

ECMO 上机时机风险预测模型的构建

曾德华¹ 刘茜凤^{1,2} 贺志彪³ 朱爱群^{1,3}

¹中南大学湘雅二医院临床护理学教研室,长沙 410011; ²中南大学湘雅护理学院,长沙 410013; ³中南大学湘雅二医院急诊医学科,长沙 410011

通信作者:朱爱群,Email: zhuaqun74@csu.edu.cn

【摘要】 目的 明确体外膜肺氧合(ECMO)患者上机时机风险相关危险因素,并构建 ECMO 患者上机时机风险预测模型。**方法** 回顾性收集 2020 年 1 月至 2024 年 1 月在中南大学湘雅二医院接受 ECMO 治疗患者的病例资料,主要包括 ECMO 启动前 1 h 的生理生化指标。根据患者结局分为生存组与死亡组。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析筛选 ECMO 患者上机时机风险预测因素,并构建列线图预测模型。分别采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、Calibration 校准曲线评价模型的区分度、准确度和一致性;采用决策曲线分析(DCA)评价模型的临床净受益率。**结果** 共纳入 81 例 ECMO 患者,其中男性 59 例,女性 22 例;年龄 16~61 岁,中位年龄为 56.0(39.5, 61.5)岁;静脉-动脉(V-A)ECMO 20 例,静脉-静脉(V-V)ECMO 61 例;最终生存 23 例,死亡 58 例。经单因素分析,死亡组年龄、血尿素氮、血清肌酐、D-二聚体、动脉血二氧化碳分压、凝血酶时间均高于生存组,白蛋白略低于生存组,两组启动 ECMO 直接原因差异有统计学意义。经多因素 Logistic 回归分析显示,年龄[优势比(OR)=1.069, 95% 置信区间(95%CI)为 1.015~1.125, $P=0.012$]、启动 ECMO 直接原因[以心力衰竭为参照,自主循环恢复后心肺支持(OR=30.672, 95%CI 为 1.265~743.638, $P=0.035$)、新型冠状病毒感染(OR=8.666, 95%CI 为 0.818~91.761, $P=0.073$)、其他重症肺炎(OR=4.997, 95%CI 为 0.558~44.765, $P=0.150$)]及上机前血清肌酐(OR=1.008, 95%CI 为 1.000~1.016, $P=0.044$)、凝血酶时间(OR=1.078, 95%CI 为 0.948~1.226, $P=0.252$)、D-二聚体(OR=1.135, 95%CI 为 1.047~1.231, $P=0.002$)等 5 个因素进入最终回归方程。基于这 5 个因素构建列线图预测模型,其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.889(95%CI 为 0.819~0.959),高于序贯器官衰竭评分(SOFA)的 AUC 为 0.604(95%CI 为 0.467~0.742)。Calibration 校准曲线显示,模型预测结果与观察结果具有较好的一致性, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2=4.668$, $P=0.792$ 。DCA 曲线显示,高风险阈值在 0~0.8 时,净受益率>0,净受益率显著优于 SOFA 评分。**结论** 以年龄、启动 ECMO 直接原因、凝血酶时间、血清肌酐、D-二聚体等 5 个因素构建的 ECMO 患者上机时机风险预测模型的区分度、一致性较好,可作为 ECMO 上机前的评估参考,识别和预测上机后的死亡风险。

【关键词】 体外膜肺氧合; 死亡风险; 危险因素; 预测模型

基金项目: 湖南省自然科学基金(2023JJ60442)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241129-00971

Construction of a risk prediction model for the timing of extracorporeal membrane oxygenation initiation

Zeng Dehua¹, Liu Xifeng^{1,2}, He Zhibiao³, Zhu Aiqun^{1,3}

¹Clinical Nursing Teaching and Research Section, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; ²Xiangya Nursing School of Central South University, Changsha 410013, China; ³Department of Emergency, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Zhu Aiqun, Email: zhuaqun74@csu.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify the risk factors related to the timing of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) initiation and construct a risk prediction model for ECMO initiation timing. **Methods** Patients who received ECMO admitted to the Second Xiangya Hospital of Central South University from January 2020 to January 2024 were retrospectively collected. The case data mainly included physiological and biochemical indicators 1 hour before ECMO initiation. According to the outcome of the patients, they were divided into survival group and death group. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the predictors of mortality risk in patients with ECMO, and a nomogram prediction model was constructed. The discrimination, calibration accuracy, and goodness of the model were evaluated by the receiver operator characteristic curve (ROC curve), calibration curve, and the Hosmer-Lemeshow test, respectively. Decision curve analysis (DCA) evaluated the clinical net benefit rate of the model. **Results** A total of 81 ECMO patients were included, including 59 males and 22 females; age range from 16 to 61 years old, with a median age of 56.0 (39.5, 61.5) years old; 20 patients received veno-arterial (V-A) ECMO, and 61 patients received veno-venous (V-V) ECMO; 23 patients ultimately survived and 58 patients died. Univariate analysis showed that age, blood urea nitrogen, serum creatinine, D-dimer, arterial blood carbon dioxide partial pressure, and prothrombin time of the death group were all higher than those of the survival group, while albumin was slightly lower than that of the survival group. There was a statistically significant difference in the direct cause of ECMO initiation between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis showed that age [odds ratio (OR) = 1.069, 95%

confidence interval (95%CI) was 1.015–1.125, $P = 0.012$], direct cause of ECMO initiation [with heart failure as the reference, return of spontaneous circulation (ROSC) after cardiopulmonary support ($OR = 30.672$, 95%CI was 1.265–743.638, $P = 0.035$), novel coronavirus infection ($OR = 8.666$, 95%CI was 0.818–91.761, $P = 0.073$), other severe pneumonia ($OR = 4.997$, 95%CI was 0.558–44.765, $P = 0.150$)], pre-ECMO serum creatinine ($OR = 1.008$, 95%CI was 1.000–1.016, $P = 0.044$), prothrombin time ($OR = 1.078$, 95%CI was 0.948–1.226, $P = 0.252$), and D-dimer ($OR = 1.135$, 95%CI was 1.047–1.231, $P = 0.002$) were entered into the final regression equation. A nomogram prediction model was developed based on these five factors. The area under the ROC curve (AUC) of the model was 0.889 (95%CI was 0.819–0.959), higher than the AUC of the sequential organ failure assessment (SOFA; AUC = 0.604, 95%CI was 0.467–0.742). The calibration curve showed good consistency between the model predictions and the observed results. The Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test showed that $\chi^2 = 4.668$, $P = 0.792$. DCA analysis showed that when the risk threshold was 0–0.8, the net benefit rate was greater than 0, which was significantly better than that of SOFA score.

Conclusions The risk prediction model for the timing of ECMO initiation, constructed using five factors (age, direct cause of ECMO initiation, thrombin time, serum creatinine, and D-dimer), demonstrated good discrimination and calibration. It can serve as a pre-initiation assessment tool to identify and predict post-initiation mortality risk in ECMO patients.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Mortality; Risk factor; Predictive model

Fund program: Natural Science Foundation of Hunan Province (2023JJ60442)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241129-00971

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一项高级生命支持技术^[1],最初用于心脏术后的支持治疗。随着技术的进步,全球 ECMO 中心数量及开展例数显著增长^[2],成为治疗严重心力衰竭和呼吸衰竭的关键技术,还是体外心肺复苏^[3]、肺移植^[4]等的“桥梁”。据相关文献报道,ECMO 患者生存率在 15.38%~71.43%^[5-6],远低于重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的生存率。ECMO 成功关键之一在于对 ECMO 上机时机和适应证的把握。目前,ECMO 的应用主要基于文献回顾、临床经验 and 专家共识^[7-9],部分研究针对整个 ECMO 上机过程数据对患者预后进行评估^[10-11],也有研究用评分指标等对特定人群神经功能预后进行分析^[12],但对于上机前患者病情评价指导上机决策的研究甚少,ECMO 启动时机仍然存在模糊区域。因此,本研究拟通过分析 ECMO 上机前的数据对患者死亡风险进行评估,并构建列线图预测模型,以期对危重症患者 ECMO 治疗早期干预决策提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性病例对照研究,选取 2020 年 1 月至 2024 年 1 月在中南大学湘雅二医院 ICU 住院期间接受 ECMO 支持、且年龄 ≥ 14 岁的患者作为研究对象。排除心肺复苏过程中紧急行 ECMO 者,以及外科手术术中行 ECMO 支持者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,已通过医院医学伦理委员会批准(审批号:2023K068)。

1.3 观察指标:通过医院电子病历系统收集患者资料,主要包括一般资料(性别、年龄);入院首要诊断;合并症;序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA);ECMO 上机前的治疗措施(启动

ECMO 直接原因、机械通气到启动 ECMO 的时间、上机前呼吸维持方式、ECMO 模式等)。上机前 1 h 的生命体征;动脉血气[pH 值、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、血乳酸(lactic acid, Lac)]及血生化指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophils count, NEU)、血小板计数(platelet count, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、K⁺、Na⁺、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activation partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen, Fbg-C)、血糖、D-二聚体、降钙素原(procalcitonin, PCT)、N 末端脑利尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)]。以出院时生存情况将患者分为生存组和死亡组。

1.4 统计学分析:SPSS 26.0 和 Rstudio 4.3.0 软件进行分析。缺失值 $< 5\%$ 的指标采用线性插值法补充。用 Kolmogorov–Smirnov 检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的数据用中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较用 Mann–Whitney U 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较用 χ^2 检验。筛选出 $P < 0.1$

的变量进行多因素 Logistic 回归分析,构建 ECMO 患者上机时机风险预测模型,以列线图的形式呈现。将列线图模型进一步与 SOFA 评分比较,用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评价其预测死亡的区分度;用 Calibration 校准曲线、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估预测一致性;用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价临床净受益率。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 ECMO 患者一般资料(表 1):共纳入 81 例 ECMO 患者,男性 59 例,女性 22 例;年龄 16~61 岁,中位年龄 56.0(39.5, 61.5)岁;入院首要诊断:癌症 7 例,肺炎 39 例,呼吸衰竭 7 例,脓毒症 11 例,心肌梗死 4 例,心力衰竭 12 例,外伤 1 例;静脉-动脉(veno-arterial, V-A)ECMO 20 例,静脉-静脉(veno-venous, V-V)ECMO 61 例;最终生存 23 例,死亡 58 例。与生存组比较,死亡组患者年龄高,机械通气到启动 ECMO 的时间长,停 ECMO 到出院的时间、总住院时间短,且两组启动 ECMO 直接原因差异均有统计学意义(均 $P<0.1$),而两组性别构成、合并症和

SOFA 评分等差异无统计学意义。

2.2 ECMO 患者上机前生理、生化指标比较(表 2):死亡组 PaCO₂、BUN、SCr、TT、D-二聚体均高于生存组,ALB 略低于生存组(均 $P<0.1$)。

2.3 ECMO 患者上机相关因素对死亡风险预测的多因素 Logistic 回归分析(表 3):以单因素分析中 $P<0.1$ 的 9 项 ECMO 启动前的因素为自变量,临床结局为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,最终进入回归方程的指标有年龄、启动 ECMO 直接原因[以心力衰竭为参照,自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后心肺支持、新型冠状病毒感染、其他重症肺炎]、上机前 SCr、D-二聚体(均 $P<0.05$)和 TT($P=0.252$)。

2.4 ECMO 患者上机时机风险预测模型构建及评价:进一步以年龄、启动 ECMO 直接原因、SCr、TT、D-二聚体等 5 个因素构建 ECMO 上机时机风险预测模型,并以列线图形式呈现(图 1)。

以 SOFA 评分、预测模型绘制 ROC 曲线(图 2),结果显示,预测模型对 ECMO 患者死亡风险预测的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.889

表 1 不同预后两组 ECMO 患者上机前一般资料比较

指标	生存组 (n=23)	死亡组 (n=58)	Z/ χ^2 值	P 值	指标	生存组 (n=23)	死亡组 (n=58)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	47.0(34.0, 58.0)	58.0(42.5, 64.2)	-2.414	0.016	启动 ECMO 前意识[例(%)]			2.946	0.229
性别[例(%)]			2.326	0.127	清醒	5(21.74)	6(10.34)		
男性	14(60.87)	45(77.59)			意识障碍	2(8.70)	12(20.69)		
女性	9(39.13)	13(22.41)			镇静	16(69.56)	40(68.97)		
合并症[例(%)]					启动 ECMO 直接原因[例(%)]			6.929	0.074
高血压	5(21.74)	14(24.14)	0.053	0.818	新型冠状病毒感染	4(17.39)	16(27.59)		
冠心病	2(8.70)	12(20.69)	1.657	0.198	重症肺炎	12(52.17)	30(51.72)		
糖尿病	3(13.04)	12(20.69)	0.638	0.424	心力衰竭	6(26.09)	4(6.90)		
慢性肾病	2(8.70)	11(18.97)	1.289	0.256	ROSC 后心肺支持	1(4.35)	8(13.79)		
免疫疾病	6(26.09)	11(18.97)	0.504	0.478	机械通气到启动 ECMO 的 时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	1.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 5.2)	1.854	0.064
COPD	0(0)	5(8.62)	2.113	0.146	ECMO 类型[例(%)]			0.788	0.375
入院首要诊断[例(%)]			3.017	0.807	清醒 ECMO	3(13.04)	4(6.90)		
癌症	1(4.35)	6(10.34)			镇静 ECMO	20(86.96)	54(93.10)		
肺炎	10(43.48)	29(50.00)			ECMO 模式[例(%)]			0.034	0.854
呼吸衰竭	3(13.04)	4(6.90)			VA-ECMO	6(26.09)	14(24.14)		
脓毒症	3(13.04)	8(13.80)			VV-ECMO	17(73.91)	44(75.86)		
心肌梗死	1(4.35)	3(5.17)			ECMO 辅助治疗[例(%)]			3.082	0.379
心力衰竭	5(21.74)	7(12.07)			无	12(52.17)	23(39.65)		
外伤	0(0)	1(1.72)			血液透析	6(26.09)	27(46.55)		
SOFA 总分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	10.0(6.0, 13.0)	12.0(9.8, 14.0)	1.469	0.142	球囊反搏	2(8.70)	4(6.90)		
ECMO 前使用升压药[例(%)]	16(69.56)	41(70.69)	0.010	0.920	血液透析+球囊反搏	3(13.04)	4(6.90)		
启动 ECMO 前呼吸类型 [例(%)]			2.038	0.153	总住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	27(20, 45)	14(6, 26)	-3.919	<0.001
气管插管	19(82.61)	54(93.10)			停 ECMO 到出院的时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	16(9, 22)	0(0, 0)	-7.198	<0.001
非气管插管	4(17.39)	4(6.90)							

注:ECMO 为体外膜肺氧合, COPD, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ROSC 为自主循环恢复, VA-ECMO 为静脉-动脉体外膜肺氧合, VV-ECMO 为静脉-静脉体外膜肺氧合

表 2 不同预后两组 ECMO 患者上机前生理、生化指标比较

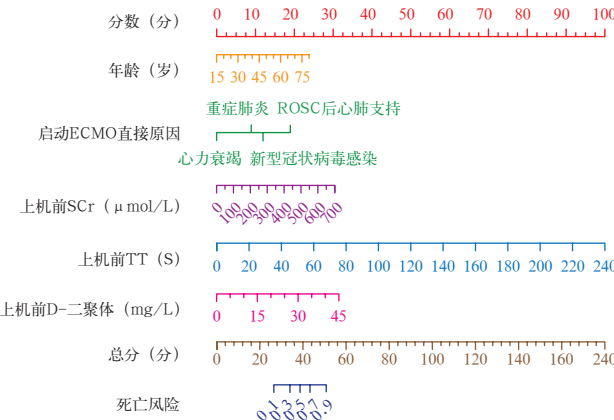
指标	生存组 (n=23)	死亡组 (n=58)	t/Z 值	P 值	指标	生存组 (n=23)	死亡组 (n=58)	Z/t 值	P 值
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	115.00 ± 27.75	108.81 ± 25.18	-0.969	0.335	AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	77.60 (27.50, 279.20)	48.30 (32.17, 219.33)	-0.419	0.675
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	108.78 ± 25.05	107.22 ± 27.11	-0.238	0.812	TBIL [μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	16.75 (9.65, 21.75)	12.90 (8.45, 20.05)	-0.839	0.401
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	63.39 ± 12.01	60.40 ± 14.998	-0.855	0.395	BUN [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	8.46 (6.30, 14.90)	13.57 (8.27, 20.23)	-2.021	0.043
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	113.91 ± 31.28	104.63 ± 31.21	-1.207	0.231	SCr [μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	90.00 (59.00, 170.60)	137.65 (83.50, 189.73)	-2.126	0.033
WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	13.97 ± 7.08	13.55 ± 7.98	-0.228	0.820	Fbg-C(g/L, $\bar{x} \pm s$)	4.84 ± 1.97	4.61 ± 2.16	-0.439	0.662
NEU ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	12.33 ± 6.44	12.09 ± 7.59	0.133	0.894	TT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	17.50 (15.50, 20.00)	18.65 (16.65, 24.05)	-1.750	0.080
PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	192.61 ± 107.86	156.14 ± 92.26	1.528	0.130	APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	39.60 (30.70, 47.77)	40.85 (35.10, 59.50)	-1.524	0.128
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	31.93 ± 5.62	29.37 ± 5.23	1.938	0.056	PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	15.10 (13.30, 16.80)	15.85 (14.10, 17.98)	-1.425	0.154
pH 值 [$M(Q_1, Q_3)$]	7.32 (7.22, 7.44)	7.33 (7.20, 7.43)	-0.351	0.726	D-二聚体[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.83 (2.56, 11.00)	8.06 (3.80, 24.72)	-2.283	0.022
PaO ₂ [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	66.30 (53.00, 77.00)	58.60 (49.00, 75.05)	-0.780	0.435	K ⁺ [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.13 (3.86, 5.06)	4.23 (3.82, 4.82)	-0.089	0.929
PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	42.85 ± 12.39	51.14 ± 18.75	1.956	0.054	Na ⁺ [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	140.80 (136.30, 144.30)	140.50 (136.98, 149.00)	-0.440	0.660
Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.63 (1.60, 8.30)	2.35 (1.68, 6.10)	-0.037	0.971	血糖[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	9.50 (8.50, 10.80)	9.90 (7.78, 12.23)	-0.052	0.958
SO ₂ [$M(Q_1, Q_3)$]	0.850 (0.800, 0.950)	0.861 (0.800, 0.922)	-0.356	0.722	CK-MB [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	48.00 (21.20, 87.70)	27.95 (17.08, 83.95)	-0.660	0.509
ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	54.8 (31.8, 131.7)	34.9 (16.2, 117.6)	-1.550	0.121	NT-proBNP [ng/L, $M(Q_1, Q_3)$]	5 536.00 (350.00, 15 430.00)	3 239.50 (821.23, 7 475.31)	-0.435	0.663
					PCT [μg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.81 (0.26, 3.70)	1.74 (0.45, 7.71)	-1.231	0.218

注:ECMO 为体外膜肺氧合,Hb 为血红蛋白,WBC 为白细胞计数,NEU 为中性粒细胞计数,PLT 为血小板计数,ALB 为白蛋白,PaO₂ 为动脉血氧分压,PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压,Lac 为血乳酸,SO₂ 为血氧饱和度,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,TBIL 为总胆红素,BUN 为血尿素氮,SCr 为血清肌酐,Fbg-C 为血浆纤维蛋白原,TT 为凝血酶时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,PT 为凝血酶原时间,CK-MB 为肌酸激酶同工酶,NT-proBNP 为 N 末端脑利钠肽前体,PCT 为降钙素原;1 mmHg=0.133 kPa

表 3 ECMO 患者院内死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	s _e	χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.066	0.026	6.304	0.012	1.069	1.015 ~ 1.125
启动 ECMO 直接原因						
新型冠状病毒感染	2.159	1.204	3.217	0.073	8.666	0.818 ~ 91.761
重症肺炎	1.609	1.119	2.068	0.150	4.997	0.558 ~ 44.765
ROSC 后心肺支持	3.423	1.627	4.429	0.035	30.672	1.265 ~ 743.638
SCr	0.008	0.004	4.061	0.044	1.008	1.000 ~ 1.016
TT	0.075	0.066	1.314	0.252	1.078	0.948 ~ 1.226
D-二聚体	0.126	0.041	9.377	0.002	1.135	1.047 ~ 1.231
常量	-7.977	2.428	10.791	0.001	<0.001	

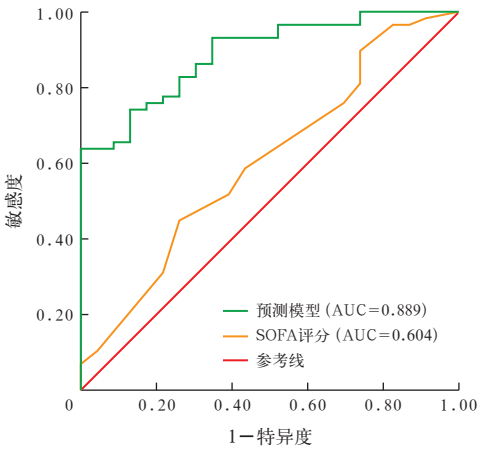
注:ECMO 为体外膜肺氧合,ROSC 为自主循环恢复,SCr 为血清肌酐,TT 为凝血酶时间,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间;空白代表无此项



注:ECMO 为体外膜肺氧合,ROSC 为自主循环恢复,SCr 为血清肌酐,TT 为凝血酶时间

图 1 ECMO 患者上机时机风险预测列线图模型

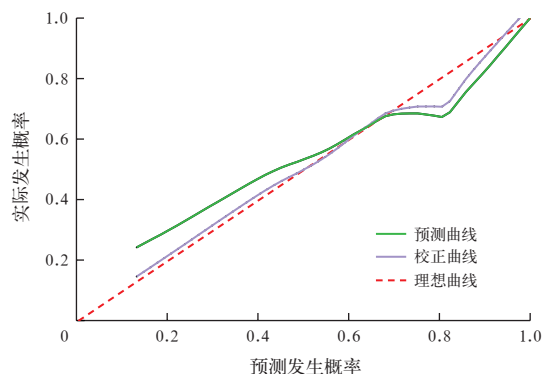
[95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.819 ~ 0.959], SOFA 评分的 AUC 为 0.604(95%CI 为 0.467 ~ 0.742)。



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,ECMO 为体外膜肺氧合,ROC 曲线为受试者工作特征曲线,AUC 为曲线下面积

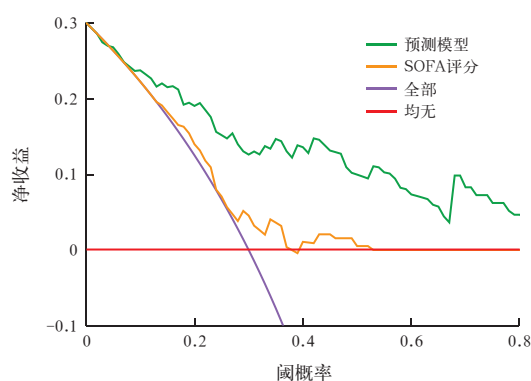
图 2 列线图预测模型和 SOFA 评分预测 ECMO 患者上机时机风险的 ROC 曲线

Calibration 校准曲线显示(图 3),预测模型对 ECMO 患者死亡风险的预测概率与实际观察结果之间具有较好的一致性。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2=4.668$, $P=0.792$,表明模型对数据的拟合效果较好。DCA 曲线分析显示(图 4),高风险阈值在 0 ~ 0.8 时,净受益率 > 0,预测模型净受益率显著优于 SOFA 评分。



注: ECMO 为体外膜肺氧合

图3 列线图预测模型预测 ECMO 患者死亡的校准曲线



注: SOFA 为序贯器官衰竭评分, ECMO 为体外膜肺氧合, DCA 为决策曲线分析

图4 列线图预测模型和 SOFA 评分预测 ECMO 患者上机时机风险的 DCA 曲线

3 讨论

本研究结果显示,年龄、启动 ECMO 直接原因(心力衰竭、新型冠状病毒感染、重症肺炎、ROSC 后心肺支持)、上机前 SCr、TT、D-二聚体是 ECMO 患者死亡风险的上机前独立预测因素,并以此构建了 ECMO 上机时机风险预测模型。年龄是该模型的较强预测因子,与 Baek 等^[13]构建的 ECMO 急性呼吸衰竭生存预测评分(respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction, RESP)相一致,该研究显示仅年龄一项在预测病死率方面表现出与 RESP 评分相似的辨别能力,老年患者的病死率更高。Becher 等^[14]研究开发的 ECMO-ACCEPTS 评分对 VA-ECMO 患者难治性心源性休克进行风险预测,年龄>65 岁也被作为 30 d 死亡危险因素。尽管 ECMO 用于治疗各种心肺功能衰竭的危重症患者,但受患者原发病的影响,启动 ECMO 的直接原因也会影响其预后。与心力衰竭 ECMO 患者比较,ROSC 后 ECMO 心肺支持、新型冠状病毒感染 ECMO、其他重症肺炎 ECMO 患者的死亡风险明显

增加。在一项纳入 4 044 例患者的 Meta 分析中,ECMO 新型冠状病毒感染患者的死亡风险也明显高于 ECMO 流感患者^[15]。

SCr 是反映肾功能的一项重要指标,也是多种危重症病情评分系统的重要指标之一,与本研究结果一致。Wang 等^[16]、Muller 等^[17]的研究报道,ECMO 启动前 SCr>150 $\mu\text{mol/L}$ 与院内病死率密切相关。Ayers 等^[18]使用机器学习训练了一个深度神经网络模型来预测出院生存率,该模型中 VA-ECMO 支持最初 48 h 内 SCr 是评估预后的风险因子。

本研究将上机前 TT、D-二聚体作为危险因素纳入死亡风险预测模型中。TT 是检测凝血功能的一个重要指标,用于评估血浆中纤维蛋白原转化为纤维蛋白所需的时间,从而反映血液的凝固能力,是评估患者凝血功能的重要指标之一,可以辅助判断凝血因子与凝血功能的状态。在 ECMO 运行期间,受体外管路刺激、运行时长、血液肝素化和外周循环停滞形成血栓等影响,患者易出现凝血和纤溶系统功能紊乱等症状^[19]。有研究显示,普通肝素对活化凝血酶有灭活作用,而 TT 与肝素的剂量呈强相关,因此通过对 TT 的监测能判断肝素的剂量,以确保患者在 ECMO 过程中维持适当的凝血状态^[20]。若在 ECMO 上机前监测 TT,可以评估患者的基础凝血功能,在启动 ECMO 前评估患者的出血风险。D-二聚体是纤维蛋白降解过程中的一种特异性产物,其水平升高通常表明体内存在高凝状态和继发性的纤维蛋白溶解亢进^[21]。此前有研究者注意到,新型冠状病毒感染患者 D-二聚体水平升高与疾病严重程度增加和住院病死率升高有关^[22]。在启动 ECMO 时,常立刻出现复杂的炎症反应,这种反应是多因素引起的,源于血液与回路异物表面的接触,同时伴有促炎细胞因子的增加^[23],以及先天免疫系统的激活^[24]。D-二聚体升高与氧合器内的血栓形成有关,溶血和纤维蛋白溶解是 ECMO 患者常发生的现象^[25]。有研究者提出,血浆 D-二聚体水平升高可反映膜氧合器内的凝血活动,有必要进行监测^[26]。但在 ECMO 启动前,关注 D-二聚体指标的研究较少。ECMO 上机前检测 D-二聚体有助于评估患者的凝血状态,判断是否存在血栓形成的风险,其高水平可能预示患者病情较重,需要更加密切地监测和治疗。因此,通过 TT 和 D-二聚体两个指标联合预测,可以为患者制定个体化的抗凝方案,以显著降低 ECMO 过程中的血栓栓塞和出血并发症的发生率,

有助于提高治疗效果和患者的安全性。

本研究根据年龄、启动 ECMO 直接原因及上机前 SCr、TT、D-二聚体等 5 个因素构建了 ECMO 上机前预测患者死亡风险的列线图模型,其 AUC 为 0.889,高于 SOFA 评分(AUC=0.604)的预测价值。另外, DCA 曲线分析表明,列线图模型进行决策能够带来净受益,临床净受益率明显优于 SOFA 评分,能够识别出更多需要干预的高危个体。列线图模型在预测能力、校准曲线及拟合优度方面有明显优势,其为可视化模型,能够在 ICU 危重症患者 ECMO 上机前短时间内迅速预测预后,也是国内少有的关注 ECMO 上机前对死亡风险的预测模型研究。

本研究也存在一些局限性,样本量较少,为单中心回顾性研究,生理、生化指标总体缺失值为 2.29%,虽然采用线性插值法进行插补,但可能存在偏倚,还需要更多的多中心、前瞻性、大样本研究以验证模型的有效性、稳健性和可推广性。

综上所述,本研究以年龄、启动 ECMO 直接原因(心力衰竭、新型冠状病毒感染、重症肺炎、ROSC 后心肺支持)、上机前 SCr、TT、D-二聚体等 5 个上机前预测因素构建了 ECMO 患者上机时机风险预测列线图模型,该模型具有良好的预测能力,可在患者上机前重点观测这些指标,识别和预测上机后的死亡风险,优化上机后的管理和监测,改善患者预后,提高生存潜力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱爱群、贺志彪:论文选题、研究设计;曾德华、刘茜凤:数据采集、数据整理、统计学分析、论文撰写;朱爱群:基金获取、研究指导、论文修改

参考文献

- [1] Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung [J]. *N Engl J Med*, 1972, 286 (12): 629-634. DOI: 10.1056/NEJM197203232861204.
- [2] Clark JB, Wang S, Palanzo DA, et al. Current techniques and outcomes in extracorporeal life support [J]. *Artif Organs*, 2015, 39 (11): 926-930. DOI: 10.1111/aor.12527.
- [3] Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 431. DOI: 10.1186/s13054-015-1155-7.
- [4] Shekar K, Mullany DV, Thomson B, et al. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (3): 219. DOI: 10.1186/cc13865.
- [5] Chen F, Wang LS, Shao JJ, et al. Survival following venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy cardiogenic shock adults [J]. *Perfusion*, 2020, 35 (8): 747-755. DOI: 10.1177/0267659120931306.
- [6] Sangli SS, Noronha SF, Mourad B, et al. A systematic review of preexisting sepsis and extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2020, 66 (1): 1-7. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000934.
- [7] Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322 (6): 557-568. DOI: 10.1001/jama.2019.9302.
- [8] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society [J]. *Circulation*, 2015, 132 (21): 2037-2099. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000329. Erratum in: *Circulation*, 2016, 133 (4): e368. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000363.
- [9] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志 (网络版), 2018, 4 (2): 114-122. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2018.02.003.
- [10] 戈悦, 李建伟, 梁宏开, 等. VA-ECMO 患者院内死亡风险预测模型的构建及验证: 一项多中心、回顾性、病例对照研究 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44 (3): 491-498. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2024.03.10.
- [11] Ng WT, Ling L, Joynt GM, et al. An audit of mortality by using ECMO specific scores and APACHE II scoring system in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation in a tertiary intensive care unit in Hong Kong [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (2): 445-455. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.121.
- [12] Misumi K, Hagiwara Y, Kimura T, et al. External validation of the CAST and rCAST score in patients with out-of-hospital cardiac arrest who underwent extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a secondary analysis of the SAVE-J II study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13 (1): e031035. DOI: 10.1161/JAHA.123.031035.
- [13] Baek MS, Chung CR, Kim HJ, et al. Age is major factor for predicting survival in patients with acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation: a Korean multicenter study [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (3): 1406-1417. DOI: 10.21037/jtd.2018.03.71.
- [14] Becher PM, Twerenbold R, Schrage B, et al. Risk prediction of in-hospital mortality in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary support: the ECMO-ACCEPTS score [J]. *J Crit Care*, 2020, 56: 100-105. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.12.013.
- [15] Bertini P, Guarracino F, Falcone M, et al. ECMO in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36 (8 Pt A): 2700-2706. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.11.006.
- [16] Wang LS, Yang F, Wang XM, et al. Predicting mortality in patients undergoing VA-ECMO after coronary artery bypass grafting: the REMEMBER score [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 11. DOI: 10.1186/s13054-019-2307-y.
- [17] Muller G, Flecher E, Lebreton G, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (3): 370-378. DOI: 10.1007/s00134-016-4223-9.
- [18] Ayers B, Wood K, Gosev I, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation by using machine learning [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110 (4): 1193-1200. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.128.
- [19] Stocker CF, Horton SB. Anticoagulation strategies and difficulties in neonatal and paediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Perfusion*, 2016, 31 (2): 95-102. DOI: 10.1177/0267659115590626.
- [20] 沈建国, 马丽英, 陈云, 等. TT 和 APTT 联合应用指导成人 ECMO 支持患者肝素抗凝管理的临床研究 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (2): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.014.
- [21] 苏文, 李虹伟, 陈晖, 等. 急性心肌梗死患者 D 二聚体质量浓度与远期预后的关系 [J]. 首都医科大学学报, 2022, 43 (2): 173-177. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.02.002.
- [22] Shakoar A, Chen S, Hyde J, et al. Utility of D-dimers in COVID-19 patients requiring extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2022, 68 (10): 1241-1248. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001775.
- [23] Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4.
- [24] Rungtatscher A, Tessari M, Stranieri C, et al. Oxygenator is the main responsible for leukocyte activation in experimental model of extracorporeal circulation: a cautionary tale [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 484979. DOI: 10.1155/2015/484979.
- [25] Dornia C, Philipp A, Bauer S, et al. D-dimers are a predictor of clot volume inside membrane oxygenators during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Artif Organs*, 2015, 39 (9): 782-787. DOI: 10.1111/aor.12460.
- [26] Zaaqoq A, Sallam T, Merley C, et al. The interplay of inflammation and coagulation in COVID-19 Patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Perfusion*, 2023, 38 (2): 384-392. DOI: 10.1177/02676591211057506.

(收稿日期: 2024-11-29)

(本文编辑: 保健媛 马英)