

• 论著 •

ICU 脓毒症相关肝损伤风险预测模型的构建与评价

林海榕^{1,2} 王辉振³

¹福建医科大学附属第一医院重症医学科,福州 350005; ²福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心重症医学科,福州 350212; ³泉州医学高等专科学校附属人民医院重症医学科,泉州 362000

通信作者:王辉振,Email:2461379405@qq.com

【摘要】目的 探讨重症监护病房(ICU)脓毒症患者发生脓毒症相关肝损伤(SALI)的独立危险因素,建立有效的风险预测模型并进行验证。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选择美国重症监护医学信息数据库IV(MIMIC-IV)v2.2中诊断为脓毒症的患者作为研究对象,根据患者是否发生SALI分为SALI组与非SALI组。收集并比较两组患者的基本信息、合并症、感染部位、入ICU时的生命体征、入ICU 24 h内首次实验室检查指标、治疗措施、入ICU 24 h尿量、疾病评分和预后指标。将整体队列按照7:3的比例随机抽样分为训练集和验证集。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析和多因素Logistic回归分析在训练集中筛选SALI发生的独立危险因素,在此基础上构建风险预测模型并以列线图形式呈现。在训练集和验证集中进行模型的评价工作,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析模型的预测能力,采用校准曲线判定模型的校准性,采用决策曲线分析(DCA)评价模型的净收益。**结果** 最终队列共纳入8549例脓毒症患者,其中SALI组1067例,非SALI组7482例。两组间的性别、入ICU类型、高血压比例、器官衰竭情况、感染部位(血流感染、肺部感染、腹腔感染)、生命体征、实验室检查[白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb)、总胆红素(Tbil)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐、尿素氮、血钙、血钾、血钠、碳酸氢根、阴离子间隙(AG)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、乳酸]、治疗措施[使用白蛋白、去甲肾上腺素、血管加压素、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、机械通气、深静脉置管]、入ICU 24 h尿量、疾病评分、预后指标差异均有统计学意义(均P<0.05)。将上述影响因素在训练集中进行回归分析筛选后,最终纳入8项指标构建预测模型,分别为腹腔感染[优势比(OR)=4.046,95%置信区间(95%CI)为3.236~5.059,P<0.001]、血管加压素(OR=2.188,95%CI为1.778~2.694,P<0.001)、CRRT(OR=1.928,95%CI为1.506~2.469,P<0.001)、RDW(OR=1.109,95%CI为1.069~1.151,P<0.001)、PLT(OR=0.996,95%CI为0.995~0.997,P<0.001)、PT(OR=1.042,95%CI为1.034~1.051,P<0.001)、乳酸(OR=1.154,95%CI为1.107~1.202,P<0.001)和序贯器官衰竭评分(SOFA;OR=1.119,95%CI为1.089~1.150,P<0.001)。ROC曲线显示,预测模型在训练集中的曲线下面积(AUC)为0.830(95%CI为0.814~0.847);验证集中AUC为0.847(95%CI为0.825~0.869)。校准曲线在训练集和验证集均与理想曲线保持较好的一致性。DCA曲线显示能够通过本模型获得净收益,具有较好的临床适用性。**结论** 腹腔感染、血管加压素、CRRT、RDW、PLT、PT、乳酸和SOFA评分是脓毒症患者发生SALI的独立危险因素,基于上述因素构建的SALI预测模型具有一定的临床预测价值。

【关键词】 脓毒症; 肝损伤; 预测模型; 腹腔感染; 序贯器官衰竭评分

基金项目:福建省临床重点专科建设项目(2022-884)

DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20250531-00529

Development and evaluation of a risk prediction model for sepsis-associated liver injury in the intensive care unit

Lin Hairong^{1,2}, Wang Huizhen³

¹Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China;

²Department of Intensive Care Unit, National Regional Medical Center, Binhai Campus of the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350212, China; ³Department of Intensive Care Unit, People's Hospital Affiliated to Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Wang Huizhen, Email: 2461379405@qq.com

【Abstract】Objective To investigate independent risk factors for sepsis-associated liver injury (SALI) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis, establish an effective risk prediction model, and validate it. **Methods** A retrospective cohort study was conducted using patients diagnosed with sepsis from the Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV) v2.2 database. Patients were divided into SALI and non-SALI groups based on the occurrence of SALI. Baseline characteristics, comorbidities, infection sites, vital signs upon ICU admission, initial

laboratory parameters within 24 hours of ICU admission, treatment interventions, 24-hour urine output, disease severity scores, and prognostic indicators collected and compared between the two groups. The entire cohort was divided into training and validation sets using a 7 : 3 random sampling ratio. Independent risk factors for SALI occurrence were identified in the training set using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis and multivariate Logistic regression analysis. Based on this, a risk prediction model was constructed and presented as a nomogram. Model performance was evaluated in both training and validation sets. Predictive capability was assessed using receiver operator characteristic curve (ROC curve), model calibration was determined via calibration curves, and net benefit was evaluated through decision curve analysis (DCA). **Results** The final cohort included 8 549 sepsis patients, comprising 1 067 in the SALI group and 7 482 in the non-SALI group. Significant differences were observed between the two groups regarding gender, type of ICU admission, hypertension, organ failure status, site of infection (bloodstream infection, pulmonary infection, abdominal infection), vital signs, and laboratory tests [white blood cell count (WBC), hemoglobin (Hb), red cell distribution width (RDW), platelet count (PLT), albumin (Alb), total bilirubin (Tbil), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, blood urea nitrogen, serum calcium, serum potassium, serum sodium, bicarbonate, anion gap (AG), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR), pH, arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), lactate], therapeutic interventions [use of albumin, norepinephrine, vasopressin, continuous renal replacement therapy (CRRT), mechanical ventilation, central venous catheterization], 24-hour urine output after ICU admission, disease severity scores, and prognostic indicators were statistically significant (all $P < 0.05$). After regression analysis screening of these factors in the training set, eight indicators were ultimately included in the predictive model: intra-abdominal infection [odds ratio (OR) = 4.046, 95% confidence interval (95%CI) was 3.236–5.059, $P < 0.001$], vasopressin (OR = 2.188, 95%CI was 1.778–2.694, $P < 0.001$), CRRT (OR = 1.928, 95%CI was 1.506–2.469, $P < 0.001$), RDW (OR = 1.109, 95%CI was 1.069–1.151, $P < 0.001$), PLT (OR = 0.996, 95%CI was 0.995–0.997, $P < 0.001$), PT (OR = 1.042, 95%CI was 1.034–1.051, $P < 0.001$), lactate (OR = 1.154, 95%CI was 1.107–1.202, $P < 0.001$), and sequential organ failure assessment (SOFA; OR = 1.119, 95%CI was 1.089–1.150, $P < 0.001$). ROC curves demonstrated an area under the curve (AUC) of 0.830 (95%CI was 0.814–0.847) for the training set and 0.847 (95%CI was 0.825–0.869) for the validation set. Calibration curves demonstrated good agreement with the ideal curve in both the training and validation sets. DCA curve indicated that the model could effectively distinguish between patients with and without disease progression. **Conclusions** Intra-abdominal infection, vasopressin, CRRT, RDW, PLT, PT, lactate, and SOFA score are independent risk factors for SALI in patients with sepsis. The SALI prediction model constructed based on these factors demonstrates certain clinical predictive value.

【Key words】 Sepsis; Liver injury; Predictive model; Intra-abdominal infection; Sequential organ failure assessment

Fund program: Fujian Provincial Key Clinical Specialty Development Project (2022–884)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20250531–00529

脓毒症的本质是宿主对感染的反应失调,进而引起危及生命的器官功能障碍,是致使重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的重症患者死亡的主要原因之一^[1–2]。在脓毒症发生发展期间,肝脏通过清除细菌、产生急性期蛋白质或细胞因子以及炎症代谢等机制来调节免疫防御,从而发挥重要作用^[3]。然而,肝脏本身会成为脓毒症相关损伤的潜在目标,导致脓毒症相关肝损伤(sepsis-associated liver injury, SALI)。SALI被认为是独立预测ICU病死率的有力指标^[4]。

目前对于脓毒症患者发生SALI的危险因素仍不明确,相关研究的数据量少,偏倚大。本研究通过回顾性分析美国重症监护医学信息数据库IV(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)v2.2中脓毒症患者的临床病例资料,旨在寻找脓毒症患者发生SALI的独立危险因素并建立预测模型,以期为SALI的早期预防和临床诊疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源:本研究采用回顾性队列研究方法,数据来源于MIMIC-IV v2.2数据库。MIMIC数据库是美国麻省理工学院与贝斯以色列女执事医疗中心共同协作构建的一个目前急诊和重症领域公开、最大的临床数据库。研究数据覆盖时段为2008至2019年,纳入了在此期间贝斯以色列女执事医疗中心ICU住院患者的全部临床资料。本研究作者已学习美国国立卫生研究院设立的相关课程并通过考试,获得了使用该数据库用于研究目的的许可(证书编号:11383789)。MIMIC-IV数据库中所有患者身份全部已去识别化处理,无需进一步临床伦理审查。

1.2 研究对象:选择MIMIC-IV v2.2数据库中的脓毒症患者作为研究对象。

1.2.1 纳入标准:①年龄≥18岁;②首次入住ICU;③符合脓毒症诊断标准。

1.2.2 排除标准:①ICU住院时间<48 h;②入ICU 24 h 内的主要实验室检查结果缺失;③总

胆红素(total bilirubin, Tbil) 及国际标准化比值(international normalized ratio, INR)结果缺失;④存在酒精性肝病、自身免疫性肝炎、肝硬化、肝癌等慢性肝脏疾病。

1.2.3 诊断标准:① 脓毒症诊断根据 Sepsis 3.0 标准^[1], 即感染+序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)≥2 分;② SALI 诊断符合 Tbil>34.2 μmol/L(20 mg/L) 和 INR>1.5 的凝血功能障碍情况^[5]。

1.3 研究方法:由两名研究人员通过 PostgreSQL 10 软件应用结构化查询语言(structured query language, SQL)从 MIMIC-IV v2.2 数据库中提取符合纳入标准的患者的临床资料。收集数据包括:① 基本信息:年龄、性别、嗜酒史、入 ICU 类型等;② 合并症:高血压、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等慢性疾病,以及器官衰竭情况;③ 感染部位;④ 入 ICU 时的生命体征:心率、平均动脉压、呼吸频率和体温;⑤ 入 ICU 24 h 内首次实验室检查指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)、血小板计数(platelet count, PLT)、白蛋白(albumin, Alb)、Tbil、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、肌酐、尿素氮、血糖、血钙、血钾、血钠、碳酸氢根、阴离子间隙(anion gap, AG)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、INR、pH 值、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、氧合指数及乳酸;⑥ 治疗措施:使用 Alb、血管活性药物、潜在肝损伤药物^[6]、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、机械通气和深静脉置管情况;⑦ 入 ICU 24 h 尿量;⑧ 疾病评分:SOFA 评分、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)以及简明急性生理学评分Ⅱ(simplified acute physiology score Ⅱ, SAPS Ⅱ);⑨ 预后指标。为减少偏倚,去除缺失值>30% 的变量,通过多重插补技术对缺失的数据进行填补。

1.4 统计学方法:本研究的数据处理和统计分析工作均使用 R 4.3.2 软件完成。正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的连续变量则以中位数(四分

位数) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据住院期间是否发生 SALI 将患者分为 SALI 组和非 SALI 组。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析及对数秩检验验证 SALI 组与非 SALI 组患者的 30 d 病死率是否存在差异。将整体队列按照 7:3 的比例随机抽样分为训练集和验证集,训练集负责预测模型拟合和构建,验证集则用于评估模型效能。先采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归对自变量进行初步筛选,再结合多因素 Logistic 回归分析,最终确定 SALI 的独立危险因素。应用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)对模型多重共线性进行评价。预测模型的可视化借助列线图的绘制来呈现,随后在训练集和验证集中对该列线图进行所有评价工作。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC 曲线)分析列线图模型的预测能力;模型的校准性则通过校准曲线进行判定,其标准是预测概率与实际概率的匹配度;采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价模型的净获益。检验水准 α 值取双侧 0.05。

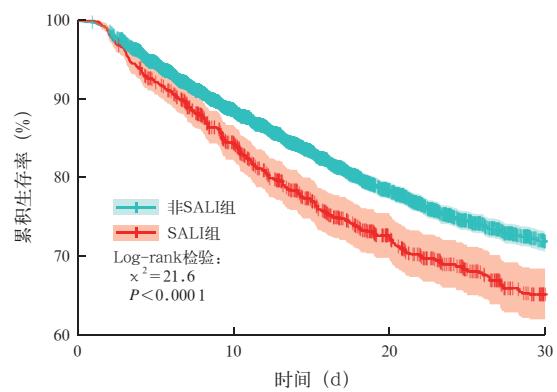
2 结 果

2.1 入组患者的临床特征(表 1):最终有 8 549 例脓毒症患者纳入分析,其中男性 4 834 例(56.54%),女性 3 715 例(43.46%);年龄(66.72±16.18)岁;SALI 组 1 067 例,非 SALI 组 7 482 例;院内死亡 1 576 例,病死率为 18.43%。两组间性别、入 ICU 类型、高血压、器官衰竭情况、感染部位(除泌尿系感染外)、生命体征、实验室检查指标(除血糖、PaO₂、氧合指数外)、入 ICU 24 h 尿量、治疗措施(除潜在肝损伤药物外)、疾病评分、预后指标差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 SALI 与脓毒症患者 30 d 病死率显著相关:SALI 组患者 30 d 病死率明显高于非 SALI 组[29.52%(315/1 067) 比 20.03%(1 499/7 482), 均 $P<0.05$]。Kaplan-Meier 生存曲线显示(图 1), SALI 组 30 d 累积生存率显著低于非 SALI 组(Log-rank 检验: $\chi^2=21.6$, $P<0.0001$)。

2.3 SALI 影响因素筛选:在训练集中,采用 LASSO 回归分析识别 SALI 发生的可能危险因素。其中, Tbil、AST、ALT 和 INR 与 SALI 的定义及表现相关,因此未纳入 LASSO 回归分析中。系数路径图显示(图 2A),随着惩罚系数 λ 值的增大, LASSO 回归模

型中的自变量系数逐渐被压缩,越晚被压缩的变量被认为越重要。10 折交叉验证图显示(图 2B),在 λ 值为 1 个标准误($\lambda=0.016\ 382\ 11$)时,模型中共有 8 个变量(包括腹腔感染、血管加压素、CRRT、RDW、PLT、PT、乳酸和 SOFA 评分)具有非零回归系数,提示这些变量可能与 SALI 的发生相关。为识别确认最终的独立预测因子,将上述 8 个变量共同纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示其均为脓毒症患者发生 SALI 的独立危险因素(均 $P<0.05$;表 2)。共线性分析提示,上述 8 个变量不存在共线性(VIF<10;表 2)。



注:SALI 为脓毒症相关肝损伤

图 1 是否发生 SALI 两组脓毒症患者 30 d Kaplan-Meier 生存曲线

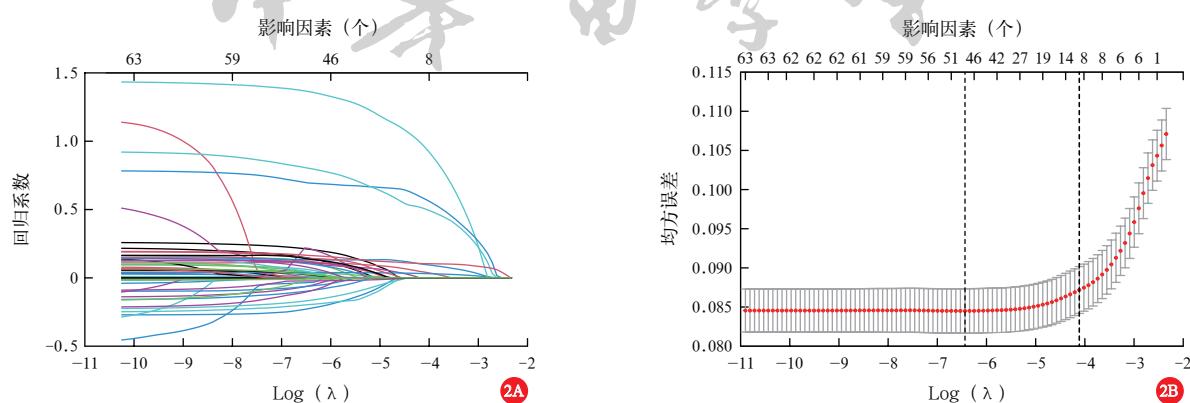
表 1 是否发生 SALI 两组脓毒症患者的一般资料比较

| 指标 | 全部患者 (n=8 549) | 非 SALI 组 (n=7 482) | SALI 组 (n=1 067) | t / χ^2 / U 值 | P 值 |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 66.72 ± 16.18 | 66.78 ± 16.72 | 66.35 ± 17.16 | 0.779 | 0.436 |
| 男性[例(%)] | 4 834 (56.54) | 4 190 (56.00) | 644 (60.36) | 7.208 | 0.007 |
| 嗜酒史[例(%)] | 854 (10.00) | 756 (10.10) | 98 (9.18) | 0.878 | 0.349 |
| 入 ICU 类型[例(%)] | | | | 30.504 | <0.001 |
| MICU/SICU | 4 833 (56.53) | 4 225 (56.47) | 608 (56.98) | | |
| CCU | 2 291 (26.80) | 1 954 (26.12) | 337 (31.58) | | |
| 其他 | 1 425 (16.67) | 1 303 (17.42) | 122 (11.43) | | |
| 合并症[例(%)] | | | | | |
| 高血压 | 3 507 (41.02) | 3 101 (41.45) | 406 (38.05) | 4.450 | 0.035 |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 2 402 (28.10) | 2 105 (28.13) | 297 (27.84) | 0.041 | 0.839 |
| 糖尿病 | 2 096 (24.51) | 1 849 (24.71) | 247 (23.15) | 1.234 | 0.267 |
| 心肌梗死 | 1 783 (20.86) | 1 546 (20.66) | 237 (22.21) | 1.357 | 0.244 |
| 风湿性疾病 | 339 (3.97) | 287 (3.84) | 52 (4.87) | 2.640 | 0.104 |
| 肾脏疾病 | 2 040 (23.86) | 1 768 (23.63) | 272 (25.49) | 1.782 | 0.182 |
| 恶性肿瘤 | 1 076 (12.59) | 925 (12.36) | 151 (14.15) | 2.716 | 0.100 |
| 急性呼吸衰竭 | 6 169 (72.16) | 5 308 (70.94) | 861 (80.69) | 44.188 | <0.001 |
| 急性心力衰竭 | 1 720 (20.12) | 1 450 (19.38) | 270 (25.30) | 20.396 | <0.001 |
| 急性肾衰竭 | 2 732 (31.96) | 2 354 (31.46) | 378 (35.43) | 6.749 | 0.009 |
| 感染部位[例(%)] | | | | | |
| 血流感染 | 745 (8.71) | 587 (7.85) | 158 (14.81) | 56.904 | <0.001 |
| 肺部感染 | 4 446 (52.01) | 3 931 (52.54) | 515 (48.27) | 6.832 | 0.009 |
| 腹腔感染 | 863 (10.10) | 580 (7.75) | 283 (26.52) | 362.545 | <0.001 |
| 泌尿系感染 | 739 (8.64) | 637 (8.51) | 102 (9.56) | 1.293 | 0.255 |
| 生命体征($\bar{x} \pm s$) | | | | | |
| 心率(次/min) | 106.84 ± 25.13 | 106.10 ± 25.11 | 112.05 ± 24.60 | -7.268 | <0.001 |
| 平均动脉压(mmHg) | 67.53 ± 34.97 | 68.38 ± 34.96 | 61.63 ± 34.42 | 5.910 | <0.001 |
| 呼吸频率(次/min) | 27.26 ± 9.48 | 27.14 ± 9.42 | 28.12 ± 9.83 | -3.179 | 0.002 |
| 体温(℃) | 36.87 ± 1.39 | 36.69 ± 1.37 | 36.67 ± 1.51 | 5.087 | <0.001 |
| 实验室检查 | | | | | |
| WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$) | 13.86 ± 8.22 | 13.73 ± 7.92 | 14.77 ± 10.03 | -3.875 | <0.001 |
| Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 107.43 ± 23.19 | 107.92 ± 22.86 | 104.00 ± 25.09 | 5.169 | <0.001 |
| RDW(% , $\bar{x} \pm s$) | 15.03 ± 2.12 | 14.93 ± 2.04 | 15.73 ± 2.51 | -11.538 | <0.001 |
| PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$) | 210.71 ± 110.08 | 216.60 ± 109.80 | 169.42 ± 103.02 | 13.230 | <0.001 |
| Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$) | 29.71 ± 6.11 | 29.96 ± 6.02 | 27.98 ± 6.45 | 9.959 | <0.001 |
| Tbil [$\mu\text{mol}/L$, $M(Q_1, Q_3)$] | 10.26 (6.84, 18.81) | 8.55 (5.13, 15.39) | 37.62 (18.81, 61.56) | -39.006 | <0.001 |
| AST [U/L , $M(Q_1, Q_3)$] | 40.00 (24.00, 86.00) | 37.00 (23.00, 72.00) | 91.00 (42.00, 337.00) | -23.320 | <0.001 |
| ALT [U/L , $M(Q_1, Q_3)$] | 28.00 (16.00, 62.00) | 26.00 (15.00, 54.00) | 53.00 (22.00, 222.50) | -17.602 | <0.001 |
| 肌酐 [$\mu\text{mol}/L$, $M(Q_1, Q_3)$] | 97.24 (70.72, 159.12) | 97.24 (70.72, 150.28) | 114.92 (79.56, 194.48) | -10.141 | <0.001 |
| 尿素氮 [mmol/L , $M(Q_1, Q_3)$] | 3.67 (2.50, 6.17) | 3.67 (2.33, 6.00) | 4.50 (2.83, 7.50) | -8.848 | <0.001 |
| 血糖(mmol/L , $\bar{x} \pm s$) | 8.66 ± 4.24 | 8.68 ± 4.28 | 8.51 ± 4.02 | 1.280 | 0.201 |

续表 1

| 指标 | 全部患者 (n=8 549) | 非 SALI 组 (n=7 482) | SALI 组 (n=1 067) | t/U/ χ^2 值 | P 值 |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------|
| 血钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 2.04 ± 0.23 | 2.04 ± 0.22 | 2.01 ± 0.28 | 3.627 | <0.001 |
| 血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 4.23 ± 0.77 | 4.21 ± 0.76 | 4.31 ± 0.84 | -3.922 | <0.001 |
| 血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 138.77 ± 5.47 | 138.87 ± 5.46 | 138.11 ± 5.49 | 4.206 | <0.001 |
| 碳酸氢根 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 22.16 ± 5.02 | 22.42 ± 4.93 | 20.37 ± 5.23 | 12.576 | <0.001 |
| AG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 15.46 ± 4.49 | 15.21 ± 4.27 | 17.23 ± 5.19 | -13.900 | <0.001 |
| PT (s, $\bar{x} \pm s$) | 16.54 ± 8.47 | 15.79 ± 7.53 | 21.80 ± 12.09 | -22.298 | <0.001 |
| APTT (s, $\bar{x} \pm s$) | 39.06 ± 24.89 | 38.10 ± 24.25 | 45.78 ± 28.08 | -9.480 | <0.001 |
| INR ($\bar{x} \pm s$) | 1.51 ± 0.80 | 1.44 ± 0.71 | 2.02 ± 1.13 | -22.6798 | <0.001 |
| pH 值 ($\bar{x} \pm s$) | 7.35 ± 0.10 | 7.36 ± 0.10 | 7.33 ± 0.12 | 7.548 | <0.001 |
| PaO ₂ [mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)] | 103.00 (61.00, 203.00) | 104.00 (62.00, 202.00) | 97.00 (56.50, 214.50) | 1.007 | 0.314 |
| PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$) | 42.81 ± 12.59 | 43.07 ± 12.61 | 40.96 ± 12.32 | 5.123 | <0.001 |
| 氧合指数 [mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)] | 194.00 (106.00, 309.68) | 195.73 (107.50, 310.00) | 184.90 (99.00, 303.17) | 1.281 | 0.200 |
| 乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 2.32 ± 1.86 | 2.16 ± 1.63 | 3.47 ± 2.75 | -22.114 | <0.001 |
| 治疗措施 [例 (%)] | | | | | |
| 使用白蛋白 | 2 104 (24.61) | 1 632 (21.81) | 472 (44.24) | 253.074 | <0.001 |
| 去甲肾上腺素 | 3 768 (44.08) | 3 046 (40.71) | 722 (67.67) | 275.269 | <0.001 |
| 血管加压素 | 1 425 (16.67) | 978 (13.07) | 447 (41.89) | 555.471 | <0.001 |
| 潜在肝损伤药物 | 5 056 (59.14) | 4 422 (59.10) | 634 (59.42) | 0.039 | 0.844 |
| CRRT | 731 (8.55) | 446 (5.96) | 285 (26.71) | 514.158 | <0.001 |
| 机械通气 | 5 564 (65.10) | 4 766 (63.70) | 798 (74.80) | 50.535 | <0.001 |
| 深静脉置管 | 4 572 (53.48) | 3 838 (51.30) | 734 (68.79) | 114.879 | <0.001 |
| 入 ICU 24 h 尿量 [mL, M(Q ₁ , Q ₃)] | 1 500.00 (890.00, 2 385.00) | 1 550.00 (935.25, 2 425.00) | 1 120.00 (565.00, 2 002.50) | 11.083 | <0.001 |
| 疾病评分 [分, M(Q ₁ , Q ₃)] | | | | | |
| SOFA 评分 | 6.00 (4.00, 9.00) | 6.00 (4.00, 8.00) | 9.00 (6.00, 12.00) | -25.355 | <0.001 |
| GCS 评分 | 15.00 (13.00, 15.00) | 15.00 (13.00, 15.00) | 15.00 (14.00, 15.00) | -2.029 | 0.043 |
| SAPS II 评分 | 41.00 (32.00, 51.00) | 40.00 (32.00, 49.00) | 48.00 (39.00, 58.00) | -16.447 | <0.001 |
| ICU 住院时间 [d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 5.33 (3.24, 10.06) | 5.12 (3.17, 9.60) | 7.52 (4.08, 13.76) | -11.363 | <0.001 |
| 总住院时间 [d, M(Q ₁ , Q ₃)] | 12.49 (7.68, 20.81) | 11.99 (7.51, 19.82) | 16.22 (9.3, 27.16) | -10.781 | <0.001 |
| 住院死亡 [例 (%)] | 1 576 (18.43) | 1 237 (16.53) | 339 (31.77) | 144.210 | <0.001 |
| 30 d 死亡 [例 (%)] | 1 814 (21.22) | 1 499 (20.03) | 315 (29.52) | 50.281 | <0.001 |

注 : SALI 为脓毒症相关肝损伤, ICU 为重症监护病房, MICU 为内科重症监护病房, SICU 为外科重症监护病房; CCU 为冠心病监护病房, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, RDW 为红细胞分布宽度, PLT 为血小板计数, Alb 为白蛋白, Tbil 为总胆红素, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, AG 为阴离子间隙, PT 为凝血酶原时间, APPT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, SOFA 为序贯器官衰竭评分, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, SAPS II 为简明急性生理学评分 II ; 1 mmHg = 0.133 kPa



注 : SALI 为脓毒症相关肝损伤; A 为各变量在不同正则化参数 λ 下回归系数的变化 (各曲线代表不同临床和实验室指标, $\log \lambda$ 为正则化参数的对数值), B 为通过交叉验证确定最优正则化参数 λ 的过程 (左侧虚线标出了最小均方误差对应的 λ 值 (λ_{\min}), 右侧虚线标出了使最小均方误差在 1 个标准误范围内的最大值所对应的 λ 值 (λ_{ISE}), 这两个值用于选择模型的最优复杂度; 与 λ_{\min} 相比, λ_{ISE} 回归系数被压缩的程度相对较大, 保留下来的变量更少, 构建的预测模型更精简且减少了过度拟合的问题)

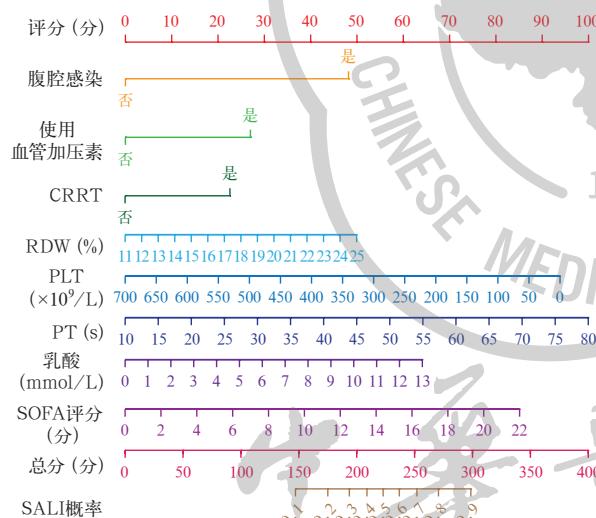
图 2 脓毒症患者发生 SALI 影响因素的系数路径图(A)和 10 折交叉验证图(B)

表 2 脓毒症患者发生 SALI 的多因素 Logistic 回归分析及共线性检验结果

| 预测因子 | β 值 | s_{β} | OR 值 | 95%CI | Z 值 | P 值 | VIF |
|---------|-----------|-------------|-------|---------------|--------|--------|-------|
| 腹腔感染 | 1.398 | 0.114 | 4.046 | 3.236 ~ 5.059 | 12.230 | <0.001 | 1.016 |
| 血管加压素 | 0.783 | 0.106 | 2.188 | 1.778 ~ 2.694 | 7.374 | <0.001 | 1.229 |
| CRRT | 0.657 | 0.126 | 1.928 | 1.506 ~ 2.469 | 5.197 | <0.001 | 1.186 |
| RDW | 0.104 | 0.019 | 1.109 | 1.069 ~ 1.151 | 5.409 | <0.001 | 1.053 |
| PLT | -0.004 | 0.000 | 0.996 | 0.995 ~ 0.997 | -8.002 | <0.001 | 1.059 |
| PT | 0.041 | 0.004 | 1.042 | 1.034 ~ 1.051 | 10.439 | <0.001 | 1.063 |
| 乳酸 | 0.143 | 0.021 | 1.154 | 1.107 ~ 1.202 | 6.842 | <0.001 | 1.151 |
| SOFA 评分 | 0.112 | 0.014 | 1.119 | 1.089 ~ 1.150 | 7.934 | <0.001 | 1.380 |

注:SALI 为脓毒症相关肝损伤, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, RDW 为红细胞分布宽度, PLT 为血小板计数, PT 为凝血酶原时间, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间, VIF 为方差膨胀因子

2.4 SALI 风险预测模型列线图的建立:基于 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归分析的结果, 将确定的 8 个独立危险因素纳入风险预测模型, 并将其转化为可视化的列线图(图 3), 建立包含腹腔感染、血管加压素、CRRT、RDW、PLT、PT、乳酸和 SOFA 评分的综合预测模型, 以预测 SALI 发生风险。

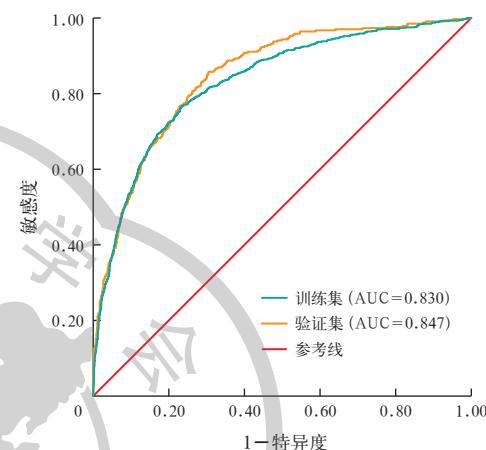


注:SALI 为脓毒症相关肝损伤, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, RDW 为红细胞分布宽度, PLT 为血小板计数, PT 为凝血酶原时间, SOFA 为序贯器官衰竭评分

图 3 脓毒症患者发生 SALI 的风险预测模型列线图

2.5 SALI 预测模型的效应评价:ROC 曲线显示(图 4), 在训练集中, SALI 预测模型的曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.830 [95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.814 ~ 0.847], 最佳截断值对应的敏感度为 76.7%, 特异度为 76.6%; 在验证集中, AUC 为 0.847(95%CI 为 0.825 ~ 0.869), 最佳截断值对应的敏感度为 85.8%, 特异度为 69.5%。提示用于预测 SALI 发生风险的列线图模型具备良

好的辨别力。校准曲线显示(图 5), 该模型在训练集和验证集中的校准性能均表现优异, 两组校准曲线均趋近于理想对角线, 提示预测值与实际值高度统一。DCA 曲线显示(图 6), 该模型在训练集与验证集中均显示出显著的临床净获益。以上结果表明本研究构建的列线图模型具有良好的临床实用价值, 能够为医疗决策提供有效辅助。



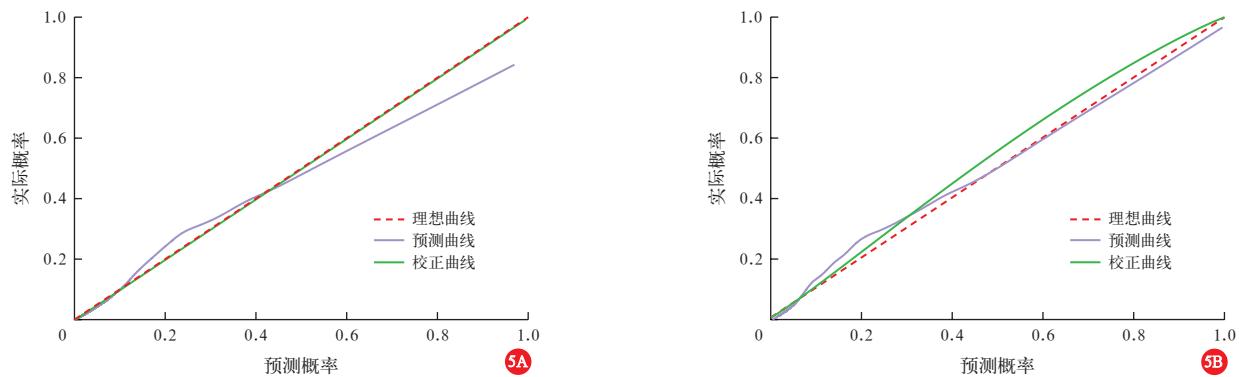
注: 将整体队列以 7:3 的比例随机抽样分为训练集和验证集; SALI 为脓毒症相关肝损伤, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 4 脓毒症患者发生 SALI 的风险预测模型在不同数据集中的 ROC 曲线

3 讨论

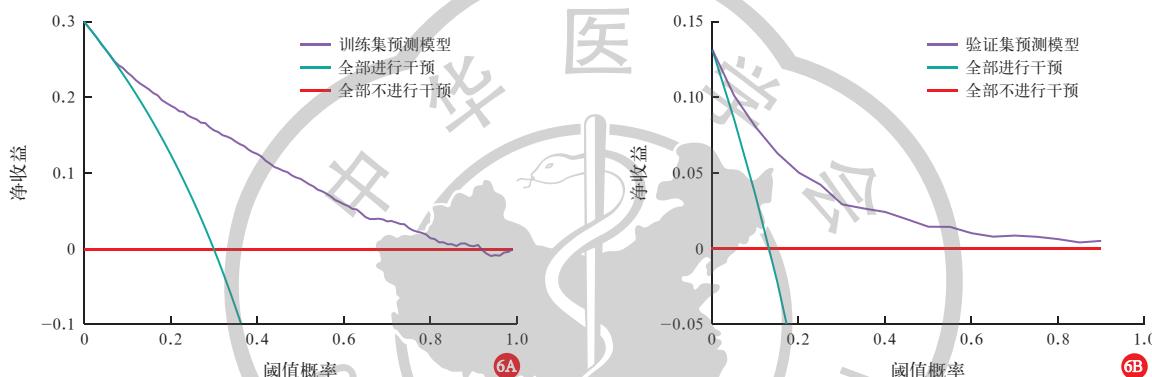
脓毒症是危重患者死亡的重要原因。据报道全球每年约有 1940 万例脓毒症患者, 其中约 530 万例患者发生脓毒症相关死亡^[7]。肝脏在脓毒症发生期间对全身感染的免疫防御调节起着核心作用。但由于缺血和休克引起局部灌注不足、胆汁淤积、药物毒性等, 使得肝脏成为脓毒症相关损伤的靶器官^[8]。Xie 等^[9]招募的 1116 例脓毒症患者中, 有 196 例(17.6%)患者发生 SALI, 与本研究中 SALI 的发生率相近(约 12.48%)。本研究显示, SALI 发生率低于急性呼吸衰竭(48.38%)、急性心力衰竭(20.12%)和急性肾衰竭(31.96%)。这可能与肝脏具有较高的再生能力和抗打击能力相关^[10]。但一旦发生肝功能障碍会严重损害脓毒症患者的预后, 甚至直接导致疾病进展和患者死亡^[4]。

腹腔感染是 ICU 患者可能的感染部位中仅次于肺部感染的第二大脓毒症感染灶^[11], 且腹腔感染患者 SALI 的发生率明显高于脓毒症一般人群^[12]。一项多中心前瞻性观察队列的国际研究 AbSeS 指出, 肝功能衰竭是腹腔感染脓毒症患者死亡的独立



注: 将整体队列以 7:3 的比例随机抽样分为训练集和验证集; SALI 为脓毒症相关肝损伤

图 5 脓毒症患者发生 SALI 的风险预测模型在训练集(A)和验证集(B)中的校准曲线



注: 将整体队列以 7:3 的比例随机抽样分为训练集和验证集; SALI 为脓毒症相关肝损伤, DCA 为决策曲线分析

图 6 脓毒症患者发生 SALI 的风险预测模型在训练集(A)和验证集(B)中的 DCA 曲线

危险因素^[13]。脓毒症可诱发肠道微循环功能障碍以及诱导上皮细胞凋亡增加肠道通透性,促进肠道毒素和细菌由肝肠轴通过门静脉浸润至肝脏,从而引发肝脏炎症的级联反应^[14-15]。腹腔感染其解剖位置与肠道密切相关,此外腹腔感染常并发腹腔内高压,进一步加重肠道黏膜组织损伤及通透性增加,均使得细菌病原体更易从肠腔转移至血流中,并通过门静脉进入肝脏^[16]。本研究显示, SALI 患者腹腔感染发生率显著高于非 SALI 患者,且腹腔感染与 SALI 的发生密切相关。去甲肾上腺素和血管加压素是脓毒症感染性休克过程中使用较多的血管活性药物,本研究显示, SALI 患者去甲肾上腺素和血管加压素的使用率均明显高于非 SALI 患者。但有趣的是,血管加压素与脓毒症患者发生急性肝损伤的风险存在独立关联,而去甲肾上腺素却未纳入最终的预测模型。这可能与血管加压素易引起血管过度收缩导致肝脏缺血或梗死、快速型心律失常导致有效循环血容量不足等不良反应相关^[17]。

先前的研究表明,肝功能受损与急性肾衰竭存在密切关联。急性肾衰竭患者和肾脏缺血/再灌注

动物模型中常观察到肝功能受损表现^[18]。这种远程效应与肾脏清除率受损以及来自肾脏的细胞因子流入增加、单核吞噬细胞产生增加有关^[19]。此外肾脏缺血/再灌注也可直接激活肾脏中的核转录因子 -kB 并诱导肝脏中促炎细胞因子的急性产生而导致肝功能受损^[17]。CRRT 是维持急性肾衰竭和(或)器官功能衰竭的 ICU 危重症患者血流动力学稳定、血容量状态及内环境稳定的特殊治疗方式。本研究中 CRRT 为 SALI 的独立危险因素,且权重较高,而并非为急性肾衰竭,这可能与需要行 CRRT 的患者急性肾衰竭程度更严重、病情更危急有关。

SOFA 评分是评估疾病严重程度的经典工具,在预测预后方面有良好的指导价值^[20]。本研究显示,入 ICU 初始 SOFA 评分与 SALI 的发生呈正相关,是 SALI 的独立预测因子。RDW 是常规血液检查指标,最初用于贫血的诊断。研究表明, RDW 可用于预测新冠病毒感染^[21]、心血管疾病^[22]、乙型肝炎^[23]等疾病的發生,也可作为细菌感染的常见生物标志物^[24]。本研究通过 LASSO 及多因素 Logistic 回归分析验证 RDW 的增加也与 SALI 的发生显著相关。

乳酸是预测脓毒症患者器官衰竭和死亡的可靠生物标志物^[25-26]。在脓毒症中由于糖酵解增加、丙酮酸脱氢酶活性改变等因素导致乳酸产生增加^[27]。肝脏是代谢乳酸的主要场所。由于肝脏灌注不足及肝功能损害，导致乳酸清除率降低，进一步引起乳酸堆积。脓毒症期间炎症介质释放、内皮损伤及血小板失调促进微血管血栓形成导致凝血因子消耗和血小板破坏^[28]。大部分凝血因子于肝脏产生，因此肝脏对凝血功能调控至关重要^[29]。血小板减少症在脓毒症发生中的作用是公认的，尽管其并不是脓毒症的致病因素^[30]。本研究显示血小板减少程度也与 SALI 的发生存在显著相关性。

本研究存在局限性。首先，本研究是一项来自 MIMIC-IV 的单中心回顾性队列研究，因此存在一定的偏倚，但大样本量有助于将偏倚降低至可接受的范围。其次，本研究中 SALI 的定义基于 TBil 和 INR，该定义不如基于特定临床评估或理化检查进行诊断严格，也未能进一步分析肝损伤的具体原因。上述因素都可能降低该预测模型结果的适用性，其临床价值有待未来开展前瞻性、多中心、随机对照试验，以提供更高级别的循证医学证据支持。

综上所述，SALI 是 ICU 脓毒症患者死亡的重要原因，本研究使用 LASSO 回归结合多因素 Logistic 回归分析确定 MIMIC-IV 中脓毒症患者发生 SALI 的 8 个独立危险因素，建立 SALI 的早期预测模型，结果显示，该模型的预测准确性、区分性和临床实用性较好，有助于优化脓毒症患者的 SALI 诊断和治疗。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 林海榕：论文撰写、采集数据、数据整理、统计分析；王辉振：数据整理、统计分析、研究指导、论文修改、经费支持

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] Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts [J]. *JAMA*, 2014, 312 (1): 90-92. DOI: 10.1001/jama.2014.5804.
- [3] Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver: guardian, modifier and target of sepsis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (1): 55-66. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.168.
- [4] Sun J, Zhang JX, Wang XF, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 614. DOI: 10.1186/s13054-020-0327-1.
- [5] Woźnica EA, Inglot M, Woźnica RK, et al. Liver dysfunction in sepsis [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27 (4): 547-551. DOI: 10.17219/acem/68363.
- [6] Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (2): 258-282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3.
- [7] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [8] Zhang X, Liu H, Hashimoto K, et al. The gut-liver axis in sepsis: interaction mechanisms and therapeutic potential [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 213. DOI: 10.1186/s13054-022-04090-1.
- [9] Xie TH, Xin Q, Cao XR, et al. Clinical characteristics and construction of a predictive model for patients with sepsis related liver injury [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 537: 80-86. DOI: 10.1016/j.cca.2022.10.004.
- [10] Weiss YG, Bellin L, Kim PK, et al. Compensatory hepatic regeneration after mild, but not fulminant, intraperitoneal sepsis in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 280 (5): G968-G973. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G968.
- [11] EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units [J]. *JAMA*, 2009, 302 (21): 2323-2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
- [12] Guo K, Ren JN, Wang GF, et al. Early liver dysfunction in patients with intra-abdominal infections [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (42): e1782. DOI: 10.1097/MD.00000000000001782.
- [13] Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AhSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (12): 1703-1717. DOI: 10.1007/s00134-019-05819-3.
- [14] Chen YH, Yang LH, Li XH. Advances in mesenchymal stem cells regulating macrophage polarization and treatment of sepsis-induced liver injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238972. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238972.
- [15] Ghoshal S, Witta J, Zhong J, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 (1): 90-97. DOI: 10.1194/jlr.M800156-JLR200.
- [16] Li Y, Ren JN, Wu XW, et al. Intra-abdominal infection combined with intra-abdominal hypertension aggravates the intestinal mucosal barrier dysfunction [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (1): BSR20170931. DOI: 10.1042/BSR20170931.
- [17] Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42 (1): 59-77. DOI: 10.1055/s-0040-1710320.
- [18] Shang Y, Madduma Hewage S, Wijerathne CUB, et al. Kidney ischemia-reperfusion elicits acute liver injury and inflammatory response [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 201. DOI: 10.3389/fmed.2020.00201.
- [19] Lee DW, Faubel S, Edelstein CL. Cytokines in acute kidney injury (AKI) [J]. *Clin Nephrol*, 2011, 76 (3): 165-173. DOI: 10.5414/cn106921.
- [20] Koch C, Edinger F, Fischer T, et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15 (1): 63. DOI: 10.1186/s13017-020-00343-y.
- [21] Sarkar S, Kannan S, Khanna P, et al. Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32 (2): e2264. DOI: 10.1002/rmv.2264.
- [22] Li N, Zhou H, Tang QZ. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Dis Markers*, 2017, 2017: 7089493. DOI: 10.1155/2017/7089493.
- [23] Fan XD, Deng H, Wang XQ, et al. Association of red blood cell distribution width with severity of hepatitis B virus-related liver diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 482: 155-160. DOI: 10.1016/j.cca.2018.04.002.
- [24] Wu HS, Liao BL, Cao TS, et al. Diagnostic value of RDW for the prediction of mortality in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997853. DOI: 10.3389/fimmu.2022.997853.
- [25] Guarino M, Perna B, De Giorgi A, et al. A 2-year retrospective analysis of the prognostic value of qSOFA compared to lactate, NEWS and qSOFA in patients with sepsis [J]. *Infection*, 2022, 50 (4): 941-948. DOI: 10.1007/s15010-022-01768-0.
- [26] En nombre del grupo INFURG-SEMES. Ability of lactate, procalcitonin, and criteria defining sepsis to predict 30-day mortality, bacteremia, and microbiologically confirmed infection in patients with infection suspicion treated in emergency departments [J]. *Emergencias*, 2022, 34 (3): 181-189.
- [27] Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5.
- [28] Iba T, Helms J, Neal MD, et al. Mechanisms and management of the coagulopathy of trauma and sepsis: trauma-induced coagulopathy, sepsis-induced coagulopathy, and disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21 (12): 3360-3370. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.05.028.
- [29] Hoffman M. Coagulation in liver disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41 (5): 447-454. DOI: 10.1055/s-0035-1550435.
- [30] Cox D. Sepsis: it is all about the platelets [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1210219. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1210219.