

• 论著 •

危重症患者院内心搏骤停后脑损伤预测模型的开发、比较与验证

续国武¹ 牛延翔² 陈鑫² 周文静³ 哈力旦·阿布都² 靳衡¹ 王晋祥¹

¹天津医科大学总医院急诊医学科,天津 300052; ²天津大学应急医学研究院,天津 300072;

³天津医科大学口腔医院急诊医学科,天津 300070

通信作者:王晋祥, Email: wangjx_192@tmu.edu.cn

【摘要】 目的 应用列线图与随机森林算法分别开发危重症患者发生院内心搏骤停后脑损伤(PCABI)的风险预测模型并比较其预测效能,寻求较优模型,为早期识别 PCABI 高危患者及精准治疗提供依据。**方法** 采用回顾性队列研究,收集 2008 至 2019 年美国重症监护医学信息数据库 IV (MIMIC-IV) 中重症监护病房(ICU)收治的首次院内心搏骤停(IHCA)患者作为研究对象,提取患者年龄、性别、体质量、医疗保险使用情况、入 ICU 24 h 内的首次生命体征及实验室检查、机械通气以及重症评分系统。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析筛选 PCABI 的独立影响因素。将纳入患者按 7:3 随机分为训练集和内部验证集,分别通过列线图与随机森林算法构建 PCABI 风险预测模型,通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、校正曲线及决策曲线分析(DCA)对模型进行评价,择出较优模型后进一步采用相同的纳排标准回顾性收集 179 例天津医科大学总医院收治的危重症患者的临床数据作为外部验证集进行外部评价。**结果** 共纳入 1 419 例首次 IHCA 的非创伤性脑损伤患者,其中,训练集 995 例(包括 PCABI 176 例,非 PCABI 819 例),内部验证集 424 例(包括 PCABI 74 例,非 PCABI 350 例)。单因素和多因素分析显示,年龄、钾、尿素氮、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分Ⅲ(APACHE Ⅲ)、机械通气是 IHCA 患者发生 PCABI 的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。结合以上变量构建列线图模型,同时构建随机森林模型进行比较,结果显示,列线图模型较随机森林模型具有更好的预测效能[列线图模型:训练集 ROC 曲线下面积(AUC)=0.776, 95%可信区间(95%CI)为 0.741~0.811;内部验证集 AUC=0.776, 95%CI 为 0.718~0.833;随机森林模型: AUC=0.720, 95%CI 为 0.653~0.787],在校正曲线方面二者表现相似,但在决策曲线分析(DCA)方面列线图模型表现更佳;同时,该列线图模型在外部验证集中表现稳健(外部验证集 AUC=0.784, 95%CI 为 0.692~0.876)。**结论** 成功构建危重症患者发生 PCABI 的列线图风险预测模型,较随机森林模型表现更佳,有助于临床医师早期识别危重症患者发生 PCABI 的风险,并为早期干预提供理论基础。

【关键词】 危重症; 院内心搏骤停; 心搏骤停后脑损伤; 临床预测模型

基金项目: 天津市教委科研计划项目(2021KJ211); 天津大学温州安全(应急)研究院科研转化项目(TJWY2022022); 天津市研究生科研创新项目(2022BKY113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240409-00322

Development, comparison and validation of clinical predictive models for brain injury after in-hospital post-cardiac arrest in critically ill patients

Xu Guowu¹, Niu Yanxiang², Chen Xin², Zhou Wenjing³, Halidan Abudou², Jin Heng¹, Wang Jinxiang¹

¹Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; ²Institute of Disaster and Emergency Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ³Department of Emergency Medicine, Stomatological Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Wang Jinxiang, Email: wangjx_192@tmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To develop and compare risk prediction models for in-hospital post-cardiac arrest brain injury (PCABI) in critically ill patients using nomograms and random forest algorithms, aiming to identify the optimal model for early identification of high-risk PCABI patients and providing evidence for precise treatment. **Methods** A retrospective cohort study was used to collect the first-time in-hospital cardiac arrest (IHCA) patients admitted to the intensive care unit (ICU) from 2008 to 2019 in the Medical Information Mart for Intensive Care-IV (MIMIC-IV) as the study population, and the patients' age, gender, body mass, health insurance utilization, first vital signs and laboratory tests within 24 hours of ICU admission, mechanical ventilation, and critical care scores were extracted. Independent influencing factors of PCABI were identified through univariate and multivariate Logistic regression analyses. The included patients were randomly divided into a training cohort and an internal validation cohort in a 7:3 ratio, and the PCABI risk prediction model was constructed by the nomogram and random forest algorithm, respectively, and the model was evaluated by receiver operator characteristic curve (ROC curve), the calibration curve, and the decision curve analysis (DCA), and after the better model was selected, 179 patients admitted to Tianjin Medical University General Hospital as the external validation cohort for external evaluation were collected by using the same inclusion

and exclusion criteria. **Results** A total of 1 419 patients with without traumatic brain injury who had their first-time IHCA were enrolled, including 995 in the training cohort (including 176 PCABI and 819 non-PCABI) and 424 in the internal validation cohort (including 74 PCABI and 350 non-PCABI). Univariate and multivariate analysis showed that age, potassium, urea nitrogen, sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation III (APACHE III), and mechanical ventilation were independent influences on the occurrence of PCABI in patients with IHCA (all $P < 0.05$). Combining the above variables, we constructed a nomogram model and a random forest model for comparison, and the results show that the nomogram model has better predictive efficacy than the random forest model [nomogram model: area under the ROC curve (AUC) of the training cohort = 0.776, with a 95% credible interval (95%CI) of 0.741–0.811; internal validation cohort AUC = 0.776, with a 95%CI of 0.718–0.833; random forest model: AUC = 0.720, with a 95%CI of 0.653–0.787], and they performed similarly in terms of calibration curves, but the nomogram performed better in terms of decision curve analysis (DCA); at the same time, the nomogram model was robust in terms of external validation cohort (external validation cohort AUC = 0.784, 95%CI was 0.692–0.876). **Conclusions** A nomogram risk prediction model for the occurrence of PCABI in critically ill patients was successfully constructed, which performs better than the random forest model, helps clinicians to identify the risk of PCABI in critically ill patients at an early stage and provides a theoretical basis for early intervention.

【Key words】 Critically illness; In-hospital cardiac arrest; Post-cardiac arrest brain injury; Clinical predictive model

Fund program: Scientific Research Program Project of Tianjin Municipal Education Commission (2021KJ211); Scientific Research Transformation Project of Wenzhou Safety (Emergency) Institute, Tianjin University (TJUWYY2022022); Postgraduate Research and Innovation Program of Tianjin Municipal Education Commission (2022BKY113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240409-00322

院内心搏骤停 (in-hospital cardiac arrest, IHCA) 是可能影响所有住院患者预后的急性临床事件,相较于院外心搏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA), 长期以来受到的关注较少^[1]。《中国心脏骤停与心肺复苏报告 (2022 年版)》^[2]指出,我国成人 IHCA 的存活出院率或 30 d 存活率及神经功能预后良好率分别为 9.4%、6.7%, 远低于欧美发达国家。心搏骤停后脑损伤 (post-cardiac arrest brain injury, PCABI) 是心搏骤停 (cardiac arrest, CA) 患者经心肺复苏自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC) 后死亡的主要原因之一,也是急性期存活患者遗留长期功能残疾的首要原因^[3-4]。然而,即使 CA 后早期 ROSC, 也有高达 70% 的患者在住院后死于 PCABI^[5], 其中,因缺少精准的预后评估,可导致约 15%~20% 能够达到神经功能预后良好的患者因过早地减少或撤除生命支持治疗 (withdrawal of life-sustaining therapy, WLST) 而死亡^[6]。因此, PCABI 早期风险预测模型的开发将有助于医疗资源的有序分配,并避免不正确 WLST 的发生。

重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 以治疗危重症患者为主,其发生 IHCA 的负担更重。研究报道,在 445 家医院的 85 201 例 IHCA 事件中,约 60% 发生于 ICU^[7]。因 ICU 设备和人员相对齐全,具备预防 IHCA 及其并发症 PCABI 发生的可能^[8]。因此,探索危重症患者 PCABI 发生风险的预测模型具有重要的临床意义。目前,已有应用列线图或机器学习方法开发 PCABI 风险预测模型的初步探索,

但结果不一^[9-10],且关于列线图与机器学习模型预测效能比较的研究相对较少。本研究基于大型公共数据库美国重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV), 应用列线图与经典机器学习方法 (随机森林算法) 分别开发 PCABI 风险预测模型,并通过相应指标评价和比较模型预测效能,筛选较优模型后通过天津医科大学总医院患者的临床数据进行外部验证,进一步检验预测效能,以开发相对稳定的临床预测模型来帮助医师早期识别发生 PCABI 的风险并精准干预,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究资料: 采用回顾性队列研究方法,基于 MIMIC-IV 数据库收集 2008 至 2019 年麻省理工贝斯以色列女执事医疗中心 ICU 全部住院患者的资料,并建立 PCABI 风险预测模型。回顾性收集 2022 年 1 月至 2024 年 3 月天津医科大学总医院收治的 179 例危重症患者的临床数据作为外部验证集。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 ≥ 18 岁; ② 首次发生 IHCA。

1.1.2 排除和剔除标准: ① 年龄 < 18 岁; ② 非 CA; ③ 既往 CA 病史; ④ 既往有神经系统疾病; ⑤ 创伤性脑损伤。

1.1.3 伦理学: 本研究方案符合医学伦理学标准,并通过天津医科大学总医院医学伦理审查委员会审查 (审批号: IRB2021-YX-240-01), 获得所有患者知情同意。数据库的访问得到了麻省理工学院和

贝斯以色列女执事医疗中心审查委员会的批准,本文第一作者通过了“保护人类研究受试者”考试,并获得访问权限(证书编号:58084498)。本研究符合1964年《赫尔辛基宣言》及后来修正案的伦理标准,因MIMIC-IV数据库是公共数据库,所有患者信息均经过脱敏处理,无需进一步临床伦理审查。

1.2 数据收集:自MIMIC-IV数据库中提取患者年龄、性别、体质量、医疗保险、入ICU 24 h内的首次生命体征及实验室检查、机械通气及重症评分〔序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅲ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅲ, APACHE Ⅲ)、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分、简化急性生理评分Ⅱ(simplified acute physiology score Ⅱ, SAPS Ⅱ)、牛津急性疾病严重程度评分(Oxford acute severity of illness score, OASIS)〕。结局指标为PCABI。根据国际疾病分类代码,使用PostgreSQL工具在出院诊断中提取各疾病诊断数据。

MIMIC-IV数据库存在数据缺失现象,本研究中,身高、动脉收缩压、动脉舒张压、平均动脉压、血细胞比容、三酰甘油、胆固醇、转铁蛋白、肌钙蛋白T、脑电图等因数据缺失比例>20%而删除,其余变量通过多重插补法对缺失数据进行填补。

1.3 统计学方法:应用SPSS 25.0软件进行基线资料的统计,通过R 4.4.1软件完成列线图及随机森林相关资料的分析。采用Shapiro-Wilk法对计量资料进行正态性检验。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐性采用Levene方差等同性检验,两组间比较采用独立样本 t 检验,若方差齐采用 t 检验,若方差不齐采用校正 t 检验;多组间比较采用方差分析。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例(率)表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用随机数字表法(随机种子:20230722)将纳入患者按7:3的比例分为训练集和内部验证集。通过单因素及多因素Logistic回归分析筛选PCABI的独立影响因素,构建列线图预测模型。绘制列线图及随机森林的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 the curve, AUC)评估模型预测能力;通过校正曲线评

估实际概率与预测概率的一致性;构建决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估不同阈值概率下的临床净获益。通过外部验证集检验模型稳定性。检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

2.1 基线资料:共纳入1 419例首次发生IHCA的非创伤性脑损伤患者,随机分为训练集(995例)和内部验证集(424例),研究对象的筛选流程见图1,纳入对象及相应变量的真实情况见图2,进行相应插补后进一步分析。

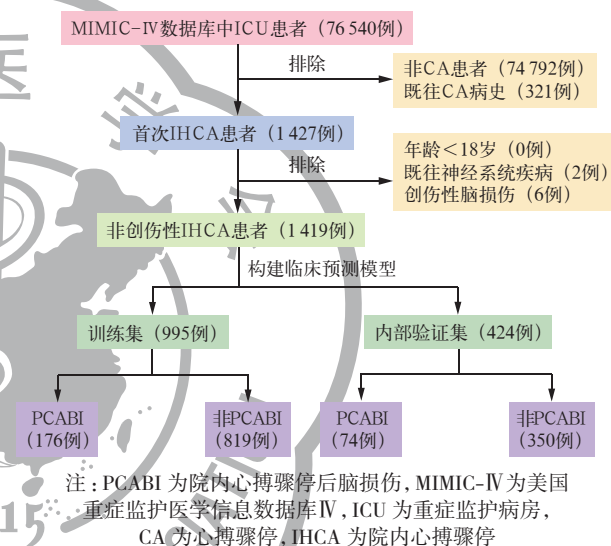


图1 危重症患者发生PCABI预测模型的开发、比较与验证研究的患者筛选流程

纳入患者平均年龄68.00(57.00, 81.00)岁,男性占59.3%,使用医疗保险者占53.1%,机械通气占88.7%,其中PCABI患者250例,非PCABI患者1 169例。PCABI组与非PCABI组患者的年龄、性别、无创收缩压、无创舒张压、无创平均压、呼吸频率、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)、钠、钾、氯、血糖、pH值、乳酸、阴离子间隙、总CO₂、尿素氮、SOFA评分、APACHE Ⅲ评分、SIRS评分、SAPS Ⅱ评分、OASIS评分及机械通气比例比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),体质量、使用医疗保险比例、心率、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)、体温、镁、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、肌酐比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

表 1 MIMIC- IV数据库中有无 PCABI 两组 IHCA 患者的基线资料比较									
指标	PCABI (n=250)	非 PCABI (n=1 169)	Z / χ^2 / t 值	P 值	指标	PCABI (n=250)	非 PCABI (n=1 169)	Z / χ^2 / 值	P 值
年龄〔岁, M(Q _L , Q _U)〕	61.00 (45.75, 72.00)	70.00 (59.00, 82.00)	7.786	<0.001	钾〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	4.00(3.60, 4.50)	4.20(3.80, 4.70)	4.362	<0.001
男性〔例(%)〕	163(65.20)	679(58.08)	4.323	0.038	氯〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	105.00 (101.00, 109.00)	104.00 (100.00, 107.00)	3.435	0.001
体质量〔kg, M(Q _L , Q _U)〕	80.00 (68.00, 95.40)	80.00 (67.50, 95.28)	0.494	0.622	镁〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	2.00(1.80, 2.30)	2.00(1.80, 2.30)	1.182	0.237
使用医疗保险〔例(%)〕	120(48.00)	634(54.20)	3.215	0.073	血糖〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	1 715.0 (1 255.0, 258.7.5)	1 480.0 (1 100.0, 2 125.0)	4.185	<0.001
生命体征〔M(Q _L , Q _U)〕					pH 值〔M(Q _L , Q _U)〕	7.28(7.19, 7.38)	7.33(7.21, 7.40)	3.172	0.002
心率 (次/min)	88.00 (76.00, 109.00)	89.00 (74.00, 105.00)	0.587	0.558	PaCO ₂ 〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	41.00 (35.00, 52.00)	43.00 (36.00, 52.00)	1.040	0.298
无创收缩压 (mmHg)	125.50 (105.75, 146.00)	119.00 (101.00, 138.00)	2.864	0.004	乳酸〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	3.20(1.70, 6.10)	2.40(1.50, 4.60)	3.825	<0.001
无创舒张压 (mmHg)	75.00 (62.00, 91.00)	67.00 (55.00, 80.00)	5.844	<0.001	阴离子间隙〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	17.00 (14.00, 21.00)	16.00 (13.00, 20.00)	3.529	<0.001
无创平均压 (mmHg)	88.00 (73.00, 103.25)	79.00 (67.86, 93.00)	5.338	<0.001	总 CO ₂ 〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	21.00 (18.00, 24.98)	23.00 (19.00, 26.62)	4.731	<0.001
呼吸频率 (次/min)	20.00 (16.00, 25.00)	19.00 (16.00, 24.00)	2.752	0.006	尿素氮〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	215.0 (140.0, 310.0)	230.0 (160.0, 400.0)	3.235	0.001
SpO ₂	0.99(0.94, 1.00)	0.98(0.95, 1.00)	1.068	0.285	肌酐〔mg/L, M(Q _L , Q _U)〕	12.0(9.0, 17.0)	12.0(8.0, 19.0)	0.386	0.699
体温(℃)	36.78(35.61, 37.28)	36.61(36.12, 37.00)	1.263	0.207	重症评分系统〔分, M(Q _L , Q _U)〕				
实验室检查					SOFA 评分	11.00(8.00, 13.00)	8.00(4.00, 11.00)	7.665	<0.001
WBC〔×10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)〕	14.65 (9.95, 20.83)	11.40 (8.10, 16.40)	5.796	<0.001	APACHEⅢ评分	87.00 (64.00, 105.00)	62.00 (42.00, 87.50)	9.051	<0.001
RBC〔×10 ¹² /L, $\bar{x} \pm s$ 〕	4.13±0.91	3.80±0.84	5.633	<0.001	SIRS 评分	3.00(3.00, 4.00)	3.00(2.00, 4.00)	2.491	0.013
PLT〔×10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)〕	210.50 (156.50, 279.50)	196.00 (144.00, 259.00)	2.535	0.011	SAPSⅡ评分	49.00(38.00, 62.00)	44.00(34.00, 57.00)	3.483	<0.001
Hb(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	124.4±27.9	113.6±24.5	5.654	<0.001	OASIS 评分	44.00(38.00, 50.00)	38.00(31.00, 46.00)	7.815	<0.001
RDW〔M(Q _L , Q _U)〕	0.142(0.133, 0.153)	0.145(0.135, 0.160)	3.169	0.002	机械通气〔例(%)〕	245(98.00)	1 013(86.66)	26.352	<0.001
钠〔mmol/L, M(Q _L , Q _U)〕	140.00 (137.00, 143.00)	139.00 (136.00, 141.00)	3.790	<0.001					

注:MIMIC-IV 为美国重症监护医学信息数据库Ⅳ,PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤,IHCA 为院内心搏骤停,SpO₂ 为脉搏血氧饱和度,WBC 为白细胞计数,RBC 为红细胞计数,PLT 为血小板计数,Hb 为血红蛋白,RDW 为红细胞分布宽度,PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHEⅢ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅲ,SIRS 为全身炎症反应综合征评分,SAPSⅡ为简化急性生理评分Ⅱ,OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分;1 mmHg≈0.133 kPa

2.2 单因素和多因素 Logistic 回归分析及列线图预测模型的建立:通过单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选 PCABI 的独立影响因素,结果显示,年龄、钾、尿素氮、SOFA 评分、APACHEⅢ评分、机械通气是 IHCA 患者发生 PCABI 的独立影响因素(均 $P<0.05$;表 2)。基于上述 6 个独立影响因素构建预测 PCABI 的列线图预测模型(图 3),对每个变量赋予 0~100 分的连续评分,根据各变量分数求和后可计算患者总分。总分向下的垂直线即为对应发生 PCABI 的概率,便于临床医师实时评估 ICU 患者发生 PCABI 的风险。

2.3 列线图及随机森林预测模型的比较:ROC 曲线显示(图 4),训练集和内部验证集中,列线图模型预测 PCABI 的 AUC 分别为 0.776(95%CI 为 0.741~0.811)和 0.776(95%CI 为 0.718~0.833);随机森林模型预测 PCABI 的 AUC 为 0.720(95%CI 为 0.653~

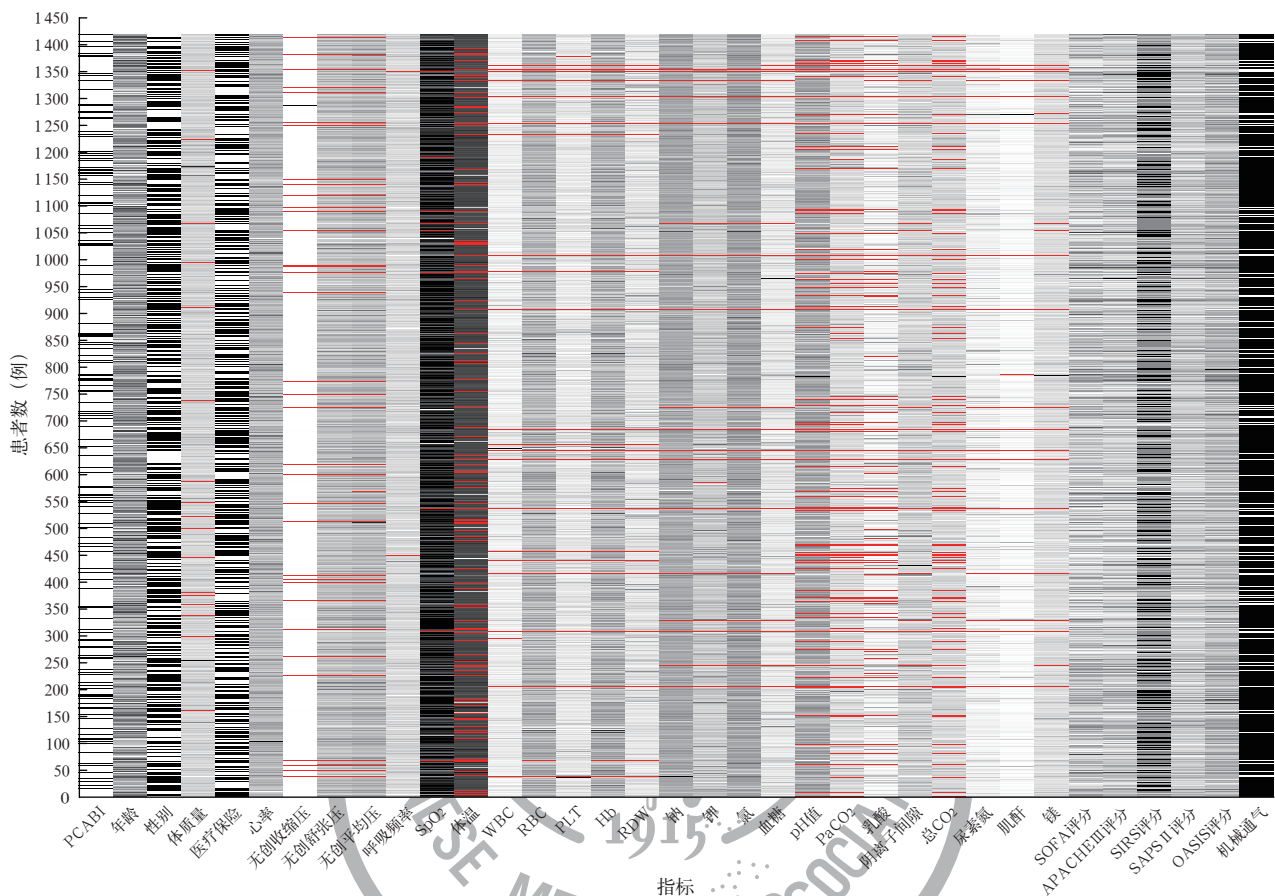
0.787)。校正曲线显示,列线图模型训练集(图 5A)、内部验证集(图 5B)和随机森林模型(图 5C)有着类似的一致性。此外,列线图模型训练集(图 6A)和内部验证集(图 6B)的 DCA 曲线较随机森林模型(图 6C)具有明显更好的临床净获益。

表 2 训练集中 IHCA 患者发生 PCABI 的单因素及多因素 Logistic 回归分析						
变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.970	0.961~0.979	<0.001	0.975	0.965~0.985	<0.001
钾	0.810	0.665~0.987	0.036	0.797	0.653~0.973	0.026
尿素氮	0.987	0.978~0.996	0.004	0.983	0.973~0.993	0.001
SOFA 评分	1.141	1.098~1.185	<0.001	1.062	1.000~1.127	0.048
APACHEⅢ评分	1.021	1.015~1.026	<0.001	1.016	1.008~1.025	<0.001
机械通气	5.306	2.132~13.204	<0.001	3.228	1.264~8.245	0.007

注:IHCA 为院内心搏骤停,PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHEⅢ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅲ,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

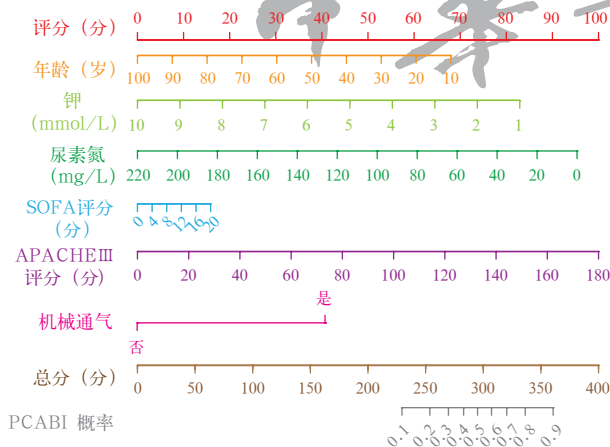
2.4 外部验证集中列线图模型的表现:外部验证集中,列线图模型预测 PCABI 的 AUC 为 0.784(95%CI 为 0.692~0.876),较内部验证集表现出更好的预测

效能(图 4);在校正曲线中,外部验证集亦有类似的预测一致性(图 5D),同时在 DCA 曲线中表现出了相似的临床净获益(图 6D)。



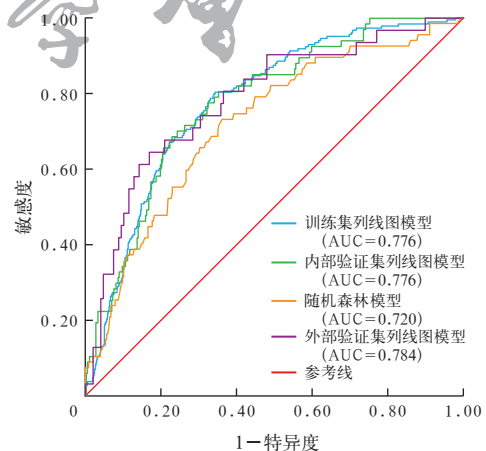
注:红色代表缺失值,其他颜色代表非缺失值(连续变量中颜色渐变代表数值大小,分类变量中不同颜色代表不同类别);PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤,SpO₂ 为脉搏血氧饱和度,WBC 为白细胞计数,RBC 为红细胞计数,PLT 为血小板计数,Hb 为血红蛋白,RDW 为红细胞分布宽度,PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SIRS 为全身炎症反应综合征,SAPS II 为简化急性生理评分 II,OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分

图 2 危重症患者发生 PCABI 预测模型的开发、比较与验证研究所纳入患者及变量的真实数据情况



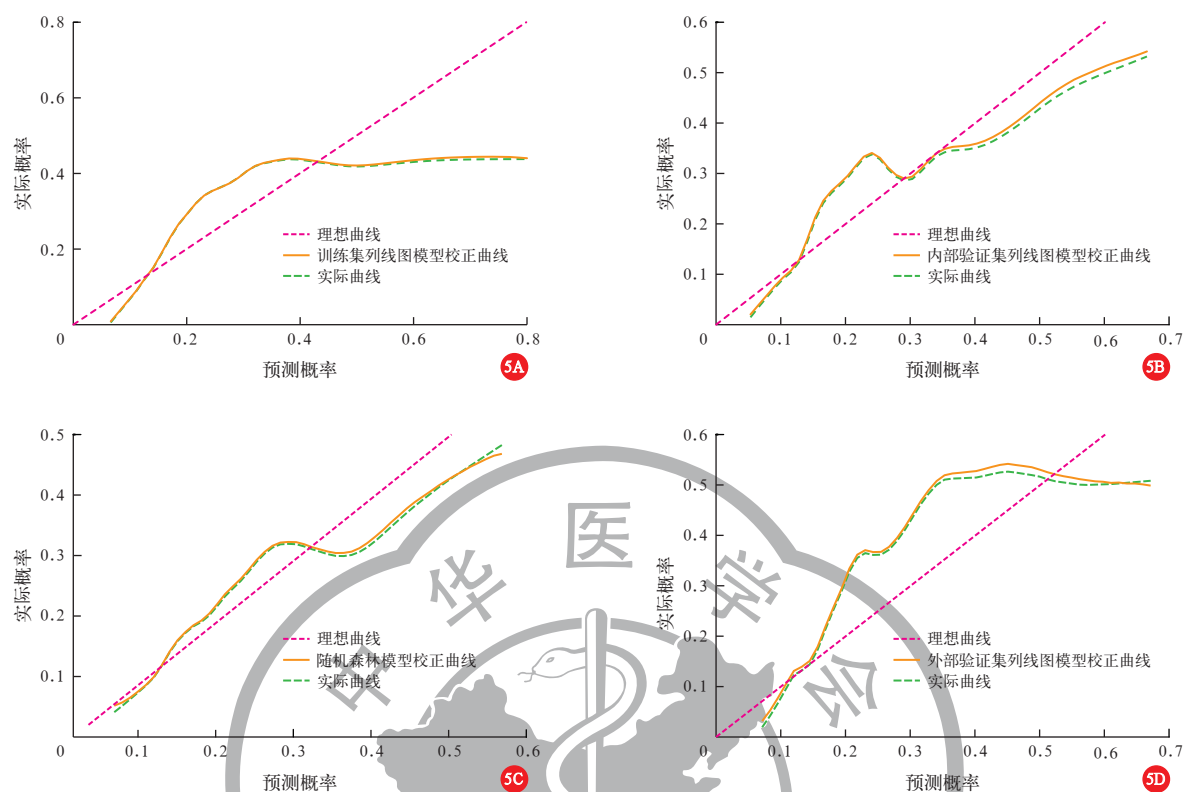
注: IHCA 为院内心搏骤停,PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II

图 3 IHCA 患者发生 PCABI 的风险预测列线图模型



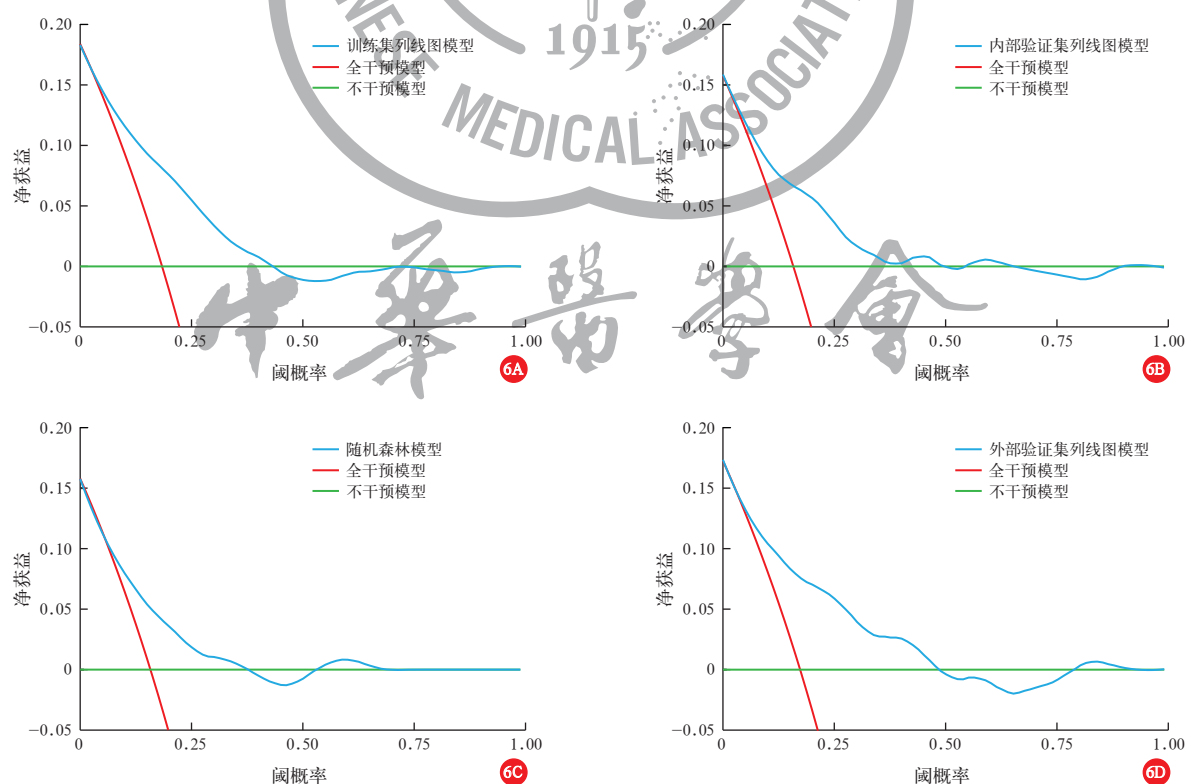
注: IHCA 为院内心搏骤停,PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤,ROC 曲线为受试者工作特征曲线,AUC 为曲线下面积

图 4 列线图模型及随机森林模型预测 IHCA 患者发生 PCABI 的 ROC 曲线



注：A 为训练集中列线图的校正曲线，B 为内部验证集中列线图的校正曲线，C 为随机森林模型的校正曲线，D 为外部验证集中列线图的校正曲线；IHCA 为院内心搏骤停，PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤

图 5 列线图模型及随机森林模型预测 IHCA 患者发生 PCABI 的校正曲线



注：A 为训练集中列线图的 DCA 曲线，B 为内部验证集中列线图的 DCA 曲线，C 为随机森林模型的 DCA 曲线，D 为外部验证集中列线图的 DCA 曲线；IHCA 为院内心搏骤停，PCABI 为院内心搏骤停后脑损伤，DCA 曲线为临床决策分析曲线

图 6 列线图模型及随机森林模型预测 IHCA 患者发生 PCABI 的 DCA 曲线

3 讨论

本研究基于 MIMIC-IV 数据库纳入 1 419 例 IHCA 患者,通过列线图与随机森林算法分别开发预测 PCABI 发生风险的临床预测模型,结果显示,列线图模型较随机森林模型具有更佳的预测效能,且在校正曲线与 DCA 曲线方面表现类似,同时该列线图模型在外部验证集中表现出稳健的预测效能。该模型提示,年龄、钾、尿素氮与 PCABI 发生风险呈负相关 ($OR < 1, P < 0.05$),SOFA 评分、APACHE III 评分、机械通气与 PCABI 发生风险呈正相关 ($OR > 1, P < 0.05$)。

随着人口老龄化进程的加快,年龄因素在各种疾病发生发展中所起的作用日益凸显。目前,有关年龄在 CA 及神经功能预后方面的研究多聚焦于年龄对 CA 发生发展的影响及 CA 后神经功能预后的作用,鲜见年龄预测危重症患者 PCABI 发生风险的相关研究。尽管目前普遍认为年龄与各种疾病的不良预后相关,例如,胡念丹和魏捷^[10]通过回顾性分析 2 601 例 IHCA 患者发现,年龄是 CA 的重要影响因素,且与更高的病死率相关;有学者通过机器学习方法构建的 IHCA 出院时神经功能状态的预测模型提示,出院时神经功能预后不良的患者年龄可能更大 ($P < 0.001$)^[11];Zhang 等^[12]应用 Logistic 回归模型发现,年龄 ≥ 65 岁是 CA 后 3 个月神经预后不良的独立影响因素 ($OR = 2.614, 95\%CI$ 为 $1.501 \sim 4.552, P = 0.001$);但 Li 和 Xing^[9]最近通过列线图预测模型发现,年龄与 IHCA 后 1 年的神经功能预后并无显著相关性。同时,马旭等^[13]通过回顾性分析某三甲医院 8 年的临床数据发现,65 岁以下患者发生 CA 的比例高达 48.4%;孙梦雪等^[14]通过汇总互联网数据发现,年轻群体发生猝死的可能性更高 (16 ~ 45 岁人群占 53.1%),并且年轻患者与意识恢复状态并无显著相关性 ($OR = 0.62, 95\%CI$ 为 $0.39 \sim 1.00, P = 0.052$);袁淮涛等^[15]调查 1 898 例脑损伤患者发现,年轻 (20 ~ 39 岁) 患者是脑损伤的主要群体 (占 57.32%)。本研究中,年龄与 PCABI 发生风险呈负相关,提示年轻危重症患者可能更容易发生 PCABI,这为加强对年轻危重症患者病情的关注敲响了警钟。

钾离子通过影响心肌细胞膜电位变化在心脏兴奋-收缩耦联机制中发挥重要作用,高钾血症或低钾血症均可引起 CA 的发生^[16]。有学者发现,78.4% 的住院患者在 IHCA 发生前合并酸碱失衡或电解质紊乱^[10]。目前有研究证实,钾不但可以作为 IHCA

发生的预测因子^[17],同时与 PCABI 密切相关^[18]。本研究显示,钾与 PCABI 发生风险呈负相关,提示低钾血症患者发生 PCABI 的风险可能更高;而 Shida 等^[19]认为,CA 后血钾水平越高,1 个月后神经预后不良的可能性越大,提示危重症患者不同疾病阶段维持不同的血钾水平可能更有利于远期神经预后的改善。尿素氮是临床易获得的肾功能生物标志物,但同时也受到膳食蛋白质供给、氨基酸进入组织的速率、氨基酸从组织释放及肝脏形成尿素能力等多方面的影响^[19]。Chen 等^[20]发现,尿素氮可用于预测 CA 后患者的院内病死率;同时,尿素氮也可能与脑损伤相关^[21],研究显示,脑死亡后 3、6、9 h 的尿素氮检测结果均明显高于脑死亡前^[22]。本研究中,尿素氮在预测 PCABI 发生风险方面同样发挥重要作用,提示危重症患者早期尿素氮的监测有助于 PCABI 发生风险的预测及早期干预措施的制定。

SOFA 评分和 APACHE III 评分是评估危重症患者疾病严重程度常用的评分系统^[23],但在 PCABI 发生风险预测方面的研究甚少。本研究显示,SOFA 评分、APACHE III 评分与 PCABI 发生风险均呈正相关,与目前大多数研究的结论相一致。Matsuda 等^[24]发现,SOFA 评分是 CA 后 30 d 神经功能预后良好的独立预测因子 ($OR = 0.79, 95\%CI$ 为 $0.69 \sim 0.90$),同时也可用于预测 CA 后 30 d 病死率 ($OR = 0.68, 95\%CI$ 为 $0.59 \sim 0.78$);Kim 等^[25]分析 438 例 CA 后 ROSC 患者的数据发现,SOFA 评分与患者生存率呈负相关 ($OR = 0.77, 95\%CI$ 为 $0.67 \sim 0.88$);朱珊珊等^[26]发现,在综合 ICU 患者 28 d 死亡风险预测方面,SOFA 评分具有良好的价值 ($AUC = 0.81, 95\%CI$ 为 $0.79 \sim 0.82$,敏感度为 74.74%,特异度为 72.52%);Ding 等^[27]通过比较两种多因素 Logistic 回归模型发现,APACHE 评分系统与 CA 后 90 d 神经预后不良均呈正相关 ($OR = 1.07, 95\%CI$ 为 $0.99 \sim 1.15$; $OR = 1.16, 95\%CI$ 为 $1.01 \sim 1.33$)。上述研究为 SOFA 评分、APACHE III 评分在危重症患者 PCABI 预测中的早期应用提供了证据。

机械通气是一把“双刃剑”,既是 ICU 患者常用的治疗手段,也可作为一种损伤因素诱发远端脑组织损伤,是影响患者预后的重要原因之一^[28]。研究报告,至少 30% 行机械通气治疗的 ICU 患者可发生谵妄或认知功能障碍等脑组织损伤^[29]。本研究显示,机械通气可明显增加 PCABI 发生率。尽管 CA 后机械通气可能是 CA 患者存活及神经预后良好的

保护因素^[13],但 CA 后肺保护性通气策略也在不断优化调整^[30],这可能与肺脑交互作用密切相关^[31]。因此,机械通气患者早期脑保护措施的干预有可能显著改善甚至减少 PCABI 的发生。

本研究存在一定的局限性:① 本研究属于回顾性研究,数据的同质性无法保证,可能存在信息偏倚;② 数据来源于公共数据库,部分变量缺失,有影响结果重要变量未纳入的可能,需进一步优化模型;③ 外部验证集来源于单中心,且数据量有限,需进一步行大规模、多中心研究来加以佐证。

综上所述,本研究基于 MIMIC-IV 数据库 ICU 人群,分别利用列线图与随机森林算法构建 PCABI 风险预测模型并进行效能比较,结果显示,列线图模型较随机森林模型具有更好的预测价值,辨别 PCABI 风险能力稳健,有助于临床医师识别危重症患者发生 PCABI 的风险。同时,需要不断探索新的 PCABI 影响因素,优化预测模型,便于临床工作中早期识别 PCABI 风险患者并精准干预,降低 PCABI 发生率,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] Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, et al. In-hospital cardiac arrest: a review [J]. JAMA, 2019, 321 (12): 1200-1210. DOI: 10.1001/jama.2019.1696.
- [2] 中国医疗保健国际交流促进会胸痛分会. 中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [3] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (12): 1393-1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2.
- [4] 李壮丽, 邵敏, 李跃东. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
- [5] Perkins GD, Callaway CW, Hayward K, et al. Brain injury after cardiac arrest [J]. Lancet, 2021, 398 (10307): 1269-1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00953-3.
- [6] Gill R, Teicher M, Ruland S. Neurologic complications of cardiac arrest [J]. Handb Clin Neurol, 2021, 177: 193-209. DOI: 10.1016/B978-0-12-819814-8.00029-9.
- [7] American Heart Association's Get With the Guidelines®—Resuscitation (formerly the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation) Investigators. Location of in-hospital cardiac arrest in the United States—variability in event rate and outcomes [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5 (10): e003638. DOI: 10.1161/JAHA.116.003638.
- [8] American Heart Association's Get With the Guidelines®—Resuscitation Investigators. The prevalence and significance of abnormal vital signs prior to in-hospital cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2016, 98: 112-117. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.08.016.
- [9] Li Z, Xing JH. A model for predicting return of spontaneous circulation and neurological outcomes in adults after in-hospital cardiac arrest: development and evaluation [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1323721. DOI: 10.3389/fneur.2023.1323721.
- [10] 胡念丹, 魏捷. 基于 2 601 例院内心脏骤停的回顾性分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32 (11): 1506-1510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.11.014.
- [11] American Heart Association's Get With the Guidelines—Resuscitation Investigators. Comparison of machine learning methods for predicting outcomes after in-hospital cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2022, 50 (2): e162-e172. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005286.
- [12] Zhang XR, Zheng XW, Dai ZS, et al. The development and validation of a nomogram to determine neurological outcomes in cardiac arrest patients [J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23 (1): 289. DOI: 10.1186/s12871-023-02251-5.
- [13] 马旭, 郭宝英, 王云, 等. 心搏骤停—心肺复苏患者 30 d 存活率相关影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (4): 367-370. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220620-00588.
- [14] 孙梦雪, 赵嘉艺, 朱爱群. 院外猝死的特征和复苏效应 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (8): 844-848. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230207-00071.
- [15] 袁淮涛, 管健, 张文, 等. 珠三角地区基层医院 1 898 例颅脑损伤患者的流行病学调查研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 303-306. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.017.
- [16] Rodan AR. Potassium: friend or foe? [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32 (7): 1109-1121. DOI: 10.1007/s00467-016-3411-8.
- [17] Ding XH, Wang YC, Ma WY, et al. Development of early prediction model of in-hospital cardiac arrest based on laboratory parameters [J]. Biomed Eng Online, 2023, 22 (1): 116. DOI: 10.1186/s12938-023-01178-9.
- [18] Shida H, Matsuyama T, Iwami T, et al. Serum potassium level on hospital arrival and survival after out-of-hospital cardiac arrest: the CRITICAL study in Osaka, Japan [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020, 9 (4_suppl): S175-S183. DOI: 10.1177/2048872619848883.
- [19] Lee WL, Lee FK, Wang PH. Blood urea nitrogen and creatinine in in-hospital cardiac arrest patients [J]. J Chin Med Assoc, 2023, 86 (1): 1-2. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000847.
- [20] Chen J, Mei ZW, Wang YM, et al. A nomogram to predict in-hospital mortality in post-cardiac arrest patients: a retrospective cohort study [J]. Pol Arch Intern Med, 2023, 133 (1): 16325. DOI: 10.20452/pamw.16325.
- [21] Chang CY, Pan PH, Li JR, et al. Glycerol improves intracerebral hemorrhagic brain injury and associated kidney dysfunction in rats [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10 (4): 623. DOI: 10.3390/antiox10040623.
- [22] 陈立, 冯学泉, 万晨光, 等. IL-8 在猪脑死亡器官供体模型的变化及其与肾功能指标的相关性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (3): 169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.009.
- [23] Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems [J]. Intensive Care Med, 2023, 49 (2): 223-225. DOI: 10.1007/s00134-022-06914-8.
- [24] Matsuda J, Kato S, Yano H, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score predicts mortality and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome [J]. J Cardiol, 2020, 76 (3): 295-302. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.03.007.
- [25] Kim S, Yang H, Rhee B, et al. Predicting survival outcomes in post-cardiac arrest syndrome: the impact of combined sequential organ failure assessment score and serum lactate measurement [J]. Med Sci Monit, 2023, 29: e942119. DOI: 10.12659/MSM.942119.
- [26] 朱姗姗, 成慧昕, 李祥, 等. 基于 MIMIC-IV 数据库评价 6 种重症评分对综合 ICU 和专科 ICU 患者 28 d 死亡风险的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (7): 752-758. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220304-00205.
- [27] Ding GQ, Kuang AL, Zhou ZB, et al. Development of prognostic models for predicting 90-day neurological function and mortality after cardiac arrest [J]. Am J Emerg Med, 2024, 79: 172-182. DOI: 10.1016/j.ajem.2024.02.022.
- [28] 张扬, 肖迎港, 黄天丰, 等. 机械通气相关性肺损伤对大鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 135-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211129-01794.
- [29] López-Aguilar J, Fernández-Gonzalo MS, Turon M, et al. Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient [J]. Med Intensiva, 2013, 37 (7): 485-492. DOI: 10.1016/j.medint.2012.10.005.
- [30] Battaglini D, Pelosi P, Robba C. Ten rules for optimizing ventilatory settings and targets in post-cardiac arrest patients [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 390. DOI: 10.1186/s13054-022-04268-7.
- [31] Hosang L, Canals RC, van der Flier FJ, et al. The lung microbiome regulates brain autoimmunity [J]. Nature, 2022, 603 (7899): 138-144. DOI: 10.1038/s41586-022-04427-4.

(收稿日期: 2024-04-09)

(责任编辑: 张耘菲)