.4 排除标准

同时罹患其他恶性肿瘤的患者。

1.5 数据提取

提取 NSCLC 患者基线资料，包括：1) 患者一般情况。包括出生日期、确诊日期、性别、是否吸烟、合并疾病情况、TNM 分期^[11]、病理类型、是否转移、卡氏功能状态 (KPS) 评分^[14]、中医证型；2) 实验室检查：血常规、炎症指标、血生化、凝血功能、血清肿瘤标志物；3) 治疗情况：西医

治疗方案（手术、化疗、放疗、靶向治疗）、中医治疗方案（口服汤药、口服中成药、中药注射剂静脉给药、中医外治）；4) 生存资料：中位生存期、总生存期。

纳入的 NSCLC 患者随访至 2022 年 10 月 30 日，随访信息包括死亡日期和死亡原因，并计算总生存期。总生存期定义为以患者病理确诊日期为起点，至末次随访日期或死亡日期为终点，计算时间差值，以月表示。所有信息提取由接受过统一培训的研究者进行。

1.6 统计学方法

采用 R 语言（4.3.3 版本）进行统计分析，采用“missRanger”包对于缺失值 $\leq 20\%$ 的自变量进行随机森林多重插补。对于连续型计量资料，如符合正态分布且方差齐，采用均数 $\pm$ 标准差进行描述，组间比较采用单因素方差分析，如不符合正态分布或方差不齐，则采用中位数（四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。对于计数资料采用例数 (%) 进行描述，组间比较采用卡方检验，不满足卡方检验条件时使用 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析总体人群的生存特征，计算生存率以及中位生存时间。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.7 模型的构建、评价、验证

本研究为多中心研究，根据病例分布情况将纳入的病例用于模型构建和外部验证，其中用于模型构建的部分又经 R 语言 sample 函数 7:3 随机划分为训练集和内部验证集，并对训练集、内部验证集、外部验证集的资料进行均衡性检验。随后基于训练集数据进行单因素 Cox 回归分析，以总生存期为因变量，筛选潜在预测因子 ($P < 0.05$)；进一步针对筛选出的变量采用 LASSO 回归算法从中选择显著的特征（系数为非零），使用 10 折交叉验证确定最优参数配置，基于距离最小偏差对应的 lambda 值确定系数，筛选出系数非零的变量；对于筛选出的变量使用“glmnet”软件包进行多因素 Cox 回归分析（逐步法，双向）探索独立预测因子 ($P < 0.05$)，并绘制森林图。最后基于筛选出的独立预测因子采用“nomogramFormula”包计算列线图评分，采用“rms”包绘制列线图预后模型。

从区分度、校准度、临床净获益和风险分层对模型进行内外部评价与验证。使用 R 语言“risk Regression”包、“ggprism”包、“ggplot2”包计算 C 指数 (C-index) 并绘制受试者工作特征 (ROC)

曲线, 并通过工作受试者特征曲线下面积 (AUC) 值评估其预测区分度, C-index 和 AUC 值的范围为 0.5~1, 值越接近 1 则说明预测模型的区分度越好^[15-16]。应用 bootstrap 法抽样验证绘制校准曲线, 校准曲线与对角线基本贴合, 且斜率越接近 1, 提示模型预测概率越接近实际概率、校准度越好^[17]。应用“ggDCA”包绘制决策曲线分析 (DCA), DCA 曲线以阈概率为横坐标、以净获益率为纵坐标, 曲线整体越靠近右上角, 说明模型临床净获益越好^[18]。此外, 根据列线图模型计算所有研究对象的列线图评分, 在训练集中以总生存期为结局指标, 使用 R 语言 survminer 包中的 surv_cutpoint 函数确定列线图评分的最佳截断值, 并根据截断值将所有研究对象进行高低风险分组, 进一步绘制 K-M 曲线进行 log-rank 检验来验证高、低风险组生存差异的显著性。

2 结果

2.1 患者一般特征

共纳入 1093 例老年 NSCLC 患者, 其中北京中医药大学东方医院 379 例、河北医科大学第四附属医院 513 例, 共 892 例用作模型构建, 将研究对象

经 R 语言 sample 函数 7 : 3 随机分为训练集 624 例、内部验证集 268 例。甘肃省肿瘤医院 196 例、湖北省中医院 5 例, 共 201 例作为外部验证集。

纳入患者随访时间中位数为 26.43 (10.27, 53.77) 个月, 1 年、3 年、5 年的生存率分别为 73.2% (800/1093)、48.7% (532/1093)、40.0% (437/1093)。确诊年龄中位数为 70.70 (67.81, 75.34) 岁; 男性 720 例 (65.9%), 女性 373 例 (34.1%); 吸烟 584 例 (53.4%), 高血压病 467 例 (42.7%)、糖尿病 155 例 (14.2%)、心脏病 260 例 (23.8%); 病理类型腺癌 654 例 (59.8%)、鳞癌 315 例 (28.8%)、大细胞癌 13 例 (1.2%)、腺鳞癌 11 例 (1.0%)、其他 100 例 (9.1%); TNM 分期^[11]: I ~ II 期 361 例 (33.0%)、III 期 214 例 (19.6%)、IV 期 518 例 (47.4%); 中医证型以气滞血瘀证 314 例 (28.7%) 和气阴两虚证 293 例 (26.8%) 占比最高, 其他依次为痰瘀互结证 188 例 (17.2%)、肺脾气虚证 179 例 (16.4%)、痰热阻肺 119 例 (10.9%)。KPS 评分为 80.00 (70.00, 90.00) 分。训练集、内部验证集和外部验证集基线资料存在部分差异 ($P < 0.05$), 但大部分基本均衡, 详见表 1。

表 1 训练集、内部验证集、外部验证集老年非小细胞肺癌患者临床基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of elderly patients with non-small cell lung cancer in the training, internal validation, and external validation sets

变量	训练集 (624 例)	内部验证集 (268 例)	外部验证集 (201 例)	$F/H/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁, $M (P_{25}, P_{75})$	70.56 (67.73, 75.38)	70.08 (67.66, 74.39)	71.93 (68.55, 75.53)	6.986	0.030
性别/例 (%)				4.374	0.112
男	404 (64.7)	171 (63.8)	145 (72.1)		
女	220 (35.3)	97 (36.2)	56 (27.9)		
吸烟史/例 (%)	354 (56.7)	157 (58.6)	73 (36.3)	29.244	<0.001
病史/例 (%)					
高血压病	264 (42.3)	123 (45.9)	80 (39.8)	1.848	0.397
糖尿病	90 (14.4)	38 (14.2)	27 (13.4)	0.122	0.941
心脏病	124 (19.9)	69 (25.7)	67 (33.3)	8.867	0.013
病理类型/例 (%)				-	0.206
腺癌	378 (60.6)	153 (57.1)	123 (61.2)		
鳞癌	164 (26.3)	89 (33.2)	62 (30.8)		
大细胞癌	7 (1.1)	4 (1.5)	2 (1.0)		
腺鳞癌	8 (1.3)	3 (1.1)	0		
其他	67 (10.7)	19 (7.1)	14 (7.0)		
TNM 分期/例 (%)				41.937	<0.001
I ~ II	225 (36.1)	103 (38.4)	33 (16.4)		
III	123 (19.7)	57 (21.3)	34 (16.9)		
IV	276 (44.2)	108 (40.3)	134 (66.7)		

注: -, Fisher 精确概率法, 无此数据; KPS 评分, 卡氏功能状态评分; CEA, 癌胚抗原; SCC, 鳞状细胞癌抗原; CYFRA211, 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; NSE, 神经元特异性烯醇化酶; CRP, C 反应蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶。

续表 1 训练集、内部验证集、外部验证集老年非小细胞肺癌患者临床基线特征比较

Table 1 (continued) Comparison of baseline characteristics of elderly patients with non-small cell lung cancer in the training, internal validation, and external validation sets					
变量	训练集 (624 例)	内部验证集 (268 例)	外部验证集 (201 例)	$F/H/\chi^2$ 值	P 值
中医证型/例 (%)				52.926	<0.001
气滞血瘀证	185 (29.6)	59 (22.0)	70 (34.8)		
气阴两虚证	177 (28.4)	75 (28.0)	41 (20.4)		
痰瘀互结证	108 (17.3)	58 (21.6)	22 (10.9)		
肺脾气虚证	98 (15.7)	57 (21.3)	24 (11.9)		
痰热阻肺证	56 (9.0)	19 (7.1)	44 (21.9)		
KPS 评分/分, $M(P_{25}, P_{75})$	80.00 (70.00, 90.00)	80.00 (70.00, 90.00)	70.00 (60.00, 80.00)	22.898	<0.001
转移情况/例 (%)					
肝转移	46 (7.4)	23 (8.6)	17 (8.5)	0.497	0.780
骨转移	190 (30.4)	81 (30.2)	59 (29.4)	0.087	0.958
脑转移	144 (23.1)	60 (22.4)	42 (20.9)	0.418	0.812
西医治疗情况/例 (%)					
手术	292 (46.8)	137 (51.1)	17 (8.5)	108.144	<0.001
化疗	135 (21.6)	55 (20.5)	42 (20.9)	0.155	0.926
放疗	54 (8.7)	18 (6.7)	17 (8.5)	0.974	0.615
靶向治疗	50 (8.0)	16 (6.0)	22 (10.9)	3.843	0.146
中医治疗情况/例 (%)					
口服汤药	237 (38.0)	96 (35.8)	46 (22.9)	15.499	<0.001
口服中成药	222 (35.6)	104 (38.8)	61 (30.3)	3.611	0.164
中药注射剂静脉给药	345 (55.3)	157 (58.6)	97 (48.3)	5.080	0.079
中医外治	283 (45.4)	130 (48.5)	84 (41.8)	2.098	0.350
实验室检查指标/ $M(P_{25}, P_{75})$					
CEA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	5.42 (2.75, 20.29)	5.38 (2.97, 16.51)	6.57 (2.51, 26.54)	0.645	0.724
SCC/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	1.00 (0.70, 2.03)	1.00 (0.61, 1.82)	1.20 (0.80, 2.44)	5.072	0.079
CYFRA211/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	4.72 (2.79, 10.49)	5.00 (2.69, 10.63)	6.40 (4.01, 13.79)	16.242	<0.001
NSE/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	14.96 (11.86, 19.32)	14.64 (11.79, 18.10)	17.76 (13.21, 25.04)	25.306	<0.001
CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	24.70 (7.11, 69.55)	25.16 (7.85, 79.67)	21.09 (8.71, 68.60)	1.105	0.575
D-二聚体/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	0.52 (0.16, 1.40)	0.38 (0.14, 1.33)	0.97 (0.41, 1.97)	40.889	<0.001
AST/ $\mu\cdot\text{L}^{-1}$	20.60 (16.40, 26.02)	20.95 (16.38, 25.35)	19.90 (15.00, 25.00)	4.788	0.091
总胆红素/ $\mu\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	11.26 (8.68, 14.91)	11.18 (8.20, 14.69)	10.10 (7.40, 13.40)	13.303	0.001
凝血酶原时间/s	11.60 (10.80, 12.60)	11.65 (10.60, 12.70)	12.30 (11.40, 13.50)	43.278	<0.001
尿酸/ $\mu\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	269.55 (202.38, 333.83)	266.60 (189.85, 339.12)	316.00 (242.00, 398.50)	39.728	<0.001
肌酐/ $\mu\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	66.00 (55.77, 79.00)	65.75 (54.95, 77.78)	67.00 (54.00, 80.00)	0.726	0.696
尿素氮/ $\mu\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	4.90 (4.00, 6.10)	5.10 (4.00, 6.49)	5.40 (4.40, 6.40)	7.361	0.025
乳酸脱氢酶/ $\mu\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	195.75 (163.50, 237.00)	194.00 (162.58, 236.55)	203.60 (168.90, 262.90)	7.505	0.023
红细胞计数/ $\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$	4.13 (3.72, 4.52)	4.21 (3.79, 4.59)	3.97 (3.57, 4.42)	11.648	0.003
血白细胞计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	7.87 (6.25, 10.12)	7.96 (6.31, 10.13)	6.77 (4.99, 8.55)	26.870	<0.001
血红蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	125.25 (113.00, 137.12)	126.75 (112.00, 140.85)	120.00 (106.00, 131.00)	18.144	<0.001
血小板计数/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	237.00 (183.75, 294.00)	229.00 (178.75, 293.00)	215.30 (167.00, 270.00)	7.341	0.025
中性粒细胞百分比/%	71.10 (63.95, 78.71)	71.36 (64.62, 79.09)	71.09 (63.50, 77.30)	1.839	0.399
单核细胞百分比/%	7.50 (5.88, 9.40)	7.45 (5.92, 9.40)	7.80 (6.20, 9.40)	1.815	0.404
淋巴细胞百分比/%	17.90 (13.38, 24.96)	17.61 (13.30, 23.22)	17.42 (13.58, 24.00)	0.249	0.883

注：-, Fisher 精确概率法，无此数据；KPS 评分，卡氏功能状态评分；CEA，癌胚抗原；SCC，鳞状细胞癌抗原；CYFRA211，细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1；NSE，神经元特异性烯醇化酶；CRP，C 反应蛋白；AST，天冬氨酸氨基转移酶。

2.2 训练集患者临床预后影响因素分析结果

训练集单因素 Cox 回归分析显示, 年龄、性别、吸烟、病理类型(鳞癌、其他)、中医证型、TNM 分期、转移情况(肝转移)、KPS 评分、治疗(手术、中医外治、中药注射剂静脉给药、口服汤药、中医外治)、实验室指标(SCC、NSE、CRP、D-二聚体、凝血酶原时间、乳酸脱氢酶、尿素氮、中性粒细胞百分比、单核细胞百分比、淋巴细胞百分比)是老年 NSCLC 的预后影响因素($P<0.05$), 详见表 2。考虑到单因素 Cox 回归分析中的显著变量较多且变量之间存在多重共线性, 再将上述变量纳入 LASSO 回归中进行进一步筛选, 最终基于最小偏差对应的 lambda 值(0.073)确定了 7 个非零系数的变量, 详见图 1。将上述非零系数变量纳入

多因素 Cox 回归分析, 最终确立了年龄、中医证型、TNM 分期、口服汤药治疗、KPS 评分及 CRP、乳酸脱氢酶水平是老年 NSCLC 的独立预后影响因素, 并将结果绘制森林图可视化。结果显示, 年龄增加是影响总生存期的危险因素; 中医证型中肺脾气虚证、痰瘀互结证、气阴两虚证相对气滞血瘀证是危险因素, 其中气阴两虚证危险程度最高; 临床分期靠后是危险因素; 口服汤药是保护因素; KPS 评分高是保护因素; CRP 和乳酸脱氢酶水平高是危险因素, 详见图 2。

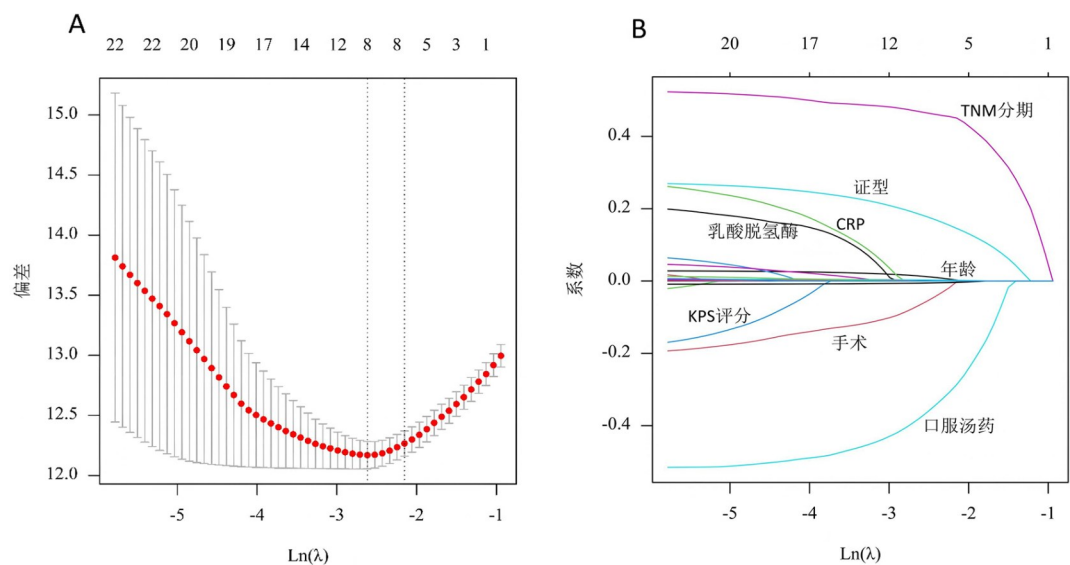
2.3 老年 NSCLC 患者列线图预后模型的构建

将上述预后因素纳入 Cox 风险比例模型, 绘制列线图预后模型, 见图 3。所纳入的每一个独立因素均可向上对标第一行标尺的刻度以得出对应分

表 2 训练集老年非小细胞肺癌患者总生存期的单因素 Cox 回归分析结果

Table 2 Univariate Cox regression analysis for overall survival in elderly patients with non-small cell lung cancer in the training set					
变量	HR (95%CI)	P 值	变量	HR (95%CI)	P 值
年龄	1.069 (1.050, 1.089)	<0.001	西医治疗		
性别	0.701 (0.555, 0.886)	0.003	手术	0.340 (0.269, 0.431)	<0.001
吸烟	1.310 (1.054, 1.630)	0.015	化疗	1.222 (0.951, 1.571)	0.117
病史			放疗	0.885 (0.593, 1.320)	0.548
高血压病	0.862 (0.459, 1.618)	0.644	靶向治疗	1.025 (0.701, 1.501)	0.897
心脏病	1.326 (0.899, 1.956)	0.154	中医治疗		
糖尿病	0.862 (0.459, 1.618)	0.644	口服中成药	1.158 (0.931, 1.442)	0.188
病理类型			中药注射剂静脉给药	0.766 (0.619, 0.948)	0.014
腺癌	参照		口服汤药	0.299 (0.228, 0.391)	<0.001
鳞癌	1.466 (1.144, 1.878)	0.003	中医外治	0.696 (0.558, 0.866)	0.001
大细胞癌	2.169 (0.943, 4.989)	0.068	实验室指标		
腺鳞癌	1.288 (0.530, 3.134)	0.576	CEA	1.000 (1.000, 1.000)	0.510
其他	2.079 (1.515, 2.854)	<0.001	SCC	1.014 (1.005, 1.024)	0.003
中医证型			CYFRA211	1.000 (1.000, 1.000)	0.147
气滞血瘀证	参照		NSE	1.005 (1.003, 1.007)	<0.001
气阴两虚证	5.514 (3.987, 7.627)	<0.001	CRP	1.006 (1.005, 1.008)	<0.001
痰瘀互结证	2.842 (1.956, 4.128)	<0.001	D-二聚体	1.066 (1.042, 1.089)	<0.001
肺脾气虚证	1.871 (1.242, 2.819)	0.003	AST	1.000 (0.994, 1.005)	0.904
痰热阻肺证	2.186 (1.386, 3.448)	0.001	总胆红素	0.999 (0.985, 1.014)	0.924
TNM 分期			凝血酶原时间	1.018 (1.008, 1.028)	<0.001
I~II	参照		尿酸	0.999 (0.999, 1.000)	0.237
III	5.155 (3.525, 7.540)	<0.001	肌酐	1.002 (1.000, 1.004)	0.097
IV	7.601 (5.428, 10.646)	<0.001	乳酸脱氢酶	1.002 (1.001, 1.002)	<0.001
转移情况			尿素氮	1.005 (1.000, 1.010)	0.038
肝转移	2.157 (1.537, 3.028)	<0.001	血红蛋白	0.998 (0.992, 1.003)	0.415
骨转移	1.048 (0.832, 1.322)	0.690	血小板计数	1.000 (1.000, 1.001)	0.295
脑转移	1.251 (0.979, 1.597)	0.073	中性粒细胞百分比	1.014 (1.005, 1.024)	0.004
KPS 评分	0.980 (0.975, 0.985)	<0.001	单核细胞百分比	1.040 (1.009, 1.072)	0.011
			淋巴细胞百分比	0.986 (0.975, 0.998)	0.023

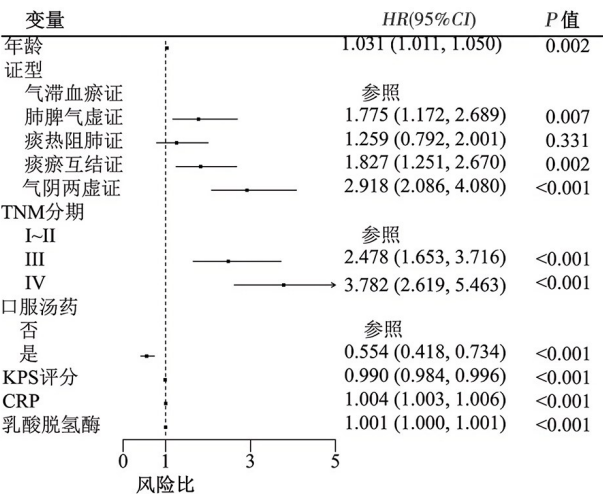
注: KPS 评分, 卡氏功能状态评分; CEA, 癌胚抗原; SCC, 鳞状细胞癌抗原; CYFRA211, 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1; NSE, 神经元特异性烯醇化酶; CRP, C 反应蛋白; AST, 天冬氨酸氨基转移酶。



注：A，LASSO回归对预后模型的正则化过程可视化，横坐标Ln(λ)反映正则化参数对数变换值，λ越大[Ln(λ)越靠右]正则化强度越高，纵坐标“偏差”衡量模型预测性能，偏差越小模型预测效果越优，图中左侧灰色虚线对应交叉验证后平均误差最小的λ值，此时模型筛选出7个对预后关键的变量；B，LASSO回归变量系数分布，不同曲线对应不同预后相关变量（如临床指标、诊疗因素等），随λ增大（正则化增强），变量系数逐步被压缩，系数越晚趋近于0的变量，在正则化过程中“抗压缩性”越强，反映其对预后模型的解释力相对突出；KPS评分，卡氏功能状态评分；CRP，C反应蛋白。

图1 训练集老年非小细胞肺癌患者临床变量LASSO回归分析结果

Figure 1 LASSO regression analysis of clinical variables in elderly patients with non-small cell lung cancer in the training set



注：KPS评分，功能状态评分；CRP，C反应蛋白。

图2 训练集老年非小细胞肺癌患者预后模型多因素Cox回归分析结果的可视化森林图

Figure 2 Forest plot visualization of multivariate Cox regression analysis for the prognostic model in elderly patients with non-small cell lung cancer in the training set

值，其分值越高，对生存率的影响也越大。此列线图预测模型可以根据患者自身个体化情况，对比各个独立因素获得的分值相加即可算出总评分，再向下对应1年、3年、5年的生存概率标尺便可得出患者的1年、3年、5年的生存率。

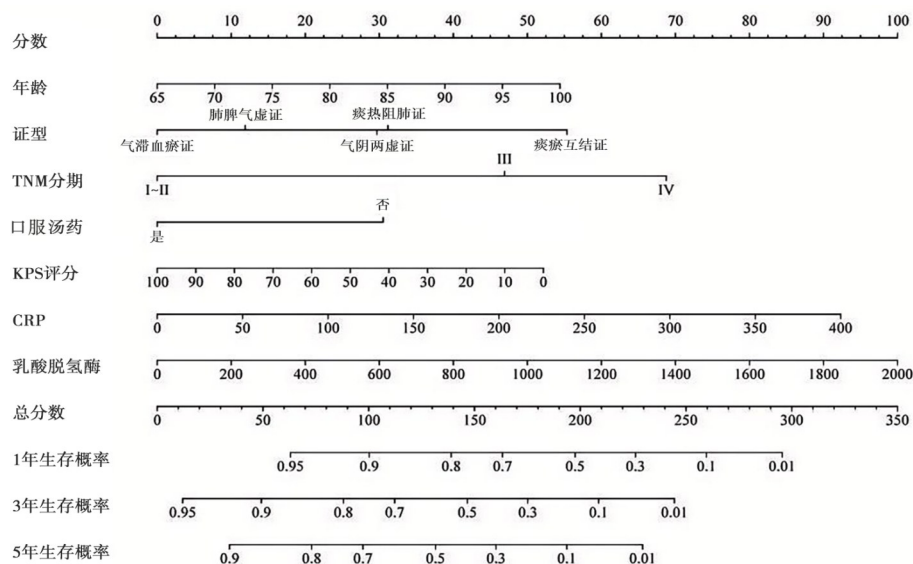
2.4 老年NSCLC预后模型的评价与验证

2.4.1 区分度 该模型训练集、内部验证集、外部验证集C-index依次为：0.776（95%CI：0.752，0.801）、0.723（95%CI：0.683，0.763）、0.662（95%CI：0.616，0.708）。训练集1年、3年、5年生存概率的AUC分别为0.794、0.822、0.778，内部验证集1年、3年、5年生存概率的AUC分别为0.735、0.798、0.778，外部验证集1年、3年、5年生存概率的AUC分别为0.649、0.693、0.638（见图4A、4B、4C）。

2.4.2 校准度 训练集、内部验证集和外部验证集1年、3年、5年生存概率的校准曲线斜率均与1较为接近，见图4D、4E、4F。

2.4.3 临床净获益 训练集1年、3年、5年DCA结果在0.05~0.76、0.06~0.87、0.10~0.95的风险阈值概率范围内，内部验证集1年、3年、5年DCA结果在0.08~0.43、0.13~0.77、0.18~0.86的风险阈值概率范围内，外部验证集1年、3年、5年DCA结果在0.15~0.41、0.37~0.82、0.42~0.93的风险阈值概率范围内（见图4G、4H、4I）。

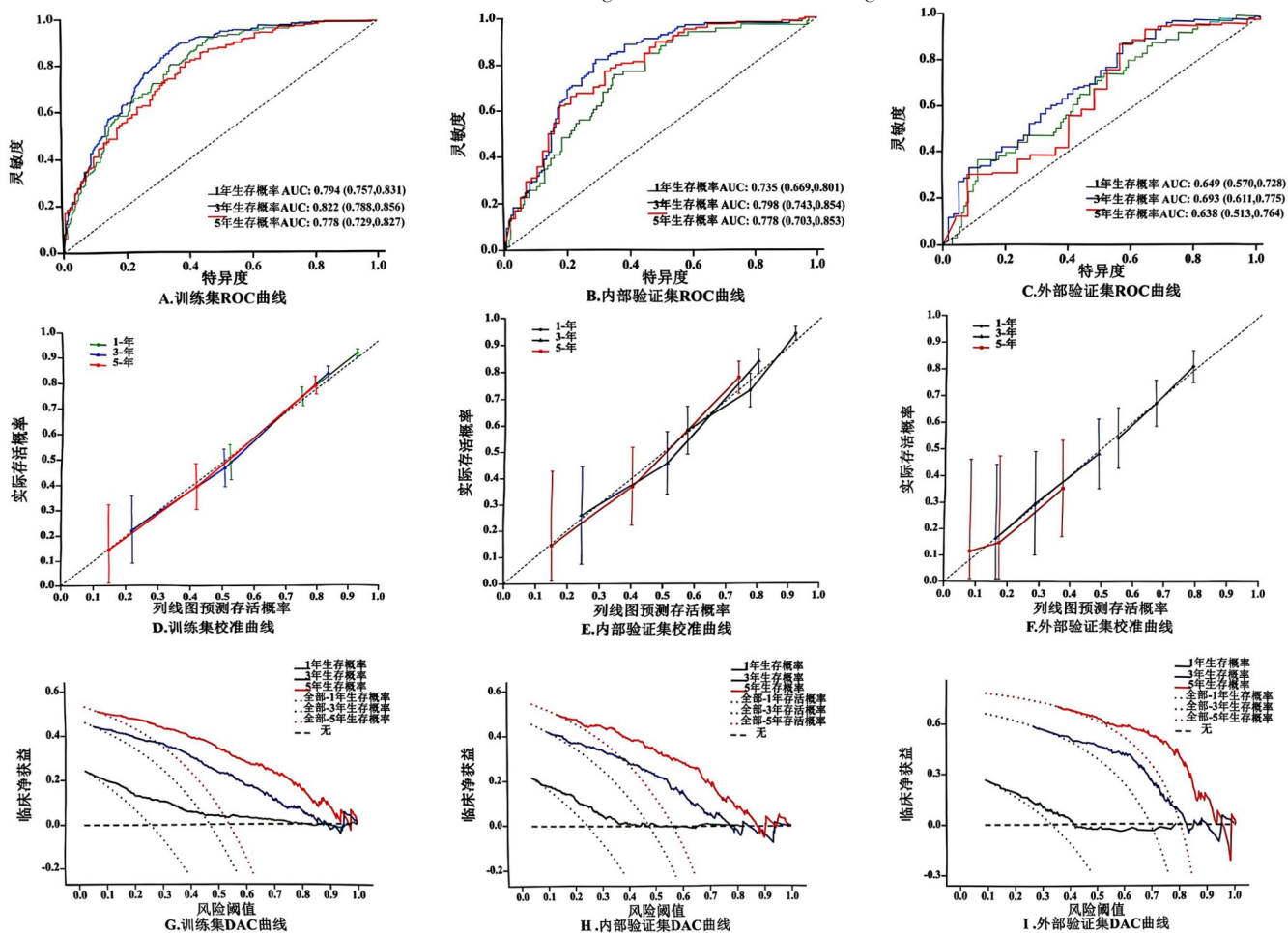
2.4.4 风险分层 根据列线图预后模型计算了所有研究对象的列线图评分，在训练集中，以总生存期为结局，使用语言survminer包中的surv_cutpoint函数



注：KPS 评分，卡氏功能状态评分；CRP，C 反应蛋白。

图 3 基于训练集构建的老年非小细胞肺癌患者 1 年、3 年、5 年的生存概率列线图

Figure 3 Nomogram for predicting 1-, 3-, and 5-year survival probabilities in elderly patients with non-small cell lung cancer based on the training set



注：ROC 曲线，受试者工作特征曲线；AUC，受试者工作特征曲线下面积；DCA，临床决策曲线。

图 4 训练集、内部验证集、外部验证集老年非小细胞肺癌患者预后模型的 ROC 曲线、校准曲线和 DCA 曲线

Figure 4 ROC curves, calibration curves, and decision curve analysis (DCA) of the prognostic model in elderly patients with non-small cell lung cancer in the training, internal validation, and external validation sets

确定列线图评分的最佳截断值，为 120.47，按照其对所有研究对象进行风险分层（低于截断值为低风险、高于截断值为高风险组）。对所有人群进行生存曲线分析，结果显示死亡高风险和死亡低风险组总生存差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），见图 5。

3 讨论

随着人口老龄化的持续加剧，由老年 NSCLC 引发的癌症负担也在逐年增加^[2]。在我国，中医药是老年 NSCLC 综合治疗的重要组成部分。因此尽可能多地纳入包括中医诊疗相关信息的各类变量，探究老年 NSCLC 独立预后影响因素，构建列线图生存预后模型，将有助于更为全面、精准地评估老年 NSCLC 患者的预后，为临床决策尽早提供科学依据。

既往研究显示，60 岁以上人群患癌和因癌致死的风险分别是 60 岁以下人群的 10 倍和 16 倍^[17]；75~79 岁肺癌患者中位生存时间为 16 个月，而 ≥80 岁则为 12 个月，差异具有统计学意义^[18]。衰老是一个与器官功能和器官储备变化相关的生理过程，

且由此引发的合并基础疾病和各器官功能储备下降可导致老年 NSCLC 患者难以耐受包括手术、放疗、化疗、免疫、靶向等治疗在内的现代西医治疗手段^[19]。本研究中，接受手术、化疗、放疗、靶向药物治疗的老年 NSCLC 患者占比分别为 59.2%（446 例）、21.2%（232 例）、8.1%（89 例）、8.1%（89 例），这也反映了现代治疗手段在老年 NSCLC 患者中应用范围受限、老年患者治疗不足的现状。本研究 Cox 回归分析亦显示，年龄增高是老年 NSCLC 的独立危险因素，年龄增高与患者死亡风险呈正相关。

中医药治疗肺癌以扶正祛邪为大法，采用内治、外治等多种方法与西医配合起到减毒增效之功，是多数老年患者可以耐受并从中获益的治疗方案^[20-21]。欧洲一项大型研究^[22]显示，截至 2016 年，NSCLC 患者 1 年、2 年、5 年总生存率分别为 53%，37% 和 34%。本研究纳入的 1093 例老年 NSCLC 患者 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 73.2%（800 例）、48.7%（532 例）、40.4%（437 例），高于既往研究^[22]，这或与本研究对象均积极接受了中医治疗有关。另有研究^[23]分析了 874 例晚期

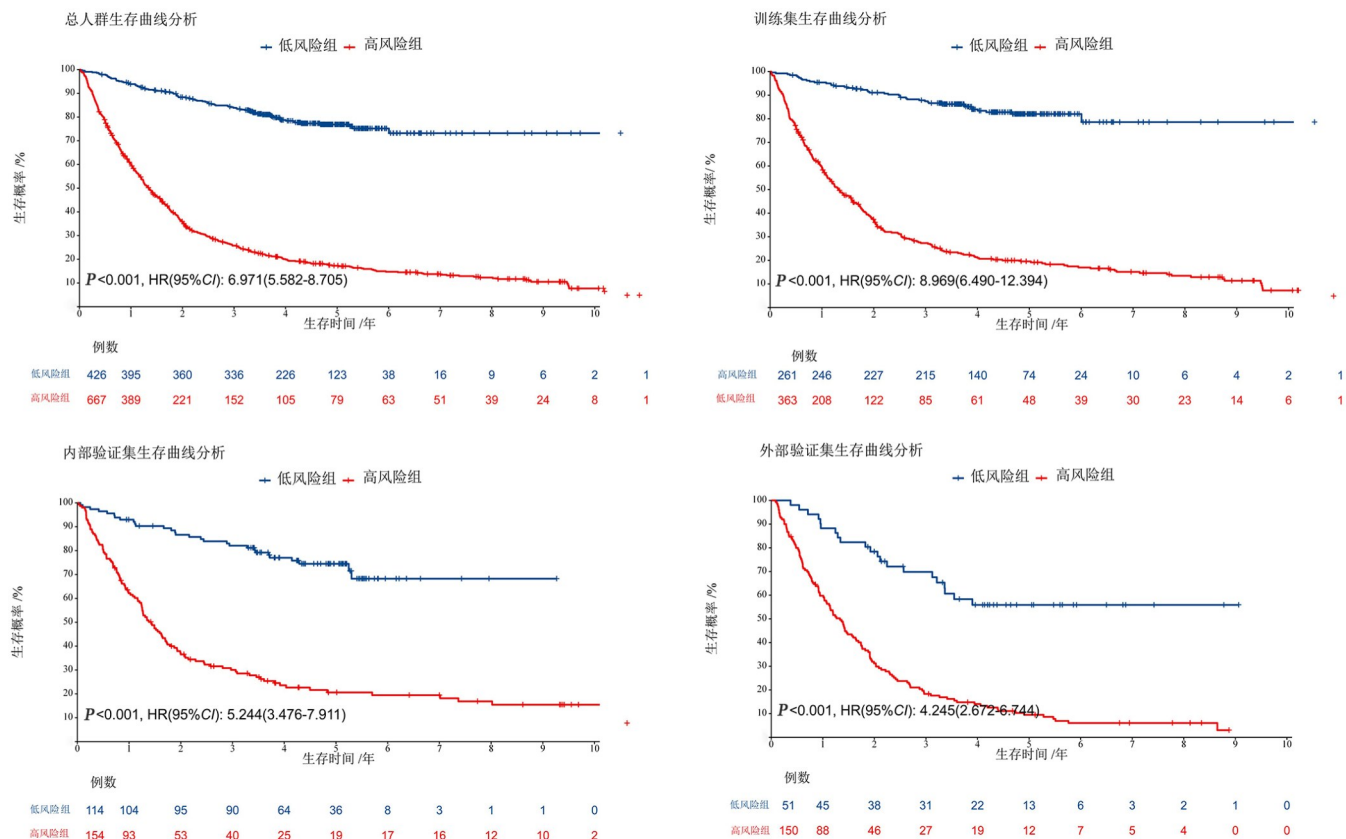


图5 老年非小细胞肺癌总人群、训练集、内部验证集、外部验证集高风险组和低风险组生存曲线分析

Figure 5 Survival curve analysis of high-risk and low-risk groups in the overall population, training set, internal validation set, and external validation set of elderly patients with non-small cell lung cancer

NSCLC 患者的生存资料,发现接受中医特色外治法的次数越多、口服中成药的时间越长、接受中药静脉制剂疗程越久的患者,其生存期越长。本研究多因素 Cox 回归分析显示,口服汤药治疗是老年 NSCLC 的独立保护性因素,一定程度上为中医治疗改善预后提供了依据。

中医辨证论治的特点与现代肿瘤学倡导的个体化、精准化治疗理念相契合。近年来,研究者们逐步探索中医证型和预后之间的关系。例如,有研究通过多因素 Cox 回归分析 951 例肺癌患者的生存资料,发现中医证型是预后的影响因素^[8];另有研究发现,中医证候分类是晚期 NSCLC 的独立危险因素^[24]。本研究结果显示,中医证型是老年 NSCLC 的独立预后影响因素,肺脾气虚证、痰瘀互结证、气阴两虚证相对气滞血瘀证是危险因素,其中气阴两虚证的危险程度最高。

TNM 分期在临床实践中常被用于预测预后。多数肺癌老年患者确诊时已是晚期,而 TNM 分期越靠后,患者死亡风险越高^[11],本研究结果与此一致。KPS 评分是评估患者功能状态和活动能力的重要指标,其分数越高表示患者的身体状态越好,自理能力越强^[25]。本研究结果显示,KPS 评分高是保护性因素。CRP 在体内的表达水平通常与感染引起的炎症反应有关。老年肺癌患者体质较弱,感染风险更高^[26]。一项针对 NSCLC 患者的研究发现,与 CRP 水平正常的患者相比,治疗前 CRP 水平高的患者群体生存期显著缩短^[27],本研究结果显示 CRP 升高是预后的危险因素。乳酸脱氢酶是糖酵解过程中的关键酶,可催化丙酮酸转换成乳酸,为肿瘤增殖和存活供能^[28]。本研究显示,乳酸脱氢酶升高是预后的危险因素,与既往研究^[29]结果一致。

本研究首次将上述变量用于构建列线图预后模型,并对模型预测效能进行评价,经内部、外部验证,该模型 C-index、AUC 值以及校正曲线在训练集和验证集中均表现良好,说明所建立的模型具有较好的预测准确性和可靠性。DCA 结果显示,该模型具有良好的临床价值,可以用于临床评估预后风险,作为辅助临床决策的参考工具。风险分层结果显示,高风险组和低风险组生存差异显著,提示该模型能够协助医生更有效地识别高风险患者,为患者提供更积极的治疗,同时避免对低风险患者过度治疗,从而优化医疗资源分配,改善患者的治疗结果和生活质量。

综上,本研究基于真实世界的研究数据,回顾

性收集了多中心、大样本病例资料,同时纳入尽可能多的变量,发现口服汤药治疗和 KPS 评分高是老年 NSCLC 预后的保护性因素;中医证型中肺脾气虚证、痰瘀互结证、气阴两虚证相对气滞血瘀证是危险因素,其中气阴两虚证危险程度最高;而年龄高、TNM 分期靠后、CRP 和乳酸脱氢酶水平高是老年 NSCLC 预后的独立危险因素。将这些影响因素用于构建预测模型并进行内部、外部验证,其区分度、准确度尚可,并能有效识别高风险人群,可以帮助临床医师有效地评估患者病情并指导临床决策。但由于本研究为回顾性研究,部分病例资料不全,如缺乏患者舌脉等中医证素,也缺乏对中医药具体用药方案和累计疗程的分析,将在今后的研究中进一步完善。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, GIAQUINTO AN, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] GU YF, LIN FP, EPSTEIN RJ. How aging of the global population is changing oncology [J]. Ecancermedicalsecience, 2021, 15: e119. doi:10.3332/ecancer.2021.ed119.
- [3] GAJRA A, AKBAR SA, DIN NU. Management of lung cancer in the elderly [J]. Clin Geriatr Med, 2016, 32(1): 81-95.
- [4] LAPTEVA ES, ARIEV AL. Frailty assessment in geriatric oncology [J]. Adv Gerontol, 2024, 37(12): 87-94.
- [5] GANTI AK, KLEIN AB, COTARLA I, et al. Update of incidence, prevalence, survival, and initial treatment in patients with non-small cell lung cancer in the US [J]. JAMA Oncol, 2021, 7(12): 1824-1832.
- [6] CADRIN-TOURIGNY J, BOSMAN LP, NOZZA A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. Eur Heart J, 2022, 43(32): e1-e9.
- [7] 谷鸿秋,周支瑞,章仲恒,等. 临床预测模型: 基本概念、应用场景及研究思路 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1454-1456, 1462.
- [8] 张亦璐,焦丽静,许玲. 基于真实世界回顾性分析中西医结合治疗对 951 例肺癌患者生存预后的影响 [J]. 现代中医药, 2022, 42(4): 119-126.
- [9] 辛晓丽,姜怡,沈丽萍,等. 中医药辅助治疗 600 例老年非小细胞肺癌患者的生存分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 31-35.
- [10] ETTINGER DS, WOOD DE, AKERLEY W, et al. NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4. 2016 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14

- (3): 255–264.
- [11] EBERHARDT WE, MITCHELL A, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(11): 1515–1522.
- [12] 国家中医药管理局办公室. 关于印发中风病(脑梗死)等 92 个病种中医临床路径和中医诊疗方案(2017 版)的通知[EB/OL]. (2017-03-22)[2024-10-22]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/2651.html>.
- [13] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 265–266.
- [14] YATES JW, CHALMER B, MCKEGNEY FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [J]. *Cancer*, 1980, 45(8): 2220–2224.
- [15] YANCIK R. Epidemiology of cancer in the elderly. Current status and projections for the future [J]. *Rays*, 1997, 22(1 Supply): 3–9.
- [16] 余敏, 田应选, 王君, 等. >75 岁老年肺癌病人生存分析 [J]. *实用老年医学*, 2018, 32(2): 127–129.
- [17] ALBA AC, AGORITSAS T, WALSH M, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature [J]. *JAMA*, 2017, 318(14): 1377–1384.
- [18] VICKERS AJ, HOLLAND F. Decision curve analysis to evaluate the clinical benefit of prediction models [J]. *Spine J*, 2021, 21(10): 1643–1648.
- [19] 张琴, 罗德红. 老年非小细胞肺癌患者放疗后生存时间的影响因素 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2516–2519.
- [20] 何佩珊, 胡凯文, 冯兴中, 等. 中医药对老年晚期非小细胞肺癌患者氩氦刀冷冻术后生存期影响的回顾性研究[J]. *中医杂志*, 2019, 60(9): 764–767.
- [21] 方红明, 蒋国军, 万宇, 等. 复方苦参注射液联合多西他赛每周方案治疗老年晚期非小细胞肺癌 33 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2012, 53(9): 764–766.
- [22] LÖFLING L, BAHMANYAR S, KIELER H, et al. Temporal trends in lung cancer survival: a population-based study [J]. *Acta Oncol*, 2022, 61(5): 625–631.
- [23] 周冬冬, 姬高, 刘洁, 等. 扶正化积方联合靶向和免疫治疗对晚期非小细胞肺癌的影响 [J]. *中医研究*, 2024, 37(10): 55–58.
- [24] 李柳宁, 刘伟胜, 徐凯, 等. 中医辨证施治结合化疗对中晚期非小细胞肺癌预后因子的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(8): 575–579.
- [25] UPADHYAY BANSKOTA S, TRINH JQ, LYDEN E, et al. Diagnosis of metastatic non-small cell lung cancer during hospitalization: missed opportunity for optimal supportive care? [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(6): 12–21.
- [26] 赵守华, 刘向阳, 张德超, 等. 70 岁以上老年肺癌患者术后严重并发症和死亡危险因素分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(9): 660–663.
- [27] PATIL NS, ZOU W, MOCCI S, et al. C-reactive protein reduction post treatment is associated with improved survival in atezolizumab (anti-PD-L1) treated non-small cell lung cancer patients [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246486.
- [28] DAHER S, LAWRENCE YR, DUDNIK E, et al. Nivolumab in non-small cell lung cancer: real world long-term survival results and blood-based efficacy biomarkers [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 625–668. doi:10.3389/fonc.2021.625–668.
- [29] HUI S, GHERGUROVICH JM, MORSCHER RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate [J]. *Nature*, 2017, 551(7678): 115–118.

Construction and Validation of Prognostic Model of Elderly Non-small Cell Lung Cancer under Chinese Medicine Intervention

YANG Li^{1,2}, ZHANG Kerui¹, LIU Qiongni^{1,2}, CAI Yong³, HU Kaiwen¹, ZHOU Tian¹

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100078; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University

ABSTRACT Objective To investigate the prognostic factors of elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) under the intervention of traditional Chinese medicine (TCM) in the real world and to construct and validate a survival prognosis model. **Methods** The medical records of lung cancer patients from four research centers were retrospectively analyzed. The clinical data of NSCLC patients aged 65 and above who received TCM treatment were collected and divided into the training set, the internal validation set and the external validation set. Based on the training set data, univariate Cox regression, LASSO regression and multivariate Cox regression analyses were conducted to identify independent prognostic factors, and a nomogram model was constructed to predict the 1-year, 3-

Keywords non-small cell lung cancer; traditional Chinese medicine therapy; elderly; prognostic model; real-world study; nomogram

[编辑: 焦爽]

广告

2005—2013 年光盘合订本每套 (1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

