

重症监护病房脓毒症相关性急性肾损伤风险列线图的构建与验证

张江明^{1,2} 齐敏君^{2,3} 马璐妹^{1,2} 张凯帅¹ 刘东² 刘冬梅²

¹甘肃中医药大学第一临床医学院,甘肃兰州 730000; ²解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科,甘肃兰州 730050; ³西北民族大学临床医学院,甘肃兰州 730030

通信作者:刘冬梅, Email: liudongmeilz@163.com

【摘要】目的 构建并验证预测重症监护病房(ICU)脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)风险的列线图模型。**方法** 回顾纳入2017年1月至2022年12月入住解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科的成人脓毒症患者,提取人群特征、入院24 h内的诊疗数据及临床结局。以7:3比例随机分为训练集和验证集。依据第28届急性病质量倡议工作组(ADQI 28)共识报告,以血清肌酐为参数,以脓毒症诊断7 d内发生AKI为结局对数据进行分析。使用Lasso回归分析及单因素、多因素Logistic回归分析筛选出预测变量并构建SA-AKI风险预测模型。通过Hosmer-Lemeshow检验、受试者工作特征曲线(ROC曲线)、决策曲线分析(DCA)及临床影响曲线(CIC)对模型进行评价。**结果** 247例脓毒症患者纳入研究,184例发生SA-AKI(74.49%),其中训练集和验证集SA-AKI患者分别为130例(75.58%)和54例(72.00%)。经Lasso回归分析及单因素、多因素Logistic回归分析后筛选出4个与SA-AKI发生相关的独立预测因子,分别为降钙素原(PCT)、凝血酶原活动度(PTA)、血小板分布宽度(PDW)、尿酸(UA),其优势比(OR)及95%可信区间(95%CI)分别为1.03(1.01~1.05)、0.97(0.55~0.99)、2.68(1.21~5.96)、1.01(1.00~1.01),均 $P < 0.05$ 。以上述4个独立预测因子绘制列线图,构建预测模型。在训练集和验证集,预测模型的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.869(95%CI为0.870~0.930)和0.710(95%CI为0.588~0.832);Hosmer-Lemeshow检验 P 值分别为0.384和0.294。在训练集中,模型最佳截断值为0.760时,敏感度为77.5%,特异度为88.1%。DCA曲线和CIC曲线亦证明该模型具有良好的临床效用。**结论** 基于ICU脓毒症患者24 h内临床指标构建的列线图模型可用于预测脓毒症患者7 d内发生AKI的风险,可能有助于临床医师识别SA-AKI高风险患者,为早期制定个性化诊疗措施提供一定的临床参考。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; Lasso回归; 列线图; 预测模型

基金项目: 甘肃省自然科学基金(21JR11RA005); 甘肃省兰州市科技计划项目(2023-ZD-180)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240221-00150

Construction and validation of a risk nomogram for sepsis-associated acute kidney injury in intensive care unit

Zhang Jiangming^{1,2}, Qi Minjun^{2,3}, Ma Lumei^{1,2}, Zhang Kaishuai¹, Liu Dong², Liu Dongmei²

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

²Department of Intensive Care Unit, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China;

³College of Clinical Medicine, Northwest University for Nationalities, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Liu Dongmei, Email: liudongmeilz@163.com

【Abstract】Objective To construct and validate a nomogram model for predicting sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) risk in intensive care unit (ICU) patients. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Adult sepsis patients admitted to the department of ICU of the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA from January 2017 to December 2022 were enrolled. Demographic characteristics, clinical data within 24 hours after admission to ICU diagnosis, and clinical outcomes were collected. Patients were divided into training set and validation set according to a 7:3 ratio. According to the consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Working Group (ADQI 28), the data were analyzed with serum creatinine as the parameter and AKI occurrence 7 days after sepsis diagnosis as the outcome. Lasso regression analysis and univariate and multivariate Logistic regression analysis were performed to construct the nomogram prediction model for SA-AKI. The discrimination and accuracy of the model were evaluated by the Hosmer-Lemeshow test, receiver operator characteristic curve (ROC curve), decision curve analysis (DCA), and clinical impact curve (CIC). **Results** A total of 247 sepsis patients were enrolled, 184 patients developed SA-AKI (74.49%). The number of AKI patients in the training and validation sets were 130 (75.58%) and 54 (72.00%), respectively. After Lasso regression analysis and univariate and multivariate Logistic regression analysis, four independent predictive factors related to the occurrence of SA-AKI were selected, namely procalcitonin (PCT), prothrombin activity (PTA), platelet distribution width (PDW), and uric acid (UA) were significantly associated with the onset of SA-AKI, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) was 1.03 (1.01-1.05), 0.97 (0.55-0.99), 2.68 (1.21-5.96), 1.01 (1.00-1.01), all $P < 0.05$, respectively. A nomogram model was constructed using the above

four variables. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.869 (95%CI was 0.870–0.930) in the training set and 0.710 (95%CI was 0.588–0.832) in the validation set. The *P*-values of the Hosmer–Lemeshow test were 0.384 and 0.294, respectively. In the training set, with an optimal cut-off value of 0.760, a sensitivity of 77.5% and specificity of 88.1% were achieved. Both DCA and CIC plots demonstrated the model's good clinical utility.

Conclusion A nomogram model based on clinical indicators of sepsis patients admitted to the ICU within 24 hours could be used to predict the risk of SA-AKI, which would be beneficial for early identification and treatment on SA-AKI.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Lasso regression; Nomogram; Prediction model

Fund program: Natural Science Foundation of Gansu Province of China (21JR11RA005); Lanzhou City Science and Technology Program Project of Gansu Province of China (2023–ZD–180)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20240221–00150

脓毒症是指机体对感染反应失调导致威胁生命的器官功能障碍^[1]。肾脏是脓毒症常见的损伤器官,全球 25%~75% 的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)与脓毒症相关。根据 2023 年第 28 届急性病质量倡议工作组(the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup, ADQI 28)共识报告诊断标准,脓毒症发病后 7 d 内出现的 AKI 定义为脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)^[2]。SA-AKI 会导致脓毒症患者的高病死率和不良预后^[3],并且在临床上不具有特异性。因此,早期快速识别 AKI 是改善脓毒症患者预后的关键环节之一。ADQI 28 建议,结合涉及肾脏损伤和功能的生物标志物来提高 SA-AKI 诊断的敏感度^[2,4]。然而对这些生物标志物的检测大多需要一定的实验室设备,同时包括血清肌酐(serum creatinine, SCr)和尿量在内的肾功能粗略标志物在早期诊断中有时并不完全有效。

临床预测模型可以预测特定临床场景下 AKI 的发生风险。有研究者利用机器学习算法,基于美国重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV) 数据构建了 SA-AKI 患者预后预测模型^[5-6],并利用列线图实现了 SA-AKI 预后模型的可视化处理,使预测模型更加直观^[7]。但是既往因 SA-AKI 的诊断标准不一致,目前仍缺少区分度高的用于 SA-AKI 诊断的预测模型。因此,本研究根据 ADQI 28 共识 SA-AKI 诊断标准,基于重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者入院 24 h 内的资料构建 SA-AKI 风险预测模型,并对模型进行验证和评价,以期 ICU 脓毒症患者 AKI 发生风险提供便捷的早期预测工具。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 回顾性收集 2017 年 1 月至 2022 年 12 月入住解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科的成人脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准: ① 入院诊断为脓毒症^[1]的成人

患者;② ICU 住院时间 ≥ 48 h 且住院病例信息完整。

1.1.2 排除标准: ① 有慢性肾脏病及肾功能异常患者;② 有肾移植手术史者;③ 实验室化验检查数据缺失值 $>20\%$ 的患者;④ 重复入院患者。

1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会批准(审批号:2021KYLL151)。

1.3 数据收集: ① 一般信息:年龄、性别、总住院时间、ICU 住院时间、吸烟史、饮酒史;② 入 ICU 后 24 h 内首次生命体征:体温、心率、呼吸频率、平均动脉压;③ 入 ICU 后 24 h 内实验室化验结果:血常规、血生化、凝血指标、动脉血气分析、降钙素原(procalcitonin, PCT)等;④ 入 ICU 后 24 h 内各类评分: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);⑤ 入 ICU 后 24 h 内治疗情况:机械通气、肾脏替代治疗等。

1.4 研究终点: 研究终点是脓毒症患者发病 7 d 内的 AKI 事件。SA-AKI 依据 ADQI 28 的诊断标准^[2]。基线 SCr 定义为:① 住院前 12 个月内最近 1 次测量的 SCr 值;② 在没有既往 SCr 数值的情况下,采取此次住院的首次 SCr 测量值。

1.5 统计学方法: 使用 R 4.3.1 软件分析数据。采用 Shapiro–Wilk 法对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布的数据以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,采用秩和检验。计数资料用频数或百分比表示,采用 χ^2 检验。将研究对象按照 7:3 的比例随机分为训练集和验证集。采用 10 折交叉验证 Lasso 回归法确定初步纳入模型的变量,然后采用 Logistic 回归法建模,并绘制列线图。利用 Hosmer–Lemeshow 检验评价预测模型的校准度,并绘制校准曲线;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),评估预测

模型的区分度;用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)和临床影响曲线(clinical impact curve, CIC)对预测模型的效能进行测试。将验证集中患者相应数据纳入已构建的预测模型中,对模型的性能进行验证。双侧均 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料:共纳入 247 例脓毒症患者,训练集 172 例,验证集 75 例。训练集与验证集患者基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),具有可比性。

2.2 脓毒症患者发生 AKI 危险因素初步筛选(图 1):

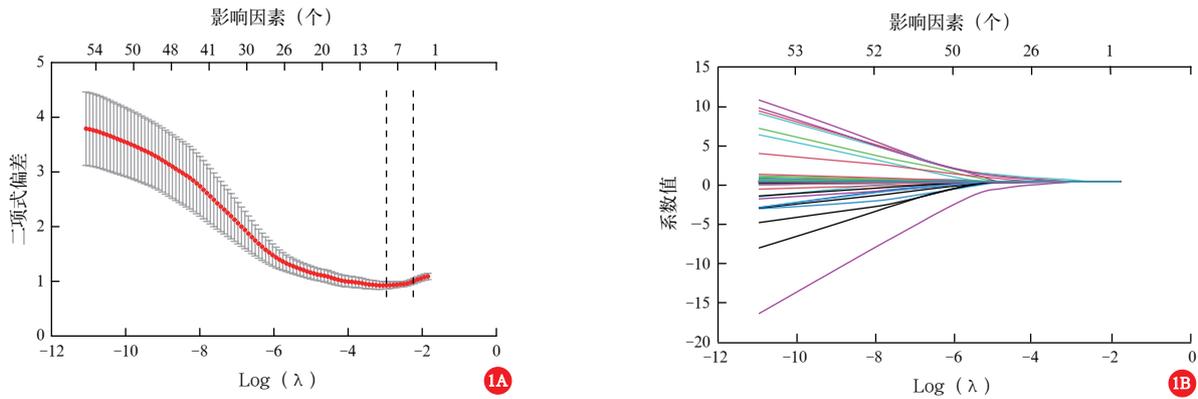
表 1 ICU 脓毒症患者基线特征

指标	总体(n=247)	训练集(n=172)	验证集(n=75)	$\chi^2/Z/t$ 值	P值
SA-AKI [例(%)]	184(74.49)	130(75.58)	54(72.00)	0.353	0.553
年龄[岁, $M(Q_L, Q_U)$]	61.00(50.00, 74.00)	60.00(49.75, 75.25)	65.00(53.50, 74.00)	0.586	0.444
男性[例(%)]	170(68.83)	120(69.77)	50(66.67)	3.630	0.844
吸烟史[例(%)]	66(26.72)	46(26.74)	20(26.67)	<0.001	0.990
饮酒史[例(%)]	24(9.72)	18(10.47)	6(8.00)	0.362	0.548
MODS [例(%)]	124(50.20)	83(48.26)	41(54.67)	0.859	0.354
手术情况[例(%)]				1.755	0.416
无手术	121(48.99)	86(50.00)	35(46.67)		
择期手术	41(16.60)	25(14.53)	16(21.33)		
急诊手术	85(34.41)	61(35.47)	24(32.00)		
总住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	19.00(12.50, 35.00)	19.00(11.00, 34.00)	22.00(13.00, 36.50)	1.650	0.199
ICU 住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	8.00(4.00, 16.00)	7.00(4.00, 14.25)	10.00(5.00, 21.50)	3.493	0.062
生命体征[$M(Q_L, Q_U)$]					
体温(°C)	37.70(37.00, 38.50)	37.60(37.00, 38.50)	38.00(37.30, 38.60)	3.065	0.080
心率(次/min)	127.00(111.00, 144.50)	127.50(110.75, 144.25)	127.00(112.50, 143.50)	0.026	0.873
呼吸频率(次/min)	30.00(26.00, 36.00)	30.00(26.00, 36.00)	30.00(27.00, 35.00)	0.481	0.488
平均动脉压(mmHg)	63.00(55.00, 70.00)	65.00(56.75, 71.00)	60.00(52.00, 68.00)	6.823	0.009
评分系统[分, $M(Q_L, Q_U)$]					
SOFA 评分	10.00(7.00, 13.00)	10.00(6.75, 13.00)	11.00(7.00, 14.00)	2.107	0.147
APACHE II 评分	18.00(13.00, 26.00)	18.00(13.00, 26.25)	16.00(12.00, 26.00)	0.308	0.579
实验室指标					
PCT [$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	12.54(1.60, 59.88)	12.14(1.58, 62.79)	13.78(2.08, 53.91)	0.007	0.934
乳酸[mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	2.70(1.60, 4.55)	2.40(1.58, 4.40)	2.80(1.95, 4.87)	2.838	0.092
氧合指数[mmHg, $M(Q_L, Q_U)$]	188.00(117.00, 271.50)	201.83(123.35, 271.25)	182.00(110.00, 267.91)	0.326	0.568
纤维蛋白原[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	3.99(2.84, 5.37)	3.83(2.85, 4.85)	4.38(2.85, 5.96)	3.953	0.147
国际标准化比值[$M(Q_L, Q_U)$]	1.28(1.12, 1.58)	1.28(1.15, 1.55)	1.24(1.08, 1.69)	0.550	0.458
凝血酶原比率[$M(Q_L, Q_U)$]	1.29(1.14, 1.61)	1.29(1.15, 1.56)	1.30(1.08, 1.74)	0.229	0.632
PTA(%, $\bar{x} \pm s$)	61.80 \pm 24.78	59.97 \pm 23.55	65.99 \pm 27.09	3.107	0.079
凝血酶原时间[s, $M(Q_L, Q_U)$]	15.20(13.50, 18.55)	15.15(13.67, 18.12)	15.20(12.75, 19.00)	0.857	0.355
活化部分凝血活酶时间[s, $M(Q_L, Q_U)$]	37.00(30.30, 49.20)	37.10(30.08, 48.15)	36.10(30.50, 51.15)	0.108	0.742
凝血活酶时间[s, $M(Q_L, Q_U)$]	16.60(15.50, 18.15)	16.60(15.60, 18.00)	16.60(15.45, 18.75)	0.313	0.576
D-二聚体[mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	6.49(3.02, 13.37)	6.33(3.02, 12.12)	6.72(3.02, 15.91)	0.030	0.862
白细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	13.27(8.13, 18.84)	13.29(8.13, 18.70)	13.20(8.30, 20.19)	0.199	0.655
淋巴细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.64(0.41, 1.14)	0.62(0.40, 1.06)	0.70(0.46, 1.38)	1.820	0.177
中性粒细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	11.43(6.49, 16.81)	11.61(6.46, 16.80)	10.82(6.58, 17.00)	0.031	0.861
中性粒细胞/淋巴细胞比值[$M(Q_L, Q_U)$]	15.73(7.30, 27.52)	15.29(7.32, 27.83)	16.10(7.05, 26.05)	0.072	0.788
中性粒细胞百分比[%, $M(Q_L, Q_U)$]	0.94(0.87, 89.75)	0.94(0.87, 89.77)	0.95(0.88, 89.75)	0.053	0.818
血小板计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	122.00(56.00, 189.00)	114.00(55.25, 188.00)	126.00(71.00, 188.00)	0.703	0.402
单核细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	0.60(0.35, 0.92)	0.60(0.35, 0.95)	0.58(0.35, 0.85)	0.244	0.621
血小板平均体积[fL, $M(Q_L, Q_U)$]	11.00(9.90, 12.00)	11.00(9.90, 11.90)	11.10(10.05, 12.25)	0.465	0.495
PDW[%, $M(Q_L, Q_U)$]	16.70(16.30, 17.00)	16.60(16.30, 17.05)	16.70(16.35, 16.95)	0.086	0.769
血红蛋白[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	99.00(78.00, 124.00)	93.00(75.75, 124.00)	102.00(85.00, 124.00)	1.929	0.165
红细胞分布宽度变异系数[%, $M(Q_L, Q_U)$]	14.40(13.30, 15.80)	14.40(13.40, 15.83)	14.30(13.25, 15.60)	1.090	0.296
红细胞分布宽度标准差[fL, $M(Q_L, Q_U)$]	47.00(43.95, 52.60)	47.50(44.20, 52.78)	46.50(43.70, 49.90)	2.329	0.127
天冬氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	41.00(20.50, 111.50)	40.50(21.00, 103.75)	41.00(19.50, 119.00)	0.015	0.903
丙氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_L, Q_U)$]	26.00(15.00, 74.00)	26.50(15.00, 72.50)	26.00(14.50, 75.00)	0.026	0.873
总蛋白[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	43.30(38.20, 47.85)	43.30(37.40, 49.15)	43.90(39.05, 47.25)	0.019	0.891
白蛋白[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	26.90(22.75, 30.85)	26.65(22.45, 30.63)	27.40(23.90, 32.30)	1.681	0.195
球蛋白[g/L, $M(Q_L, Q_U)$]	19.60(15.65, 25.70)	19.60(15.17, 26.72)	20.00(16.20, 25.40)	0.003	0.953

续表

表 1 ICU 脓毒症患者基线特征						
指标	总体 (n=247)	训练集 (n=172)	验证集 (n=75)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值	
白蛋白 / 球蛋白 [M(Q _L , Q _U)]	1.70 (1.40, 2.20)	1.70 (1.30, 2.20)	1.80 (1.50, 2.20)	0.680	0.410	
SCr [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	96.00 (62.50, 171.00)	102.50 (62.75, 175.75)	90.00 (62.50, 152.00)	0.083	0.774	
尿素氮 [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	11.30 (7.60, 16.30)	11.25 (7.60, 16.95)	12.10 (7.65, 15.50)	0.042	0.837	
尿素肌酐比值 [M(Q _L , Q _U)]	0.10 (0.08, 0.15)	0.10 (0.08, 0.14)	0.11 (0.08, 0.15)	0.579	0.447	
总胆红素 [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	15.70 (9.90, 32.70)	15.45 (9.90, 32.70)	15.90 (9.95, 33.14)	0.047	0.828	
间接胆红素 [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	6.30 (4.30, 12.15)	6.15 (4.29, 12.10)	7.00 (4.35, 12.30)	0.405	0.525	
直接胆红素 [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	9.30 (5.10, 19.98)	9.00 (5.41, 19.94)	9.60 (4.55, 21.15)	0.035	0.852	
碱性磷酸酶 [U/L, M(Q _L , Q _U)]	70.00 (51.50, 115.50)	70.00 (50.75, 117.25)	71.00 (53.00, 113.50)	0.059	0.808	
γ-谷氨酰基转移酶 [U/L, M(Q _L , Q _U)]	40.00 (20.00, 103.00)	36.50 (19.00, 97.00)	52.00 (24.50, 109.00)	1.445	0.229	
视黄醇结合蛋白 [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	16.00 (10.00, 25.50)	17.00 (10.00, 26.25)	16.00 (9.00, 23.50)	0.844	0.358	
前白蛋白 [g/L, M(Q _L , Q _U)]	66.00 (39.50, 112.50)	69.00 (38.75, 114.00)	59.00 (41.00, 108.00)	0.273	0.601	
乳酸脱氢酶 [U/L, M(Q _L , Q _U)]	367.00 (253.00, 554.50)	367.00 (256.25, 551.75)	368.00 (251.50, 555.00)	0.060	0.807	
UA [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	352.00 (264.00, 488.00)	359.50 (268.75, 502.25)	333.00 (234.00, 459.50)	1.249	0.264	
Cys C [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	1.50 (1.00, 2.38)	1.50 (1.00, 2.32)	1.50 (0.85, 2.45)	0.068	0.794	
β ₂ -微球蛋白 [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	5.04 (3.06, 8.75)	4.95 (3.08, 8.47)	6.10 (3.04, 9.75)	0.157	0.692	
估算肾小球滤过率 [mL/min, M(Q _L , Q _U)]	52.61 (27.60, 89.70)	51.43 (28.02, 88.59)	54.15 (26.79, 93.34)	0.041	0.840	
入科 8 h 尿量 [mL, M(Q _L , Q _U)]	650.0 (350.0, 1 150.0)	650.0 (350.0, 1 200.0)	600.0 (375.0, 1 025.0)	0.038	0.846	
入科 24 h 尿量 [mL, M(Q _L , Q _U)]	2 500.0 (1 650.0, 3 450.0)	2 500.0 (1 650.0, 3 450.0)	2 550.0 (1 425.0, 3 405.0)	0.031	0.860	
治疗 [例 (%)]						
血管活性药	197 (79.76)	133 (77.33)	64 (85.33)	2.074	0.150	
非甾体抗炎药	59 (23.89)	44 (25.58)	15 (20.00)	0.895	0.344	
肾脏替代治疗	56 (22.67)	38 (22.09)	18 (24.00)	1.334	0.509	
机械通气	216 (87.45)	150 (87.21)	66 (88.00)	0.030	0.863	

注: ICU 为重症监护病房, SA-AKI 为脓毒症相关性急性肾损伤, MODS 为多器官功能障碍综合征, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, PCT 为降钙素原, PTA 为凝血酶原活动度, PDW 为血小板分布宽度, SCr 为血清肌酐, UA 为尿酸, Cys C 为胱抑素 C; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa



注: A 为惩罚项的交叉验证图; B 为惩罚参数的不同值上绘制 Lasso 回归系数; ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤

图 1 Lasso 回归筛选 ICU 脓毒症患者发生 AKI 的危险因素

将纳入的 65 个变量用 Lasso 回归降维处理, 提取出重要的预测因素, 结果显示, 有 8 个变量与脓毒症患者发生 AKI 有关, 分别是 ICU 住院时间、24 h 内 PCT、凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)、SCr、血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW)、尿酸 (uric acid, UA)、胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 以及入科 8 h 尿量。

2.3 单因素和多因素 Logistic 回归分析 (表 2): 单因素 Logistic 回归分析结果显示, 上述 Lasso 回归分析纳入的 8 个变量均属于 ICU 脓毒症患者发生 AKI

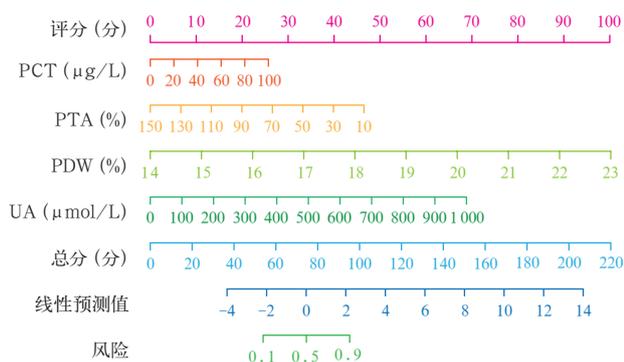
的相关危险因素 (均 $P < 0.01$); 将此 8 个变量全部纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 PCT、PTA、PDW 和 UA 是 ICU 脓毒症患者发生 AKI 的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

2.4 列线图预测模型的构建 (图 2): 根据多因素 Logistic 回归分析结果构建列线图。根据每项指标垂直划线到评分轴上从而得到评分, 最后将评分相加得到总分, 总分向下的垂直线对应脓毒症患者发生 AKI 的概率, 用于临床预测 ICU 脓毒症患者发生 AKI 的风险。

表2 ICU中脓毒症患者发生AKI危险因素的单因素和多因素Logistic回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
ICU住院时间	1.07(1.02~1.13)	0.008	1.04(0.97~1.12)	0.240
PCT	1.03(1.02~1.06)	<0.001	1.03(1.01~1.05)	0.014
PTA	0.97(0.95~0.98)	<0.001	0.97(0.55~0.99)	0.009
SCr	1.01(1.01~1.02)	<0.001	1.00(0.99~1.01)	0.610
PDW	2.32(1.32~4.32)	0.005	2.68(1.21~5.96)	0.015
UA	1.01(1.00~1.01)	<0.001	1.01(1.00~1.01)	0.001
Cys C	2.33(1.48~4.03)	0.001	1.18(0.64~2.16)	0.602
入科8h尿量	1.00(1.00~1.00)	0.009	1.00(1.00~1.00)	0.134

注:ICU为重症监护病房,AKI为急性肾损伤,PCT为降钙素原,PTA为凝血酶原活动度,SCr为血清肌酐,PDW为血小板分布宽度,UA为尿酸,Cys C为胱抑素C,OR为优势比,95%CI为95%可信区间



注:ICU为重症监护病房,AKI为急性肾损伤,PCT为降钙素原,PTA为凝血酶原活动度,PDW为血小板分布宽度,UA为尿酸

图2 预测ICU脓毒症患者发生AKI的列线图

2.5 预测模型的评价和内部验证:在训练集和验证集中,ROC曲线显示(图3;表3),预测模型的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.869 [95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为0.807~0.930]和0.710(95%CI为0.588~0.832),高于各个独立危险因素的AUC;校准曲线显示(图4),

模型预测与观察结果具有良好的一致性,Hosmer-Lemeshow检验P值分别为0.384和0.294,不具有显著性;DCA曲线显示(图5),预测模型可获得比“全部干预”或“不干预”策略更大的净收益;CIC结果显示(图6),当风险阈值高于0.76时,高风险患者的数量(模型预测的AKI例数)与事件高风险患者的数量(AKI真阳性例数)高度匹配。

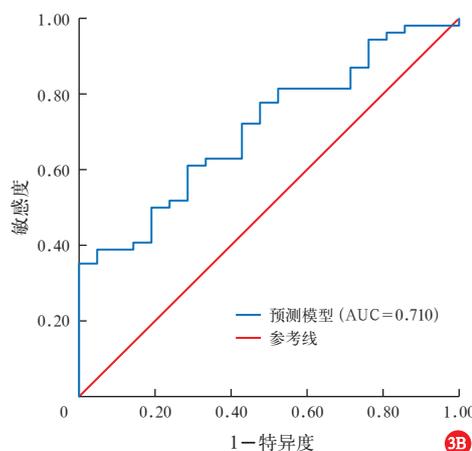
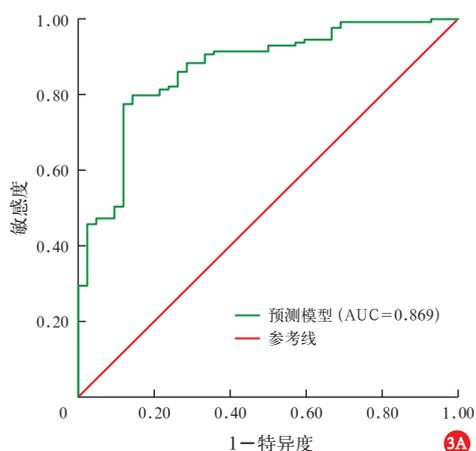
表3 各危险因素及列线图模型对ICU脓毒症患者发生AKI的预测价值

指标	训练集				验证集			
	AUC	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
PCT	0.757	3.140	78.3	66.7	0.581	2.375	77.8	42.9
PTA	0.700	51.55	42.6	90.5	0.598	75.65	68.5	57.1
PDW	0.644	16.65	56.6	73.8	0.670	16.75	48.1	81.0
UA	0.774	382.50	55.0	88.1	0.672	257.00	77.8	57.1
预测模型	0.869	0.760	77.5	88.1	0.710	0.821	35.2	100.0

注:PCT为降钙素原,PTA为凝血酶原活动度,PDW为血小板分布宽度,UA为尿酸,ICU为重症监护病房,AKI为急性肾损伤,AUC为曲线下面积

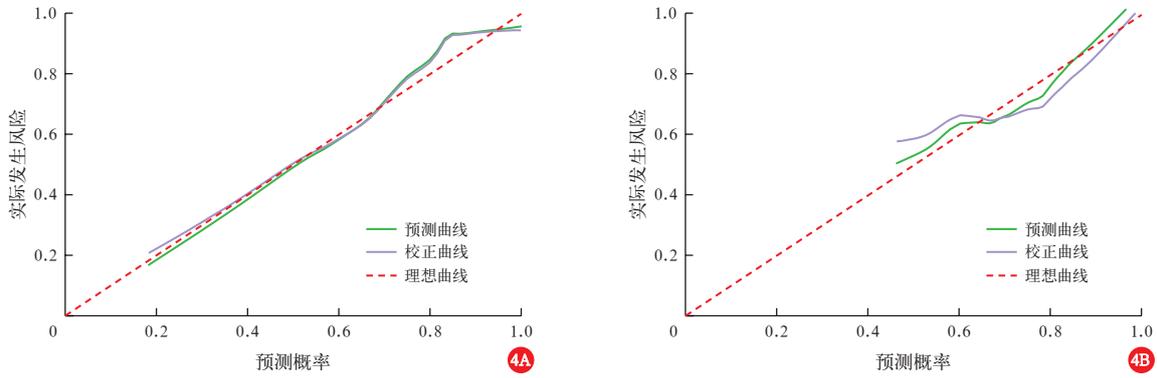
3 讨论

SA-AKI是危重症患者常见并发症,比其他因素引起的AKI具有更长的住院时间,更高的病死率以及更差的预后^[8]。尽管报道了许多与SA-AKI早期诊断和预后相关的新型生物标志物,但因多种因素的影响,其在临床中的应用是有限的^[9-10]。本研究尝试用脓毒症患者入院初期的临床资料构建并验证了用于预测ICU脓毒症患者7d内发生AKI的列线图模型,该模型包含4个临床上容易获得的指标,分别是PCT、PTA、PDW和UA,从而实现了对SA-AKI早期监测和制定个体化决策,为早期识别高风险



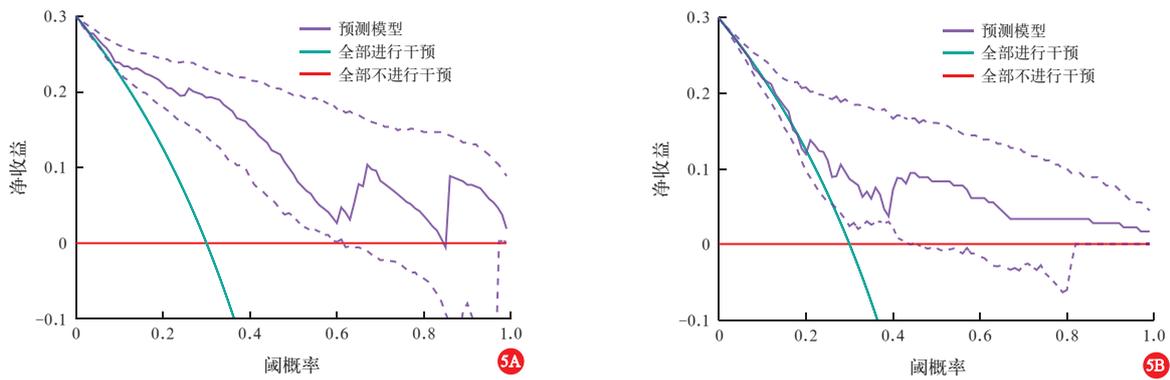
注:ICU为重症监护病房,AKI为急性肾损伤,ROC曲线为受试者工作特征曲线,AUC为曲线下面积

图3 训练集(A)和验证集(B)中ICU脓毒症患者发生AKI风险预测模型的ROC曲线



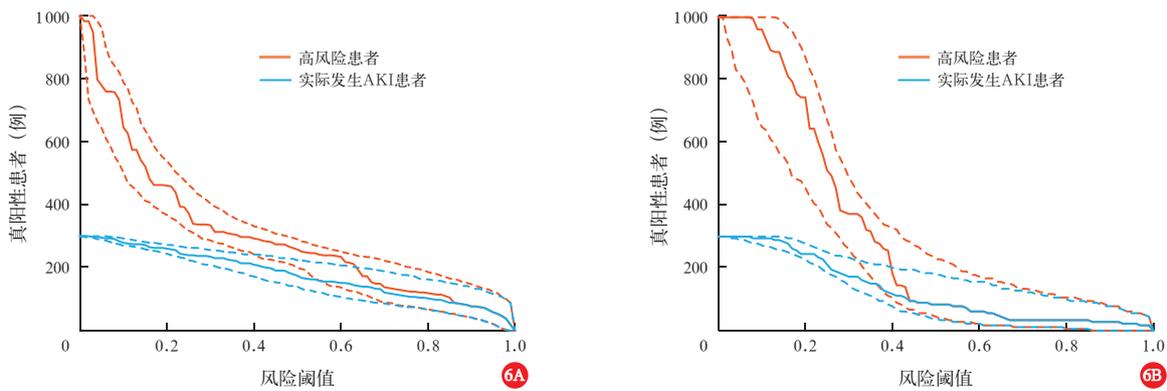
注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤

图4 训练集(A)和验证集(B)中ICU脓毒症患者发生AKI风险预测模型的校准曲线



注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤, DCA 为决策曲线分析; 虚线代表 95% 可信区间

图5 训练集(A)和验证集(B)中ICU脓毒症患者发生AKI风险预测模型的DCA曲线



注: ICU 为重症监护病房, AKI 为急性肾损伤, CIC 为临床影响曲线; 虚线代表 95% 可信区间

图6 训练集(A)和验证集(B)中ICU脓毒症患者发生AKI风险预测模型的CIC曲线

SA-AKI 患者提供一定的临床参考。

PCT 被广泛用作诊断细菌感染的生物标志物, 并作为脓症患者细菌感染严重程度和抗菌药物质量的参考依据。PCT 已被证明是各种疾病中 AKI 发生和恢复的预测因子, 可能存在以下几种机制: ① SA-AKI 是由感染和炎症状态期间血液中促炎细胞因子和趋化因子水平升高引起的; ② PCT 可以通过增加白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的合成来破坏肾小球系膜细胞, 从而诱导肌动蛋白微丝的

破坏和细胞凋亡, 进一步引起肾损伤^[11]; ③ PCT 水平增加与肾小球滤过率降低相关, 即使在 SCr 显著增加之前的 AKI 早期阶段也是如此^[12]; ④ PCT 是炎症部位的单核细胞趋化剂, 有助于炎症介导的细胞损伤。本研究显示, PCT 与脓症患者 7 d 内发生 AKI 呈正相关。因此, 在脓症群体中早期常规检测 PCT 有利于识别发生 AKI 的高风险人群。

机体发生脓毒症时, 炎症过程会损伤血管内皮, 激活血小板并导致凝血功能障碍, 进一步引起

AKI。血小板减少和 PTA 降低与脓毒症患者各器官的较差预后相关^[13]。研究显示,血小板计数、PCT 和 PTA 为脓毒症患者发生 AKI 的独立危险因素,由上述指标构建预测模型的 AUC 为 0.855,敏感度为 77.6%,特异度为 82.4%^[14]。提示 PTA 与脓毒症患者发生 AKI 有较强的关联,与本研究结果一致。

PDW 是反映血液内血小板体积变异的参数,其数值越大,代表血小板的均一性越差。随着脓毒症病程进展,新代偿产生的血小板体积差距增大,引起 PDW 变化^[15]。研究显示,脓毒症死亡组 PDW 明显高于存活组,PDW 增加与脓毒症患者更高的病死率有关^[16]。有研究者通过比较脓毒症患者与 SA-AKI 患者的血小板指数发现,血小板指数中平均血小板体积和 PDW 差异存在统计学意义^[17],证明 PDW 是脓毒症患者发生 AKI 的危险因素。本研究也显示 PDW 为脓毒症患者发生 AKI 的独立预测因素,其预测 AKI 的 AUC 为 0.670,敏感度为 48.1%,特异度为 81.0%,且联合 PCT、PTA 和 UA 的诊断效能更高。

UA 是嘌呤代谢的最终产物,研究表明,UA 通过促炎症、促氧化应激、诱导线粒体功能障碍、激活肾素-血管紧张素系统导致肾血管收缩和肾血管内皮损伤等,从而造成肾损伤^[18]。因此,血 UA 水平会引起肾脏微循环的改变,从而增加 AKI 的发生风险。研究显示,脓毒症患者血清 UA 每增加 60 $\mu\text{mol/L}$,AKI 风险将增加 31.7%^[19]。UA 作为脓毒症患者发生 AKI 的独立预测指标与本研究结果一致。

本研究的优势:首先,与之前提出的基于临床危险因素的模型相比,本研究构建的预测模型较为简便,并且不受年龄、性别等指标限制;其次,模型纳入的指标在临床上易于收集,相比其他研究的预测模型敏感度、特异度更好;最后,本研究病例来自综合 ICU,病情较为严重,因此本模型为更严重的 ICU 患者提供了早期诊治疾病的可能。

本研究的局限性:首先,为单中心回顾性研究,样本量较少,可能影响预测模型的准确性及临床适用性,后续可加大样本量进行多中心研究;其次,作为疾病预测模型,仅进行了内部验证,未进行外部验证;最后,对缺失值的处理,采用了多重插补法和邻近插补法,这两个插补方法可能会引起数据集误差。

综上所述,本研究基于诊断脓毒症 24 h 内的临床数据,依据 ADQI 28 共识的 SA-AKI 作为诊断依据,构建 SA-AKI 风险预测模型并进行内部验证,对脓毒症患者 7 d 内发生 AKI 有一定的识别能力。脓

毒症早期临床变量 PCT、PTA、PDW 和 UA 可用于预测 SA-AKI 的发生概率,从而指导早期个体化救治方案的制定,从而有助于改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19 (6): 401-417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.
- [3] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. *BMJ*, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [4] Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (10): e2019209. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
- [5] Li XL, Wu RJ, Zhao WM, et al. Machine learning algorithm to predict mortality in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 5223. DOI: 10.1038/s41598-023-32160-z.
- [6] 翟慧敏,姜英俊,孔心涓,等.肾功能正常肝移植受术者术后急性肾损伤风险预测模型的构建[J/CD].实用器官移植电子杂志, 2022, 10 (2): 122-128. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.02.006.
- [7] 赵丽,刘岩,陈曼,等.脓毒症相关急性肾损伤患者预后预测模型[J].中华危重病急救医学, 2023, 35 (12): 1255-1261. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230813-00621.
- [8] Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: clinical characteristics and outcomes [J]. *J Invest Surg*, 2019, 32 (8): 689-696. DOI: 10.1080/08941939.2018.1453891.
- [9] Prowle JR. Measurement of AKI biomarkers in the ICU: still striving for appropriate clinical indications [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (3): 541-543. DOI: 10.1007/s00134-015-3662-z.
- [10] 柳逸萍,刘晓姝.生物标志物在脓毒症相关急性肾损伤中的应用[J].中国中西医结合急救杂志, 2024, 31 (1): 112-116. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.025.
- [11] Araujo M, Doi SQ, Palant CE, et al. Procalcitonin induced cytotoxicity and apoptosis in mesangial cells: implications for septic renal injury [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62 (10): 887-894. DOI: 10.1007/s00011-013-0646-8.
- [12] Kan WC, Huang YT, Wu VC, et al. Predictive ability of procalcitonin for acute kidney injury: a narrative review focusing on the interference of infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (13): 6903. DOI: 10.3390/ijms22136903.
- [13] EPIdemiology of Septic Shock Group. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock? [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (4): 764-772. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001520.
- [14] Xin Q, Xie TH, Chen R, et al. A predictive model based on inflammatory and coagulation indicators for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4561-4571. DOI: 10.2147/JIR.S372246.
- [15] 陈璐璐,畅智慧.血小板相关指标评估脓毒症患者预后的研究进展[J].中国感染控制杂志, 2023, 22 (12): 1534-1539. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233296.
- [16] Fogagnolo A, Taccone FS, Benetto G, et al. Platelet morphological indices on intensive care unit admission predict mortality in septic but not in non-septic patients [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87 (2): 184-192. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14528-0.
- [17] Emará M, Shoeib S, Reda A, et al. Platelet indices as an assessment tool of septic acute kidney injury [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021, 32 (5): 1330-1339. DOI: 10.4103/1319-2442.344752.
- [18] Shimada M, Dass B, Ejaz AA. Paradigm shift in the role of uric acid in acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31 (5): 453-458. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.010.
- [19] Jiang YX, Gong CL, Tang Y, et al. Association between hyperuricemia and acute kidney injury in critically ill patients with sepsis [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24 (1): 128. DOI: 10.1186/s12882-023-03129-x.

(收稿日期: 2024-02-21)
(责任编辑: 保健媛 李银平)