

网络出版时间:2023-11-30 10:51:53 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1029.022

Lasso-Cox 回归构建直肠癌预后模型并验证

李德关¹,汪圣毅¹,刘 虎²,张 震¹,李永翔¹

摘要 目的 用 Lasso-Cox 回归建立直肠癌预后模型并进行验证。方法 分析 599 例直肠癌根治术患者的临床、病理数据;*t* 检验、曼惠特尼检验、卡方检验进行组间比较;Lasso 和 Cox 回归筛选变量,建立模型;受试者工作特征曲线(ROC)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)评估模型的区分度、一致性和临床获益。结果 组间比较发现:年龄、身体质量指数(BMI)、术前营养评分、CA199、新辅助治疗、术中输血、血管神经侵犯、癌结节、T 分期、N 分期、TNM 分期、复发转移、放疗、生存时间与术后死亡有关(均 $P < 0.05$);Lasso 回归筛选出的 8 个变量纳入 Cox 回归,年龄($HR = 1.04$, $P < 0.05$)、BMI($HR = 0.89$, $P < 0.05$)、输血($HR = 2.29$, $P < 0.05$)、术后化疗($HR = 0.16$, $P < 0.01$)、复发($HR = 43.67$, $P < 0.01$)、转移($HR = 2.75$, $P < 0.05$)被确定为影响直肠癌预后的独立因素;预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.95(95% CI:0.91~0.99), $P < 0.01$;1 年、3 年生存的预测概率和实际概率接近;DCA 曲线远离平行于 X 轴的决策线和另一条斜率为负数的线。结论 该研究构建的列线图具有较好的区分度、一致性和临床获益,有助于预测直肠癌的预后情况。

关键词 直肠肿瘤;Lasso 回归;Cox 回归;列线图;校准曲线;决策曲线分析

中图分类号 R 735.37;R 604

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)12-2129-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.022

直肠癌预后与患者的总生存期^[1]和无进展生存期^[2]有关。对关键因素进行干预可改善预后,提高疗效^[3]。然而,用统计模型筛选预后影响因素的过程中,当纳入的变量过多时,数据的维度增加,样本量相对不足,不利于影响因素的有效筛选,此外,当变量之间高度相关时,可导致维度灾难的发生,会削弱模型的准确性、稳定性^[4]。最小绝对收缩和选

择运算(least absolute shrinkage and selection operator, Lasso)可有效筛选变量,已被广泛应用于线性模型的数据分析^[5]。目前,基于 Lasso 方法的 Cox 回归被广泛运用于肿瘤预后标签的筛选和风险模型的构建^[6],较传统方法有明显优势。但在直肠癌的预后影响因素研究中多用于基因标签的筛选,而临床和病理变量指标筛选后构建预后模型的研究较少。现有研究仅局限于根据特定的临床病理特征进行分层分析的直肠癌样本,仍缺乏临床自然样本的模型研究。本文收集临床和病理指标数据,用 Lasso-Cox 回归方法分析直肠癌的预后影响因素,构建预后影响因素的预测模型,绘制列线图,并进行综合评价,旨在对直肠癌的预后研究提供基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集安徽医科大学第一附属医院 2015 年 1 月至 2021 年 5 月的 599 例直肠癌数据,纳入标准:①诊断具有病理依据;②临床资料完整。排除标准:①数据存在缺失值、异常值;②研究变量中的分类及其亚类不明确或者没有被评估;③分类变量的亚类评估不正确或者记录错误。收集的变量包括:①人口学特征:性别、年龄、身体质量指数;②临床特征:糖尿病、术前营养评分(nutrition risk screening, NRS2002)、ASA 分级、血红蛋白、白蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、肿瘤至肛缘距离、新辅助化疗、手术时间、出血量、是否开放手术、造口、术中输血、引流量、术后化疗、放疗、复发、转移、生存时间;③病理特征:肿瘤直径、组织学分级、远切缘距离、血管侵犯、神经侵犯、癌结节、术后(T、N、M、TNM)分期。

1.2 变量定义及分组 癌结节是指术后病理检查的肿瘤结节,衡量癌细胞浸润和转移的情况,有癌结节=1,无癌结节=0;性别:女=0,男=1;糖尿病:无=0,有=1;新辅助治疗:无=1,化疗=2,放疗=3;开放手术:否=0,是=1;有无造口:无=0,有=1;术中输血:无=0,有=1;组织学分型:高分化腺癌=1,中分化腺癌=2,低分化腺癌=3,粘液腺癌、印戒细胞癌、其他及未评估=4;血管侵犯、神经侵犯、癌结

2023-09-12 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82172974)

作者单位:¹ 安徽医科大学第一附属医院普外胃肠外科,合肥 230022

² 中国科学技术大学附属第一医院西区(安徽省肿瘤医院)肿瘤内科,合肥 230031

作者简介:李德关,男,主治医师,硕士研究生;

李永翔,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: liyongxiang@ahmu.edu.cn

节、术后化疗、放疗、复发、转移均编码为:无=0,有=1;根据美国癌症联合委员会第8版进行术后T、N、M、TNM分期;Tis+T1=1,T2=2,T3=3,T4a+T4b=4,N0=1,N1=2,N2=3,M0=1,M1=2,TNM I、II、III、IV期分别为1、2、3、4。见表1的第二列。

1.3 Lasso 回归分析 采用Lasso回归进行L1范数约束,控制 λ 参数调整模型的复杂度,以便进行变量的筛选。重新将因子变量的不同分类编码为整数,哑变量展平,转为矩阵形式,与连续变量合并为数据框,转为矩阵,glmnet包进行Lasso回归筛选变量。

1.4 Cox 回归分析 利用Lasso回归筛选系数不为0的变量作为自变量,用rms包的cph函数进行Cox回归分析,建立患者术后生存影响因素的Cox回归模型。

1.5 列线图的建立与评估 定义time.inc为1年、3年,nomogram函数绘制Cox回归的列线图;利用已建立的Cox回归模型: $h(t, X) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$,计算模型中的线性预测值(linear prediction, lp): $lp = (\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)$,用lp计算1年、3年生存的假阳性(false positive, FP)、真阳性(true positive, TP)值;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),梯形法则计算ROC曲线下的面积(area under the ROC curve, AUC);在polspline包中使用hare函数对模型预测1年和3年生存概率的一致性进行检测。

验,绘制校准曲线,自助抽样次数B设置为200次;使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型的净获益情况。

1.6 统计学处理 用Excel 2016、SPSS 24.0、R 4.3.0软件进行数据处理;用Kolmogorov-Smirnov法进行正态检验;连续正态分布数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用率(%)表示;分别采用t检验、曼惠特尼检验、卡方检验(理论数小于5时用fisher确切概率法)进行组间比较;变量筛选用Lasso回归;用Cox回归模型建立预后模型;用ROC曲线、校准曲线和DCA曲线评价模型的区分度、一致性和临床获益。

2 结果

2.1 直肠癌根治术患者生存组和死亡组的一般特征比较 599例的患者年龄22~90岁,中位年龄61岁;其中,男性363例,女性236例;平均随访时间为48.5月;546例患者生存,53例患者死亡;生存组和死亡组的临床特征比较,发现:死亡组患者的年龄较大、BMI较低、术前营养评分和CA199较高,两组间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);生存组与死亡组之间的术前新辅助治疗、术中输血、血管侵犯、神经侵犯、癌结节、术后的T、N、TNM分期、放疗、术后是否复发转移差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),死亡组的中位生存时间较短($P < 0.001$)。见表1。

表1 随访的生存组和死亡组的特征比较

变量	水平	生存组(n=546)	死亡组(n=53)	t/W/ χ^2 值	P值
性别(%)	0	210(38.5)	26(49.1)	1.8 ^c	0.174
	1	336(61.5)	27(50.9)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		60.0(11.6)	64.6(12.2)	-2.6 ^a	0.006
身体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		22.7(3.2)	21.8(3.3)	1.9 ^a	0.044
糖尿病(%)	0	482(88.3)	44(83.0)	0.8 ^c	0.369
	1	64(11.7)	9(17.0)		
术前营养评分($\bar{x} \pm s$, 分)		2.2(0.9)	2.5(1.1)	-2.3 ^a	0.020
ASA分级($\bar{x} \pm s$, 级)		2.1(0.5)	2.2(0.7)	-1.2 ^a	0.242
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)		129.8(15.3)	126.5(16.0)	1.5 ^a	0.127
白蛋白[M(P ₂₅ , P ₇₅), g/L]		42.8(40.5, 45.0)	42.7(39.5, 44.8)	15 458.0 ^b	0.411
癌胚抗原[M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/ml]		3.1(1.9, 5.6)	3.8(2.6, 5.4)	12 351.0 ^b	0.078
糖类抗原199[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/ml]		10.5(6.5, 16.8)	15.5(9.9, 21.8)	11 036.0 ^b	0.004
肿瘤至肛缘距离[M(P ₂₅ , P ₇₅), cm]		6.0(5.0, 6.0)	6.0(5.0, 6.0)	15 083.0 ^b	0.565
新辅助化疗(%)	1	432(79.1)	33(62.3)	8.0 ^c	0.015 [*]
	2	67(12.3)	13(24.5)		
	3	47(8.6)	7(13.2)		
手术时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), min]		200.0(180.0, 250.0)	200.0(180.0, 250.0)	14 065.0 ^b	0.736
出血量[M(P ₂₅ , P ₇₅), ml]		80.0(50.0, 100.0)	100.0(50.0, 100.0)	14 256.0 ^b	0.855
开放手术(%)	0	526(96.3)	49(92.5)	1.6 ^c	0.313 [*]

表 1(续)

变量	水平	生存组($n=546$)	死亡组($n=53$)	$t/W/\chi^2$ 值	P 值
造口(%)	1	20 (3.7)	4 (7.5)	2.3 ^c	0.130
	0	317 (58.1)	37 (69.8)		
	1	229 (41.9)	16 (30.2)		
术中输血(%)	0	507 (92.9)	44 (83.0)	5.1 ^c	0.024 [*]
	1	39 (7.1)	9 (17.0)		
引流量[$M(P_{25}, P_{75})$, ml]		200.0 (180.0, 220.0)	200.0 (180.0, 220.0)	13 969.0 ^b	0.673
肿瘤直径[$M(P_{25}, P_{75})$, cm]		4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.3, 4.5)	14 402.0 ^b	0.955
组织学分级(%)	1	16 (2.9)	2 (3.8)	0.7 ^c	0.963
	2	426 (78.0)	40 (75.5)		
	3	53 (9.7)	6 (11.3)		
	4	51 (9.3)	5 (9.4)		
远切缘距离[$M(P_{25}, P_{75})$, cm]		1.8 (1.0, 2.0)	1.9 (1.2, 2.0)	13 906.0 ^b	0.635
血管侵犯(%)	0	331 (60.6)	22 (41.5)	6.5 ^c	0.011
	1	215 (39.4)	31 (58.5)		
神经侵犯(%)	0	405 (74.2)	30 (56.6)	6.6 ^c	0.010
	1	141 (25.8)	23 (43.4)		
癌结节(%)	0	398 (72.9)	25 (47.2)	14.2 ^c	<0.001
	1	148 (27.1)	28 (52.8)		
术后 T 分期(%)	1	63 (11.5)	2 (3.8)	9.2 ^c	0.030 [*]
	2	152 (27.8)	8 (15.1)		
	3	297 (54.4)	38 (71.7)		
	4	34 (6.2)	5 (9.4)		
术后 N 分期(%)	1	350 (64.1)	22 (41.5)	69.7 ^c	<0.001
	2	124 (22.7)	12 (22.6)		
	3	72 (13.2)	19 (35.8)		
术后 M 分期(%)	1	545 (99.8)	53 (100.0)	0.2 ^c	1.000 [*]
	2	1 (0.2)	0 (0.0)		
术后 TNM 分期(%)	1	173 (31.7)	6 (11.3)	17.2 ^c	0.001 [*]
	2	173 (31.7)	15 (28.3)		
	3	199 (36.4)	31 (58.5)		
	4	1 (0.2)	1 (1.9)		
化疗(%)	0	67 (12.3)	10 (18.9)	1.3 ^c	0.248
	1	479 (87.7)	43 (81.1)		
放疗(%)	0	388 (71.1)	28 (52.8)	6.7 ^c	0.009
	1	158 (28.9)	25 (47.2)		
复发(%)	0	535 (98.0)	12 (22.6)	189.1 ^c	<0.001 [*]
	1	11 (2.0)	41 (77.4)		
转移(%)	0	538 (98.5)	21 (39.6)	139.2 ^c	<0.001 [*]
	1	8 (1.5)	32 (60.4)		
生存时间[$M(P_{25}, P_{75})$, 月]		51.0 (40.0, 59.0)	34.0 (25.0, 42.0)	21 921.0 ^b	<0.001

a: t 值; b: W 值; c: χ^2 值; *: 使用 fisher 精确概率检验

2.2 Lasso 回归结果 Glmlnet 函数的 family 参数设定为 Cox, 经过压缩算法, 多数变量的回归系数被压缩为 0。见图 1。用 10 折交叉验证法, 绘制均方误差 (mean square error, MSE), 随着 lambda (λ) 参数自然对数变化的情况, 当 λ 最小值为 0.016, 即其对数值为 -4.105 时, MSE 为最低 (左侧虚线), 右侧虚线为 1 个标准误差内的 λ 值。见图 2。系数不为 0 的 8 个变量分别为: 是否术中输血、术后淋巴结分期、术后化疗、复发、转移、神经侵犯、年龄、BMI。

2.3 Cox 回归结果 Cox 回归模型的似然比检验

值为 214.6, $P < 0.01$ 。年龄、BMI、术中输血、术后化疗、复发、转移是影响直肠癌预后情况的独立因素。见表 2。

2.4 列线图 对 Cox 回归模型中的自变量进行得分计和后, 用列线图展示了对直肠癌患者术后 1 年、3 年生存率的影响。结果显示, 与无神经侵犯的患者比较, 有神经侵犯的患者评分增加 6 分。有转移的患者评分较无转移患者增加 17 分。有复发患者的评分较无复发患者增加 65 分。化疗患者较未化疗患者评分减少 32 分。术后 N 分期为 3 的患者较

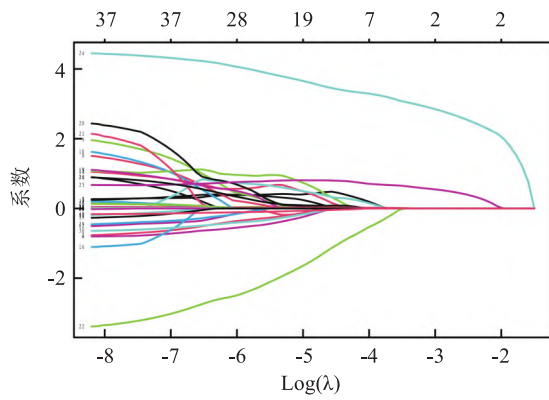


图1 变量系数随 lasso 回归参数的变化

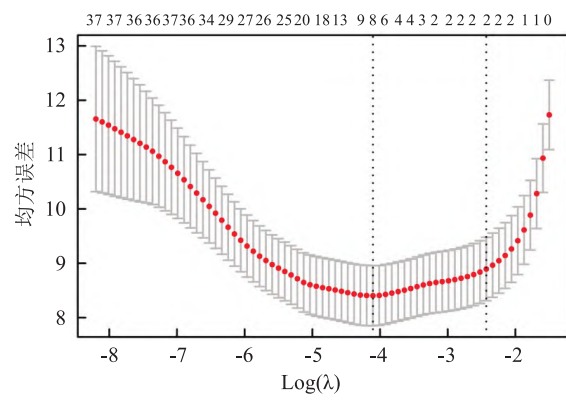


图2 均方误差随 Lambda 对数值的变化

表2 cox 回归结果

变量及其亚类	Coef	SE	HR	95% CI(HR)	Wald Z	P 值
年龄(岁)	0.04	0.01	1.04	1.01 ~ 1.07	2.44	0.015
体质量指数(kg/m ²)	-0.11	0.05	0.89	0.81 ~ 0.98	-2.31	0.021
术中输血 = 1	0.83	0.38	2.29	1.09 ~ 4.84	2.18	0.029
术后 N 分期 = 2	0.09	0.41	1.09	0.49 ~ 2.43	0.21	0.831
术后 N 分期 = 3	0.70	0.40	2.02	0.93 ~ 4.40	1.77	0.077
化疗 = 1	-1.80	0.48	0.16	0.06 ~ 0.43	-3.72	<0.001
复发 = 1	3.78	0.51	43.67	16.21 ~ 117.54	7.47	<0.001
转移 = 1	1.01	0.42	2.75	1.21 ~ 6.28	2.41	0.016
神经侵犯 = 1	0.34	0.34	1.40	0.72 ~ 2.72	0.99	0.320

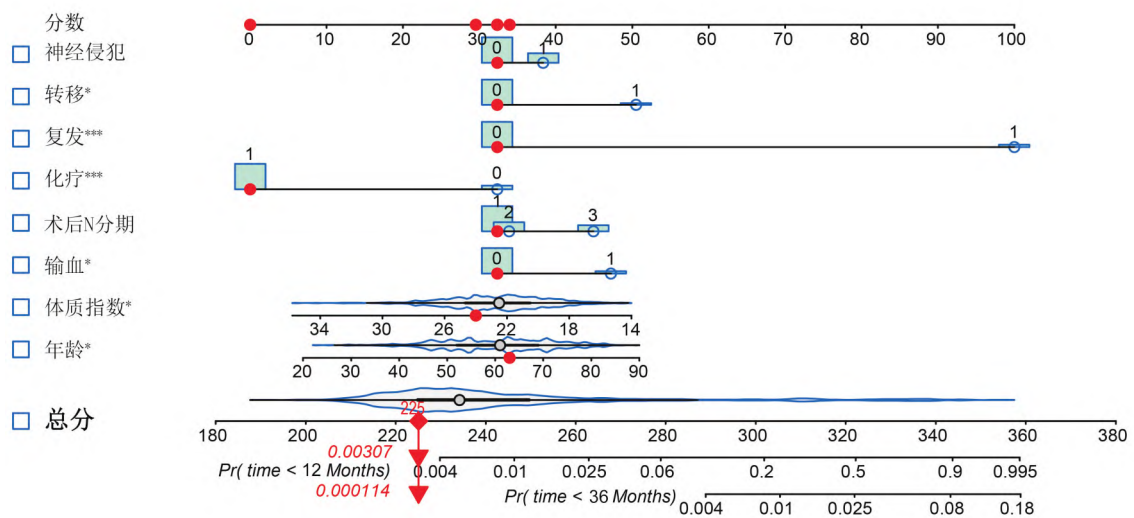


图3 预测直肠癌手术后1年、3年生存率的列线图

分期为1的患者增加12分。体质量指数每增加4 kg/m²,模型评分减少8分。年龄每增加10岁,评分增加6分。见图3。

2.5 模型评价 通过重采样方法估计预测值与观测值的一致性概率,得出模型的C指数为0.950, se = 0.011,模型区分度良好。模型判断是否死亡的AUC为0.95(95% CI: 0.91 ~ 0.99), $P < 0.01$ 。见图4。预测直肠癌手术后1年和3年生存率的校准

曲线显示,模型预测概率和实际概率较为接近,一致性较好。见图5、图6。DCA绘图显示,DCA曲线远离了平行于X轴的决策线斜率为负数的虚线,表明净获益率显著高于两种设定条件。见图7。

3 讨论

直肠癌手术后的生存时间和生存概率受多种因素的影响,既往研究^[7]报告与多种表观遗传学基因

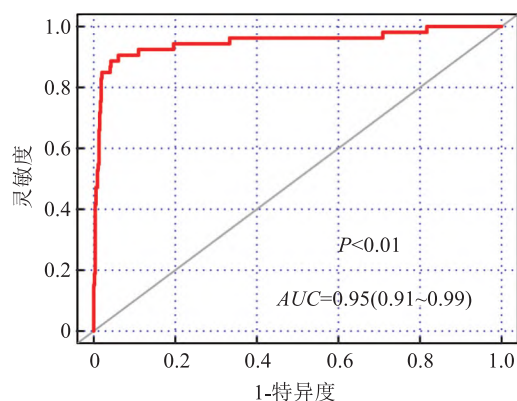


图4 模型预测术后死亡的 ROC 曲线

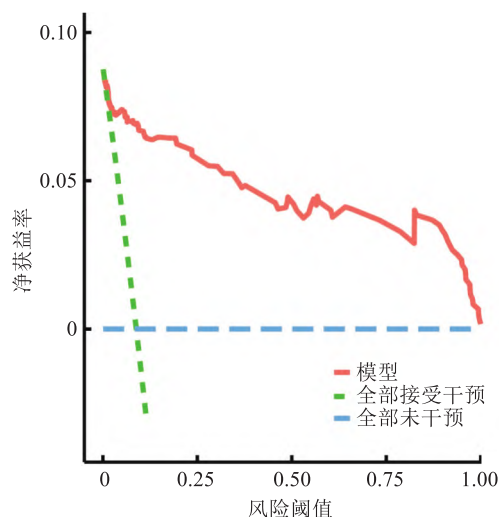
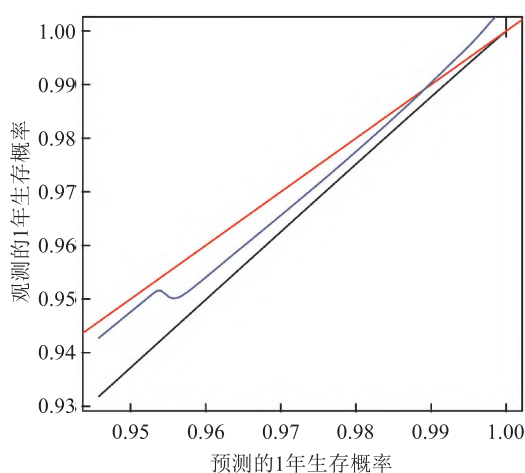
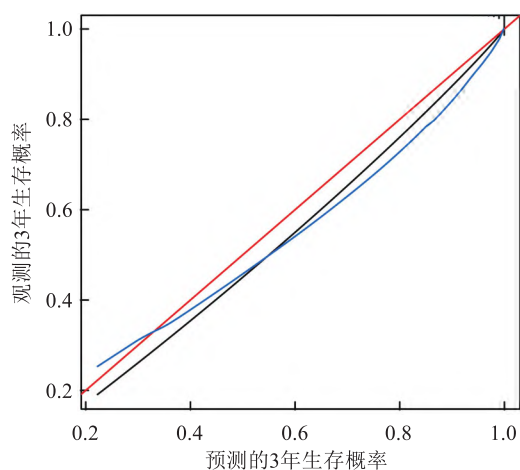


图7 临床决策曲线



黑线:观测的 红线:理想的 蓝线:优化校正的
重采样计算200次 平均误差绝对值=0.005

图5 模型预测术后1年生存率的校准曲线



黑线:观测的 红线:理想的 蓝线:优化校正的
重采样计算200次 平均误差绝对值=0.012

图6 模型预测术后3年生存率的校准曲线

避免维度灾难,结果发生偏差的可能性较大。采用 Lasso-Cox 回归建立高维度数据的预后影响因素模型较传统单一的 Cox 回归方法更加准确可靠。

利用临床、病理数据构建的 Lasso-Cox 回归的直肠癌预后模型较少,本研究利用临床、病理资料,基于 Lasso-Cox 回归方法建立预后模型,绘制列线图。模型判断直肠癌手术后是否发生死亡的 AUC 值为 0.95,预测准确性高,校准曲线的一致性较好,DCA 曲线显示临床获益明显。

本研究发现多个因素与术后死亡存在关联, Lasso 回归筛选出 8 个变量:术中输血、术后淋巴结分期、术后化疗、复发、转移、神经侵犯、年龄、体质指数;建立 Cox 模型后发现:术中输血、年龄、复发、转移为危险因素,术后化疗、BMI 为保护因素。对于医院的直肠癌人群,用 Lasso-Cox 方法进行预后分析的研究较少。对 T3N0M0 直肠癌患者的研究^[8]发现,年龄、单核细胞百分比、淋巴结清扫数目、神经侵犯是直肠癌预后的独立影响因素,与本研究发现的预后因素存在差异,可能与纳入人群不同有关。研究发现^[9]化疗可以通过改变细胞的多种内部机制改变肿瘤相关特征。对新辅助治疗后行全直肠系膜切除患者的 Cox 回归研究^[10]发现,与偏瘦人群比较,正常体重、超重患者的无病生存期的 HR 小于 1。此外,Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期的直肠癌患者中,BMI 高的亚组预后较好^[11],与本研究发现相一致。本研究发现术中输血、复发、转移是影响直肠癌根治术后生存概率的独立危险因素,与既往研究结果一致^[12-14]。本研究发现,年龄每增加 1 岁,死亡风险增加 3.57%,然而有研究^[15]发现年龄对预后的作用也存在非线性

标签有关,与临床、病理因素的关系尚不明确,并且既往研究结果大多基于传统的 Cox 回归方法,无法

性关系。因此,用混合效应模型、样条回归等方法为进一步研究的方向。

采用多种方法进行模型综合评价,可以显著提高模型的可靠性。本研究联合使用 ROC 曲线、校准曲线、DCA 方法,对构建的模型进行评价。区分度优于以往的报告^[8]、一致性相当、DCA 曲线显示模型获益较好。本研究利用电子病历中术前、术中、术后的相关指标,建立 Lasso-Cox 回归模型和列线图来预测直肠癌的预后,指标采集方便,可行性高,为直肠癌患者术后的生存预测研究提供了新的思路。然而该研究也存在一定局限性,样本量有限,仅用再抽样方法进行校准曲线分析,未来需要进一步增加样本量,建立训练集、验证集、测试集,优化模型。

参考文献

- [1] Li R, Zhang C, Du K, et al. Analysis of prognostic factors of rectal cancer and construction of a prognostic prediction model based on bayesian network[J]. Front Public Health, 2022, 10: 842970.
- [2] Xie F, Zhao Q, Li S, et al. Establishment and validation of novel MRI radiomic feature-based prognostic models to predict progression-free survival in locally advanced rectal cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 901287.
- [3] 左 谦. 祛瘀解毒方治疗晚期转移性大肠癌疗效及其转录组学机制探讨[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [4] Huang M Y, Chan K C G. Model selection among dimension-reduced generalized Cox models[J]. Lifetime Data Anal, 2022, 28(3): 492–511.
- [5] 孙贤婷, 廖伟华, 曹 冬, 等. 基于影像组学的 logistic 回归模型预测胶质瘤分级[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(4): 385–92.
- [6] Feng Z H, Liang Y P, Cen J J, et al. m6A-immune-related In-

- cRNA prognostic signature for predicting immune landscape and prognosis of bladder cancer[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 492.
- [7] Wang D, Xie B. Prognostic and tumor immunity implication of inflammatory bowel disease-associated genes in colorectal cancer[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 91.
- [8] Liu S, Yang S, Yu H, et al. A nomogram for predicting 10-year cancer specific survival in patients with pathological T₃N₀M₀ rectal cancer[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 977652.
- [9] Wang F, Tan B F, Poh S S, et al. Predicting outcomes for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation with CT-based radiomics[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6167.
- [10] 于 力. 直肠癌预后预测因素的探究及预后分析模型的构建[D]. 杭州:浙江大学, 2020.
- [11] Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt J J, et al. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2018, 8:620.
- [12] Hanna D N, Gamboa A C, Balch G C, et al. Perioperative blood transfusions are associated with worse overall survival but not disease-free survival after curative rectal cancer resection; a propensity score-matched analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2021, 64(8): 946–54.
- [13] Wang H, Yang W, Qin Q, et al. E3 ubiquitin ligase MAGI3 degrades c-Myc and acts as a predictor for chemotherapy response in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1):151.
- [14] Ecker B L, Lee J, Saadat L V, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(10): 1332–42.
- [15] 张冬冬, 汪圣毅, 李永翔. 直肠癌预后影响因素的 cox 回归及其剂量反应关系[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(11): 1811–6.

Construction and validation of rectal cancer prognostic model by LASSO-Cox regression

Li Deguan¹, Wang Shengyi¹, Liu Hu², Zhang Zhen¹, Li Yongxiang¹

(¹Dept of General Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui

Medical University, Hefei 230022; ²Dept of Oncology, West District of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031)

Abstract Objective To construct and appraise a new model for predicting the prognosis of rectal cancer patients using the Lasso-Cox strategy. **Methods** The clinical pathological data of 599 rectal cancer patients who underwent radical resection were analyzed. Comparison between groups, Lasso and Cox regression were used to select variables and construct a model, and its discrimination, consistency, and clinical benefits were appraised by the receiver operating characteristic (ROC), calibration curve, and decision curve analysis. **Results** Comparison between groups showed that age, body mass index (BMI), preoperational nutrition status, carbohydrate antigen199

(下转第 2138 页)

- cline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2022, 25(5):361–74.
- [12] Li Y, Xu J, Liu Y, et al. A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(4):559–70.
- [13] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4):239–59.
- [14] Papadatos Z, Phillips N A. Olfactory function reflects episodic memory performance and atrophy in the medial temporal lobe in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 128:33–42.
- [15] Dintica C S, Marseglia A, Rizzuto D, et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain[J]. *Neurology*, 2019, 92(7):e700–9.
- [16] Thomann P A, Dos Santos V, Toro P, et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—a MRI study[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5):838–41.
- [17] Carnemolla S E, Kumfor F, Liang C T, et al. Olfactory bulb integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(1):51–66.
- [18] Vasavada M M, Martinez B, Wang J, et al. Central olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a functional MRI study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(1):359–68.
- [19] Vasavada M M, Wang J, Eslinger P J, et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(3):947–58.
- [20] Hang W, Yin Z X, Feng Q Z, et al. [Olfactory functional magnetic resonance imaging in patients with mild cognitive impairment][J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, 53(7):500–6.
- [21] Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 10):2814–33.
- [22] Hagemeier J, Woodward M R, Rafique U A, et al. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 255:87–93.
- [23] Knight M J, Wearn A, Coulthard E, et al. T2 relaxometry and diffusion tensor indices of the hippocampus and entorhinal cortex improve sensitivity and specificity of MRI to detect amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(2):445–55.
- [24] Wang J, Eslinger P J, Smith M B, et al. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(4):510–4.
- [25] Wang J, Eslinger P J, Doty R L, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 2010, 1357:184–94.
- [26] Kareken D A, Doty R L, Moberg P J, et al. Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychology*, 2001, 15(1):18–29.
- [27] Steffener J, Motter J N, Tabert M H, et al. Odorant-induced brain activation as a function of normal aging and Alzheimer's disease: a preliminary study[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 402:113078.
- [28] Gottfried J A. Central mechanisms of odour object perception[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(9):628–41.
- [29] Karunanayaka P R, Wilson D A, Tobia M J, et al. Default mode network deactivation during odor-visual association[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3):1125–39.
- [30] Lu J, Yang Q X, Zhang H, et al. Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7):e01296.

(上接第 2134 页)

(CA199), preoperative chemotherapy, intraoperative blood transfusion, vascular or nerve invasion, cancer nodules, pathologic T, N, and TNM stages, tumor recurrence or metastasis, radiotherapy and postoperative survival time were associated with grouping of death or survival in rectal cancer patients. Among them, 8 variables were selected by lasso and contained into the Cox regression model. Age ($HR = 1.04$, $P < 0.05$), BMI ($HR = 0.89$, $P < 0.05$), blood transfusion ($HR = 2.29$, $P < 0.05$), postoperative chemotherapy ($HR = 0.16$, $P < 0.01$), recurrence ($HR = 43.67$, $P < 0.01$), and metastasis ($HR = 2.75$, $P < 0.05$) were identified as independent prognostic factors, which were used to construct a nomogram model. The area under the curve (AUC) and the 95% confidence interval of the receiver operating characteristic (ROC) curve of the predictive model was 0.95 (0.91–0.99), $P < 0.01$. The predicted probability of 1-year and 3-year survival was close to the actual probability. The DCA curve of the model was far away from a decision line parallel to the X-axis and another line with a negative slope. **Conclusion** The newly established nomogram has good discrimination, consistency and clinical benefits, which help predict the prognosis of rectal cancer after surgery.

Key words rectal neoplasms; Lasso regression; Cox regression; nomogram; calibration curve; decision curve analysis