

• 论著 •

LIPS 评分联合 APACHE II 评分和氧合指数预测 ARDS 发生模型的建立和验证

赵峰¹ 沈子渊¹ 杨翠¹ 丛竹凯¹ 张华² 朱曦¹

¹ 北京大学第三医院危重医学科,北京 100191; ² 北京大学第三医院临床流行病学研究中心,北京 100191

通信作者: 朱曦, Email: xizhuccm@163.com

【摘要】 目的 使用肺损伤预测评分(LIPS)联合急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)和氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)构建及验证急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生模型。方法 采用前瞻性队列研究方法,根据纳入和排除标准选择2020年12月至2022年7月收入北京大学第三医院重症监护病房(ICU)治疗且病历资料完整的244例患者作为研究对象,分为训练集(173例)和验证集(71例)。收集患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、各种病因(休克、脓毒症、颅脑损伤、肺挫伤、多发性创伤、误吸、肺炎、急腹症、低蛋白血症、酸中毒、大手术等)、基础疾病史(糖尿病、恶性肿瘤、脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病)及实验室检查指标,根据上述资料计算入ICU后24 h内LIPS评分、APACHEⅡ评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 等。采用单因素分析筛选ARDS发生的影响因素;将 $P<0.2$ 的因素纳入多因素Logistic回归分析,筛选出ARDS发生的独立预测因素;根据多因素Logistic回归分析结果得到患者发生ARDS的风险评分,构建ARDS发生风险的预测模型并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),计算ROC曲线下面积(AUC)。对建立的ARDS预测模型进行外部验证,绘制ROC曲线评估预测模型对危重患者发生ARDS的预测符合度并计算验证集的AUC,分析各危险因素对发生ARDS的预测效能。结果 训练集共纳入患者173例,其中未发生ARDS患者121例,发生ARDS患者52例;急腹症77例、脓毒症64例、休克60例、酸中毒51例、低蛋白血症40例、糖尿病37例、颅脑损伤34例、肝功能异常34例、多发性创伤28例、恶性肿瘤23例、脊柱矫形手术23例、肥胖17例、肺炎12例、肺挫伤11例、慢性肾病7例、化疗6例、误吸2例。发生ARDS组的性别、休克、脓毒症、急腹症、酸中毒、肝功能异常、肺挫伤、肺炎、误吸的比例以及年龄、LIPS评分、APACHEⅡ评分、SOFA评分均显著高于未发生ARDS组(均 $P<0.05$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 显著低于非ARDS组($P<0.01$)。多因素Logistic回归分析显示,LIPS评分、APACHEⅡ评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是ICU中具有ARDS高风险因素患者发生ARDS的独立危险因素,优势比(OR)分别为1.768[95%可信区间(95%CI)为1.380~2.266]、1.242(95%CI为1.089~1.417)、0.985(95%CI为0.978~0.991),均 $P<0.05$ 。ROC曲线分析显示,ARDS预测模型训练集AUC为0.920,敏感度为86.5%,特异度为86.8%;验证集AUC为0.896,敏感度为96.8%,特异度为76.6%。结论 LIPS评分、APACHEⅡ评分和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是具有ARDS高风险因素的ICU患者发生ARDS的独立危险因素,基于这3个指标建立的ARDS风险预测模型对危重患者发生ARDS具有较好的预测能力,需要多中心队列数据进行验证。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 预测模型; 肺损伤预测评分; 疾病严重程度评分; 预测价值; 重症监护病房

基金项目: 国家自然科学基金(82172166);首都卫生发展科研专项项目(2020-2-4094);北京市自然科学基金(7212130);北京大学第三医院队列建设项目(BYSYDL2021010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220930-00883

Establishment and verification of LIPS score combined with APACHE II score and oxygenation index to predict the occurrence model of ARDS

Zhao Feng¹, Shen Ziyuan¹, Yang Cui¹, Cong Zhukai¹, Zhang Hua², Zhu Xi¹

¹ Department of Critical Medicine, the Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ² Clinical Epidemiology Research Center of the Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhu Xi, Email: xizhuccm@163.com

【Abstract】 **Objective** To construct and verify the occurrence model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) using lung injury prediction score (LIPS) combined with acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). **Methods** Using a prospective cohort study method, 244 patients with complete medical records who were admitted to the intensive care unit (ICU) of Peking University Third Hospital from December 2020 to July 2022 were selected as research objects according to the inclusion and exclusion criteria. They were divided into training set (173 cases) and validation set (71 cases). Patients' gender, age, body mass index (BMI), various causes (shock, sepsis, craniocerebral injury, pulmonary contusion, multiple trauma, aspiration, pneumonia, acute abdomen, hypoproteinemia, acidosis, major surgery, etc.), underlying diseases (diabetes, malignant

tumor, cerebrovascular disease, liver disease, kidney disease) and laboratory test indicators were collected. According to the above data, the LIPS score, APACHE II score, sequential organ failure assessment (SOFA) and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, etc within 24 hours after admission to the ICU were calculated. Univariate analysis was used to screen the influencing factors for the occurrence of ARDS, and the factors with $P < 0.2$ were included in the multivariate Logistic regression analysis to screen out the independent predictive factors for the occurrence of ARDS. According to the results of multivariate Logistic regression analysis, the risk score of patients with ARDS was obtained to construct the risk prediction model of ARDS, the receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated. The established ARDS prediction model was externally validated, and ROC curves were drawn to evaluate the predictive accuracy of the prediction model for the occurrence of ARDS in critically ill patients, and the AUC of the validation set was calculated to analyze the predictive performance of each risk factor on the occurrence of ARDS. **Results** A total of 173 patients were enrolled in the training set, including 121 patients without ARDS and 52 patients with ARDS; 77 cases of acute abdomen, 64 cases of sepsis, 60 cases of shock, 51 cases of acidosis, 40 cases of hypoproteinemia, 37 cases of diabetes, 34 cases of craniocerebral injury, 34 cases of abnormal liver function, 28 cases of multiple trauma, 23 cases of malignant tumor, 23 cases of spinal orthopedic surgery, 17 cases of obesity, 12 cases of pneumonia, 11 cases of pulmonary contusion, and 7 cases of chronic kidney disease, chemotherapy in 6 cases, and aspiration in 2 cases. The rates of shock, sepsis, acute abdomen, acidosis, abnormal liver function, lung contusion, pneumonia and aspiration, gender, age, LIPS score, APACHE II score, and SOFA score in the ARDS group were significantly higher than those in the non-ARDS group (all $P < 0.05$), moreover, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio was significantly lower than that of non-ARDS group ($P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that LIPS score, APACHE II score, and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio were independent risk factors for ARDS in ICU patients with high risk factors for ARDS, and the odds ratio (OR) was 1.768 [95% confidence interval (95%CI) was 1.380–2.266], 1.242 (95%CI was 1.089–1.417), 0.985 (95%CI was 0.978–0.991), all $P < 0.05$. ROC curve analysis showed that the AUC of the ARDS prediction model training set was 0.920, the sensitivity was 86.5%, and the specificity was 86.8%; the AUC of the verification set was 0.896, the sensitivity was 96.8%, and the specificity was 76.6%. **Conclusion** LIPS score, APACHE II score and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ are independent risk factors for the occurrence of ARDS in ICU patients with high risk factors for ARDS. The ARDS risk prediction model established based on these three indicators has a good predictive ability for the occurrence of ARDS in critically ill patients, which needs to be verified by multicenter cohort studies.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Predictive model; Lung injury prediction score; Disease severity score; Predictive value; Intensive care unit

Fund program: National Natural Science Foundation (8217081006); Capital Health Development Research Project (2020-2-4094); Beijing Natural Science Foundation (7212130); Peking University Third Hospital Queue Construction Project (BYSYDL2021010)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220930-00883

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是以弥漫性肺炎症性损伤并伴严重进行性低氧血症的非心源性肺水肿^[1-2], 约占入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)人数的10%, 25%的患者需要机械通气, ARDS的病死率高达35%~46%^[3]。目前除了机械通气和限制性液体复苏等辅助治疗措施外, 尚无公认有效治疗ARDS的药物。有研究者发现, 早期药物干预治疗可以降低ARDS的发生率及病死率, 且多种药物具有潜在的治疗价值^[4-6]。因此, 国内外研究者将ARDS研究重点从强调对ARDS的治疗转移到了对ARDS的预防和早期药物干预, 以期降低ARDS发生率和病死率^[7]。但目前对危重患者发生ARDS的预测还缺乏可靠手段, 因此, 早期甄别ARDS高危患者的预测工具的研发尤为重要。近年来, 通过筛选某种疾病的危险因素构建该疾病的预测模型已用于危重症等领域^[8], 但因ARDS的病因复杂多样, 异质性较大, 目前鲜有满意的ARDS预测模型。本研究拟通过前瞻性队列研究, 筛选危重患者发生ARDS

的危险因素, 据此构建ARDS风险预测模型并分析其预测价值, 为预测ARDS发生提供参考。

1 资料与方法

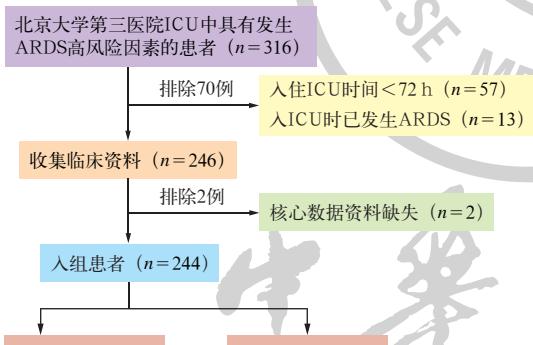
1.1 研究对象: 选择2020年12月至2022年7月在北京大学第三医院入住ICU治疗且病历资料完整的244例患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: 年龄≥18岁; 具有ARDS的1个或多个危险因素, 包括脓毒症、休克、急腹症、肺炎、肺挫伤、误吸、高风险创伤或高风险手术(脊柱、腹部、心脏、大血管手术); 预计入住ICU时间≥72 h。

1.1.2 排除标准: 入ICU时已发生ARDS; 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染、细胞毒性药物治疗、中性粒细胞减少症(除外继发于脓毒症)、其他已知的免疫缺陷(白血病、普通免疫缺陷综合征等)、实体器官或骨髓移植、慢性肺部疾病[除外慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)及哮喘]、血管炎、粒细胞及粒-巨噬细胞集落刺激因子的治疗; 决定放弃监护; 核心资料缺失; 拒绝知情同意。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经北京大学第三医院伦理委员会批准(审批号:M2020278),对患者采取的治疗参照国家卫生健康委员会实时发布的诊疗方案,并得到患者或家属的知情同意。相关临床资料在患者身份保密的前提下获准收集和分析使用。

1.2 研究方法(图1): 采用前瞻性、单中心队列研究方法,在入ICU 24 h内收集患者的基本资料[性别、体质量指数(body mass index, BMI)、年龄、基础疾病史]、疾病因素(休克、脓毒症、颅脑损伤、肺挫伤、多发性骨折、酸中毒、糖尿病、恶性肿瘤、脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、误吸、肺炎、急腹症、低蛋白血症等)、常规实验室检查指标[血气分析、氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)]以及肺损伤预测评分(lung injury prediction score, LIPS)、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)等,比较ARDS发生组与未发生组患者上述指标及病因分布的差异,所有患者的疾病诊断均符合2012年柏林定义的ARDS诊断标准^[9],并分析其对患者预后的预测效能。



注:LIPS为肺损伤预测评分,APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数,ARDS为急性呼吸窘迫综合征,ICU为重症监护病房

图1 LIPS评分联合APACHE Ⅱ评分和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 预测ARDS发生模型的建立和验证研究入组患者的纳入流程图

第一阶段(训练集队列)在2020年11月1日至2022年1月31日入组的患者中进行,来自这些患者的数据用于确定ARDS发生的独立风险因素,并依据独立风险因素建立预测模型,确立区分是否发生ARDS的最佳界值。第二阶段(验证集队列)在2022年2月1日至2022年7月31日入组的患者中进行,使用先前在建模队列中确定的模型,在验

证队列中评估模型预测ARDS发生的准确性。

1.3 统计学方法: 使用SPSS 26.0软件和R4.1.2软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两独立样本的比较采用非参数检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用单因素分析筛选ARDS发生的危险因素,将 $P<0.2$ 的因素纳入多因素Logistic回归分析,筛选出ARDS发生的独立预测因素。

基于独立风险因素构建具有ARDS高风险因素的ICU患者发生ARDS的风险预测模型,并以列线图表示,根据预测模型得到患者ARDS的发生风险评分,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC);使用第二阶段数据作为外部验证来检验模型预测效果,测定验证集AUC;绘制校准曲线评估前述ARDS预测模型对具有ARDS高风险因素的ICU患者发生ARDS的预测准确度。校准曲线是以实际发生率为纵坐标和预测发生率为横坐标绘制的曲线,表示模型的预测符合度,预测拟合线和理想线(对角虚线 $y=x$)越接近说明预测和实测符合率越高。

2 结果

2.1 发生ARDS与未发生ARDS组患者的临床资料比较(表1): 训练集共收集173例患者的信息,其中发生ARDS组52例(30.06%),未发生ARDS组121例(69.94%),发生ARDS组患者较未发生ARDS组年龄更大,男性比例高。发生ARDS的高风险因素的比例从高到低依次为急腹症、脓毒症、休克、酸中毒、低蛋白血症、颅脑损伤、多发性创伤、脊柱矫形手术、肺炎、肺挫伤、误吸。两组休克、脓毒症、急腹症、肺挫伤、肺炎、误吸、脊柱矫形手术、肝功能异常、酸中毒比例比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。在入ICU 24 h内,发生ARDS组患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 更低,LIPS评分、APACHE Ⅱ评分、SOFA评分均明显升高(均 $P<0.01$)。

2.2 影响ARDS发生的危险因素(表2): 采用单因素分析筛选ARDS发生的危险因素,将 $P<0.2$ 的因素纳入多因素Logistic回归分析,筛选出ARDS发生的独立预测因素。单因素分析显示,训练集两组中15个危险因素比较差异有统计学意义,即性别、年

表1 训练集和验证集中是否发生ARDS两组重症患者的危险因素比较

项目	训练集				验证集			
	ARDS (n=52)	非ARDS (n=121)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值	ARDS (n=24)	非ARDS (n=47)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
性别[例(%)]			8.004	<0.010			4.095	0.043
男性	41(78.85)	68(56.20)			20(83.33)	28(59.57)		
女性	11(21.15)	53(43.80)			4(16.67)	19(40.43)		
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	69.5(55.3, 77.8)	58.0(47.5, 70.5)	-2.671	<0.010	65.5(53.3, 71.0)	64.0(46.0, 79.0)	-0.043	0.966
BMI [kg/m ² , $M(Q_L, Q_U)$]	24.000 (21.6, 26.8)	24.400 (21.8, 26.7)	-0.742	0.458	26.4 (22.8, 29.0)	24.2 (22.1, 27.3)	-1.137	0.256
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	160.0 (120.3, 211.5)	312.0 (212.0, 371.5)	-7.012	<0.010	262.0 (215.3, 362.5)	280.0 (188.0, 353.0)	-0.401	0.688
LIPS评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]	8.5(7.1, 10.5)	4.5(3.3, 6.3)	-8.102	<0.010	7.5(6.1, 9.4)	5.5(4.0, 6.5)	-3.546	<0.010
SOFA评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]	9.0(8.0, 10.0)	7.0(5.0, 9.0)	-5.562	<0.010	8.5(6.3, 10.0)	8.0(6.0, 10.0)	-1.259	0.208
APACHE II评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	22.04±4.65	16.35±5.08	-6.474	<0.010	20.42±4.03	16.85±4.56	-3.102	<0.010
休克[例(%)]	32(61.54)	28(23.14)	23.671	<0.010	12(50.00)	18(38.30)	0.892	0.345
多发性创伤[例(%)]	10(19.23)	18(14.88)	0.508	0.476	4(16.67)	9(19.15)	0.065	0.798
颅脑损伤[例(%)]	7(13.46)	27(22.31)	1.805	0.179	6(25.00)	11(23.40)	0.022	0.882
脓毒症[例(%)]	25(48.08)	39(32.23)	3.918	0.048	14(58.33)	25(53.19)	0.170	0.680
急腹症[例(%)]	31(59.62)	46(38.02)	6.870	<0.010	13(54.17)	22(46.81)	0.344	0.557
肺挫伤[例(%)]	9(17.31)	2(1.65)	14.970	<0.010	3(12.50)	1(2.13)	3.215	0.073
肺炎[例(%)]	8(15.38)	4(3.31)	8.220	<0.010	11(45.83)	13(27.66)	2.345	0.126
误吸[例(%)]	2(3.85)	0(0)	4.708	0.030	4(16.67)	0(0.00)	8.301	<0.010
脊柱矫形手术[例(%)]	2(3.85)	21(17.36)	5.758	0.016	3(12.50)	10(21.28)	0.818	0.366
糖尿病[例(%)]	12(23.08)	25(20.66)	0.126	0.722	8(33.33)	12(25.53)	0.478	0.489
肝功能异常[例(%)]	15(28.85)	19(15.70)	3.979	0.046	7(29.17)	9(19.15)	0.913	0.339
恶性肿瘤[例(%)]	7(13.46)	16(13.22)	0.002	0.966	8(33.33)	10(21.28)	1.220	0.269
慢性肾病[例(%)]	3(5.77)	4(3.31)	0.568	0.451	3(12.50)	4(8.51)	0.285	0.594
肥胖[例(%)]	4(7.69)	13(10.74)	0.382	0.536	1(4.17)	6(12.77)	1.322	0.250
低蛋白血症[例(%)]	13(25.00)	27(22.31)	0.148	0.701	1(4.17)	1(2.13)	3.570	0.882
化疔[例(%)]	1(1.92)	5(4.13)	0.530	0.467	6(25.00)	11(23.40)	0.241	0.250
酸中毒[例(%)]	21(40.38)	30(24.79)	4.253	0.039	6(25.00)	4(8.51)	0.022	0.882

注: ARDS为急性呼吸窘迫综合征, BMI为体质量指数, PaO₂/FiO₂为氧合指数, LIPS为肺损伤预测评分, SOFA为序贯器官衰竭评分, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II; 1 mmHg≈0.133 kPa

龄、PaO₂/FiO₂、LIPS评分、SOFA评分、APACHE II评分、休克、脓毒症、急腹症、肺挫伤、肺炎、误吸、脊柱矫形手术、肝功能异常、酸中毒。多因素Logistic回归分析显示, LIPS评分、APACHE II评分、PaO₂/FiO₂是ARDS发生的独立危险因素。

表2 影响ICU患者发生ARDS独立危险因素的多因素Logistic回归分析					
项目	回归系数	$s_{\bar{x}}$	P值	OR值	95%CI
LIPS评分	0.570	0.126	<0.01	1.768	1.380~2.266
APACHE II评分	0.217	0.067	<0.01	1.242	1.089~1.417
PaO ₂ /FiO ₂	-0.015	0.003	<0.01	0.985	0.978~0.991
截距	-5.237	1.543	<0.01		

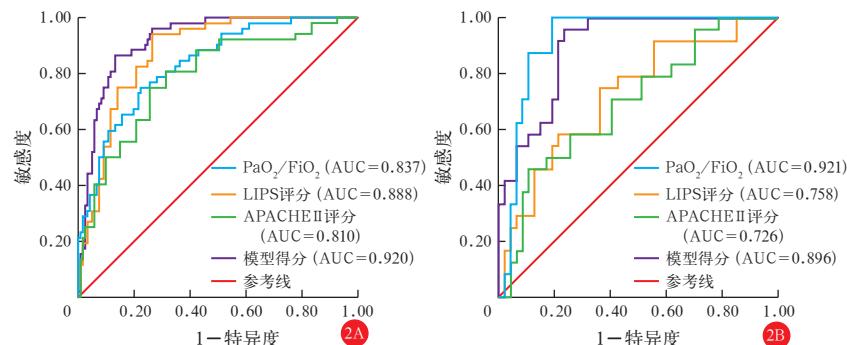
注: ICU为重症监护病房, ARDS为急性呼吸窘迫综合征, LIPS为肺损伤预测评分, APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分II, PaO₂/FiO₂为氧合指数, OR为优势比, 95%CI为95%可信区间; 空白代表无此项

2.3 具有ARDS高风险因素的ICU患者发生ARDS风险列线图预测模型的建立与评价

2.3.1 建立预测模型:运用训练集建立ARDS风险预测模型,与发生ARDS相关的3个独立危险因素构建的预测模型如下: $\text{logit}(P)=0.217 \times \text{APACHE II评分} + 0.570 \times \text{LIPS评分} - 0.015 \times \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 - 5.238$ 。采用ROC曲线检验模型得分与ICU患者发生ARDS的拟合效果,同时将进入模型的其他变量与本模型一同绘制ROC曲线,预测模型的AUC为0.920, 95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为0.880~0.960, 最佳临界值为-0.278时,其敏感度为86.5%, 特异度为86.8%。模型得分及各变量的ROC曲线见图2,为更简便、直观、动态预估患者发生ARDS的风险,构建列线图预测模型将公式可视化,根据模型公式计算出训练集患者的得分,结果见

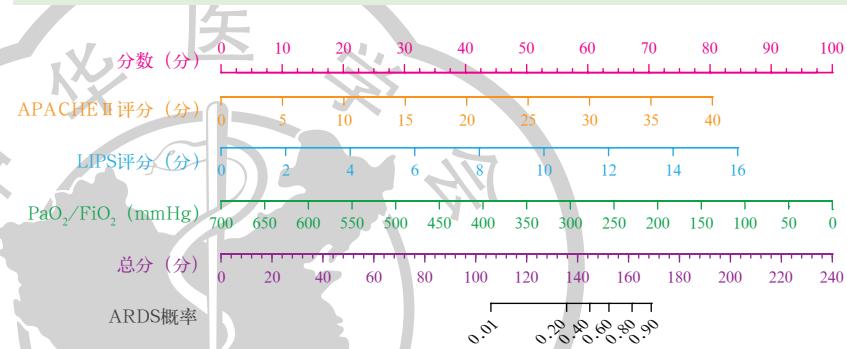
图3。将所有列线图中变量对应的得分相加得出总分，并以该得分向下划1条垂线，就可得出该患者发生ARDS的预估概率。例如1例LIPS评分为8分、APACHE II评分为20分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为200 mmHg (1 mmHg≈0.133 kPa)的患者，其在本研究所构建预测模型中的分占位项得分分别为80、80、70分，总得分为150分，对应ARDS发生风险约为50%。

2.3.2 预测模型有效性评价：选择2022年2月至7月同一医院同一ICU中符合标准的71例患者进行外部验证，ARDS组24例(33.80%)，非ARDS组47例(66.20%)。根据模型公式计算模型样本患者的得分，采用ROC曲线检验模型得分与ICU患者发生ARDS的拟合效果，验证集预测模型的AUC为0.896，敏感度为95.8%，特异度为76.6%；同时将进入模型的其他变量与本模型一同绘制ROC曲线(图2)。验证集LIPS评分、APACHE II评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的AUC分别为0.758、0.726、0.921(表3)。进一步绘制校准曲线评估ARDS预测模型对发生ARDS的预测准确度。训练集的校准曲线显示，该模型预测概率>55%时估计ARDS发生率较为准确，当预测概率为20%~55%时可能存在一定低估ARDS发生率的风险，当预测概率<20%时可能存在一定高估ARDS发生率的风险；验证集的校准曲线显示，该模型预测概率50%~70%时估计ARDS发生率较为准确，当预测概率为35%~50%或>70%时可能存在一定低估ARDS发生率的风险，其余情况下可能存在一定高估ARDS发生率的风险(图4)。



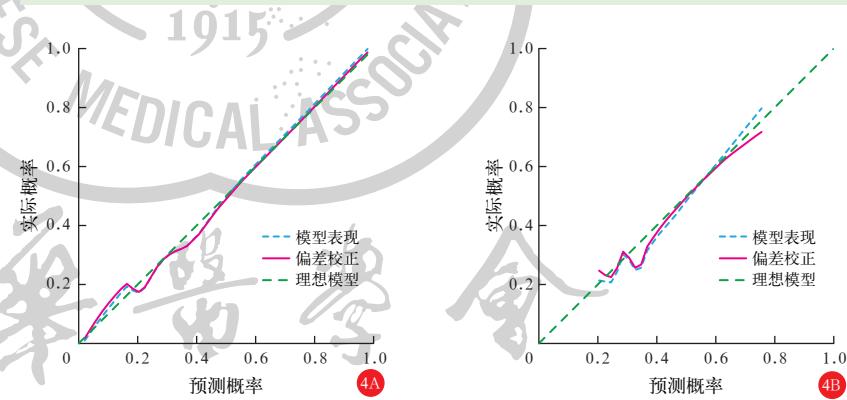
注：ARDS为急性呼吸窘迫综合征，ROC曲线为受试者工作特征曲线， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数，LIPS为肺损伤预测评分，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分 II，AUC为ROC曲线下面积

图2 训练集(A)和验证集(B)中ARDS患者早期风险预测模型及各变量的ROC曲线



注：ARDS为急性呼吸窘迫综合征，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分 II，LIPS为肺损伤预测评分， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数；1 mmHg≈0.133 kPa

图3 训练集173例患者发生ARDS风险的列线图预测模型



注：ARDS为急性呼吸窘迫综合征

图4 训练集(A)和验证集(B)患者发生ARDS预测模型的校准曲线

表3 ARDS患者早期风险预测模型中各变量的预测价值

项目	训练集				验证集	
	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	AUC	敏感度 (%)
LIPS评分	0.888	94.2	73.6	5.500	0.758	75.0
APACHE II评分	0.810	75.0	74.4	19.000	0.726	45.8
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	0.837	75.0	77.7	212.000	0.921	100.0
模型得分	0.920	86.5	86.8	-0.278	0.896	95.8

注：ARDS为急性呼吸窘迫综合征，LIPS为肺损伤预测评分，APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分 II， $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 为氧合指数，AUC为受试者工作特征曲线下面积

3 讨 论

虽然 ARDS 定义明确,但由于其诱因众多,在炎症反应、病理生理等方面存在争议^[10]。引起 ARDS 最常见的原因包括肺炎、非肺源性脓毒症、误吸、胰腺炎、严重创伤或高危手术等,其次为烟气吸入、淹溺以及吸烟等^[6]。本研究结果显示,训练集发生 ARDS 的 52 例患者中,休克占比最高(61.54%),其次为急腹症(59.62%)和脓毒症(48.08%)。

尽管随着危重病诊疗技术的发展,ARDS 患者的病死率有所下降,但总体来说病死率仍高达 40.0%,且均随 ARDS 严重程度的增加而增加^[11],虽然保护性机械通气、限制性液体治疗、肌松剂等在降低 ARDS 病死率方面有一定效果,但效果有限,近年研究者发现预防和早期干预有望成为改善 ARDS 患者预后和降低病死率的关键^[6]。但由于 ARDS 异质性的问题,到目前为止尚无公认的有助于预防研究的 ARDS 高危人群的预测模型。

Gajic 和 Trillo-Alvarez 在 2011 年通过多中心研究提出的 LIPS 评分模型是近年用于评估急性肺损伤(acute lung injury, ALI)患者危险分层的量表,其从易感性、高风险手术及创伤、风险调整因素等方面评分,系统地对肺损伤范围和程度进行分级,LIPS 评分已被证实对 ALI 具有较好的预测价值(AUC 为 0.80~0.84)。Soto 等^[12]的研究也同样表明 LIPS 评分与 ARDS 发生与否密切相关(AUC 为 0.740),LIPS 评分≥4 分预测 ALI 敏感度为 90%、特异度为 31%、阳性预测值为 17%、阴性预测值为 95%。可见 LIPS 评分在预测 ARDS 发生方面的特异度较低,单独应用于临床风险预测可能并不准确。本研究中,验证集的 LIPS 评分 AUC(0.758)与 Soto 等^[12]研究结果^[12]相似,但敏感度为 75.0%,特异度为 63.8%(特异度明显提高),可能与疾病组成不同有关。

APACHE II 评分是目前被全球广泛接受的用于确定危重患者危重程度和评估预后的工具,在患者入院后 24 h 内计算得分,分数越高表示疾病越严重,医院死亡风险越高^[13~14]。有研究表明,APACHE II 评分与 ARDS 患者的病死率具有相关性^[15~18]。然而,尚未报道 APACHE II 评分在预测 ARDS 发生中的作用。在本研究中,APACHE II 评分与 ARDS 密切相关,APACHE II 评分显示出与 LIPS 评分相近的对发生 ARDS 的预测价值。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 被认为是诊断 ARDS 的重要指标之一^[9],柏林定义根据低氧血症严重程度将 ARDS 分

为 3 类:轻度($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$)、中度($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$)和重度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$)。Douville 等^[19]发现,术后较高的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与肺部并发症风险降低相关[每 100 mmHg 的调整优势比(adjusted odds ratio, AOR)=0.495, 95%CI 为 0.331~0.740, $P=0.001$],而且术后较低的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 与肺部并发症和病死率独立相关。本研究验证集中 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的 AUC 虽能达到 0.921,高于本模型的预测效果(AUC=0.837),但由于其本身易被其他多种疾病因素如休克、肺部疾病、胸腔积液、中枢性呼吸功能障碍等干扰,导致其特异度较低(2.1%)。因此 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的 AUC 即使优于本模型,仍不能单独用于预测 ARDS,需与其他发生 ARDS 的高危因素结合起来才具有预测价值。

SOFA 评分是一种广泛应用于急诊、内科、外科和 ICU 的量表,用于评估多器官衰竭患者的病情和预后,能够动态反映器官功能的变化^[20~21],同时研究表明 SOFA 评分与脓毒症的发生及其严重程度显著相关^[22]。多项研究表明,SOFA 评分与 ARDS 患者预后相关,ARDS 患者的病死率随着 SOFA 评分的增加而增加^[17, 23~24],但尚无研究表明 SOFA 评分对 ARDS 的发生有预测价值。在本研究中,SOFA 评分虽被引入,但多因素 Logistic 回归分析显示其对 ARDS 的发生无预测价值,原因可能是 SOFA 评分系统作为综合评定器官衰竭程度的评分,肺部只是其中 1 项,可被其他器官衰竭情况影响,失去了对 ARDS 发生的预测价值。

众多研究者在如何识别高危人群方面进行了大量的工作,如 Watkins 等^[25]运用包含 APACHE II 评分在内的多个因素建立的 ARDS 发生预测模型对于创伤患者具有较好的预测价值,但其 AUC 为 0.79,预测效能并不高;任海涛等^[26]运用烧伤指数、脓毒症、吸入性损伤 3 个因素建立的 ARDS 预测模型对于危重烧伤患者发生 ARDS 具有较好的预测价值,其 AUC 能达到 0.92。但这个模型只针对于 1 种病因的患者进行预测,存在一定局限性,对于整个 ARDS 患者人群来说,仍然缺乏有效满意的预测评估工具。另外,由于 ARDS 异质性明显,因此诱发 ARDS 的病因种类的占比不同,以此建立的预测模型就可能不一样,预测效能也不一样。本研究在 LIPS 评分基础上采用多因素 Logistic 回归分析结果显示,入 ICU 时的 LIPS 评分、APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是影响患者发生 ARDS 的独立风险因素,

LIPS 评分和 APACHE II 评分越高、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 越低的患者发生 ARDS 的风险越高。因此,本研究基于 3 个风险因素进行建模,训练集 AUC 为 0.920,特异度为 86.8%,敏感度为 86.5%;验证集 AUC 为 0.896,特异度为 76.6%,敏感度为 95.8%。其结果优于 LIPS 评分单独预测 ARDS 发生的效果,说明本研究所构建的模型对 ARDS 的发生具有较好的预测价值。但需要注意的是,在利用该模型进行预测时,训练集显示该模型预测概率<20% 时可能存在一定高估 ARDS 发生率的风险,当预测概率为 20%~55% 时可能存在一定低估 ARDS 发生率的风险;验证集的校准曲线显示,该模型预测概率 50%~70% 时估计 ARDS 发生率较为准确,其余情况下存在偏倚风险。这可能与样本量不够多导致模型存在一定波动漂移有关,后续的研究中需进一步扩大样本量。

综上,LIPS 评分、APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 是影响 ICU 中具有 ARDS 高风险因素患者发生 ARDS 的独立危险因素;LIPS 评分、APACHE II 评分、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 联合检测对 ICU 中具有 ARDS 高风险的患者发生 ARDS 有预测价值。该模型能直观、简便、较为准确地预测具有 ARDS 高风险因素的 ICU 患者发生 ARDS 的风险,有利于医护人员及时评估患者病情变化,及时、及早干预,改善患者预后。由于本研究为单中心研究,样本量较少,结论存在一定局限性,以后可以开展多中心、大样本的临床试验以验证结果的可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 何流漾,郑建洲,夏蕾,等.炎症反应在 ARDS 中的作用机制研究进展[J].中华危重病急救医学,2017,29(7):651~655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.07.017.
- [2] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40 (1): 31~39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.
- [3] Banavasi H, Nguyen P, Osman H, et al. Management of ARDS – what works and what does not [J]. Am J Med Sci, 2021, 362 (1): 13~23. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.12.019.
- [4] Erlich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study [J]. Chest, 2011, 139 (2): 289~295. DOI: 10.1378/chest.10-0891.
- [5] O'Neal HR Jr, Koyama T, Koehler EA, et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (6): 1343~1350. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182120992.
- [6] Meyer NJ, Luciano G, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet, 2021, 398 (10300): 622~637. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- [7] Gong MN, Thompson BT. Acute respiratory distress syndrome: shifting the emphasis from treatment to prevention [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22 (1): 21~37. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000275.
- [8] Wu ZS, Liu Y, Xu JY, et al. A ventilator-associated pneumonia prediction model in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71 (Suppl 4): S400~S408. DOI: 10.1093/cid/ciaa1518.
- [9] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. JAMA, 2012, 307 (23): 2526~2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [10] Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (12): 2136~2152. DOI: 10.1007/s00134-020-06296-9.
- [11] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 788~800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [12] Soto GJ, Kor DJ, Park PK, et al. Lung injury prediction score in hospitalized patients at risk of acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2016, 44 (12): 2182~2191. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002001.
- [13] Zhou T, Zheng N, Li X, et al. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) among adult ICU patients in comparison to APACHE II score and conventional inflammatory markers: a multi center retrospective cohort study [J]. BMC Emerg Med, 2021, 21 (1): 24. DOI: 10.1186/s12873-021-00418-2.
- [14] Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20 (5): 557~565. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000135.
- [15] Cardoso LG, Chiavone PA. The APACHE II measured on patients' discharge from the intensive care unit in the prediction of mortality [J]. Rev Lat Am Enfermagem, 2013, 21 (3): 811~819. DOI: 10.1590/S0104-11692013000300022.
- [16] Xu Z, Wu GM, Li Q, et al. Predictive value of combined LIPS and ANG-2 level in critically ill patients with ARDS risk factors [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 1739615. DOI: 10.1155/2018/1739615.
- [17] 唐瑞,唐雯,王导新.机器学习对创伤合并急性呼吸窘迫综合征患者院内死亡的预测价值[J].中华危重病急救医学,2022,34 (3): 260~264. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01741.
- [18] 郝金香,许俊旭,梁勇,等.miR-122 联合 APACHE II 评分对 ARDS 患者预后的评估价值[J].中华危重病急救医学,2019,31 (6): 694~698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.007.
- [19] Douville NJ, Jewell ES, Duggal N, et al. Association of intraoperative ventilator management with postoperative oxygenation, pulmonary complications, and mortality [J]. Anesth Analg, 2020, 130 (1): 165~175. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004191.
- [20] Zhang LQ, Qiu CY, Yang L, et al. GPR18 expression on PMNs as biomarker for outcome in patient with sepsis [J]. Life Sci, 2019, 217: 49~56. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.061.
- [21] 吴嘉荔,序贯器官衰竭评分对重症肺炎 ARDS 患者预后的评估价值[J].中华危重病急救医学,2021,33 (9): 1057~1062. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210115-00076.
- [22] Liu CB, Suo SZ, Luo LY, et al. SOFA score in relation to sepsis: clinical implications in diagnosis, treatment, and prognostic assessment [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 7870434. DOI: 10.1155/2022/7870434.
- [23] Hu J, Liu L, Zeng XH, et al. Prognostic value of angiopoietin-like 4 in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Shock, 2021, 56 (3): 403~411. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001734.
- [24] Tang R, Wang HH, Peng JN, et al. A trauma-related survival predictive model of acute respiratory distress syndrome [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35 (11): e24006. DOI: 10.1002/jola.24006.
- [25] Watkins TR, Nathens AB, Cooke CR, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: development and validation of a predictive model [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (8): 2295~2303. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182544f6a.
- [26] 任海涛,陈华清,韩春茂.危重烧伤患者发生急性呼吸窘迫综合征预测模型的建立及其预测价值分析[J].中华烧伤杂志,2021,37 (4): 333~339. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200301-00109.

(收稿日期:2022-09-30)