

·临床研究·

## 肺癌患者合并肺部真菌感染的风险预测模型

杜伟伟<sup>1,2</sup>, 季文涛<sup>1,2</sup>, 罗甜<sup>2</sup>, 梁剑平<sup>2</sup>, 吕燕华<sup>2</sup>

(1. 遵义医科大学珠海校区研究生院, 广东 珠海 519041; 2. 中山市人民医院呼吸与危重症医学科, 广东 中山 528499)

**摘要:**【目的】探究肺癌患者合并肺部感染的风险因素, 构建和验证一个风险预测模型, 使用现有的临床数据来预测肺癌患者的肺部真菌感染风险。【方法】这是一项回顾性研究, 收集了2021年1月至2023年3月在中山市人民医院接受治疗的390例肺癌患者的信息, 利用合并和不合并肺部真菌感染的肺癌患者人口统计学和临床特征来构建预测发生肺部真菌感染的列线图。所有患者按7:3的比例随机分为训练集和内部验证集两组, 应用LASSO回归方法筛选变量和选择预测因子, 并使用训练集的多元logistic回归方法构建列线图模型。通过计算受试者工作特征曲线下面积(AUC)确定模型的判断能力, 此外, 还对模型进行了校正分析和决策曲线分析(DCA)评价预测效果。【结果】LASSO回归筛选出14个潜在的预测因素, 进一步的Logistic回归分析结果显示肝损伤、手术、贫血、低蛋白血症、疾病历程、侵入性操作、住院时间大于2周、全身糖皮质激素应用大于2周是肺癌患者发生肺部真菌感染的独立预测因素。根据这些变量建立了一个预测模型, 该模型对训练集的AUC95%CI=0.980(0.973, 0.896)和内部验证的AUC95%CI=0.956(0.795, 1.000), 显示具有很高的区分度。训练集和验证集的校准曲线均基本沿45°线分布, DCA曲线显示在阈概率为大于0.03时存在净获益。【结论】肺癌患者合并肺部真菌感染风险预测模型的构建和验证有助于临床确定高危人群, 及早进行干预或调整治疗决策。

**关键词:** 肺癌; 肺部真菌感染; 危险因素; 列线图; 模型

中图分类号: R56 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2023)06-1022-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0617

## Risk Prediction Model for Pulmonary Fungal Infections in Patients with Lung Cancer

DU Wei-wei<sup>1,2</sup>, JI Wen-tao<sup>1,2</sup>, LUO Tian<sup>2</sup>, LIANG Jian-ping<sup>2</sup>, LV Yan-hua<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Zunyi Medical University Zhuhai Campus, Zhuhai 519041, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan City People's Hospital, Zhongshan 528499, China)

Correspondence to: LV Yan-hua; E-mail: lyzhongshan@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the risk factors for pulmonary fungal infection in lung cancer patients, construct and validate a risk prediction model using available clinical data to predict the risk of pulmonary fungal infections in patients with lung cancer. 【Methods】 We conducted a retrospective study and collected information of 390 lung cancer patients treated at Zhongshan People's Hospital from January 2021 to March 2023. Demographic and clinical characteristics of the patients with and without pulmonary fungal infections were used to construct column line graphs to predict the occurrence of pulmonary fungal infections. All enrolled patients were randomly assigned to training set and internal validation set in the ratio of 7:3. For the modelling group, LASSO regression was applied to screen variables and select predictors, and multivariate logistic regression with a training set was used to construct the Noe column line graph model. The judgment ability of the model was determined by calculating the area under the curve (AUC), and in addition, calibration analysis

收稿日期: 2023-07-17

基金项目: 国家自然科学基金(82200038)

作者简介: 杜伟伟, 第一作者, 研究方向: 肺炎, E-mail: dw1260281058@163.com; 吕燕华, 通信作者, 硕士生导师, 主任医师, E-mail: lyzhongshan@163.com

and decision curve analysis (DCA) were performed on the model.【Results】LASSO regression identified 14 potential predictive factors, and further logistic regression analysis showed that hepatic injury, surgery, anemia, hypoalbuminemia, illness course, invasive operation, hospital stay at least 2 weeks and glucocorticoid used for at least 2 weeks were independent predictors for the occurrence of pulmonary fungal infection in lung cancer patients. A predictive model was established based on these variables, with an AUC95%CI of 0.980 (0.973, 0.896) for the training set and an AUC95%CI of 0.956 (0.795, 1.000) for internal validation, indicating high discriminative ability. The calibration curves for both the training set and validation set were distributed along the 45° line, and the decision curve analysis (DCA) showed net benefit for threshold probabilities greater than 0.03.【Conclusions】The construction and validation of a predictive model for the risk of lung fungal infections in lung cancer patients will help clinical practitioners to identify high-risk groups and give timely intervention or adjust treatment decisions.

**Key words:** lung cancer; fungal infection of the lung; risk factors; nomogram; model

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 1022-1029]

在过去的几十年里,随着诊断及治疗方法的进步,尤其是靶向治疗的应用,肺癌的总体死亡率有所下降<sup>[1]</sup>,但它仍然是全世界范围内癌症死亡的主要原因<sup>[2-4]</sup>。肺部真菌感染是一种由各种真菌引起的呼吸道疾病,其病原体包括如白色念珠菌的酵母种类和烟曲霉的霉菌等,肺部真菌感染常发生在免疫功能低下状态的人群中,随着新的抗癌疗法的出现,这类人群的数量逐渐增加,以往报道肺癌合并真菌感染的发生率高达24.42%,并呈逐渐上升趋势<sup>[5-6]</sup>。若感染不能有效控制,一旦进展至败血症,肺癌患者发生败血症后相较其他部位肿瘤存活率最低<sup>[7]</sup>。有研究表明,合并真菌感染的癌症患者的死亡率明显高于无肺部真菌感染的癌症患者<sup>[8]</sup>。由于肺癌患者通常患有慢性肺部疾病,临床表现、影像学 and 真菌学检查的敏感性和/或特异性不高,在早期的诊断仍然是具有挑战性<sup>[6]</sup>。延迟诊断或抗真菌治疗与肺部真菌感染患者的死亡率增加有关<sup>[9]</sup>,这意味着早期识别有改善临床预后的可能。因此,有必要对存在危险因素的患者进行管理和治疗。事实上,已有研究发表了一些关于肺癌合并肺部真菌感染的临床特点和危险因素,但很少有研究关注每个相关危险因素的权重,目前尚无相应的预测模型,列线图是基于统计预测模型的直观图来量化临床事件风险的可靠工具。在此背景下,本研究建立一个预测模型,用于快速评估肺癌患者合并肺部真菌感染的风险,并进行适当的经验性抗真菌治疗,这可能对改善临床结局有一定作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本回顾性单中心研究基于选择2021年1月至2023年3月中山市人民医院接受治疗的1900例肺癌患者的临床记录(包括分配到病例组的82例合并肺部真菌感染患者),随机选择340例无合并肺部真菌感染的肺癌患者作为对照组。最后符合研究设计的390例肺癌患者纳入本研究(附图1)。将这390名患者以7:3的比例随机分为训练集和内部验证集。本研究获得中山市人民医院生物医学伦理委员会批准,免除患者知情同意。

### 1.2 纳入与排除标准

病例组:纳入的肺癌患者均经病理学检查确诊,肺癌组织病理学诊断标准符合国际肺癌分期协会(IASLC)规定的肺癌组织学分类标准<sup>[10]</sup>,同时符合2007年中华医学会呼吸学会发布的《肺真菌病诊疗专家共识》<sup>[11]</sup>规定的肺真菌感染诊断标准的确诊、临床诊断级别。其他标准如下:年龄≥18岁的住院患者。排除信息缺失和疑似级别的肺部真菌感染患者。

对照组:纳入的患者仅符合国际肺癌分期协会(IASLC)规定的肺癌组织学分类标准,但不符合《肺真菌病诊断与治疗专家共识》中所规定肺真菌病的诊断标准。其他标准如下:年龄≥18岁的住院患者,排除缺失信息的患者。

其他诊断标准:①以病原菌培养(细菌学为主)结果为基础,根据《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南》<sup>[12]</sup>诊断细菌性肺

炎。②以外周血细胞,血红蛋白含量 110 g/L 为临界值分为贫血( $< 110$  g/L)和未贫血( $\geq 110$  g/L)。③转氨酶或胆红素任意一项超过正常即为肝功能损伤。

### 1.3 资料收集

通过回顾关于肺癌合并肺部真菌感染临床特征的相关文献<sup>[5,8,13-16]</sup>,收集了潜在危险因素的数据。这些危险因素可以从入院时或过去的病史中得到,包括人口学特征、个人史、基础疾病状况、就诊特点(初次/反复),病理类型、TNM分期、用药史(包括使用广谱抗生素超过1周和糖皮质激素超过2周)、放化疗、治疗性手术措施(侵入性操作或手术治疗)和合并症,详细数据见(附表1)。

### 1.4 数据分析

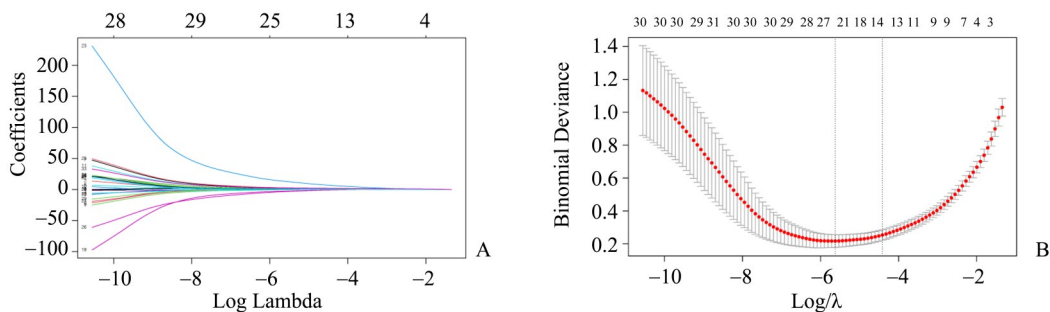
使用R软件(版本4.3.0)进行统计分析,当 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。计量资料中符合正态分布的结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的以中位数和四分位数范围 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,计数资料以例(%)表示。比较有和无合并肺部真菌感染的肺癌患者之间的特征差异,单变量分析使用非配对 $t$ 检验或Wilcoxon秩和检验、Pearson卡方检验或Fisher精确检验(如适用)。使用受试者工作特征曲线下面积(AUC)确定所有变量的诊断能力,并用柱状图可视化展示。使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归方法筛选预测因子。多变量logistic回归分析用于建立肺部真菌合并肺癌的概率的预测模型。通过AUC来确定模型的区分能力,使用1000次迭代的bootstrapping进行内部验证<sup>[17]</sup>,然

后通过Hosmer-Lemeshow试验评价模型的拟合度,使用校准曲线评估模型的表现,最后通过决策曲线分析(DCA)评估模型的临床实用性。

## 2 结果

本研究共纳入390例患者,其中82例为病例组患者,308例为对照组患者,流程图显示了纳入患者的方法(图1),所有病例的人口统计学和临床特征见(附表1)。病例组患者中,包括病理诊断确诊25例,肺泡灌洗液宏基因组二代测序(mNGS)诊断42例,支气管肺泡灌洗液(BALF)真菌培养阳性15例。在收集的33个变量中,基于通过LASSO回归分析计算的非零系数选择14个变量(图1)。这些变量包括吸烟、手术、合并细菌性肺炎、肝损伤、贫血、粒细胞缺乏症、低白蛋白血症、Stage I、疾病历程、小细胞肺癌、住院时间大于2周、侵入性操作、应用广谱抗生素大于1周、全身糖皮质激素应用大于2周。

为了建立合并肺部真菌感染的预测模型,将390名患者进行7:3的比例随机分为训练集和内部验证集。训练集包括55例病例组患者和218例对照组患者,(附表2)列出了训练和验证集中肺癌患者的人口统计学和临床特征,病例组合并肺部真菌感染患者与对照组患者的比例在两个数据集之间相当(23.1% vs 20.1%;  $P = 0.606$ ),且其他变量在训练集和验证集之间无显著统计学差异,具有可对比性。



A: A coefficient profile plot was created against the log (lambda) sequence. B: Tuning parameter (lambda) selection of deviance in the LASSO regression based on the minimum criteria (left dotted line) and the 1-SE criteria (right dotted line). In the present study, predictor's selection was according to the 1-SE criteria (right dotted line), where 14 nonzero coefficients were selected.

图1 使用LASSO回归分析选择预测因子

Fig. 1 Variables selection using Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) regression

### 2.1 各个变量的预测效能

对所有的33个变量的预测效能进行检验并绘制ROC曲线(附图2),进一步用柱状图可视化展示(附图3)。结果显示诊断效能较高的变量包括合并细菌性肺炎的AUC为0.851、全身糖皮质激素应用大于2周的AUC为0.828、贫血的AUC为0.823、低蛋白血症的AUC为0.809、使用广谱抗生素至少1周的AUC为0.793、疾病历程的AUC为0.771、住院时间大于2周的AUC为0.737、侵入性操作的AUC为0.629。

### 2.2 列线图的建立

基于通过LASSO回归技术选择的上述14个变

量,对训练集进行多变量logistic回归分析,结果提示在训练集中手术、肝损伤、贫血、低蛋白血症、疾病历程、住院时间大于2周、侵入性操作、全身糖皮质激素应用大于2周八个变量有统计学意义( $P < 0.05$ ;表1)。OR的估计值分别为22.096、184.229、56.288、11.726、1.005、480.804、121.644、191.512,OR的95%置信区间分别为(2.519, 193.862)、(2.058, 16494.64)、(1.868, 1696.113)、(1.255, 109.524)、(1.001, 1.009)、(10.773, 21457.789)、(2.282, 6485.309)、(11.343, 3233.461)。根据上述结果和训练集中各因素的贡献权重构建列线图,用以计算肺部真菌感染的风险(图5)。

表1 肺癌合并肺部真菌感染的多因素分析

Table 1 Multivariate analysis of lung cancer patients with pulmonary fungal coinfection (training dataset,  $N = 273$ )

Variable	$P$	OR	OR 95% CI
Constant	0.000	-	-
Surgery	0.005	22.096	2.519, 193.862
Hepatic injury	0.023	184.229	2.058, 16494.64
Anemia	0.020	56.288	1.868, 1696.113
Hypoproteinemia	0.031	11.726	1.255, 109.524
Illness course	0.009	1.005	1.001, 1.009
Hospital stay 2 weeks	0.001	480.804	10.773, 21457.789
Invasive operation	0.018	121.644	2.282, 6485.309
Glucocorticoid 2 weeks	0.000	191.512	11.343, 3233.461

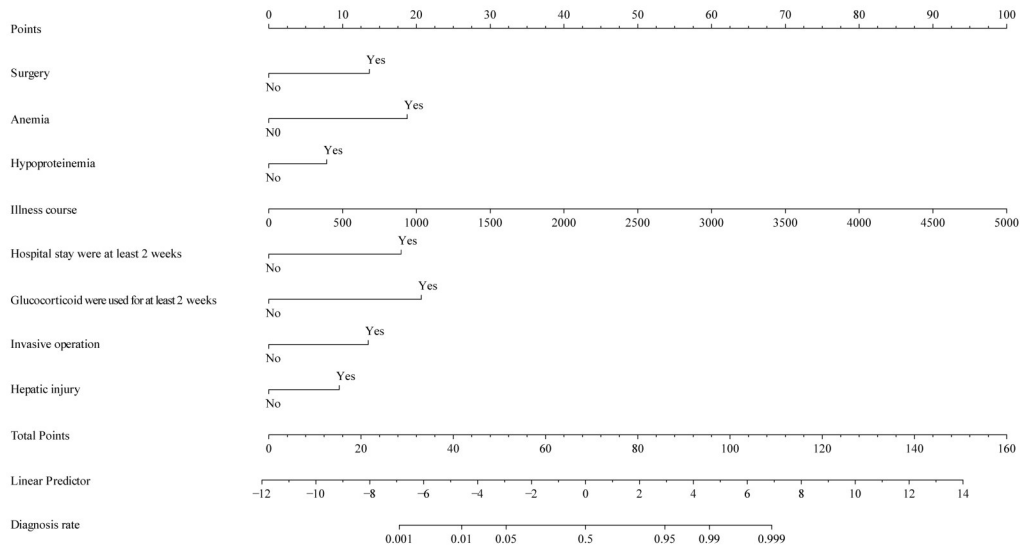
### 2.3 模型的评估与校准

在训练集中预测模型的AUC95%CI=0.980(0.973, 0.896),内部验证的AUC95%CI=0.956(0.795, 1.000)(图6)。所构建的预测模型分别在训练集和测试集中得到很好的校准度(图7A和7B),Hosmer-Lemeshow检验得到的 $P$ 值为0.94,无显著性,这表明预测值和观测值之间没有统计学差异,具有良好的拟合性。为了评估模型的临床实用性,进一步进行决策曲线分析,结果表示对于预测的风险阈值大于0.03时,该列线图模型可获得净收益(图8)。

## 3 讨论

肺癌的病程中约50%-70%的人会发生肺部感染,但早期诊断并不容易,部分原因是肺癌患者常

常因为免疫功能低下,机体无法产生充足的炎症反应,而很少有典型的感染体征和症状<sup>[18]</sup>。研究表明,机会性真菌感染使得肺癌患者的病情进一步恶化,并在肺癌的发生发展中有着不可忽略的作用<sup>[19-20]</sup>。随着免疫治疗在肺癌治疗上的应用,虽然在改善预后方面取得了一定的进步,但是同时因感染死亡的比例一直居高不下<sup>[21]</sup>,以往的研究认为,患有肺部真菌感染的癌症患者相比于未合并肺部真菌感染的患者预后更差,在他们研究的不良预后人群中,从癌症诊断到死亡的存活时间为1.26年,而在合并肺部真菌感染的癌症患者中,从曲霉菌病诊断到死亡的存活时间少于一年,这对于患者来说是极大的威胁<sup>[8,22]</sup>。如果早期诊断肺部真菌感染,则可以迅速进行有效的治疗,有助于降低死亡率。尽管以往的研究已经提出了一些危险因素,但迄今为止,并没有相应的模型预测肺癌患者合并肺部真



Nomogram for predicting pulmonary fungal coinfection risk and its algorithm. First, a point was found for each variable of a lung cancer patient on the uppermost rule; then all scores were added together and the total number of points were collected. Finally, the corresponding predicted probability of pulmonary fungal coinfection was found on the lowest rule.

图2 预测肺癌患者合并肺部真菌感染风险的列线图

Fig. 2 Nomogram for predicting the probability of pulmonary fungal coinfection in lung cancer patients

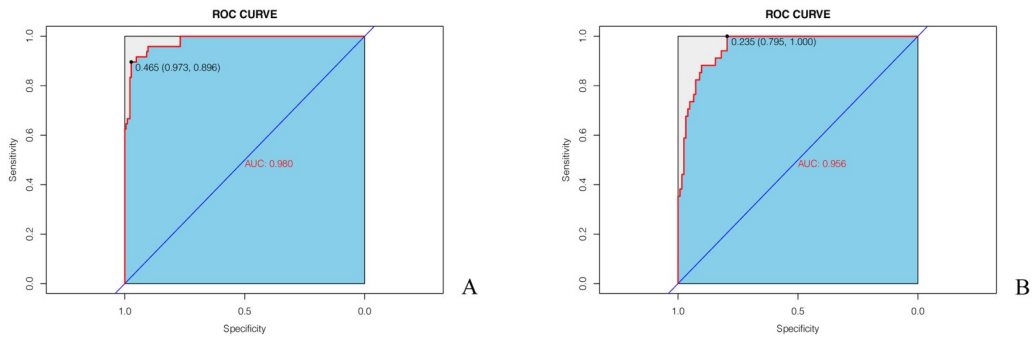
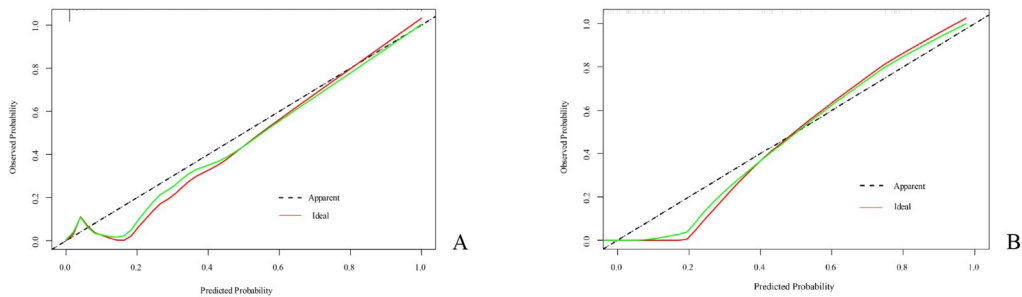


图3 模型在训练集和验证集的ROC曲线

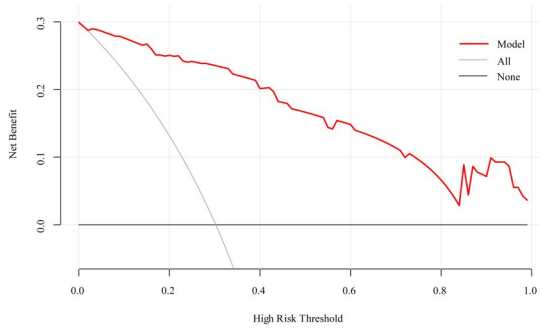
Fig. 3 ROC curve of the established model in validation set and in the internal validation



A: Calibration curve of the established model in training set. B: Calibration curve of the established model in validation set. Calibration curve of the predictive model showing the degree of consistency between the predicted probability and observed probability (the Hosmer-Lemeshow test,  $P > 0.05$ , suggesting that it is of goodness-of-fit).

图4 预测模型的校准曲线

Fig. 4 The calibration curve of nomogram



The red solid line represents the nomogram. The decision curve indicates that when the threshold probability of lung cancer patients with pulmonary fungal infection is greater than 3%, application of this nomogram would add a net benefit when compared with either the treat-all or the treat-none strategies.

图5 列线图的决策曲线分析(DCA)

Fig. 5 Decision Curve Analysis (DCA) of Nomogram

菌感染的概率。在本研究中,分析了肺癌患者合并肺部真菌感染的危险因素,并构建了一个实用的多变量预测模型,研究结果表明,该模型具有良好的预测性能和临床实用价值。

LASSO回归在变量筛选上不仅具有稳定性和解决多重共线性问题的可靠性,而且因变量类型无论是连续型、二分类或多分类均可使用,通过LASSO回归进行变量筛选后构建的列线图准确性及敏感度都高于单因素预测能力<sup>[23-25]</sup>。本研究中,通过LASSO回归筛选的14个变量,在单因素分析中差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),进一步证实了筛选变量的准确性。在单因素预测合并肺部真菌感染中最满意的预测因子合并细菌性肺炎的AUC为0.851,而构建的预测模型在训练集的AUC为0.980,在测试集的AUC为0.956,这表明预测模型相较于单因素具有更优秀的诊断能力。

在本研究中发现手术、贫血、低蛋白血症、肝功能损伤、疾病历程、侵入性操作、住院时长和长时间使用糖皮质激素是肺癌患者发生肺部真菌感染独立的危险因素。这些因素与以往的研究结果基本一致<sup>[5,8,13-16,26]</sup>。在本研究中,将尽可能多的相关变量纳入临床预测模型中,提高准确性。当前在肺癌的治疗方案中,仍以手术以及放化疗为主。有研究表明,慢性肺曲霉病(CPA)的发病率在接受手术治疗的肺癌患者中上升,经过长期随访,CPA的累积发生率呈逐年增加的趋势,大多数认为肺癌患者通常患有慢性肺部疾病,加之肺癌手术后肺部结构改变与肺部真菌感染有关<sup>[27]</sup>,是术后的一种并发症,

因此应对肺癌术后的患者进行定期随访。此外,贫血也是重要的独立的危险因素,曾祥华<sup>[28]</sup>的研究发现肺癌合并贫血的患者免疫效应细胞数量显著下降,而免疫抑制性细胞数量明显增加,并在荷瘤小鼠模型中得到初步验证,提示了肿瘤合并贫血的患者免疫功能下降,可能增加了真菌感染风险,因此积极纠正贫血对肺癌患者显得尤为重要。激素主要是抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理,破坏淋巴细胞,使外周淋巴细胞明显减少,并损伤浆细胞从而抑制免疫。肺癌患者经常因各种原因接受皮质类固醇治疗(如化疗前准备、化疗止呕和脑转移瘤引起的颅内压升高等),尤其是患有COPD基础疾病的患者。因此,长期使用皮质类固醇治疗不仅增加真菌的生长速度而且抑制细胞免疫,促进了真菌感染风险<sup>[29-30]</sup>。Chen<sup>[5]</sup>和Jiang<sup>[15]</sup>的结论类似,肺癌患者由于呼吸道结构的改变更容易受到院内微生物的感染,长期住院增加了交叉感染的机会。病程较长的患者可能因为疾病进展、反复周期性化疗、接受多种药物治疗等原因,机体抵抗力下降,导致肺部真菌感染<sup>[31]</sup>。肺癌患者合并多种基础疾病,同时接受多种药物治疗,可造成器官功能减退,同时机体内环境被破坏,在此基础上进行侵入性操作,进一步加重机体负担,从而增加肺部真菌感染的可能。因此,需尽可能减少不必要的侵入性操作以减少发生风险。肿瘤病人的低蛋白血症由于各种原因相互作用而导致机体出现氮负平衡的现象,导致血浆胶体渗透压下降,使血液黏度增高进一步加重微循环障碍,造成重要器官灌注不足,导致抗体合成需要的酶减少,使得机体免疫功能降低,从而更容易合并感染。肺癌化疗和靶向治疗均一定程度上诱发肝损伤<sup>[32]</sup>,影响免疫调节和吞噬作用,导致感染风险增加。

此外,在LASSO回归中显示,吸烟、合并细菌性肺炎、粒细胞缺乏症、TNM分期、小细胞肺癌和应用广谱抗生素也是潜在的预测因素。一些研究也表明广谱抗生素的使用和合并细菌性肺炎不仅打破了气道微生态的平衡,而且降低了气道对真菌的抵抗力,更利于机会性感染发生<sup>[33]</sup>。在一项回顾性研究中<sup>[16]</sup>,认为分期较晚的患者由于肿瘤浸润到肺组织以及放化疗导致的中性粒细胞减少,这些原因也与肺部真菌的感染相关。另外的研究也报道肺部真菌感染与肺癌患者的临床分期有关<sup>[13,15]</sup>,可能是这些患者往往并发症增加,免疫力下降。肺癌

患者由于气道异常、解剖结构和长期吸烟,可能更容易发生真菌定植。尽管曾有研究报道了这些风险,但在本研究中后续的多因素分析他们并没有统计学差异,这可能是与我们的病例数量有关,还需要进一步研究。

在本研究中,构建并内部验证了一个用于预测肺癌患者合并肺部真菌感染的列线图。在模型验证中,模型的ROC曲线下面积AUC在训练集和验证集分别为0.980和0.956,均远大于0.5,表明该模型对肺癌患者发生肺部真菌感染具有良好的预测性能。校准曲线和Hosmer-Lemeshow拟合度检验表明预测与实际观测具有良好的一致性。DCA决策曲线评估该模型的临床效益,结果提示本研究构建的列线图模型具有较高的临床净效益。

本研究的局限性:①本研究为一项回顾性研究,不可避免地会受到混杂偏倚的影响,因此,我们

的列线图是否适用于其他地区,还需进一步外部验证。②用于预测的因素大多是二元分类结果,这并不能很好的反应相应疾病的严重程度,可能会存在误差。尽管有这些局限性,但本研究是第一个开发出预测肺癌患者真菌感染风险的列线图模型。

综上所述,手术、贫血、低蛋白血症、肝功能损伤、疾病历程、侵入性操作、住院时长和长时间使用糖皮质激素是影响肺癌患者发生肺部真菌感染的重要因素。对于肺癌患者应用该模型阈值概率大于3%时加强临床评估或采取干预治疗,可能会取得临床净收益。



附表  
Appendix table



附图  
Appendix figure

#### 参考文献

- [1] Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 640-649.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3): 335-344.
- [4] 陈睿琳,王静茹,王硕,等.大规模人群队列生活行为方式相关的肺癌风险预测模型的构建[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(5): 892-898.  
Chen RL, Wang JR, Wang S, et al. Construction of a risk prediction model for lung cancer based on lifestyle behaviors in the UK biobank large-scale population cohort[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(5): 892-898.
- [5] Chen J, Pan QS, Hong WD, et al. Use of an artificial neural network to predict risk factors of nosocomial infection in lung cancer patients[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5349-5353.
- [6] Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(166).
- [7] Liu MA, Bakow BR, Hsu TC, et al. Temporal trends in sepsis incidence and mortality in patients with cancer in the US population[J]. *Am J Crit Care*, 2021, 30(4): e71-e79.
- [8] Chen CA, Ho CH, Wu YC, et al. Epidemiology of aspergillosis in cancer patients in taiwan[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 3757-3766.
- [9] Russo A, Falcone M, Vena A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients: analysis of a 14-month prospective clinical experience [J]. *J Chemother*, 2011, 23(5): 290-294.
- [10] Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis[J]. *Cancer Treat Res*, 2016, 170: 47-75.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会感染学组,中华结核和呼吸杂志编辑委员会.肺真菌病诊断和治疗专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, (11): 821-834.  
Chinese medical society of respiratory society, Chinese editorial board of tuberculosis and respiratory journal. Pulmonary mycosis diagnosis and treatment expert consensus[J]. *Chin J Tubere Respir Dis*, 2007, 30(11): 821-834.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, (4): 255-280.  
Chinese medical society of respiratory society. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018)[J]. *Chin J Tubere Respir Dis*, 2018, (4): 255-280.
- [13] Batura-Gabryel H, Firlik M, Wiczorek U. Evaluation of occurrence of fungal infection in patients with lung cancer [J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 1994, 46(1-2): 79-81.
- [14] Y C, Jm N, Sh S, et al. The incidence and risk factors of chronic pulmonary infection after radiotherapy in patients with lung cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2023, 55(3): 804-813.
- [15] Jiang Y, Li JY, Li M, et al. Clinical analysis of nosocomial pulmonary fungal infection in patients with cancer[J]. *Chin J*

- Cancer, 2004, 23(12): 1707-1709.
- [16] Yan X, Li M, Jiang M, et al. Clinical characteristics of 45 patients with invasive pulmonary aspergillosis: retrospective analysis of 1711 lung cancer cases [J]. Cancer, 2009, 115(21): 5018-5025.
- [17] Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement [J]. Bmj, 2015, 350: g7594.
- [18] Akinosoglou KS, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(1): 8-18.
- [19] Hosseini K, Ahangari H, Chapeland-Leclerc F, et al. Role of fungal infections in carcinogenesis and cancer development: a literature review [J]. Adv Pharm Bull, 2022, 12(4): 747-756.
- [20] Budisan L, Zanoaga O, Braicu C, et al. Links between Infections, lung cancer, and the immune system [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9394.
- [21] Wu Y, Yao Z, Zhang J, et al. Real-world landscape transition of death causes in the immunotherapy era for metastatic non-small cell lung cancer [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1058819.
- [22] Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis [J]. Eur Respir J, 2017, 49(2): 1601062.
- [23] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): e173-180.
- [24] Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model [J]. Stat Med, 1997, 16(4): 385-395.
- [25] Xi LJ, Guo ZY, Yang XK, et al. Application of LASSO and its extended method in variable selection of regression analysis [J]. Chin J Prev Med, 2023, 57(1): 107-111.
- [26] 李泽云, 刘城鑫, 郭泽怀, 等. 肺癌患者并发肺部真菌感染危险因素Meta分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, (17): 2575-2580.
- Li ZY, Liu CX, Guo ZH, et al. Risk factors for pulmonary fungal infection in lung cancer patients: a meta-analysis [J]. Chin J Nosocomi, 2023, (17): 2575-2580.
- [27] Shin SH, Kim BG, Kang J, et al. Incidence and risk factors of chronic pulmonary aspergillosis development during long-term follow-up after lung cancer surgery [J]. J Fungi (Basel), 2020, 6(4): 271.
- [28] 曾祥华. 贫血等合并症对恶性实体瘤晚期患者抗PD1/PD-L1抗体免疫治疗效果的影响及机制研究 [D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- Zeng XH. Influence of comorbidities including anemia on the efficacy of anti-PD1/PD-L1 immunotherapy in patients with advanced solid tumor [D]. Army Med Univ, 2021.
- [29] Berenguer J, Allende MC, Lee JW, et al. Pathogenesis of pulmonary aspergillosis. granulocytopenia versus cyclosporine and methylprednisolone-induced immunosuppression [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(3): 1079-1086.
- [30] Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 176.
- [31] Bao Q, Zhou H, Chen X, et al. Characteristics and influencing factors of pathogenic bacteria in lung cancer chemotherapy combined with nosocomial pulmonary infection [J]. CJLC, 2019, 22(12): 772-778.
- [32] 刘晓丽, 李莉, 袁双虎, 等. 放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌研究进展 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(4): 1-5; +8.
- Liu XL, Li L, Yuan SH, et al. Advances in radiotherapy combined with immunologic checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. J Multidiscipl Cancer Manage (Electronic Version), 2019, 5(4): 1-5; +8.
- [33] Yan H, Guo L, Pang Y, et al. Clinical characteristics and predictive model of pulmonary tuberculosis patients with pulmonary fungal coinfection [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 56.

(编辑 孙慧兰)