

基于 LASSO-Logistic 回归分析构建轻度创伤性颅脑损伤患者并发医院获得性肺炎的风险预测模型

张鑫^{1,2} 刘文明³ 王明海⁴ 钱刘兰⁵ 莫继朋² 秦辉^{1,3}

¹南京医科大学研究生院,江苏南京 211166; ²南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)急诊科,江苏常州 213003; ³南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)重症医学科,江苏常州 213003; ⁴南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)神经外科,江苏常州 213003; ⁵南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)教育学科,江苏常州 213003

通信作者:秦辉, Email: qinhui@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 明确轻度创伤性颅脑损伤(mTBI)患者并发医院获得性肺炎(HAP)的早期潜在危险因素,构建风险预测模型,并评估其预测效能。方法 采用病例对照研究方法,选择2021年9月至2023年9月常州市第二人民医院神经外科病房收治的mTBI患者的临床数据,并根据患者是否发生HAP分为两组。统计两组患者入院48 h内的临床数据,通过单因素分析筛选出影响HAP发生的因素。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析对自变量进行特征选择,筛选出最具影响力的变量。将数据集按照7:3的比例分为训练集和验证集。基于训练集,利用多因素 Logistic 回归分析构建预测模型,探讨mTBI患者并发HAP的危险因素,并在验证集中对模型进行内部验证;通过受试者工作特征曲线(ROC)、决策曲线分析(DCA)和校准曲线评估预测模型的敏感度、特异度、决策价值及预测准确性。结果 最终共纳入677例mTBI患者,其中HAP组257例,非HAP组420例;两组患者年龄、最高体温(MaxT)、最大心率(MaxHR)、最高收缩压(MaxSBP)、最低收缩压(MinSBP)、最大呼吸频率(MaxRR)、损伤致病因素及实验室指标[C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、中性粒细胞计数(NEUT)、红细胞沉降率(ESR)、纤维蛋白原(FBG)、纤维蛋白原当量单位(FEU)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、总胆固醇(TC)、乳酸脱氢酶(LDH)、前白蛋白(PAB)、白蛋白(Alb)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血细胞比容(HCT)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、血糖(Glu)、 K^+ 、 Na^+]差异均具有统计学意义,可能是mTBI患者并发HAP的危险因素。将以上危险因素通过LASSO回归分析筛选后,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,损伤致病因素为交通事故[优势比(OR)=2.199,95%可信区间(95%CI)为1.124~4.398, $P=0.023$], NEUT(OR=1.330,95%CI为1.214~1.469, $P<0.001$), ESR(OR=1.053,95%CI为1.019~1.090, $P=0.003$), FBG(OR=0.272,95%CI为0.158~0.445, $P<0.001$), PT(OR=0.253,95%CI为0.144~0.422, $P<0.001$), APTT(OR=0.689,95%CI为0.578~0.811, $P<0.001$), Alb(OR=0.734,95%CI为0.654~0.815, $P<0.001$), BUN(OR=0.720,95%CI为0.547~0.934, $P=0.016$), Na^+ (OR=0.756,95%CI为0.670~0.843, $P<0.001$)可作为主要危险因素构建预测模型。校准曲线显示,预测模型在训练集和验证集中均校准良好,无明显过拟合现象。ROC曲线分析显示,训练集中预测模型的ROC曲线下面积(AUC)为0.943(95%CI为0.921~0.965, $P<0.001$),敏感度为83.6%,特异度为91.5%;验证集中AUC为0.917(95%CI为0.878~0.957, $P<0.001$),敏感度为90.1%,特异度为85.0%。DCA显示,预测模型的净收益较高,提示具有实际临床应用价值。结论 损伤致病因素为交通事故、NEUT、ESR、FBG、PT、APTT、Alb、BUN、 Na^+ 是影响mTBI患者并发HAP的主要危险因素,以这些参数构建的预测模型可以较好地评估mTBI患者发生HAP的可能性。

【关键词】 轻度创伤性颅脑损伤; 医院获得性肺炎; LASSO 回归分析; Logistic 回归分析

基金项目: 江苏省常州市卫生健康委重大科技项目(ZD202214)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2500102320

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240823-00715

Construction of a predictive model for hospital-acquired pneumonia risk in patients with mild traumatic brain injury based on LASSO-Logistic regression analysis

Zhang Xin^{1,2}, Liu Wenming³, Wang Minghai⁴, Qian Liulan⁵, Mo Jipeng², Qin Hui^{1,3}

¹Graduate School of Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China; ²Department of Emergency Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (the Second People's Hospital of Changzhou), Changzhou 213003, Jiangsu, China; ³Department of Critical Care Medicine, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (the Second People's Hospital of Changzhou), Changzhou 213003, Jiangsu, China; ⁴Department of Neurosurgery, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (the Second People's Hospital of Changzhou),

Changzhou 213003, Jiangsu, China; ⁵Department of Education and Teaching, the Third Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (the Second People's Hospital of Changzhou), Changzhou 213003, Jiangsu, China

Corresponding author: Qin Hui, Email: qinhui@njmu.edu.cn

[Abstract] Objective To identify early potential risk factors for hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients with mild traumatic brain injury (mTBI), construct a risk prediction model, and evaluate its predictive efficacy. **Methods** A case-control study was conducted using clinical data from mTBI patients admitted to the neurosurgery department of Changzhou Second People's Hospital from September 2021 to September 2023. The patients were divided into two groups based on whether they developed HAP. Clinical data within 48 hours of admission were statistically analyzed to identify factors influencing HAP occurrence through univariate analysis. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was employed for feature selection to identify the most influential variables. The dataset was divided into training and validation sets in a 7 : 3 ratio. A multivariate Logistic regression analysis was then performed using the training set to construct the prediction model, exploring the risk factors for HAP in mTBI patients and conducting internal validation in the validation set. Receiver operator characteristic curve (ROC curve), decision curve analysis (DCA), and calibration curve were utilized to assess the sensitivity, specificity, decision value, and predictive accuracy of the prediction model. **Results** A total of 677 mTBI patients were included, with 257 in the HAP group and 420 in the non-HAP group. The significant differences were found between the two groups in terms of age, maximum body temperature (MaxT), maximum heart rate (MaxHR), maximum systolic blood pressure (MaxSBP), minimum systolic blood pressure (MinSBP), maximum respiratory rate (MaxRR), cause of injury, and laboratory indicators [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), neutrophil count (NEUT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen (FBG), fibrinogen equivalent units (FEU), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), total cholesterol (TC), lactate dehydrogenase (LDH), prealbumin (PAB), albumin (Alb), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), hematocrit (HCT), hemoglobin (Hb), platelet count (PLT), glucose (Glu), K⁺, Na⁺], suggesting they could be potential risk factors for HAP in mTBI patients. After LASSO regression analysis, the key risk factors were enrolled in the multivariate Logistic regression analysis. The results revealed that the cause of injury being a traffic accident [odds ratio (OR) = 2.199, 95% confidence interval (95%CI) was 1.124–4.398, $P = 0.023$], NEUT (OR = 1.330, 95%CI was 1.214–1.469, $P < 0.001$), ESR (OR = 1.053, 95%CI was 1.019–1.090, $P = 0.003$), FBG (OR = 0.272, 95%CI was 0.158–0.445, $P < 0.001$), PT (OR = 0.253, 95%CI was 0.144–0.422, $P < 0.001$), APTT (OR = 0.689, 95%CI was 0.578–0.811, $P < 0.001$), Alb (OR = 0.734, 95%CI was 0.654–0.815, $P < 0.001$), BUN (OR = 0.720, 95%CI was 0.547–0.934, $P = 0.016$), and Na⁺ (OR = 0.756, 95%CI was 0.670–0.843, $P < 0.001$) could serve as main risk factors for constructing the prediction model. Calibration curves demonstrated good calibration of the prediction model in both training and validation sets with no evident over fitting. ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of the prediction model in the training set was 0.943 (95%CI was 0.921–0.965, $P < 0.001$), with a sensitivity of 83.6% and a specificity of 91.5%. In the validation set, the AUC was 0.917 (95%CI was 0.878–0.957, $P < 0.001$), with a sensitivity of 90.1% and a specificity of 85.0%. DCA indicated that the prediction model had a high net benefit, suggesting practical clinical applicability. **Conclusions** The cause of injury being a traffic accident, NEUT, ESR, FBG, PT, APTT, Alb, BUN, and Na⁺ are identified as major risk factors influencing the occurrence of HAP in mTBI patients. The prediction model constructed using these parameters effectively assesses the likelihood of HAP in mTBI patients.

[Key words] Mild traumatic brain injury; Hospital-acquired pneumonia; Logistic regression analysis; LASSO regression analysis

Fund program: Changzhou Municipal Health Commission Major Science and Technology Project of Jiangsu Province (ZD202214)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2500102320

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240823-00715

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是一种常见的急危重症,在常见的神经系统疾病中发病率最高,是造成死亡和残疾的重要因素,对公共卫生造成了严重影响^[1-2]。医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 是引起 TBI 患者病死率升高并影响 1 ~ 5 年远期预后的重要并发症之一^[3-4]。TBI 住院患者院内病死率约为 13/10 万,并发肺部感染后,病死率更高,预后更差^[5]。与危及生命的重度 TBI 相比,轻度创伤性颅脑损伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 更常见,其发生率可高达 90%。约 95% 的 mTBI 患者 CT 扫描提示正常,尽管一些血清生物

标志物已被证明在 mTBI 评估中起到重要作用^[6-8],但大多数检测仅限于研究用途,且耗时较长,容易出现误诊和漏诊,增加了临床管理的难度^[9]。以往研究主要集中于中度至重度 TBI 患者的肺炎风险模型构建,而 mTBI 患者并发肺炎的预测模型相对缺乏。有研究表明,一些临床或实验室指标对 TBI 患者的预后具有重要影响^[9-11],且这些指标易于获取。因此,建立更加理想和精准的预测模型,筛选并利用这些危险因素指导 mTBI 患者的治疗过程,以预防肺部感染的发生,实现危险因素的早期干预,从而改善 TBI 患者的预后,是十分必要的。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用病例对照研究方法,通过医院病例检索系统收集 2021 年 9 月至 2023 年 9 月南京医科大学第三附属医院(常州市第二人民医院)神经外科病房(neurosurgical unit, NSU)收治的 mTBI 患者的临床资料。本研究符合医学伦理学标准,得到了医院临床科研伦理委员会的审核批准(审批号:2024-KY122-01),同时在中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR 2500102320),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.1.1 纳入标准:年龄 18~65 岁;因头部外伤入院,24 h 内初诊为 TBI 并经影像学证实^[12];格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)为 13~15 分,且伤后昏迷时间<20 min^[13]。

1.1.2 排除标准:入院前已发生肺部感染;合并颅内肿瘤或脑血管疾病;存在其他急慢性感染性疾病、免疫功能缺陷性疾病、血液病及肺结核;住院期间由其他科室转至 NSU;临床资料不完善;住院时间不足 48 h。

1.2 研究分组:根据是否发生 HAP 将纳入患者分为两组;HAP 的诊断符合中华医学会呼吸病学分会制定的 2018 年版中国成人 HAP 诊断标准^[14]。

1.3 资料收集

1.3.1 基本资料:收集患者的性别、年龄、生命体征[最高体温(maximum body temperature, MaxT)、最大心率(maximum heart rate, MaxHR)、最高收缩压(maximum systolic blood pressure, MaxSBP)、最低收缩压(minimum systolic blood pressure, MinSBP)、最大呼吸频率(maximum respiration rate, MaxRR)]、基础疾病(高血压、糖尿病)、入院来源(急诊、门诊)、损伤致病因素(跌倒、交通事故、其他)。

1.3.2 实验室指标:C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、纤维蛋白原(fibrinogen, FBG)、纤维蛋白原当量单位(fibrinogen equivalent unit, FEU)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、前白蛋白(prealbumin, PAB)、白蛋白(albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)、血细胞比容

(hematocrit, HCT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、血糖(glucose, Glu)、 K^+ 、 Na^+ 。以上各项实验室指标均取患者入院 48 h 内最差值。

1.4 统计学分析:应用 R 语言 4.3.3 版对数据进行统计学分析。针对数据缺失 $\leq 20\%$ 的变量进行多重插补;数据正态性采用 Shapiro-Wilk 检验,对于正态分布的计量资料,结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;对于偏态分布的计量资料,结果则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]呈现,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料结果以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析筛选重要预测因子^[15],并将其纳入多因素 Logistic 回归模型。将数据集按照 7:3 的比例分为训练集和验证集,基于训练集分析独立危险因素并构建回归方程,并在验证集中对模型进行内部验证。通过森林图和列线图实线回归分析结果的可视化。利用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)及校准曲线验证模型的敏感度、特异度、决策价值和预测准确性。以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料单因素分析:通过医院病例检索系统共收集到 1 959 例 TBI 患者的临床资料,排除年龄<18 岁或>65 岁 814 例、GCS 评分<13 分 293 例、住院时间<48 h 109 例、入院前已发生肺部感染 14 例、合并颅内肿瘤或脑血管疾病 5 例、存在其他急慢性感染性疾病 8 例、住院期间由其他科室转至 NSU 31 例、临床资料不完整 8 例,最终共 677 例 mTBI 患者纳入分析,其中 HAP 组 257 例,非 HAP 组 420 例, HAP 发生率为 37.96%。

表 1 显示, HAP 组与非 HAP 组患者年龄、MaxT、MaxHR、MaxSBP、MinSBP、MaxRR、损伤致病因素及实验室指标(除 TBil、UA 外)差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),可能与 mTBI 患者 HAP 的发生风险密切相关。

2.2 影响因素筛选:鉴于纳入本研究的变量较多,且各指标间存在共线性,为避免预测模型出现过度拟合,采用 LASSO 回归分析对筛选出的单因素变量进行处理。

表 1 是否发生 HAP 两组 mTBI 患者临床资料比较								
指标	非 HAP 组 (n=420)	HAP 组 (n=257)	χ^2/Z 值	P 值	指标	非 HAP 组 (n=420)	HAP 组 (n=257)	Z/t 值 P 值
性别〔例(%)〕			2.599	0.107	ESR〔mm/1 h, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	9.0 (4.0, 17.0)	12.0 (5.0, 23.0)	-3.304 <0.001
男性	262 (62.4)	176 (68.5)			FBG〔g/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	2.8 (2.4, 3.4)	2.4 (2.0, 2.8)	-7.954 <0.001
女性	158 (37.6)	81 (31.5)			FEU〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	1.3 (0.6, 3.7)	5.0 (1.9, 12.0)	-10.739 <0.001
年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	47.5 (34.0, 56.0)	54.0 (44.0, 59.0)	-5.946	<0.001	PT〔s, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	11.9 (11.5, 12.4)	11.3 (10.9, 11.7)	-9.761 <0.001
生命体征 〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕					APTT〔s, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	27.1 (25.6, 28.8)	24.5 (23.1, 25.9)	-13.502 <0.001
MaxT (℃)	37.2 (37.0, 37.6)	37.6 (37.2, 38.0)	-7.693	<0.001	TC〔mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	4.2 (3.7, 4.8)	4.5 (4.0, 5.0)	-3.412 <0.001
MaxHR (次/min)	84.0 (79.0, 91.0)	89.0 (84.0, 97.0)	-7.101	<0.001	LDH〔U/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	196.0 (168.0, 226.6)	224.0 (192.0, 264.0)	-6.672 <0.001
MaxSBP (mmHg)	139.0 (129.0, 150.0)	145.0 (133.0, 157.0)	-4.343	<0.001	PAB〔g/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.3)	-3.886 <0.001
MinSBP (mmHg)	109.0 (101.0, 119.0)	105.0 (98.0, 114.0)	-3.827	<0.001	Alb〔g/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	42.3 (40.7, 44.6)	39.3 (36.2, 41.4)	-11.928 <0.001
MaxRR (次/min)	18.0 (18.0, 18.0)	18.0 (18.0, 19.0)	-4.988	<0.001	TBil〔μmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	12.3 (9.2, 16.1)	12.9 (9.7, 18.5)	-1.960 0.050
基础疾病 〔例(%)〕					BUN〔mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	4.3 (3.4, 5.2)	4.1 (3.3, 4.8)	-2.615 0.009
高血压	83 (19.8)	49 (19.1)	0.049	0.825	SCr〔μmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	61.0 (52.0, 70.0)	55.0 (47.9, 64.0)	-5.107 <0.001
糖尿病	26 (6.2)	12 (4.7)	0.696	0.404	UA〔μmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	253.5 (198.8, 320.0)	250.0 (202.0, 325.0)	-0.832 0.406
入院来源 〔例(%)〕			1.893	0.169	HCT($\bar{x} \pm s$)	0.399±0.044	0.366±0.053	-8.467 <0.001
急诊	307 (73.1)	200 (77.8)			Hb〔g/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	133.0 (123.0, 145.0)	124.0 (112.0, 136.0)	-7.132 <0.001
门诊	113 (26.9)	57 (22.2)			PLT〔 $\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	211.5 (175.0, 249.0)	180.0 (148.0, 213.0)	-7.111 <0.001
损伤致病因素 〔例(%)〕			6.376	0.041	Glu〔mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	5.2 (4.7, 5.9)	6.1 (5.2, 7.6)	-8.621 <0.001
跌倒	209 (49.8)	103 (40.1)			K ⁺ 〔mmol/L, $\bar{x} \pm s$ 〕	3.8±0.3	3.7±0.3	-6.157 <0.001
交通事故	179 (42.6)	134 (52.1)			Na ⁺ 〔mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	139.5 (137.7, 141.3)	137.5 (134.8, 139.3)	-9.013 <0.001
其他	32 (7.6)	20 (7.8)						
实验室指标								
CRP〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	8.5 (5.0, 21.0)	25.5 (9.9, 49.4)	-8.854	<0.001				
PCT〔μg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	0.03 (0.01, 0.07)	0.06 (0.02, 0.21)	-6.203	<0.001				
NEUT〔 $\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	6.3 (4.5, 8.8)	10.2 (7.4, 13.1)	-10.815	<0.001				

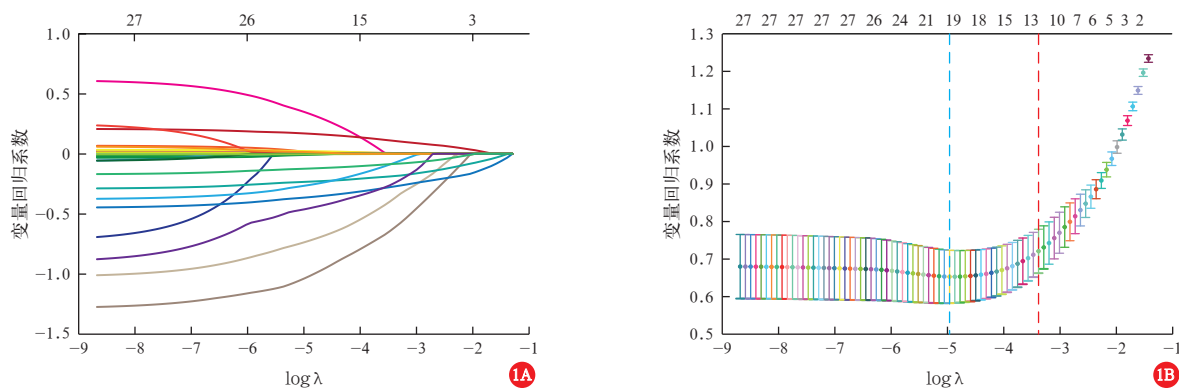
注：HAP 为医院获得性肺炎，mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤，MaxT 为最高体温，MaxHR 为最大心率，MaxSBP 为最高收缩压，MinSBP 为最低收缩压，MaxRR 为最大呼吸频率，CRP 为 C-反应蛋白，PCT 为降钙素原，NEUT 为中性粒细胞计数，ESR 为红细胞沉降率，FBG 为纤维蛋白原，FEU 为纤维蛋白原当量单位，PT 为凝血酶原时间，APTT 为活化部分凝血活酶时间，TC 为总胆固醇，LDH 为乳酸脱氢酶，PAB 为前白蛋白，Alb 为白蛋白，TBil 为总胆红素，BUN 为血尿素氮，SCr 为血肌酐，UA 为尿酸，HCT 为血细胞比容，Hb 为血红蛋白，PLT 为血小板计数，Glu 为血糖；1 mmHg≈0.133 kPa

系数路径图显示(图 1A),随着惩罚系数 λ 的增加,预测模型中变量回归系数逐渐被压缩,大部分系数趋于零,从而降低了过度拟合的风险,表明其在预测 HAP 中的影响较小。

交叉验证图显示(图 1B),通过特征选择和正则化,选择预测模型交叉验证均方误差最小时的 λ 值($\lambda_{\min}$ =0.007 013 611)作为模型的最佳参数,最终共确定了 19 个关键的预测因素,包括:损伤致病因素、年龄、MaxT、MaxHR、MinSBP、CRP、NEUT、ESR、

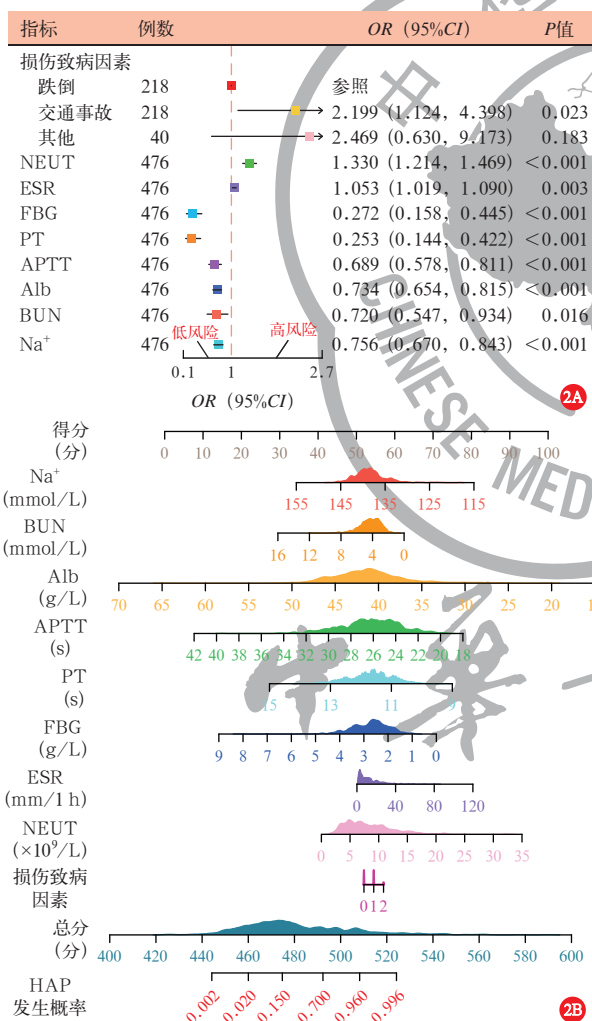
FBG、PT、APTT、LDH、PAB、Alb、BUN、PLT、Glu、K⁺、Na⁺。

2.3 回归模型的构建及可视化: 根据训练集的预测变量和结局变量构建 Logistic 回归模型,同时利用森林图和列线图实现回归分析结果可视化。结果显示(图 2),损伤致病因素为交通事故(以跌倒为参照),NEUT、ESR 升高及 FBG、PT、APTT、Alb、BUN、Na⁺ 降低均与 mTBI 患者并发 HAP 的风险增加独立相关(均 $P<0.05$)。



注: mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤, HAP 为医院获得性肺炎; 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 [蓝色虚线标出了使均方误差最小的 λ 值 ($\lambda_{\min}$), 红色虚线标出了使均方误差在 1 个标准误差范围内的最大 λ 值 (λ_{1SE}), 这两个值用于选择模型的最优复杂度; 与 λ_{1SE} 相比, $\lambda_{\min}$ 保留下来的变量更多, 构建的预测模型更精准]

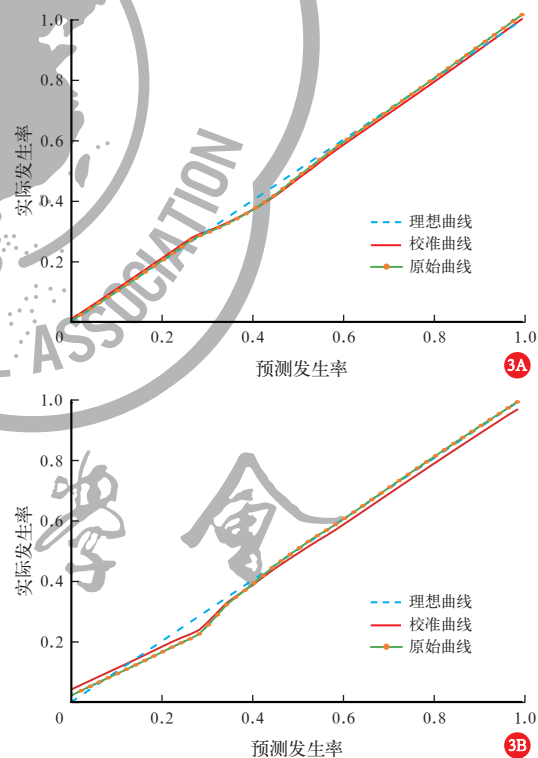
图 1 mTBI 患者并发 HAP 影响因素的系数路径图 (A) 和交叉验证图 (B)



注: mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤, HAP 为医院获得性肺炎, NEUT 为中性粒细胞计数, ESR 为红细胞沉降率, FBG 为纤维蛋白原, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, Alb 为白蛋白, BUN 为血尿素氮, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 列线图损伤致病因素中 0 代表跌倒, 1 代表交通事故, 2 代表其他

图 2 mTBI 患者并发 HAP 的多因素 Logistic 回归分析森林图 (A) 和风险预测模型列线图 (B)

2.4 模型评估及临床应用: 校准曲线显示 (图 3), 预测模型在训练集和验证集上曲线均接近理想曲线, 说明校准良好, 无明显过拟合现象。

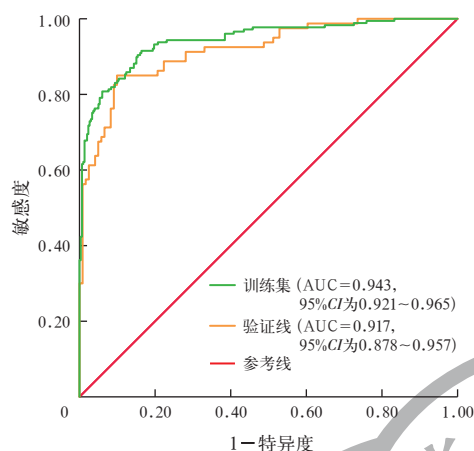


注: 将数据集按照 7:3 的比例分为训练集和验证集, A 为训练集, B 为验证集; mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤, HAP 为医院获得性肺炎

图 3 mTBI 患者并发 HAP 风险预测模型在不同数据集校准曲线

ROC 曲线显示 (图 4), 训练集中最佳指标临界值对应的敏感度为 83.6%、特异度为 91.5%, 验证集中最佳指标临界值对应的敏感度为 90.1%、特异度为 85.0%, 两者的 ROC 曲线下面积 (area under the ROC

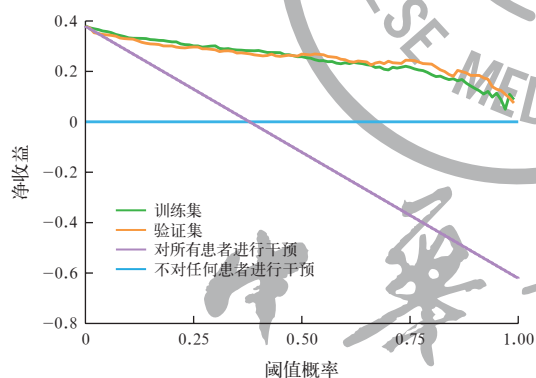
curve, AUC) 均 >0.9 且均 $P<0.001$, 表明预测模型具有较强的区分能力和良好的预测效能。



注: 将数据集按照 7:3 的比例分为训练集和验证集;
mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤, HAP 为医院获得性肺炎,
ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为
ROC 曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 mTBI 患者并发 HAP 风险预测模型
在不同数据集中的 ROC 曲线

DCA 曲线显示(图 5), 在不同阈值概率下, 预测模型的净收益均明显优于对所有患者进行干预的策略和不对任何患者进行干预的空模型, 提示该预测模型具有实际临床应用价值。



注: 将数据集按照 7:3 的比例分为训练集和验证集;
mTBI 为轻度创伤性颅脑损伤, HAP 为医院获得性肺炎,
DCA 为决策曲线分析

图 5 mTBI 患者并发 HAP 风险预测模型
在不同数据集中的 DCA 曲线

3 讨论

本研究纳入了 677 例 mTBI 患者, 并收集了患者入院早期的常见临床指标, 首先采用 LASSO 回归分析筛选出重要预测因素, 随后利用 Logistic 回归分析构建 mTBI 患者并发 HAP 的风险预测模型, 同时对模型进行了可视化和评估。该预测模型共包含 9 项在医院容易获取的客观指标(损伤致病因素为交通

事故、NEUT、ESR、FBG、PT、APTT、Alb、BUN、 Na^+) 作为预测变量, 展现出较好的校准度、区分度和临床适用度。

近年来, 关于 TBI 患者预后高危因素的研究屡见不鲜。Liu 等^[16]研究发现, NEUT 在脑损伤急性炎症期可透过血脑屏障, 加重脑组织损伤; Natakusuma 等^[17]研究发现, ESR 与炎症急性加重有关, 可以评估 TBI 患者的全身炎症反应程度, 是 HAP 的风险评估因子; Maegle 等^[18]研究发现, 近 2/3 的脑损伤患者在急诊入院时凝血常规检查异常, 既可以表现为出血延长和出血进展的低凝功能障碍, 也可以表现为伴有血栓形成倾向增加的高凝功能障碍, 这两种情况可以在 TBI 后同时或依次发生。Yuan 等^[19]和 Fletcher-Sandersjö 等^[20]研究发现, 凝血功能障碍是 TBI 患者预后不良和死亡风险增加的独立预测因子; Painter 等^[21]研究指出, 免疫营养对 TBI 患者的生存率有显著影响, 特别是病情较轻的患者。因此, 监测患者 Alb 和 BUN 水平对于评估其营养及健康状况非常关键^[22-23]。

低钠血症是神经系统疾病患者最常见的电解质失衡, 通常发生于 TBI 后, 有高达 33% 的 TBI 患者会出现这一并发症^[24]。TBI 患者血钠降低的主要原因包括脑性耗盐综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)、抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)、垂体功能低下和饮食盐摄入不足。急性低钠血症是一种紧急情况, 由于水从低渗的血浆被动渗透到相对高渗的大脑, 导致脑水肿^[25]。研究表明, 低血钠可延长患者住院时间, 引发意识水平下降、癫痫发作、非心源性肺水肿或脑疝等症状^[26-27]。另有研究者发现, 当脑外伤患者合并垂体后叶损伤时, 会表现为中枢性尿崩症(central diabetes insipidus, CDI), 同时由于脱水、利尿药物治疗等医源性因素, 可能导致高钠血症, 显著增加病死率^[28]。因此, 对于 TBI 患者, 应加强液体管理和电解质平衡, 以维持内环境稳定, 防止血钠水平紊乱的发生。

本研究专注于对 mTBI 患者 HAP 发生风险的预测, 结果显示, 与传统 Logistic 回归分析相比, LASSO 回归分析在目标函数中引入了 L1 正则化惩罚项, 实现了变量选择和模型稀疏化, 既简化了模型结构, 又提升了泛化能力。在目前的医学研究中, 自变量之间往往存在相关性, LASSO 回归可将冗余变量的系数压缩为零, 从而有效降低多重共线性对回归分析

结果的影响,以提高模型的稳定性和可靠性。通过筛选最相关的预测指标,从而构建高效的预测模型。同时,系数的大小和符号揭示了特定特征对目标变量的影响方向及程度。

作为一项回顾性研究,本研究存在一些局限性,包括:① 本研究为单中心研究,样本不具有代表性;② 无法明确暴露因素与结局之间的因果关系,且难以排除潜在的混杂因素影响;③ 未能纳入更具临床意义的危险因素,如血清学标志物和影像学信息。上述局限性限制了研究成果的广泛应用性。未来需开展多中心前瞻性研究,纳入更全面的观察指标,以克服这些局限性,并对模型进行外部验证。

综上所述,本研究基于 LASSO-Logistic 回归分析,以 mTBI 患者入院早期获得的指标建立 HAP 风险预测模型,可用于计算患者入院后并发 HAP 的风险,并进行风险评分。该预测模型可协助临床医生更精准地识别 HAP 高危患者,及时实施有效干预,以防止病情加重,提升治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] InTBI Participants and Investigators. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21 (11): 1004–1060. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00309-X.
- [2] Shaik NF, Law CA, Elser H, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in the US [J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81 (2): 194–195. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4618.
- [3] Sharma R, Shultz SR, Robinson MJ, et al. Infections after a traumatic brain injury: the complex interplay between the immune and neurological systems [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 63–74. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.04.034.
- [4] Jacovides CL, Ahmed S, Suto Y, et al. An inflammatory pulmonary insult post-traumatic brain injury worsens subsequent spatial learning and neurological outcomes [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87 (3): 552–558. DOI: 10.1097/TA.0000000000002403.
- [5] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者感染诊治专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (21): 1607–1614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.005.
- [6] Retel Helmrich IRA, Lingsma HF, Turgeon AF, et al. Prognostic research in traumatic brain injury: markers, modeling, and methodological principles [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38 (18): 2502–2513. DOI: 10.1089/neu.2019.6708.
- [7] Hier DB, Obafemi-Ajayi T, Thimman MS, et al. Blood biomarkers for mild traumatic brain injury: a selective review of unresolved issues [J]. *Biomark Res*, 2021, 9 (1): 70. DOI: 10.1186/s40364-021-00325-5.
- [8] 余丹凤, 沈盛晖, 张庚, 等. 醒脑静注射液对重症颅脑损伤患者细胞因子及肺部感染的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12 (5): 289–291. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.05.009.
- [9] CENTER-TBI Participants and Investigators. Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a European prospective, multicentre, longitudinal, cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (10): 923–934. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30232-7.
- [10] 包明冬, 葛俊苗, 杨秋子, 等. 成人创伤性脑损伤预后危险因素分析与预后预测模型构建 [J]. *中华创伤杂志*, 2023, 39 (3): 229–237. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20221213-00794.
- [11] 程明华, 姚咏明. 过度通气对严重颅脑伤手术患者脑氧供需平衡的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10 (4): 220–222. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2003.04.011.
- [12] Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (5): 506–517. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00002-2.
- [13] Teasdale G, Maas A, Lecky F, et al. The Glasgow coma scale at 40 years: standing the test of time [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (8): 844–854. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70120-6.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (4): 255–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [15] China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180 (8): 1081–1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- [16] Liu YW, Li S, Dai SS. Neutrophils in traumatic brain injury (TBI): friend or foe? [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 146. DOI: 10.1186/s12974-018-1173-x.
- [17] Natakusuma TISD, Mahadewa TGB, Mardhika PE, et al. Role of monocyte-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume-to-platelet count ratio, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate as predictor of severity in secondary traumatic brain injury: a literature review [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2021, 9 (F): 574–583. DOI: 10.3889/oamjms.2021.6985.
- [18] Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (8): 630–647. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
- [19] Yuan Q, Yu J, Wu X, et al. Prognostic value of coagulation tests for in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26 (1): 3. DOI: 10.1186/s13049-017-0471-0.
- [20] Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Maegele M, et al. Time course of hemostatic disruptions after traumatic brain injury: a systematic review of the literature [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34 (2): 635–656. DOI: 10.1007/s12028-020-01037-8.
- [21] Painter TJ, Rickerds J, Alban RF. Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury: a preliminary study [J]. *Int J Surg*, 2015, 21: 70–74. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.07.008.
- [22] 周萍萍, 潘慧斌, 诸小飞, 等. 基于营养支持信息化软件的目标导向治疗对成人重型颅脑损伤患者营养达标的效果分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 546–551. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00524.
- [23] 杨田军, 费明明, 叶文, 等. 血浆白蛋白及血红蛋白水平对单纯严重脑外伤患者预后影响的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (5): 301–305. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.05.016.
- [24] John CA, Day MW. Central neurogenic diabetes insipidus, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and cerebral salt-wasting syndrome in traumatic brain injury [J]. *Crit Care Nurse*, 2012, 32 (2): e1–e7; quiz e8. DOI: 10.4037/ccn2012904.
- [25] Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, et al. Hyponatremia in traumatic brain injury: a practical management protocol [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 529–533. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.013.
- [26] Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients [J]. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63 (5): 230–238. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.12.007.
- [27] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review [J]. *Pituitary*, 2019, 22 (3): 296–304. DOI: 10.1007/s11102-018-0917-z.
- [28] Vedantam A, Robertson CS, Gopinath SP. Morbidity and mortality associated with hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 43 (5): E2. DOI: 10.3171/2017.7.FOCUS17418.

(收稿日期: 2024-08-23)
(责任编辑: 孙茜 李银平)