

# 动态血清渗透压结合机器学习模型预警重症急性胰腺炎患者死亡风险

袁妹<sup>1</sup> 章兵<sup>2</sup> 周剑<sup>1</sup> 周国琴<sup>1</sup> 胡银霞<sup>1</sup> 李勇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>扬州大学附属医院重症医学科,扬州 225000;<sup>2</sup>扬州大学附属医院急诊医学科,扬州 225000

通信作者:李勇,Email:yzliyong0304@163.com

**【摘要】目的** 探讨血清渗透压(SO)动态变化与重症急性胰腺炎(SAP)患者预后的相关性,结合机器学习模型,评估其预测 28 d 病死率的临床价值。**方法** 回顾性分析美国重症监护医学信息数据库Ⅳ(MIMIC-Ⅳ)中 SAP 患者的临床数据,收集人口学资料、合并症、临床评分、实验室检查、治疗措施、临床结局等。根据 28 d 预后将患者分为生存组与死亡组,采用单因素分析初步评估 SO 与 SAP 患者临床结局之间的关系;采用多因素 Logistic 回归调整混杂因素,分析影响 SAP 患者 28 d 死亡的独立危险因素;采用亚组分析探讨不同亚组之间高危人群的特征;通过敏感性分析验证研究结果的稳健性;通过机器学习模型评估 SO 动态变化对 28 d 病死率的预测效能,并检验拟合优度和预测能力。**结果** 1 598 例 SAP 患者中,28 d 死亡 223 例(13.95%)。单因素分析显示,与生存组相比,死亡组入院时(T<sub>0</sub>)、入院 48 h(T<sub>2</sub>)SO 及入院 48 h 与入院时 SO 的差值(ΔSO)均显著升高[mmol/kg: 324.7±19.3 比 299.2±15.6, 327.4±18.9 比 295.8±14.2, 3.4(1.5, 5.7) 比 -4.1(-6.5, -1.7), 均  $P<0.05$ ]。Logistic 回归分析显示,ΔSO 是 SAP 患者 28 d 死亡的独立危险因素[优势比(OR)=1.38, 95% 置信区间(95%CI)为 1.22~1.56,  $P<0.001$ ]。排除 274 例肾脏替代治疗患者确立新的研究队列进行敏感性分析显示,ΔSO 仍然是 28 d 死亡的高危因素,即 ΔSO 每升高 5 mmol/kg,死亡风险将增加 35%(OR=1.35, 95%CI 为 1.18~1.54,  $P<0.001$ )。亚组分析显示,ΔSO 对 28 d 病死率的影响在亚组中存在显著差异,当急性生理学及慢性健康状况评分Ⅱ(APACHEⅡ)>15 分时,ΔSO 的死亡风险显著增加[调整优势比(aOR)=1.60, 95%CI 为 1.34~1.91,  $P=0.002$ ]。用 ΔSO 单独预测患者 28 d 死亡的曲线下面积(AUC)为 0.76(95%CI 为 0.72~0.80,  $P=0.006$ ),略低于 APACHEⅡ评分(AUC=0.82),高于血乳酸(AUC=0.74);ΔSO 联合 APACHEⅡ的 AUC 可提高至 0.88(95%CI 为 0.80~0.91),敏感度达 82.1%,特异度达 83.6%。极度梯度提升(XGBoost)模型联合 ΔSO 可更精准地识别高危患者(AUC=0.87),较基础模型漏诊率降低 15%。**结论** ΔSO 作为动态生物标志物可有效识别 SAP 高危患者,联合机器学习模型可进一步提升临床预后的预测精准度,为指导个体化治疗提供依据。

**【关键词】** 重症急性胰腺炎; 血清渗透压; 病死率; 机器学习模型; 预后评估

**基金项目:** 江苏省妇幼健康科研项目(F202133)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250306-00219

## Dynamic changes in serum osmolality integrated with machine learning models predict mortality risk in patients with severe acute pancreatitis

Yuan Mei<sup>1</sup>, Zhang Bing<sup>2</sup>, Zhou Jian<sup>1</sup>, Zhou Guoqin<sup>1</sup>, Hu Yinxia<sup>1</sup>, Li Yong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China;

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: Li Yong, Email: yzliyong0304@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the correlation between dynamic changes in serum osmolality (SO) and the prognosis of patients with severe acute pancreatitis (SAP), and evaluate its clinical value for 28-day mortality combined with machine learning models. **Methods** Clinical data from patients with SAP in the Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ (MIMIC-Ⅳ) database were retrospectively analyzed. The demographics, comorbidities, clinical scores, laboratory tests, treatments, clinical outcomes were collected. Patients were divided into survival and death groups based on 28-day outcomes. Univariate analysis assessed the relationship between SO and clinical outcomes, while multivariate Logistic regression adjusted for confounders to identify independent risk factors for 28-day mortality. Subgroup analysis was conducted to explore the characteristics of high-risk populations across different subgroups. Sensitivity analysis verified robustness. Machine learning models evaluated the predictive efficacy of dynamic SO changes for 28-day mortality, including goodness-of-fit and predictive performance. **Results** Among 1 598 SAP patients, 223 (13.95%) died within 28 days. Univariate analysis showed that SO at admission (T<sub>0</sub>), 48 hours post-admission (T<sub>2</sub>), and difference between 48 hours after admission and SO at admission (ΔSO) were significantly higher in the death group than those in the survival group [mmol/kg: 324.7±19.3 vs. 299.2±15.6, 327.4±18.9 vs. 295.8±14.2, 3.4 (1.5, 5.7) vs. -4.1 (-6.5, -1.7), all  $P<0.05$ ]. Logistic regression identified ΔSO as an independent risk factor for 28-day mortality [odds ratio (OR) = 1.38, 95% confidence interval (95%CI) was 1.22–1.56,  $P<0.001$ ]. Sensitivity

analysis excluding 274 patients receiving renal replacement therapy confirmed  $\Delta$ SO as a high-risk factor, with a 35% increase in mortality risk for every 5 mmol/kg increase in  $\Delta$ SO ( $OR = 1.35$ , 95%CI was 1.18–1.54,  $P < 0.001$ ). Subgroup analysis revealed significant heterogeneity, when the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II)  $> 15$ , the risk of death for  $\Delta$ SO was significantly increased [adjusted odds ratio ( $aOR$ ) = 1.60, 95%CI was 1.34–1.91,  $P = 0.002$ ]. The area under the curve (AUC) for  $\Delta$ SO predicting 28-day mortality was 0.76 (95%CI was 0.72–0.80,  $P = 0.006$ ), lower than APACHE II (AUC = 0.82), but higher than lactic acid (AUC = 0.74). The combined AUC of  $\Delta$ SO and APACHE II reached 0.88 (95%CI was 0.80–0.91), with 82.1% sensitivity and 83.6% specificity. The extreme gradient boosting (XGBoost) model incorporating  $\Delta$ SO improved high-risk identification (AUC = 0.87) and reduced missed diagnosis by 15% versus the baseline model. **Conclusions**  $\Delta$ SO serves as a dynamic biomarker for identifying high-risk SAP patients. Combined with machine learning models, it can further improve the accuracy of clinical prognosis prediction, supporting personalized treatment strategies.

**【Key words】** Severe acute pancreatitis; Serum osmolality; Mortality; Machine learning model; Prognostic assessment

**Fund program:** Jiangsu Province Maternal and Child Health Research Project (F202133)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250306-00219

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是一种以全身炎症反应及多器官功能障碍为特征的危重症,其病死率高达 20%~40%<sup>[1]</sup>。尽管目前临床上广泛采用急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、床边急性胰腺炎严重程度指数评分 (bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP) 等工具预测 SAP 患者的临床结局,但评分系统在评估病情演变及早期预警方面仍存在诸多限制<sup>[2]</sup>。

近年研究发现,血清渗透压 (serum osmolality, SO) 作为反映机体水、电解质平衡及微循环状态的核心指标,可能通过影响炎症因子释放、血管内皮功能及细胞水肿等病理过程,在病程进展中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。一项纳入 3 744 例心力衰竭 (心衰) 患者的前瞻性研究证实,出院时低 SO ( $\leq 284$  mmol/kg) 与射血分数降低型心衰患者更高的全因病死率和心血管事件风险独立相关,且 SO 每下降 15 mmol/kg,患者的死亡风险增加 61%,疾病复发风险增加 37%<sup>[4]</sup>。也有研究发现, SAP 患者常伴随 SO 显著升高,这可能与胰腺组织坏死、炎症因子释放以及体液丢失等因素有关<sup>[5]</sup>。此外, SO 的异常升高还可能通过影响血管内皮功能和血液流变学特性加剧微循环障碍,从而增加器官衰竭的风险<sup>[6]</sup>。然而目前关于 SO 在 SAP 患者中的动态变化及其与预后关系的系统性研究仍较为有限,且缺乏大样本、多中心的验证数据<sup>[7]</sup>。因此,深入探讨 SO 在 SAP 患者中的评估价值,不仅有助于揭示其病理生理机制,还可为临床早期干预和预后评估提供新的生物标志物。

本研究旨在通过回顾性分析 SAP 患者的 SO 变化,探讨其与临床预后的相关性,并结合机器学习模型,评估其在预测器官衰竭和病死率中的潜在价值,

以为 SAP 的个体化治疗和预后管理提供科学依据,同时为相关领域的研究提供新的思路和参考。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源与伦理:** 研究数据来源于美国重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV), 该数据库包含 2008 至 2019 年以色列贝丝女执事医疗中心重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 257 366 例患者的住院数据。研究者已通过培训并获得数据库访问权限 (证书编号: 40168524), 该数据库的使用经过伦理豁免, 符合《赫尔辛基宣言》要求。

**1.1.1 纳入标准:** ① 年龄  $\geq 18$  岁; ② 符合 SAP 诊断标准<sup>[8]</sup>; ③ 在 ICU 住院期间有完整的 SO 记录。

**1.1.2 排除标准:** ① 妊娠或恶性肿瘤终末期; ② 慢性胰腺炎急性发作; ③ 住院时间  $< 24$  h; ④ 数据缺失  $> 20\%$ ; ⑤ 多次入住 ICU 者只取初次住院记录。

## 1.2 定义

**1.2.1 SO:**  $SO$  (mmol/kg) =  $2 \times (\text{血清钠} + \text{血清钾}) + \text{血糖} + \text{血尿素氮}$ , 式中, 血清钠、血清钾、血糖、血尿素的单位均为 mmol/L。

**1.2.2 体质指数 (body mass index, BMI):**  $BMI = \text{体质量 (kg)} / \text{身高 (m}^2\text{)}$ 。

**1.2.3 呼吸衰竭:** 呼吸衰竭指患者因呼吸系统功能障碍, 导致动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen,  $PaO_2$ ) 降低和 (或) 动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide,  $PaCO_2$ ) 升高, 无法满足机体代谢需求的临床状态。其中, 低氧性呼吸衰竭为  $PaO_2 < 60$  mmHg (无吸氧; 1 mmHg = 0.133 kPa) 或氧合指数 (oxygenation index,  $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mmHg (吸氧); 高碳酸性呼吸衰竭为  $PaCO_2 > 50$  mmHg。

**1.2.4 肾功能衰竭:**根据改善全球肾脏病预后组织标准<sup>[9]</sup>,肾功能衰竭符合以下任意一项,即血清肌酐(serum creatinine, SCr)在 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ( $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ ); SCr 在 7 d 内升高至基线值的 1.5 倍以上;尿量 $<0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 6 h 以上。

**1.2.5 心力衰竭:**有呼吸困难表现,同时具有影像学检查或者实验室检查结果任意一项阳性指标。

① 影像学检查:心脏超声提示左室射血分数 $<0.40$ (收缩性心力衰竭);心脏超声提示左心室舒张功能障碍(舒张性心力衰竭);胸部 X 线或 CT 提示肺淤血或肺水肿。② 实验室检查:血浆 B 型利钠肽 $>400 \text{ ng/L}$ 或 N 末端 B 型利钠肽前体 $>2000 \text{ ng/L}$ ;其他提示心力衰竭的实验室指标异常(如低钠血症、肝功能异常等)。

**1.3 研究变量:**纳入患者人口学资料(年龄、性别、BMI);急性胰腺炎病因(胆源性、酒精性、脂源性、其他);合并症[糖尿病、高血压、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、心血管疾病];临床评分[APACHE II、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)];实验室检查[入院时(T0)、入院 48 h(T2)SO,入院 48 h 与入院时 SO 的差值(difference in serum osmolality,  $\Delta\text{SO}$ ),白细胞计数(white cell count, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血乳酸、SCr、血清白蛋白及血钙];治疗措施[24 h 液体复苏量、机械通气、肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)、血管活性药物、抗菌药物使用、营养支持方式(肠内/肠外)];临床结局(28 d 全因病死率、ICU 住院时间、总住院时间、器官衰竭情况、感染并发症)。

**1.4 数据提取与清洗:**使用关系型数据库管理系统(PostgreSQL)从 MIMIC-IV 数据库中提取原始数据,通过 SQL 脚本筛选 SAP 患者,通过 chartevents 和 labevents 表提取实验室指标(取入院后首次测量值作为基线,48 h 内最高值作为峰值)。运用多重插补法处理缺失数据,其中连续变量用预测均值匹配,分类变量用逻辑回归插补生成 5 个插补数据集,最终结果取合并估计值。对于超出生理学合理范围的异常值,如明显录入错误则删除,而对于在 ICU 临床可能范围内的异常值则保留并标注。

**1.5 统计学方法:**用 R 4.2.0、Stata 17.0 及 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。用单因素分析初步评估 SO 与结局的关系,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用两独立样本  $t$  检验;偏态

分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,组间比较用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或率表示,组间比较用  $\chi^2$  检验。多因素 Logistic 回归调整混杂因素,分析 SAP 患者 28 d 死亡的独立危险因素;排除 RRT 患者进行敏感性分析,验证结果的稳健性。通过机器学习模型评估  $\Delta\text{SO}$  对 28 d 病死率的预测效能,用 Hosmer-Lemeshow 检验评估逻辑回归模型的拟合优度,当  $P>0.05$  提示模型校准良好,即模型预测值与实际观测值一致;多重比较校正控制假阳性率。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),计算曲线下面积(area under curve, AUC),比较多个指标对 SAP 患者 28 d 病死率影响的差异性。检验水准  $\alpha$  值取双侧 0.05。

## 2 结果

**2.1 基线资料比较:**纳入 1 858 例胰腺炎患者,排除妊娠 125 例、恶性肿瘤终末期 14 例、慢性胰腺炎急性发作 24 例、住院时间 $<24 \text{ h}$  34 例及数据缺失 $>20\%$  63 例,最终纳入 1 598 例 SAP 患者,其中 28 d 死亡 223 例(13.95%),生存 1 375 例。表 1 显示,与生存组相比,死亡组 SO(T0)、SO(T2)及  $\Delta\text{SO}$  均显著升高(均  $P<0.05$ )。此外,死亡组年龄、BMI、合并症发生率、APACHE II 评分、SOFA 评分、CRP、SCr、WBC、血乳酸、机械通气、RRT、血管活性药物使用率,以及 24 h 液体复苏量均高于生存组,而白蛋白、血钙、肠内营养比例低于生存组(均  $P<0.05$ )。

**2.2 临床结局比较:**与生存组相比,死亡组 ICU 住院时间、总住院时间明显延长,呼吸衰竭、肾功能衰竭、心力衰竭、肺部感染、腹腔感染、血流感染的比例均显著升高(均  $P<0.05$ ;表 2)。

**2.3 基于 28 d 病死率的多因素 Logistic 回归分析:** $\Delta\text{SO}$ 、年龄、APACHE II 评分、CKD、血乳酸、白蛋白、机械通气、血管活性药物使用及肠内营养均是 SAP 患者 28 d 死亡的影响因素(均  $P<0.05$ ;表 3)。

**2.4 敏感性分析:**为进一步分析 SO 对 SAP 患者 28 d 病死率影响的敏感性,排除 274 例 RRT 治疗患者确立新的研究队列。表 4 结果显示,  $\Delta\text{SO}$  仍然是 SAP 患者 28 d 死亡的高危因素,即  $\Delta\text{SO}$  每升高 5 mmol/kg,死亡风险将增加 35%。此外,年龄、APACHE II 评分、CKD、血乳酸、机械通气、血管活性药物使用是 SAP 患者 28 d 死亡的高危因素,而白蛋白、肠内营养则是患者 28 d 死亡的保护性因素(均  $P<0.05$ )。



表 1 不同 28 d 预后两组 SAP 患者一般资料比较

指标	全体 (n=1 598)	生存组 (n=1 375)	死亡组 (n=223)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
人口学资料					
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	54.8 $\pm$ 15.1	52.3 $\pm$ 13.9	67.2 $\pm$ 14.6	-2.511	<0.001
男性 [例 (%)]	912 (57.0)	776 (56.4)	136 (61.0)	-0.123	0.193
BMI [kg/m <sup>2</sup> , $M(Q_1, Q_3)$ ]	26.5 (23.4, 30.6)	25.0 (22.0, 29.0)	29.4 (26.4, 32.7)	-3.837	0.007
急性胰腺炎病因 [例 (%)]					
胆源性	724 (45.3)	635 (46.2)	89 (39.9)	1.109	0.067
脂源性	412 (25.8)	345 (25.1)	67 (30.0)	0.876	0.112
酒精性	278 (17.4)	245 (17.8)	33 (14.8)	0.411	0.271
其他 / 特发性	184 (11.5)	150 (10.9)	34 (15.2)	1.432	0.066
合并症 [例 (%)]					
糖尿病	462 (28.9)	382 (27.8)	80 (35.9)	0.234	0.012
高血压	638 (39.9)	535 (38.9)	103 (46.2)	0.455	0.039
CKD	209 (13.1)	162 (11.8)	47 (21.1)	4.900	<0.001
心血管疾病	286 (17.9)	230 (16.7)	56 (25.1)	3.254	0.002
临床评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$ ]					
APACHE II	11 (7, 15)	9 (6, 12)	16 (13, 19)	-2.601	<0.001
SOFA	5 (3, 7)	4 (2, 6)	7 (5, 9)	-3.412	<0.001
实验室检查					
SO (T0, mmol/kg, $\bar{x} \pm s$ )	304.1 $\pm$ 17.8	299.2 $\pm$ 15.6	324.7 $\pm$ 19.3	-5.606	<0.001
SO (T2, mmol/kg, $\bar{x} \pm s$ )	301.5 $\pm$ 16.9	295.8 $\pm$ 14.2	327.4 $\pm$ 18.9	-4.715	<0.001
$\Delta$ SO [mmol/kg, $M(Q_1, Q_3)$ ]	-2.3 (-4.8, 0.9)	-4.1 (-6.5, -1.7)	3.4 (1.5, 5.7)	-2.901	<0.001
CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	142 (90, 205)	128 (85, 180)	189 (140, 240)	-3.001	0.012
血清白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	29 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	24 $\pm$ 5	-2.723	0.023
血钙 (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	82 $\pm$ 11	85 $\pm$ 9	74 $\pm$ 12	-5.006	0.015
SCr [ $\mu$ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	114.9 $\pm$ 61.9	97.2 $\pm$ 44.2	176.8 $\pm$ 79.6	-2.514	0.040
WBC ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	13.9 $\pm$ 5.6	12.8 $\pm$ 4.7	16.9 $\pm$ 6.1	-3.336	0.035
血乳酸 [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	3.0 (1.9, 4.5)	2.6 (1.6, 3.7)	4.3 (3.0, 5.9)	-3.721	0.019
治疗措施					
机械通气 [例 (%)]	982 (61.5)	785 (57.1)	197 (88.3)	3.901	0.001
RRT [例 (%)]	274 (17.1)	190 (13.8)	84 (37.7)	2.704	0.030
血管活性药物 [例 (%)]	612 (38.3)	452 (32.9)	160 (71.7)	3.812	0.011
抗菌药物使用 [例 (%)]	1 453 (90.9)	1 248 (90.8)	205 (91.9)	0.888	0.582
24 h 液体复苏量 (L, $\bar{x} \pm s$ )	4.2 $\pm$ 1.8	4.0 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 2.3	4.397	0.003
营养支持方式 [例 (%)]				2.615	<0.001
肠内营养	1 024 (64.1)	916 (66.6)	108 (48.4)		
肠外营养	574 (35.9)	459 (33.4)	115 (51.6)		

注：SAP 为重症急性胰腺炎，BMI 为体质指数，CKD 为慢性肾脏病，APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II，SOFA 为序贯器官衰竭评分，SO 为血清渗透压，T0 为入院时，T2 为入院 48 h， $\Delta$  SO 为入院 48 h 与入院时 SO 的差值，CRP 为 C-反应蛋白，SCr 为血清肌酐，WBC 为白细胞计数，RRT 为肾脏替代治疗

表 2 不同 28 d 预后两组 SAP 患者临床结局比较

指标	全体 (n=1 598)	生存组 (n=1 375)	死亡组 (n=223)	$Z/\chi^2$ 值	P 值
ICU 住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	6 (3, 11)	5 (2, 8)	14 (9, 21)	6.553	<0.001
总住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$ ]	15 (9, 24)	14 (8, 21)	22 (16, 35)	5.308	<0.001
器官衰竭 [例 (%)]					
呼吸衰竭	785 (49.1)	580 (42.2)	205 (91.9)	4.458	0.010
肾功能衰竭	632 (39.5)	465 (33.8)	167 (74.9)	2.409	0.021
心力衰竭	218 (13.6)	132 (9.6)	86 (38.6)	3.628	0.001
感染并发症 [例 (%)]					
肺部感染	674 (42.2)	512 (37.2)	162 (72.6)	-2.745	0.038
腹腔感染	289 (18.1)	198 (14.4)	91 (40.8)	-3.598	0.024
血流感染	157 (9.8)	89 (6.5)	68 (30.5)	-3.332	0.029

注：SAP 为重症急性胰腺炎，ICU 为重症监护病房

表 3 SAP 患者 28 d 死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95%CI	P 值
年龄 (每增加 10 岁)	1.25	1.10 ~ 1.42	0.006
APACHE II 评分 (每增加 1 分)	1.12	1.06 ~ 1.19	0.001
CKD	1.46	1.02 ~ 2.09	0.039
$\Delta$ SO (每增加 5 mmol/kg)	1.38	1.22 ~ 1.56	<0.001
血乳酸 (每增加 1 mmol/L)	1.18	1.03 ~ 1.35	0.015
血清白蛋白 (每增加 1 g/L)	0.73	0.59 ~ 0.90	0.004
机械通气	2.05	1.44 ~ 2.92	<0.001
血管活性药物使用	1.67	1.12 ~ 2.49	0.018
肠内营养	0.48	0.31 ~ 0.74	0.001

注：SAP 为重症急性胰腺炎，APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II，CKD 为慢性肾脏病， $\Delta$  SO 为入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值，OR 为优势比，95%CI 为 95% 置信区间

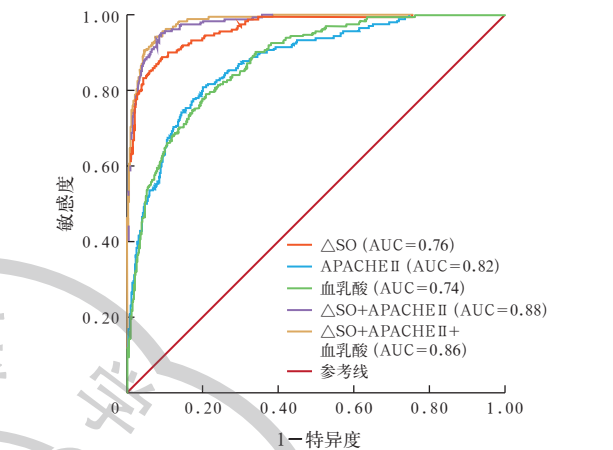
表 4 排除 RRT 的 SAP 患者 28 d 死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析			
变量	OR 值	95%CI	P 值
年龄 (每增加 10 岁)	1.21	1.06 ~ 1.39	0.012
APACHE II 评分 (每增加 1 分)	1.10	1.04 ~ 1.17	0.003
CKD	1.40	1.01 ~ 1.95	0.047
ΔSO (每增加 5 mmol/kg)	1.35	1.18 ~ 1.54	<0.001
血乳酸 (每增加 1 mmol/L)	1.16	1.00 ~ 1.34	0.045
血清白蛋白 (每增加 1 g/L)	0.77	0.62 ~ 0.95	0.016
机械通气	1.98	1.32 ~ 2.95	<0.001
血管活性药物使用	1.58	1.04 ~ 2.41	0.034
肠内营养	0.57	0.41 ~ 0.84	0.001

注: RRT 为肾脏替代治疗, SAP 为重症急性胰腺炎, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, CKD 为慢性肾脏病, ΔSO 为入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

**2.5 亚组分析(表 5): ΔSO 对病死率的影响与 APACHE II 评分、SOFA 评分、血乳酸水平存在交互作用(均  $P<0.05$ )。当 APACHE II  $>15$  分时, ΔSO 的死亡风险明显增加( $P<0.05$ ),而在 APACHE II  $\leq 15$  分亚组差异则无统计学意义,提示 ΔSO 对病情危重患者的预后预警价值更高。SOFA $>6$  分的患者多器官功能障碍风险高于 SOFA $\leq 6$  分的患者( $P<0.05$ )。血乳酸 $>2$  mmol/L 时, ΔSO 效应强度增加( $P<0.05$ ),提示高乳酸可能通过加重组织缺氧,放大渗透压失衡的病理损害。CKD 患者较非 CKD 患者、糖尿病患者较非糖尿病患者、机械通气患者较非机械通气患者死亡风险增加(均  $P<0.05$ ),但交互作用未达显著水平(均  $P>0.05$ );此外,年龄、性别及肠内营养途径无显著交互作用(均  $P>0.05$ )。**

**2.6 ROC 曲线分析(图 1; 表 6): ΔSO 单独预测**

SAP 患者 28 d 死亡的 AUC 为 0.76,其预测价值略低于 APACHE II 评分,但高于血乳酸。将 ΔSO 与 APACHE II 评分联合后,AUC 提高至 0.88,表明 ΔSO 与 APACHE II 协同可优化高危患者的识别。



注: ΔSO 为入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SAP 为重症急性胰腺炎, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 1 各指标预测 SAP 患者 28 d 死亡的 ROC 曲线

表 6 各指标预测 SAP 患者 28 d 死亡的价值						
指标	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
ΔSO	0.76	0.72 ~ 0.80	0.006	$\geq 8.5$	78.5	72.3
APACHE II	0.82	0.78 ~ 0.86	0.021	$\geq 16$	85.2	68.9
血乳酸	0.74	0.70 ~ 0.81	0.032	$\geq 3.2$	70.4	76.1
ΔSO+APACHE II	0.88	0.80 ~ 0.91	0.001		82.1	83.6
ΔSO+APACHE II+血乳酸	0.86	0.83 ~ 0.94	0.013		80.7	81.2

注: ΔSO 为入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SAP 为重症急性胰腺炎, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项

表 5 ΔSO 影响 SAP 患者 28 d 死亡的多因素 Logistic 回归亚组分析									
亚组	例数 (例)	ΔSO aOR (95%CI)	P 值	交互作用 P 值	亚组	例数 (例)	ΔSO aOR (95%CI)	P 值	交互作用 P 值
年龄				0.214	糖尿病				0.186
≤65 岁	780	1.28 (1.10 ~ 1.49)	0.005		否	1 136	1.29 (1.07 ~ 1.55)	0.068	
>65 岁	818	1.48 (1.25 ~ 1.75)	0.018		是	462	1.47 (1.21 ~ 1.78)	0.003	
性别				0.398	机械通气				0.275
男性	890	1.39 (1.19 ~ 1.61)	0.128		否	700	1.36 (1.10 ~ 1.69)	0.521	
女性	708	1.31 (1.07 ~ 1.60)	0.457		是	616	1.40 (1.17 ~ 1.67)	0.010	
APACHE II 评分				0.025	肠内营养				0.451
≤15 分	960	1.21 (0.98 ~ 1.48)	0.329		否	524	1.42 (1.17 ~ 1.72)	0.022	
>15 分	638	1.60 (1.34 ~ 1.91)	0.002		是	1 024	1.31 (1.09 ~ 1.57)	0.105	
SOFA 评分				0.012	血乳酸				0.016
≤6 分	1 020	1.30 (1.12 ~ 1.51)	0.074		≤2 mmol/L	960	1.17 (0.95 ~ 1.44)	0.103	
>6 分	578	1.52 (1.24 ~ 1.86)	0.015		>2 mmol/L	638	1.61 (1.32 ~ 1.96)	0.007	
CKD				0.062					
否	1 389	1.33 (1.14 ~ 1.55)	0.014						
是	209	1.61 (1.27 ~ 2.03)	0.026						

注: ΔSO 为入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值, SAP 为重症急性胰腺炎, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CKD 为慢性肾脏病, aOR 为调整的优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

**2.7 多模态模型预测效能比较**(表 7): 在基础模型(包含血乳酸和 APACHE II 评分)中加入  $\Delta$ SO 后, AUC 从 0.76 提升至 0.83( $P<0.05$ ), 净重新分类改善指数(net reclassification improvement index, NRI) 和综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI) 均显著改善, 表明  $\Delta$ SO 提供了

独立于传统指标的额外预测信息。在机器学习模型中, 极度梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)模型预测的 AUC 显著高于基础模型和扩展模型, 且 NRI 和 IDI 的增幅最大, 校准良好( $P=0.312$ ), 提示 XGBoost 更适用于整合高维临床数据与  $\Delta$ SO。随机森林(random forest, RF)模型预测的 AUC 为 0.85, 但校准不佳( $P=0.023$ ), 可能因过拟合导致预测可靠性下降。支持向量机(support vector machine, SVM)预测的 NRI 和 IDI 的 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)接近 0(无统计学显著性), 且校准差( $P=0.001$ ), 不宜用于临床预测。综上, 使用 XGBoost 联合  $\Delta$ SO 可更精准地识别高危患者, 较基础模型漏诊率降低 15%。

### 3 讨论

对于 SAP 患者的临床预后判断, 长期依赖于 APACHE II、BISAP、SOFA 评分系统和计算机断层扫描、核磁共振影像学参数, 但其静态特性难以评估患者病情的演变。APACHE II 评分在危重患者中被广泛应用, 但复杂参数收集限制了其在急诊重症场景的实时性<sup>[10]</sup>。影像学检查对早期胰腺坏死敏感, 但存在重复评估的辐射风险和患者耐受性不足等问题<sup>[11]</sup>。近年来, 单个时间节点生物标志物如 CRP、血乳酸、白细胞介素-6 等因简便性备受关注, 但其预测效能因个体异质性和时间依赖性存在显著差异<sup>[12]</sup>。例如, Julienne 等<sup>[13]</sup>发现, 入院时乳酸  $>2.5$  mmol/L 仅能预测 46% 的器官衰竭患者。这些局限性凸显了对动态、连续预后指标的需求<sup>[14]</sup>。

近年研究逐步转向动态指标, 如对乳酸清除率和血流动力学指标持续监测, 这对早期液体复苏具有重要的参考依据。一项涵盖 1 200 例急性胰腺炎患者的多中心研究表明, 48 h 乳酸清除率(乳酸变化绝对值  $\geq 2$  mmol/L)预测 28 d 病死率的 AUC 为 0.78 (95%CI 为 0.72 ~ 0.83), 而基线乳酸升高绝对值预测

表 7 多模态模型对 SAP 患者 28 d 死亡的预测效能比较

模型	AUC (95%CI)	NRI (95%CI)	IDI (95%CI)	H-L 检验 $P$ 值
基础模型	0.76 (0.69 ~ 0.83)			0.658
扩展模型	0.83 (0.77 ~ 0.89)	0.09 (0.02 ~ 0.16)	0.04 (0.02 ~ 0.06)	0.486
机器学习模型				
XGBoost (+ $\Delta$ SO)	0.87 (0.82 ~ 0.92)	0.15 (0.07 ~ 0.23)	0.08 (0.05 ~ 0.11)	0.312
RF (+ $\Delta$ SO)	0.85 (0.80 ~ 0.90)	0.12 (0.04 ~ 0.20)	0.06 (0.03 ~ 0.09)	0.023
SVM (+ $\Delta$ SO)	0.81 (0.75 ~ 0.87)	0.05 (-0.03 ~ 0.13)	0.02 (-0.01 ~ 0.05)	0.001

注: 基础模型为 Logistic 回归模型, 扩展模型为基础模型+入院 48 h 与入院时血清渗透压的差值( $\Delta$ SO), XGBoost 为极度梯度提升, RF 为随机森林, SVM 为支持向量机, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间, NRI 为净重新分类改善指数, IDI 为综合判别改善指数, H-L 检验为 Hosmer-Lemeshow 检验; 空白代表无此项

的 AUC 为 0.65(95%CI 为 0.60 ~ 0.74)<sup>[15]</sup>。然而, 此类指标依赖频繁采血或精密的监测设备, 在基层医院推广受到限制。也有研究者发现, 当血细胞比容升高绝对值  $\geq 0.03$  对判断危重症患者预后具有重要价值, 但不可否认的是, 其预测效能仍不能令人满意(敏感度 44% ~ 68%)<sup>[16]</sup>。更关键的是, 现有动态指标仍无法客观反映微血管渗漏和第三间隙液体转移的病理机制<sup>[17]</sup>。

本研究表明  $\Delta$ SO 是 SAP 患者 28 d 死亡的独立预测因子。死亡组  $\Delta$ SO 较生存组显著升高, 这可能与“炎症风暴”导致微血管通透性增加、第三间隙液体丢失及血液浓缩有关。高  $\Delta$ SO 反映了有效循环血容量不足和组织灌注恶化, 进而驱动多器官功能障碍的发生。这一发现与脓毒症中胶体渗透压失衡的机制类似, 即微血管渗漏引起白蛋白外流, 血浆胶体渗透压下降, 导致间质水肿和组织缺氧<sup>[18]</sup>。近期也有研究证实, 急性胰腺炎患者因胰腺坏死释放的炎症介质(如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ )可破坏内皮糖萼, 加剧渗透压失衡并诱发急性肾损伤<sup>[19]</sup>。

本研究还发现,  $\Delta$ SO 联合 APACHE II 评分对 SAP 患者 28 d 预后的预测价值较单独使用  $\Delta$ SO 显著提高。类似地, Weinberger 等<sup>[20]</sup>发现, 动态乳酸清除率较基线乳酸值能更好地预测脓毒性休克患者的病死率。此外, 亚组分析显示,  $\Delta$ SO 在 APACHE II  $>15$  分、SOFA  $>6$  分的患者中预测效能更强, 提示其在危重症患者中的分层管理价值。本研究将  $\Delta$ SO 整合至机器学习模型中, XGBoost 模型 +  $\Delta$ SO 的判别效能最优, 显著优于传统 Logistic 回归模型, 这与其他研究者运用机器学习算法预测研究结论基本一致<sup>[21]</sup>。然而, 本研究发现 SVM 和 RF 模型的校准度不足, 提示其在临床决策中的可靠性不足, 未来需开发可解释性更强的混合模型, 以平衡预测性能与临床可操作性。



本研究亚组分析结果显示,  $\Delta$ SO 的预测效能 在高乳酸 ( $>2$  mmol/L) 亚组中显著增强, 这可能与 乳酸堆积加剧线粒体功能障碍和细胞水肿有关<sup>[22]</sup>。 此外, 在 CKD 亚组中  $\Delta$ SO 的效应值更高, 可能因 CKD 患者容量调节能力受损, 导致渗透压失衡进一步 恶化<sup>[23]</sup>。这些发现表明高乳酸血症或合并 CKD 的 SAP 患者早期监测  $\Delta$ SO 并启动目标导向液体复 苏可能会改善预后<sup>[24]</sup>。

当然, 本研究也存在一些不足: 首先, 本研究样 本量虽较大, 但仍是单中心设计, 因此对于结论的推 广可能会受到限制。例如, 不同中心液体管理策略 的差异可能影响  $\Delta$ SO 的绝对值。其次, 本研究仅 纳入了两个时间点的 SO 数据, 而持续动态监测 (如 每隔 6 h 监测) 可能提供更精准的风险轨迹。最后, 未来需结合多组学数据 (如炎症因子谱、肠道微生 物标志物) 探讨  $\Delta$ SO 的分子机制, 并开展随机对照 试验进一步验证  $\Delta$ SO 指导的个体化治疗与病死率 之间的关联。

#### 4 结 论

$\Delta$ SO 作为一种动态、易获取的血清标志物, 可以有效预测 SAP 患者 28 d 死亡风险, 尤其在 APACHE II  $>15$  分或合并高乳酸血症的危重症患 者中表现优异。联合  $\Delta$ SO 的 XGBoost 模型展示了 机器学习在重症患者预后预测中的潜力, 但其临床 应用需解决可解释性和校准度问题, 后续研究应聚 焦随机对照试验探究  $\Delta$ SO 指导个体化治疗策略。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 袁妹、周剑: 实验操作、论文撰写; 章兵、李勇: 论文选题、研究设计、基金获取、研究指导、论文修改; 周国琴、 胡银霞: 数据采集、整理、统计学分析

#### 参考文献

- [1] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review [J]. JAMA, 2021, 325 (4): 382–390. DOI: 10.1001/jama.2020.20317. Erratum in: JAMA, 2021, 325 (23): 2405. DOI: 10.1001/jama.2021.5789.
- [2] Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, et al. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment [J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11 (9): 825–836. DOI: 10.1002/ueg.12464.
- [3] Nicholson T, Bennett K, Silke B. Serum osmolality as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions [J]. Eur J Intern Med, 2012, 23 (2): e39–e43. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.06.014.
- [4] EVEREST trial investigators. Serum osmolality and postdischarge outcomes after hospitalization for heart failure [J]. Am J Cardiol, 2016, 117 (7): 1144–1150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.059.
- [5] Shor D, Harrison S, Anacker K, et al. Acute pancreatitis as a sequela of hypertriglyceridemia due to hyperosmolar hyperglycemic syndrome [J]. Cureus, 2021, 13 (11): e19640. DOI: 10.7759/cureus.19640.
- [6] Wu WT, Wang C, Zhang YH, et al. Analysis of the correlation between the group-based trajectory modeling of serum osmolality and prognosis in patients with sepsis-associated encephalopathy at 72 h after admission [J]. BMC Infect Dis, 2025, 25 (1): 106. DOI: 10.1186/s12879-025-10482-9.
- [7] Büyükkaragöz B, Bakkaloğlu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states [J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38 (4): 1013–1025. DOI: 10.1007/s00467-022-05668-1.
- [8] Parkinson E, Hooper L, Fynn J, et al. Low-intake dehydration prevalence in non-hospitalised older adults: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Nutr, 2023, 42 (8): 1510–1520. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.06.010.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2024, 105 (4S): S117–S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- [10] Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. Gut, 2013, 62 (1): 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [11] Horibe M, Takahashi N, Weston AD, et al. Association between computerized tomography (CT) study of body composition and severity of acute pancreatitis: use of a novel Z-score supports obesity paradox [J]. Clin Nutr, 2022, 41 (8): 1676–1679. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.010.
- [12] Kim K, Kim SB. Predictors of severity of acute pancreatitis [J]. Gut Liver, 2023, 17 (4): 493–494. DOI: 10.5009/gnl230235.
- [13] Julienne J, Douillet D, Mozziconacci MS, et al. Prognostic accuracy of using lactate in addition to the quick sequential organ failure assessment score and the national early warning score for emergency department patients with suspected infection [J]. Emerg Med J, 2023, 40 (1): 28–35. DOI: 10.1136/emered-2021-211271.
- [14] Yang X, Zhou Y, Liu A, et al. Relationship between dynamic changes of microcirculation flow, tissue perfusion parameters, and lactate level and mortality of septic shock in ICU [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 1192902. DOI: 10.1155/2022/1192902.
- [15] Marbach JA, Di Santo P, Kapur NK, et al. Lactate clearance as a surrogate for mortality in cardiogenic shock: insights from the DOREMI trial [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (6): e023322. DOI: 10.1161/JAHA.121.023322.
- [16] Wang ZC, Zhang LM, Li SJ, et al. The relationship between hematocrit and serum albumin levels difference and mortality in elderly sepsis patients in intensive care units: a retrospective study based on two large database [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22 (1): 629. DOI: 10.1186/s12879-022-07609-7.
- [17] Klok JA, Friedrichson B, Wülfroth P, et al. Microvascular leakage as therapeutic target for ischemia and reperfusion injury [J]. Cells, 2023, 12 (10): 1345. DOI: 10.3390/cells12101345.
- [18] Wiedermann CJ. Moderator effect of hypoalbuminemia in volume resuscitation and plasma expansion with intravenous albumin solution [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (22): 14175. DOI: 10.3390/ijms232214175.
- [19] Farabaugh KT, Krokowski D, Guan BJ, et al. PACT-mediated PKR activation acts as a hyperosmotic stress intensity sensor weakening osmoadaptation and enhancing inflammation [J]. Elife, 2020, 9: e52241. DOI: 10.7554/eLife.52241.
- [20] Weinberger J, Klompas M, Rhee C. What is the utility of measuring lactate levels in patients with sepsis and septic shock? [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42 (5): 650–661. DOI: 10.1055/s-0041-1733915.
- [21] Fan ZY, Jiang JM, Xiao C, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach [J]. J Transl Med, 2023, 21 (1): 406. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.
- [22] Alam SMK, Li PY, Rahman M, et al. Key factors affecting groundwater nitrate levels in the Yinchuan Region, Northwest China: research using the eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) model with the SHapley Additive exPlanations (SHAP) method [J]. Environ Pollut, 2025, 364 (Pt 1): 125336. DOI: 10.1016/j.envpol.2024.125336.
- [23] Ye L, Jiang Y, Zhang MM. Crosstalk between glucose metabolism, lactate production and immune response modulation [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 68: 81–92. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.11.001.
- [24] ERICA Consortium. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (11): 989–1000. DOI: 10.1056/NEJMoa2202884.

(收稿日期: 2025-03-06)

(本文编辑: 保健媛 马英)