

# 基于多维度临床指标构建列线图模型 预测膝骨关节炎预后

王新, 叶从军, 邓振中, 薛琰, 韦晨晖, 黎庆标, 罗扬明, 甘键钟  
(广西梧州市中医医院骨二科, 广西 梧州 543000)

**【摘要】** 目的: 分析膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者预后的影响因素并联合多维度临床指标构建列线图预测模型。方法: 回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 6 月接受治疗的 234 例 KOA 患者的临床资料, 男 126 例, 女 108 例; 年龄 >60 岁 135 例, 年龄 ≤60 岁 99 例。采用 Lysholm 膝关节功能评分评估患者的预后, 并根据患者预后情况分为预后良好组 155 例与预后不良组 79 例。将研究对象的临床资料进行单因素与多因素分析, 研究对象分为试验队列与验证队列, 将多因素分析结果进行可视化处理获得列线图预测模型。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 校准曲线以及决策曲线评价模型的区分度, 准确性和临床获益率。结果: 多因素分析结果显示吸烟、治疗前 K-L 分级 III-IV 级、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)与基质金属蛋白酶-3(matrix metallo proteinase-3, MMP-3)水平高是 KOA 患者预后的危险因素。ROC 检验结果显示列线图模型在试验队列与验证队列的曲线下面积分别为 0.806[95%CI(0.742, 0.866)]与 0.786[95%CI(0.678, 0.893)]; 校准曲线结果显示实验队列与验证队列的 Brier 值分别为 0.151 分与 0.134 分; 当决策曲线中阈概率的值设定为 31%时, 实验队列与验证队列的临床获益率分别为 51%与 56%。结论: 基于多维度临床资料构建的 KOA 患者预后模型具有理论与实际双重意义, 可为采取针对性措施提高患者预后提供参考。

**【关键词】** 膝骨关节炎; 预后; 多因素分析; 列线图模型

中图分类号: R684

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.20220337

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Clinical study of constructing nomogram model based on multi-dimensional clinical indicators to predict prognosis of knee osteoarthritis

WANG Xin, YE Cong-jun, DENG Zhen-zhong, XUE Yan, WEI Chen-hui, LI Qing-biao, LUO Yang-ming, GAN Jian-zhong (Department of Orthopaedics, Guangxi Wuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuzhou 543000, Guangxi, China)

**ABSTRACT** **Objective** To analyze the factors affecting the prognosis of patients with knee osteoarthritis, and to construct a nomogram prediction model in conjunction with multi-dimensional clinical indicators. **Methods** The clinical data of 234 patients with knee osteoarthritis who were treated in our hospital from January 2015 to June 2021 were retrospectively analyzed, including 126 males and 108 females; age more than 60 years old for 135 cases, age less than 60 years old for 99 cases. Lysholm knee function score was used to evaluate the prognosis of the patients, and the patients were divided into good prognosis group for 155 patients and poor prognosis group for 79 patients according to the prognosis. The clinical data of the subjects in the experimental cohort were analyzed by single factor and multiple factors. The patients were divided into experimental cohort and verification cohort, the results of the multiple factor analysis were visualized to obtain a nomogram prediction model, the receiver operating characteristic curve (ROC), calibration curve and decision curve were used to evaluate the model's discrimination, accuracy and clinical benefit rate. **Results** The results of multivariate analysis showed that smoking, pre-treatment K-L grades of III to IV, and high levels of interleukin 6 (IL-6) and matrix metallo proteinase-3 (MMP-3) were risk factors for the prognosis of patients with knee osteoarthritis. ROC test results showed that the area under the curve of the nomogram model in the experimental cohort and validation cohort was 0.806 [95%CI (0.742, 0.866)] and 0.786 [95%CI (0.678, 0.893)], respectively. The results of the calibration curve showed that the Brier values of the experimental cohort and verification cohort were 0.151 points and 0.134 points, respectively. When the threshold probability value in the decision curve was set to 31%, the clinical benefit rates of the experimental cohort and validation cohort were 51% and 56%, respectively. **Conclusion** The prognostic model of patients with knee osteoarthritis constructed based on multi-dimensional clinical data has both theoretical and practical significance, and can provide a reference for taking targeted measures to improve the prognosis of patients.

**KEYWORDS** Knee osteoarthritis; Prognosis; Multivariate analysis; Nomogram model

通讯作者: 王新 E-mail: zgwscye@yeah.net

Corresponding author: WANG Xin E-mail: zgwscye@yeah.net

膝关节软骨因暴力外伤、承重失衡、炎症等因素受到损伤后出现的异常增生或病变,称为膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)<sup>[1-2]</sup>。KOA 早期以病变关节疼痛与僵硬为主,由于缺乏典型性,多数患者在最佳诊疗期内未得到有效干预,后期因关节肿大与活动障碍等症状就医时,治疗复杂性与预后不佳风险均明显升高<sup>[3-5]</sup>。预后因素在多种临床治疗决策中发挥重要作用,可能导致不良预后的因素被用于识别预后不良的高危患者,以便施加针对性干预<sup>[6-7]</sup>。目前有研究认为高龄、术后感染、暴力程度是影响骨关节炎患者预后的关键因素,但膝关节作为支撑人体站立与行走活动的主要关节,这些因素与 KOA 预后的相关性仍进一步探究<sup>[8-11]</sup>。本研究收集 2015 年 1 月至 2021 年 6 月在接受治疗的 234 例 KOA 患者的多维度临床资料,分析影响 KOA 患者预后的因素,并构建预测模型,旨在为 KOA 患者预后提供个体化的预测方案,以提高 KOA 患者预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

KOA 诊断标准<sup>[12]</sup>:(1)近 2 个月出现反复关节痛。(2)活动时膝关节伴有摩擦音。(3)晨起时膝关节出现 30 min 内僵硬。(4)膝关节骨端肥大。(5)X 线检查提示关节间隙变窄,软骨下骨硬化及囊肿,关节边缘骨质增厚。纳入标准:(1)经体征与影像学诊断确诊为 KOA。(2)单侧 KOA。(3)具有 12 个月以上的随访资料且本研究所需临床资料完整。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤。(2)伴有严重感染性疾病。(3)伴有重要器官功能不全。(4)合并非创伤性关节疼痛疾病如痛风、化脓性关节炎、类风湿性关节炎等。

### 1.2 一般资料与分组

收集 2015 年 1 月至 2021 年 6 月接受治疗的 234 例 KOA 患者的临床资料,男 126 例,女 108 例;年龄>60 岁 135 例,≤60 岁 99 例;身体质量指数(body mass index, BMI)>25 kg·m<sup>-2</sup> 83 例,≤25 kg·m<sup>-2</sup> 141 例;吸烟 89 例,不吸烟 145 例;饮酒 71 例,不饮酒 163 例;高血压 86 例,糖尿病 97 例,从事负重工作 51 例;左侧 121 例,右侧 113 例;存在半月板撕裂 65 例,无半月板撕裂 169 例;病程>12 个月 86 例,<12 个月 148 例;术前 Kellgren-Lawrence(K-L)分级为 I-II 级 143 例,III-IV 级 91 例。患者预后根据 Lysholm 膝关节功能评分<sup>[12]</sup>评价,总分 0~100 分,将<70 分判定为预后不良并计为预后不良组,≥70 分判定与预后良好并计为预后良好组。本研究通过医院伦理委员会审批(批号:LL2121-038)。

### 1.3 治疗方法

**1.3.1 保守治疗** 患者接受非甾体类药物治

疗,每日清晨口服物塞来昔布 200 mg,连续服用 3 周,根据患者需要辅以一定中医治疗或物理治疗。

**1.3.2 全膝关节置换术** 患者取仰卧位,行腰硬联合麻醉,自髌骨上极上方约 5 cm 膝前正中处做约 10 cm 切口,显露膝关节。沿髌旁内侧切开关节囊,清除增生的半月板、骨赘,适当松解软组织的恢复力线,根据假体的使用说明进行固定,观察假体稳定性与活动性良好后止血冲洗,放置引流管,缝合创口,术后进行常规抗凝与抗感染治疗。

**1.3.3 单髁置换术** 患者体位与麻醉方式与全膝关节置换术患者相同,膝髌骨旁内侧入路,做约 7 cm 切口,将内侧的骨赘切除,不松解内侧组织。胫前安装胫骨导向器支架,在保留膝关节周围韧带功能的前提下进行截骨,选择合适的假体型号,按照安装说明进行固定,放置引流管,缝合创口,术后进行常规抗凝与抗感染治疗。

### 1.4 观察项目与方法

采用回顾性分析的方法收集患者资料:通过我院电子病历查询系统筛选符合标准的 KOA 患者,将患者资料填写至自制调查表中。资料收集采用平行双录入的方法,由 2 名研究人员分别收集,2 份资料经一致性检验得到最终数据。收集的资料包括患者的一般信息:性别、年龄、BMI、吸烟与饮酒情况、工作类型。疾病相关信息与既往病史:患侧、半月板撕裂、病程、治疗方式、治疗前 K-L 分级、高血压、糖尿病。实验室检查指标:肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-10、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、人基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase, MMP-3)、MMP-13。

### 1.5 模型构建与验证

采用 RStudio 软件将研究对象的资料分为试验队列与验证队列,对研究对象进行单因素与多因素分析,获取影响 KOA 患者预后的因素。将多因素分析结果进行可视化处理获得列线图预测模型,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线校准曲线以及决策曲线(decision-making curve, DC)评价模型区分度、准确性和临床获益率。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。性别、年龄分布等定性资料比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的定量资料 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、OPN、MMP-3、MMP-13 以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,进行独立样本 *t* 检验;采用单因素分析筛选影响 KOA 患者预后的因素,经多因素 Logistic 回归分析明确各因素与患者预后的关系,并通过比值比(odds ratio, OR)确定

回归分析中各因素对患者预后的具体影响。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单因素分析

本研究中研究对象的随访时间在 12~19 个月,中位随访时间为 15.3 个月。本研究 234 例患者针对其预后进行单因素分析结果发现,BMI、吸烟、工作类型、治疗前 K-L 分级、IL-6 以及 MMP-3 在预后良好与预后不良患者中比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 多因素回归分析

将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量,将患者预后情况作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,各变量具体赋值见表 2。多因素 Logistic 回归分析显示,吸烟、治疗前 K-L 分级为 III-IV 级、IL-6 与 MMP-3 水平高是 KOA 患者预后不良的独立危险因素(均  $P < 0.05$ ),见表 3。4 个危险因素相互作用结果见表 4,得出 KOA 患者预后不良风险的计算公式为:风险值= $\text{Exp}(Y) / [1 + \text{Exp}(Y)]$ ,其中  $Y = -11.984 + 0.832 \times \text{吸烟} + 1.615 \times \text{治疗前 K-L 分级 III-IV 级} + 0.026 \times \text{IL-6} + 0.062 \times \text{MMP-3}$ 。

### 2.3 模型构建与验证

由多因素分析得出 KOA 患者的预后受到吸烟、治疗前 K-L 分级、IL-6 与 MMP-3 水平等 4 个因素

的影响,联合上述 4 个危险因素构建预测模型,并对模型进行可视化处理,最终得到如图 1 所示列线图。根据列线图模型,不吸烟的患者 0 分,吸烟患者 13.5 分;K-L 分级为 III-IV 级 26.5 分,K-L 分级为 I-II 级 0 分;IL-6 水平在  $140 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  为 42 分,  $40 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  为 0 分;MMP-3 水平在  $160 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  为 90 分,MMP-3 水平在  $70 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  为 0 分。以上各因素在列线图对应的评分依次相加得到总分,总分对应的风险值即影响膝骨关节炎患者预后不良的风险。对模型进行验证,得出模型在试验队列与验证队列的 ROC 曲线下面积分别为 0.806 [95%CI(0.742, 0.866)] 与 0.786 [95%CI(0.678, 0.893)],见图 2。同时,经过计算得出模型在试验队列的阈概率为 31.0%。校准曲线显示模型在试验队列与验证队列 Brier 分别为 0.151 分与 0.134 分,提示模型预测值与校正后的预测值具有良好的一致性,见图 3。由图 4 的决策曲线显示预测模型在试验队列与验证队列的阈概率范围为 10%~96%与 5%~100%,将 31%作为是否采取干预措施的判断依据时,试验队列与验证队列每 100 例患者中分别有 51 例与 56 例能够在不损害他人利益的基础上获益。

## 3 讨论

### 3.1 KOA 的特点与预后

KOA 是膝关节在多种因素作用下产生的一种

表 1 影响膝骨关节炎患者预后的单因素分析

Tab.1 Univariate analysis of the prognosis of patients with knee osteoarthritis

| 组别         | 例数  | 性别/例  |    | 年龄/例  |       | BMI/例                  |                        | 吸烟/例  |     | 饮酒/例  |     | 高血压/例 |     | 糖尿病/例 |    |
|------------|-----|-------|----|-------|-------|------------------------|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|----|
|            |     | 男     | 女  | >60 岁 | ≤60 岁 | >25 kg·m <sup>-2</sup> | ≤25 kg·m <sup>-2</sup> | 是     | 否   | 是     | 否   | 是     | 否   | 是     | 否  |
| 预后不良       | 79  | 38    | 41 | 49    | 30    | 35                     | 44                     | 39    | 40  | 30    | 49  | 34    | 45  | 39    | 40 |
| 预后良好       | 155 | 88    | 67 | 86    | 69    | 48                     | 107                    | 50    | 105 | 41    | 114 | 52    | 103 | 58    | 97 |
| $\chi^2$ 值 |     | 1.584 |    | 0.917 |       | 4.066                  |                        | 6.499 |     | 3.287 |     | 2.027 |     | 3.078 |    |
| P 值        |     | 0.208 |    | 0.338 |       | 0.044                  |                        | 0.011 |     | 0.070 |     | 0.154 |     | 0.079 |    |

| 组别         | 例数  | 工作类型/例 |       | 患侧/例  |    | 半月板撕裂/例 |     | 病程/例   |        | 治疗方式/例 |       | 治疗前 K-L 分级/例 |        |
|------------|-----|--------|-------|-------|----|---------|-----|--------|--------|--------|-------|--------------|--------|
|            |     | 负重工作   | 非负重工作 | 左侧    | 右侧 | 是       | 否   | >12 个月 | ≤12 个月 | 保守治疗   | 手术治疗* | III-IV 级     | I-II 级 |
| 预后不良       | 79  | 24     | 55    | 37    | 42 | 25      | 54  | 33     | 46     | 43     | 36    | 20           | 59     |
| 预后良好       | 155 | 27     | 128   | 84    | 71 | 40      | 115 | 53     | 102    | 104    | 51    | 71           | 84     |
| $\chi^2$ 值 |     | 5.157  |       | 1.135 |    | 0.889   |     | 1.293  |        | 3.595  |       | 17.672       |        |
| P 值        |     | 0.023  |       | 0.287 |    | 0.346   |     | 0.255  |        | 0.058  |       | <0.001       |        |

| 组别   | 例数  | TNF- $\alpha$ ( $\bar{x} \pm s$ )/ | IL-1 $\beta$ ( $\bar{x} \pm s$ )/ | IL-6( $\bar{x} \pm s$ )/ | IL-10( $\bar{x} \pm s$ )/ | OPN( $\bar{x} \pm s$ )/ | MMP-3( $\bar{x} \pm s$ )/ | MMP-13( $\bar{x} \pm s$ )/ |
|------|-----|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
|      |     | (pg·ml <sup>-1</sup> )             | (pg·ml <sup>-1</sup> )            | (pg·ml <sup>-1</sup> )   | (pg·ml <sup>-1</sup> )    | (ng·L <sup>-1</sup> )   | (ng·ml <sup>-1</sup> )    | (ng·ml <sup>-1</sup> )     |
| 预后不良 | 79  | 121.26±23.25                       | 41.25±9.51                        | 101.62±19.17             | 19.98±3.11                | 4122.09±477.26          | 112.25±14.35              | 208.15±16.59               |
| 预后良好 | 155 | 127.51±25.06                       | 43.26±8.21                        | 107.88±19.12             | 20.86±3.59                | 4248.25±513.62          | 125.71±17.85              | 212.62±18.51               |
| t 值  |     | 1.894                              | 1.599                             | t=2.364                  | 1.941                     | 1.852                   | 6.236                     | 1.874                      |
| P 值  |     | 0.059                              | 0.111                             | 0.019                    | 0.053                     | 0.065                   | <0.001                    | 0.062                      |

注:\*包含全膝关节置换术与单髁置换术

表 2 各变量赋值情况  
Tab.2 Assignment of each variable

| 变量         | 赋值   |
|------------|--|
| 预后         | 1=预后不良,0=预后良好                                      |
| BMI        | 1=>25 kg·m <sup>-2</sup> ,0=≤25 kg·m <sup>-2</sup> |
| 吸烟         | 1=是,0=否  |
| 工作类型       | 1=负重工作,0=非负重工作                                     |
| 治疗前 K-L 分级 | 1=Ⅲ-Ⅳ级,0=Ⅰ-Ⅱ级                                      |
| IL-6       | 输入实际值  |
| MMP-3      | 输入实际值  |

炎性表现,近年来由于交通运输业、建筑业以及重工业等行业的快速发展,创伤事故发生率不断升高,也使得 KOA 发病率逐渐升高<sup>[13]</sup>。KOA 软骨损伤具有不可逆的特点,目前临床上尚未根治的有效手段,只能通过药物治疗、理化治疗或手术治疗来缓解患者膝关节疼痛与提高患者膝关节功能<sup>[14-15]</sup>。临床治疗中发现,不同特征 KOA 患者治疗后膝关节功能的改善程度不同,但目前临床上仍缺乏能够准确预测 KOA 患者预后的特异性手段,早期评估患者预后调整治疗手段较为困难。因此,寻找有效预测手段对提高 KOA 患者预后具有重要意义。

### 3.2 影响 KOA 患者预后的因素分析

本研究回顾性分析 KOA 患者的临床资料,单因素分析结果发现 BMI、吸烟、工作类型、治疗前 K-L 分级、IL-6 以及 MMP-3 等因素在不同预后情况的

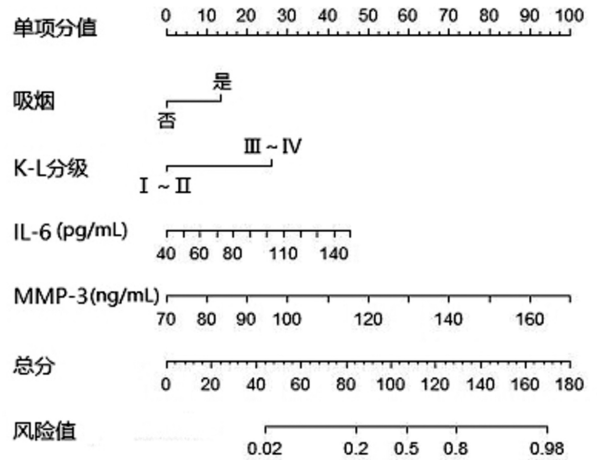


图 1 列线图模型。列线图模型由影响因素与其对应一定长度的线段组成,每个变量对应列线图变量轴上的相应点,以该点作变量轴的垂直线对应上方评分标尺,得到该变量的单项得分,所有变量的单项得分相加即为总分。以总分对应应在风险轴上的点即为患者相对应的风险值

Fig.1 Nomogram model. The nomogram model consists of influencing factors and their corresponding line segments of a certain length. Each variable corresponds to the corresponding point on the variable axis of the nomogram, and the single-item score of the variable can be obtained by using the point as the vertical line of the variable axis to correspond to the upper scoring scale. The sum of the individual scores for all variables is the total score. The point on the risk axis corresponding to the total score is the corresponding risk value of the patient

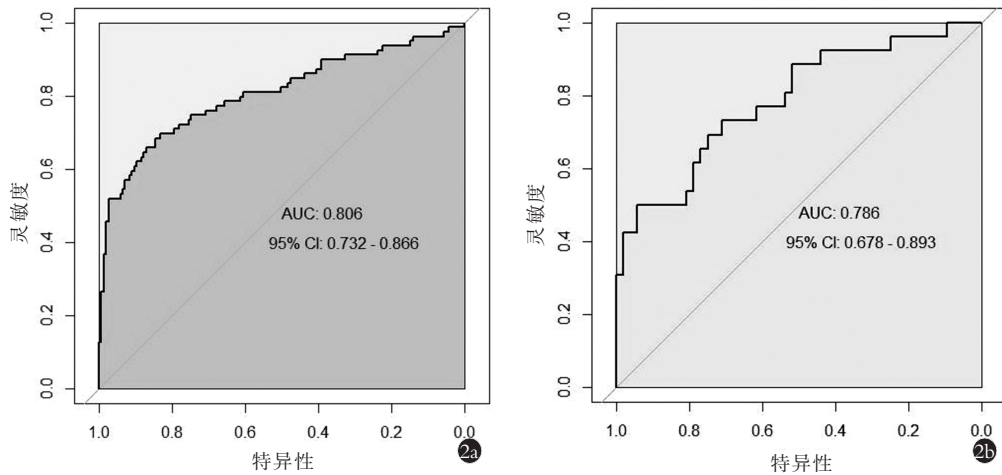
患者中具有显著差异,通过进一步的多因素分析发现吸烟、治疗前 K-L 分级、IL-6 与 MMP-3 水平等因

表 3 影响膝骨关节炎患者预后的多因素 Logistic 回归分析  
Tab.3 Multivariate Logistic analysis on the prognosis of patients with knee osteoarthritis

| 自变量                       | B 值     | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | OR 值   | 95%CI        |
|---------------------------|---------|-------|-----------------|--------|--------|--------------|
| BMI>25 kg·m <sup>-2</sup> | 0.125   | 0.369 | 0.115           | 0.734  | 1.133  | 0.550,2.335  |
| 吸烟                        | 0.868   | 0.351 | 6.121           | 0.013  | 2.381  | 1.198,4.735  |
| 负重工作                      | -0.287  | 0.436 | 0.433           | 0.510  | 0.751  | 0.320,1.763  |
| 治疗前 K-L 分级Ⅲ-Ⅳ级            | 1.659   | 0.402 | 17.054          | <0.001 | 5.253  | 2.391,11.544 |
| IL-6                      | 0.026   | 0.009 | 8.459           | 0.004  | 1.026  | 1.009,1.044  |
| MMP-3                     | 0.063   | 0.012 | 28.211          | <0.001 | 1.065  | 1.040,1.090  |
| 常量                        | -12.150 | 1.906 | 40.650          | <0.001 | <0.001 |              |

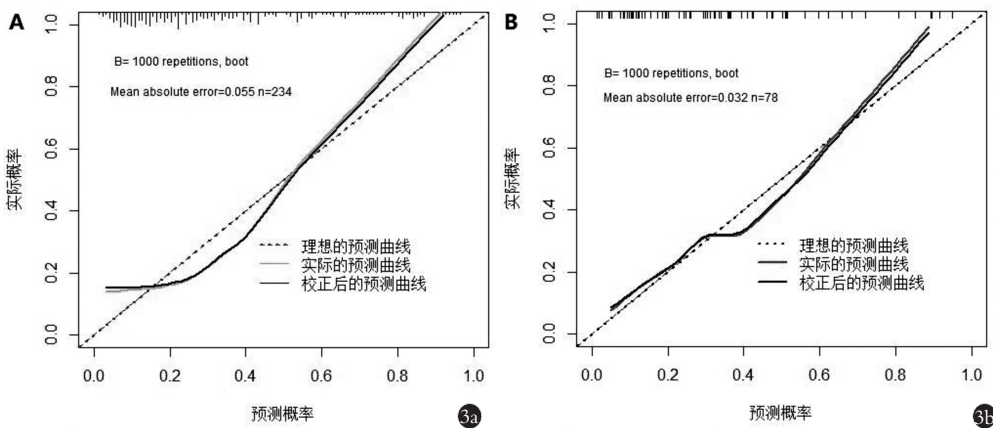
表 4 膝骨关节炎预后不良危险因素的多因素 Logistic 回归分析  
Tab.4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis for knee osteoarthritis

| 自变量            | B 值     | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | P 值    | OR 值   | 95%CI       |
|----------------|---------|-------|-----------------|--------|--------|-------------|
| 吸烟             | 0.832   | 0.347 | 5.766           | 0.016  | 2.298  | 1.165,4.533 |
| 治疗前 K-L 分级Ⅲ-Ⅳ级 | 1.615   | 0.350 | 21.250          | <0.001 | 5.029  | 2.531,9.993 |
| IL-6           | 0.026   | 0.009 | 8.288           | 0.004  | 1.026  | 1.008,1.044 |
| MMP-3          | 0.062   | 0.012 | 28.005          | <0.001 | 1.064  | 1.040,1.089 |
| 常量             | -11.984 | 1.887 | 40.324          | <0.001 | <0.001 |             |



**图 2** ROC 曲线。ROC 曲线横坐标为特异性,纵坐标为灵敏度。ROC 曲线下的面积(area under curve, AUC)在 1.0 和 0.5 之间, AUC 越接近于 1, 说明诊断效果越好。AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性, AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性, AUC 在 0.9 以上时有较高准确性 **2a.** 试验队列 **2b.** 验证队列

**Fig.2** ROC curve. The abscissa of ROC is specificity and the ordinate is sensitivity. The area under the curve (AUC) value was between 1.0 and 0.5, and the closer the AUC was to 1, the better the diagnostic effect. When AUC was 0.5 to 0.7, it has low accuracy, when AUC was 0.7 to 0.9, it has certain accuracy, and when AUC is above 0.9, it has high accuracy **2a.** Experimental cohort **2b.** Validation cohort

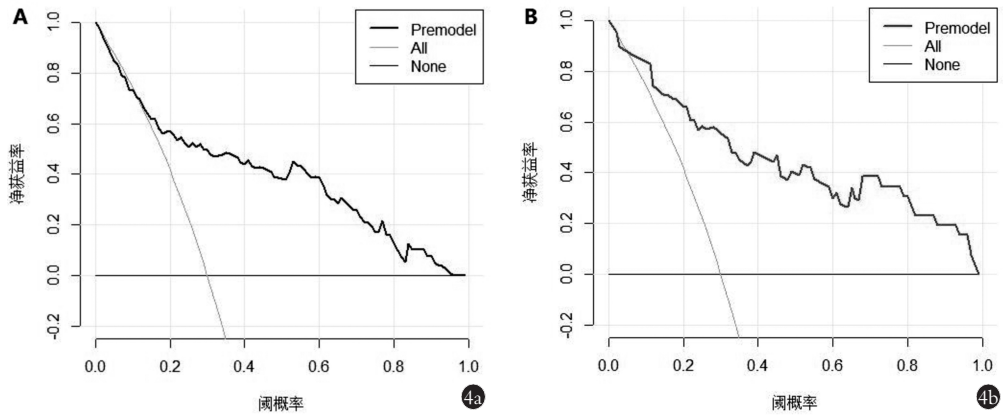


**图 3** 校准曲线。校准曲线的横坐标是本研究所构建模型预测患者预后的概率,纵坐标是实际概率。校准曲线使用 Brier 值来评估模型精度。Brier 范围为 0~1, Brier 评分越接近 0, 模型的精度越高, <0.25 表示模型具有较高预测价值 **3a.** 试验队列 **3b.** 验证队列

**Fig.3** Calibration curve. The abscissa of the calibration curve is the probability of patient prognosis predicted by the model constructed in this study, and the ordinate is the actual probability. The calibration curve uses Brier values to evaluate model accuracy. Brier ranged from 0 to 1, and the closer the score is to 0, the higher the accuracy of the model. Brier<0.25 indicates that the model has high predictive value **3a.** Experimental cohort **3b.** Validation cohort

素对 KOA 患者预后具有独立影响作用。吸烟对 KOA 的影响仍存在争议,有研究报道香烟燃烧产生的一氧化碳对人体血红蛋白具有极大的亲和力,会降低损伤部位的携氧量,导致截骨面愈合不佳或延迟愈合,进而造成预后不良,这与本研究结果一致<sup>[16]</sup>。但也有研究显示吸烟与术后伤口愈合无明显联系,推测可能与术后随访时间的长短有关<sup>[17]</sup>。本研究中,吸烟的 KOA 患者治疗后预后不良风险是不吸烟患者的 2.381 倍,且最高可达 4.735 倍。因此笔者建议,对于吸烟的 KOA 患者,临床上应该建议或帮助其减少香烟的摄入。本研究中治疗前 K-L 分级处

于 III-IV 级的患者预后不良风险是 I-II 级患者的 5.253 倍。当患者治疗前 K-L 分级处于 III-IV 级时,表明其膝关节已经存在较严重的软骨退化,软骨下骨结构可能存在不同程度的继发性改变,极易引起韧带与关节囊的退行性病变,增加预后不良风险<sup>[18-19]</sup>。因此,临床上应对治疗前 K-L 分级处于 III-IV 级的患者予以重视,并根据患者的具体状况及时调整治疗方案。IL-6 是炎症反应发生后迅速生成的炎症因子,高水平 IL-6 会刺激滑膜细胞的增殖与活化,进而导致滑膜血管翳与 MMPs 的生成,加速膝关节软骨的损伤<sup>[20-21]</sup>。膝关节软骨损伤严重将难以保



**图 4** 决策曲线。决策曲线的横坐标是阈概率,纵坐标是净获益率。在相应阈概率范围内,列线图模型的获益率明显高于 None 曲线(所有 KOA 患者均默认预后良好且不采取任何干预)与 All 曲线(所有 KOA 患者均默认预后不良且全部进行干预) **4a.** 试验队列 **4b.** 验证队列

**Fig.4** Decision curve. The abscissa of the decision curve is the threshold probability and the ordinate is the net profit rate. Within the range of the corresponding threshold probability, the benefit rate of the nomogram model is significantly higher than that of the None curve (all KOA patients default to good prognosis and no intervention) and the All curve (all KOA patients default to poor prognosis and all interventions) **4a.** Experimental cohort **4b.** Validation cohort

持膝关节结构的稳定,进而加重膝关节炎,导致预后不良。本研究中,随着 IL-6 水平的升高,KOA 患者预后不良发生风险相应升高。因此,临床上在对 KOA 患者进行药物或手术治疗时,应加强对患者机体炎症状况的监测,若患者机体处于高炎症状态,应及时采取措施进行干预,避免高度炎症导致患者预后不良。MMP-3 是 MMPs 家族中的一种锌离子依赖酶,具有降解细胞外基质成分的作用,研究表明高表达的 MMP-3 会破坏膝关节软骨结构,从而导致膝关节功能下降<sup>[22-23]</sup>。

### 3.3 列线图模型预测 KOA 患者预后风险的价值

上述分析提示 KOA 患者预后受到患者一般特征、疾病特征以及生物标志物等多维度指标的影响。在单因素分析中预后良好与预后不良患者的 BMI 具有显著差异,但经多因素 Logistic 分析发现 BMI 并非 KOA 患者预后的影响因素,表明各因素间具有相互作用,BMI 在与其他因素的交互过程中对 KOA 患者预后的影响降低至可忽略。这提示若基于单个因素判定高危患者,可能会存在预测准确率较低的不足。本研究通过多因素分析获取影响 KOA 患者预后的因素,并联合多个因素构建列线图预测模型。列线图预测模型可对 KOA 患者的预后进行个体化预测,根据列线图评分能够计算出 KOA 患者治疗后出现预后不良的风险概率,筛选出可能出现预后不良的高危患者,为调整和制定治疗方案提供参考,进而提高患者的预后。为检验模型的预测价值,本研究将研究对象分为试验队列与验证队列,在试验队列中,模型的 ROC 检验结果显示 AUC 为 0.806,提示模型具有较好的预测效能。校准曲线结果显示模型的

Brier 为 0.151,提示模型预测值与实际概率具有良好的 consistency,且在进行决策曲线分析时发现,使用此模型可取得良好的获益率。此外,在验证队列中的检验也证实模型具有良好的区分度与预测价值。因此,本研究认为联合多维度指标建立列线图模型对 KOA 患者预后具有良好的预测效能与准确性,具有一定临床实用价值。但本研究属于单中心回顾性分析,病例来源单一,且资料累积时未受到控制,可能会对研究结果的可靠性产生影响,望今后进行前瞻性研究,增强结果的可靠性。

综上所述,KOA 患者预后受到多种因素的影响,基于多维度临床资料构建的 KOA 患者预后模型具有理论与实际双重意义,可为采取针对性措施提高患者预后提供参考。

#### 参考文献

- [1] WELLSANDT E,ZENI J A,AXE M J, et al. Hip joint biomechanics in those with and without post-traumatic knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury[J]. Clin Biomech, 2017, 50: 63-69.
- [2] RHON D I,PEREZ K G,ESKRIDGE S L. Risk of post-traumatic knee osteoarthritis after knee injury in military service members[J]. Musculoskeletal Care, 2019, 17(1): 113-119.
- [3] ROBBINS S M,MORELLI M,MARTINEAU P A, et al. A comparison of muscle activation and knee mechanics during gait between patients with non-traumatic and post-traumatic knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(7): 1033-1042.
- [4] ROBBINS S M,ABRAM F,BOILY M, et al. Relationship between alignment and cartilage thickness in patients with non-traumatic and post-traumatic knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(4): 630-637.
- [5] 向成浩,范成龙,覃文婕,等. 关节镜下清理联合富血小板血浆注射治疗 Kellgren-Lawrence 分级 I-III 级膝骨关节炎[J]. 中国骨伤, 2022, 35(1): 26-32.

- XIANG C H, FAN C L, QIN W J, et al. Arthroscopic debridement combined with platelet-rich plasma injection for the treatment of Kellgren-Lawrence grade I-III knee osteoarthritis[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2022, 35(1): 26-32. Chinese.
- [6] YANG L, ZHANG R, ZHU H T, et al. Factors influencing the long-term prognosis of patients with temporal lobe epilepsy: a single center study[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3194-3203.
- [7] MISHRA R C, MISHRA S. Olfactory groove meningiomas; the surgical approaches and factors influencing prognosis[J]. *Neurol India*, 2018, 66(4): 964-966.
- [8] 韩昶晓, 田向东, 王剑, 等. 胫骨高位截骨术联合关节镜治疗老年内侧间室膝关节炎[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(3): 214-218.  
HAN C X, TIAN X D, WANG J, et al. High tibial osteotomy combined with arthroscopy for elderly patients with knee osteoarthritis of medial compartment[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(3): 214-218. Chinese.
- [9] 邢添威, 王岩, 李莹, 等. Hawkins III型距骨颈骨折预后的影响因素分析[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2020, 22(7): 581-586.  
XING T W, WANG Y, LI Y, et al. Factors influencing prognosis of talar neck fractures of Hawkins type III[J]. *Chin J Orthop Trauma*, 2020, 22(7): 581-586. Chinese.
- [10] 张广瑞, 姜金, 刘嘉鑫, 等. 胫骨高位截骨术治疗膝关节骨性关节炎随访 10 年的临床观察[J]. *中国骨伤*, 2019, 32(8): 707-711.  
ZHANG G R, JIANG J, LIU J X, et al. Clinical observation of high tibial osteotomy for knee osteoarthritis: 10 years follow-up[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2019, 32(8): 707-711. Chinese.
- [11] QIN D, CHEN W, WANG J, et al. Mechanism and influencing factors of proximal fibular osteotomy for treatment of medial compartment knee osteoarthritis: a prospective study[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(8): 3114-3123.
- [12] BRIGGS K K, KOCHER M S, RODKEY W G, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee score and Tegner activity scale for patients with meniscal injury of the knee[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(4): 698-705.
- [13] ACKERMAN I N, KEMP J L, CROSSLEY K M, et al. Hip and knee osteoarthritis affects younger people, too[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2017, 47(2): 67-79.
- [14] JEON O H, KIM C, LABERGE R M, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 775-781.
- [15] HERMAN B V, GIFFIN J R. High tibial osteotomy in the ACL-deficient knee with medial compartment osteoarthritis[J]. *J Orthop Traumatol*, 2016, 17(3): 277-285.
- [16] 宋美毅, 高占红, 宁晓辉, 等. 吸烟对慢性伤口愈合影响的研究进展[J]. *全科护理*, 2020, 18(13): 1555-1558.
- SONG M Y, GAO Z H, NING X H, et al. Research progress on the effect of smoking on chronic wound healing[J]. *Chin Gen Pract Nurs*, 2020, 18(13): 1555-1558. Chinese.
- [17] 李一凡, 李立, 符东林, 等. 胫骨高位截骨术治疗膝内侧骨关节炎短期疗效的影响因素分析[J]. *实用骨科杂志*, 2021, 27(10): 891-894.  
LI Y F, LI L, FU D L, et al. Analysis of influencing factors on short-term efficacy of high tibial osteotomy in the treatment of medial knee osteoarthritis[J]. *J Pract Orthop*, 2021, 27(10): 891-894. Chinese.
- [18] ABDELAZIZ H, BALDE O M, CITAK M, et al. Kellgren-Lawrence scoring system underestimates cartilage damage when indicating TKA: preoperative radiograph versus intraoperative photograph[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2019, 139(9): 1287-1292.
- [19] SCHUMAIER A, ABBOD J, GRAWE B, et al. Evaluating glenohumeral osteoarthritis: the relative impact of patient age, activity level, symptoms, and kellgren-lawrence grade on treatment[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2019, 7(2): 151-160.
- [20] 蔡巍, 王晓红. 消肿散瘀汤联合双氯芬酸钠治疗膝关节急性软组织损伤的疗效及对血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(8): 237-241.  
CAI W, WANG X H. Effect of Xiaozha Sanyu Decoction (消肿散瘀汤) combined with diclofenac sodium on acute soft tissue injury of knee joint and its effect on serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(8): 237-241. Chinese.
- [21] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝关节关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(4): 388-392.  
WANG M N, LIU L, ZHAO L P, et al. Research of inflammatory factors and signaling pathways in knee osteoarthritis[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(4): 388-392. Chinese.
- [22] 薛斌, 蔡悦, 吴沅嵘. 柳氮磺吡啶肠溶片联合艾拉莫德对老年风湿性关节炎患者血清 MMP-3、MMP-9 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(14): 3029-3031.  
XUE B, CAI Y, WU Y H. Effect of Sulfasalazine enteric-coated tablets combined with Igaratimod on serum MMP-3, MMP-9 of old rheumatoid arthritis patients[J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 40(14): 3029-3031. Chinese.
- [23] 张晓哲, 张栋, 阮安民, 等. 通络止痛凝胶剂对 KOA 滑膜组织中 p53/miR-502-5p/NF- $\kappa$ Bp65 的影响[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(7): 643-648.  
ZHANG X Z, ZHANG D, RUAN A M, et al. Effect of Tongluo Zhi-tong (通络止痛, TLZT) gel preparation on p53/miR-502-5p/NF- $\kappa$ Bp65 in synovial tissue of knee osteoarthritis[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(7): 643-648. Chinese.

(收稿日期: 2022-08-18 本文编辑: 王玉蔓)