

脓毒症肝损伤老年患者 30 d 死亡风险预测模型的构建及验证

张北源¹ 贺琛哲² 秦子梦² 陈鸣¹ 虞文魁¹ 苏婷¹

¹ 南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科, 南京 210008; ² 南京医科大学鼓楼临床医学院, 南京 210008

通信作者: 虞文魁, Email: yudrnj@163.com

【摘要】 目的 构建预测脓毒症肝损伤(SALD)老年患者入院 30 d 内死亡的列线图模型并验证,以识别高危人群并改善预后。**方法** 采用回顾性队列研究方法,分析从美国重症监护医学信息数据库 IV (MIMIC-IV) 中提取 2008 至 2019 年首次入住贝斯以色列女执事医疗中心重症监护病房(ICU)且诊断为 SALD 的老年患者数据,包括基本信息、疾病严重程度评分、基础疾病、感染灶、24 h 生命体征、实验室指标初始值、24 h 并发症以及预后相关指标。患者按 7:3 的比例随机分配至建模组和验证组,建模组采用 LASSO 回归法及 Logistic 回归分析筛选 30 d 死亡的独立危险因素。构建列线图预测模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、校准曲线和决策曲线(DCA)对模型进行评估,并使用验证组对模型进行验证。**结果** 共 630 例 SALD 老年患者纳入研究,其中建模组 441 例,验证组 189 例。建模组的牛津急性疾病严重程度评分[OASIS; 优势比(OR)=1.060, 95% 置信区间(95%CI)为 1.034~1.086]、24 h 脉搏血氧饱和度(SpO₂; OR=0.876, 95%CI 为 0.797~0.962)、初始红细胞平均体积(MCV; OR=1.043, 95%CI 为 1.009~1.077)、初始红细胞分布宽度(RDW; OR=1.237, 95%CI 为 1.123~1.362)、初始血糖(OR=1.008, 95%CI 为 1.004~1.013)和初始天冬氨酸转氨酶(AST; OR=1.000, 95%CI 为 1.000~1.001)是患者 30 d 死亡的独立危险因素(均 $P<0.05$)。基于上述变量构建列线图模型,ROC 曲线显示,建模组中该模型的曲线下面积(AUC)=0.757(95%CI 为 0.712~0.803),敏感度为 65.05%,特异度为 74.90%;验证组中该模型的 AUC=0.712(95%CI 为 0.631~0.792),敏感度为 58.67%,特异度为 81.58%。建模组和验证组的校准曲线显示,拟合曲线与标准曲线均接近; Hosmer-Lemeshow 检验显示,建模组 $\chi^2=6.729$ 、 $P=0.566$,验证组 $\chi^2=13.889$ 、 $P=0.085$,提示该模型能很好地拟合观察数据。DCA 曲线显示,当建模组阈值概率为 16%~94%,验证组阈值概率为 27%~99% 时,该模型的净获益较好。**结论** OASIS 评分、24 h SpO₂、初始 MCV、初始 RDW、初始血糖和初始 AST 是 SALD 老年患者 30 d 死亡的独立危险因素,基于上述变量构建的列线图具有较好的预测效能。

【关键词】 脓毒症肝损伤; 老年; 危险因素; 预测模型; 列线图; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(82402553); 南京市医学科技发展资金资助项目(YKK24102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240923-00789

Development and validation of predictive model for 30-day mortality in elderly patients with sepsis-associated liver dysfunction

Zhang Beiyuan¹, He Chenzhe², Qin Zimeng², Chen Ming¹, Yu Wenkui¹, Su Ting¹

¹Department of Critical Care Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Yu Wenkui, Email: yudrnj@163.com

【Abstract】 Objective To develop and validate a nomogram model for predicting 30-day mortality among elderly patients with sepsis-associated liver dysfunction (SALD), to identify high-risk patients and improve prognosis. **Methods** A retrospective cohort study was conducted using data extracted from the Medical Information Mart for Intensive Care-IV (MIMIC-IV) database for elderly patients with SALD who were first admitted to the intensive care unit (ICU) of Beth Israel Deaconess Medical Center between 2008 and 2019, including basic characteristics, severity scores, underlying diseases, infection foci, 24-hour vital signs, initial laboratory indicators, 24-hour complications, and prognosis related indicators. Patients were randomly assigned to training group and validation group in a ratio of 7:3. The training group used the LASSO regression analysis, as well as multivariate Logistic regression analysis to screen for independent risk factors for 30-day mortality. A nomogram prediction model was constructed, and receiver operator characteristic curve (ROC curve), calibration curves, and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the model, and validate the model using the validation cohort. **Results** A total of 630 elderly patients with SALD were included in the study, including 441 in the training group and 189 in the validation group. Oxford acute severity of illness score (OASIS) for training group [odds ratio (OR) = 1.060, 95% confidence interval (95%CI) was 1.034–1.086], 24-hour pulse oxygen saturation (SpO₂; OR = 0.876, 95%CI was 0.797–0.962), initial mean corpuscular volume (MCV; OR = 1.043, 95%CI

was 1.009–1.077), initial red blood cell distribution width (RDW; $OR = 1.237$, 95% CI was 1.123–1.362), initial blood glucose ($OR = 1.008$, 95% CI was 1.004–1.013), and initial aspartate aminotransferase (AST; $OR = 1.000$, 95% CI was 1.000–1.001) were independent risk factors for 30-day mortality in patients (all $P < 0.05$). Based on the above variables, a nomogram model was constructed, and the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of the model in the training group was 0.757 (95% CI was 0.712–0.803), with a sensitivity of 65.05% and a specificity of 74.90%; the AUC of the model in the validation group was 0.712 (95% CI was 0.631–0.792), with a sensitivity of 58.67% and a specificity of 81.58%. The calibration curves of the training and validation groups show that both the fitted curves were close to the standard curves. The Hosmer-Lemeshow test: the training group ($\chi^2 = 6.729$, $P = 0.566$), the validation group ($\chi^2 = 13.889$, $P = 0.085$), indicating that the model can fit the observed data well. The DCA curve shows that when the threshold probability of the training group was 16% to 94% and the threshold probability of the validation group was 27% to 99%, the net benefit of the model was good. **Conclusions** OASIS, 24-hour SpO_2 , initial MCV, initial RDW, initial blood glucose and initial AST are independent risk factors for 30-day mortality in elderly patients with SALD. The nomogram based on these six variables demonstrates good predictive performance.

【Key words】 Sepsis-associated liver dysfunction; Elderly; Risk factor; Predictive model; Nomogram; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82402553); Medical Science and Technology Development Foundation, Nanjing Department of Health (YKK24102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240923-00789

脓毒症肝损伤(sepsis-associated liver dysfunction, SALD)是脓毒症直接或间接导致的肝功能损害,发病率为 11.96%~34.70%^[1-2]。SALD 在重症监护病房(intensive care unit, ICU)和院内的病死率分别为 24.7%、34.2%^[1]。研究显示,年龄是导致 SALD 患者预后不良的独立危险因素^[3]。关于 SALD 患者预后的预测模型已有相关报道^[3-4],但目前针对 SALD 老年患者这一特殊群体的预后预测模型鲜见报道。

列线图可以细化每个预测因子的评分,通过简单的统计可视化工具来评估疾病发生和预后的概率^[5-6]。本研究通过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 数据建立 SALD 老年患者的 30 d 预后模型,构建列线图并验证,为 SALD 老年患者的预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源:利用 MIMIC-IV v2.2 中的数据进行回顾性队列研究,数据库包含 2008 至 2019 年来自贝斯以色列女执事医疗中心 ICU 超过 73 000 例住院患者的去身份化健康数据^[7]。采用 Navicat 15.0.12 作为连接 MIMIC-IV 数据库的中间软件,使用结构化查询语言提取所需数据^[8]。所有从数据库中提取数据的代码都可以在 GitHub 上访问。

1.2 数据使用权限及伦理:本研究成果已通过数据库网站相关考试,并取得数据库的使用授权(证书编号:62039886),机构的审查委员会批准该数据库免于伦理审查。

1.3 研究对象:选择 MIMIC-IV v2.2 数据库中首次入住 ICU 且发生 SALD 的老年患者。

1.3.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 60 岁;② 符合脓毒症 3.0 诊断标准^[9],即存在高度可疑或明确的感染灶且序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分;③ 符合 SALD 诊断标准^[10],即丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)或天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST) > 800 U/L,或总胆红素(total bilirubin, TBil) > 20 mg/L。

1.3.2 排除标准:① 合并慢性肝病;② 原发性急性胆管炎;③ 胆囊炎;④ 肝坏死或脓肿;⑤ 创伤性肝损伤;⑥ 急性心肌梗死(心梗);⑦ 血液系统疾病或溶血;⑧ ICU 住院时间 < 24 h。

1.4 研究分组:按 7:3 比例将患者随机分配至建模组和验证组,根据入院 30 d 生存状态将建模组患者分为存活组和死亡组。

1.5 数据收集:提取患者的年龄、性别、体质量、疾病严重程度评分、基础疾病、感染灶、24 h 生命体征、实验室指标初始值、24 h 并发症、ICU 住院时间和总住院时间,计算 ICU 病死率、住院病死率和 30 d 病死率。

1.6 统计学方法:统计分析采用 R 和风锐统计软件完成。对缺失 $\leq 20\%$ 的变量采用多种插补法进行数据插补,删除缺失 $> 20\%$ 的变量。对计量资料进行正态性检验,呈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;呈非正态分布的数据以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。建模组采用 LASSO 回归分析对所有变量进行数据降维处理,并通过多因素 Logistic 回归分析(逐步向前法)

筛选 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的危险因素,并构建列线图预测模型。通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic, ROC 曲线)、校准曲线和决策曲线(decision curve analysis, DCA)对模型进行评估。验证组对列线图预测模型进行验证。模型构建和验证遵循 TRIPOD 声明进行规范报告。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料(表 1~2):共 630 例患者纳入研究,建模组和验证组分别为 441 例和 189 例。两组患者在肺部感染、碳酸氢根离子和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)方面差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 建模组与验证组 SALD 老年患者的临床基线特征比较

指标	建模组 (n=441)	验证组 (n=189)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值	指标	建模组 (n=441)	验证组 (n=189)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	74.82 $\pm$ 9.09	73.31 $\pm$ 8.62	3.762	0.053	碳酸氢根离子 (mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	20.61 $\pm$ 5.27	19.61 $\pm$ 5.50	4.660	0.031
男性[例(%)]	250 (56.69)	104 (55.03)	0.149	0.700	总钙(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	81.66 $\pm$ 10.35	80.19 $\pm$ 10.62	2.628	0.105
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	82.90 $\pm$ 21.62	82.71 $\pm$ 21.01	0.010	0.919	Alb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	28.33 $\pm$ 5.97	28.46 $\pm$ 5.52	0.067	0.795
疾病严重程度评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]					阴离子间隙 (mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	17.14 $\pm$ 5.43	17.94 $\pm$ 5.50	2.870	0.091
APSⅢ评分	64.00 (52.00, 81.00)	63.00 (49.00, 78.00)	1.375	0.241	钠离子(mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	137.27 $\pm$ 5.61	137.61 $\pm$ 5.43	0.514	0.474
SOFA 评分	9.00 (7.00, 12.00)	10.00 (7.00, 12.00)	1.129	0.288	钾离子(mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	4.42 $\pm$ 0.92	4.41 $\pm$ 1.00	0.005	0.943
LODS 评分	8.00 (6.00, 10.00)	7.00 (5.00, 10.00)	0.448	0.503	氯离子(mEq/L, $\bar{x} \pm s$)	103.47 $\pm$ 7.16	103.33 $\pm$ 6.93	0.050	0.823
OASIS 评分	39.00 (32.00, 46.00)	38.00 (32.00, 46.00)	0.674	0.412	血糖(mg/L, $M(Q_1, Q_3)$)	1 468.33 (1 222.50, 1 826.70)	1 520.00 (1 249.64, 1 990.00)	1.623	0.203
SAPSⅡ评分	51.00 (42.00, 61.00)	50.00 (40.00, 61.00)	0.250	0.617	乳酸(mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$)	3.90 (2.90, 6.30)	3.90 (3.10, 5.90)	0.008	0.929
基础疾病[例(%)]					PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	167.00 (107.00, 228.00)	145.00 (85.00, 220.00)	2.361	0.124
陈旧性心肌梗死	126 (28.57)	58 (30.69)	0.287	0.592	ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	52.00 (25.00, 235.00)	76.00 (28.00, 483.00)	3.530	0.060
慢性心力衰竭	192 (43.54)	94 (49.74)	2.050	0.152	AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	79.00 (40.00, 272.00)	112.00 (45.00, 481.00)	3.845	0.050
脑血管疾病	54 (12.24)	17 (8.99)	1.398	0.237	TBil [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	19.00 (11.00, 28.00)	18.00 (10.00, 27.00)	0.638	0.425
慢性肺病	126 (28.57)	56 (29.63)	0.072	0.788	ALP [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	78.00 (52.00, 122.00)	88.00 (59.00, 136.00)	4.164	0.041
慢性肾病	118 (26.76)	53 (28.04)	0.110	0.740	BUN [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	310.00 (190.00, 500.00)	300.00 (210.00, 440.00)	0.018	0.894
糖尿病	140 (31.75)	63 (33.33)	0.153	0.696	肌酐(mg/L, $M(Q_1, Q_3)$)	13.00 (10.00, 21.00)	14.00 (10.00, 22.00)	0.694	0.405
高血压	192 (43.54)	76 (40.21)	0.599	0.439	PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	16.00 (13.70, 20.40)	16.50 (14.10, 23.10)	0.573	0.449
感染灶[例(%)]					APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	34.00 (29.40, 48.80)	33.90 (28.50, 46.50)	0.016	0.899
血液	318 (72.11)	146 (77.25)	1.801	0.180	INR [$M(Q_1, Q_3)$]	1.50 (1.20, 1.90)	1.50 (1.30, 2.10)	0.930	0.335
肺部	102 (23.13)	59 (31.22)	4.549	0.033	24 h 并发症[例(%)]				
皮肤软组织	6 (1.36)	3 (1.59)	Fisher	1.000	急性呼吸衰竭	251 (56.92)	110 (58.20)	0.089	0.765
腹腔	57 (12.93)	21 (11.11)	0.401	0.526	脓毒性休克	310 (70.29)	131 (69.31)	0.061	0.805
尿路	149 (33.79)	75 (39.68)	2.007	0.157	急性肾损伤	39 (8.84)	24 (12.70)	2.184	0.139
24 h 生命体征($\bar{x} \pm s$)					ICU 住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	5.39 (2.75, 10.68)	5.53 (2.74, 11.14)	0.128	0.721
心率(次/min)	90.89 $\pm$ 17.22	88.56 $\pm$ 17.17	2.428	0.120	总住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	11.75 (5.95, 20.10)	11.15 (6.36, 21.06)	0.068	0.794
收缩压(mmHg)	110.34 $\pm$ 13.39	110.09 $\pm$ 13.10	0.049	0.825	ICU 病死率[% (例)]	34.24 (151)	32.28 (61)	0.229	0.632
舒张压(mmHg)	60.00 $\pm$ 9.81	60.40 $\pm$ 9.50	0.226	0.634	住院病死率[% (例)]	39.23 (173)	38.62 (73)	0.020	0.887
平均动脉压(mmHg)	74.81 $\pm$ 8.79	75.54 $\pm$ 8.19	0.955	0.329	30 d 病死率[% (例)]	42.18 (186)	39.68 (75)	0.339	0.560
呼吸频率(次/min)	21.36 $\pm$ 4.20	21.38 $\pm$ 4.14	0.004	0.950					
体温($^{\circ}\text{C}$)	36.83 $\pm$ 0.70	36.80 $\pm$ 0.69	0.215	0.643					
SpO ₂	0.96 $\pm$ 0.03	0.96 $\pm$ 0.03	0.209	0.647					
初始实验室检查									
WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	14.25 $\pm$ 10.31	14.92 $\pm$ 11.04	0.530	0.467					
HCT ($\bar{x} \pm s$)	0.32 $\pm$ 0.08	0.33 $\pm$ 0.08	1.750	0.186					
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	103.63 $\pm$ 24.85	106.56 $\pm$ 23.78	1.893	0.169					
MCH (pg, $\bar{x} \pm s$)	30.20 $\pm$ 2.46	30.21 $\pm$ 2.84	0.002	0.966					
MCHC (g/L, $\bar{x} \pm s$)	326.24 $\pm$ 17.37	325.96 $\pm$ 17.85	0.034	0.854					
MCV (fL, $\bar{x} \pm s$)	92.69 $\pm$ 6.89	92.83 $\pm$ 8.08	0.043	0.835					
RBC ($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.45 $\pm$ 0.84	3.56 $\pm$ 0.84	2.463	0.117					
RDW (% , $\bar{x} \pm s$)	15.62 $\pm$ 2.42	15.78 $\pm$ 2.75	0.549	0.459					

注: SALD 为脓毒症肝损伤, APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ, SOFA 为序贯器官衰竭评分, LODS 为 Logistic 器官功能障碍评分, OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分, SAPSⅡ为简化急性生理学评分Ⅱ, SpO₂为脉搏血氧饱和度, WBC 为白细胞计数, HCT 为血细胞比容, Hb 为血红蛋白, MCH 为红细胞平均血红蛋白含量, MCHC 为红细胞平均血红蛋白浓度, MCV 为红细胞平均体积, RBC 为红细胞计数, RDW 为红细胞分布宽度, Alb 为白蛋白, PLT 为血小板计数, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, ALP 为碱性磷酸酶, BUN 为尿素氮, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

建模组中入院 30 d 存活 255 例(57.82%),死亡 186 例(42.18%)。两组间疾病严重程度评分、陈旧性心梗、血流感染、24 h 生命体征〔收缩压、舒张压、平均动脉压、呼吸频率、体温、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)〕、实验室指标初始值〔红细胞平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、碳酸氢根离子、阴离子间隙、血糖、ALT、AST、ALP、血尿素氮

(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐〕差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),其余指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 建模组预测变量筛选: 将 57 个变量纳入 LASSO 回归模型,连续性变量为原始测量值,分类变量赋值编码,即性别:男=1,女=0;其余变量:有=1,无=0;构建 LASSO 交叉验证图和回归路径图(图 1)。通过调整惩罚系数,以 lambda.1se 为截断点筛选出急性生理学评分Ⅲ(acute physiology score Ⅲ, APS Ⅲ)、Logistic 器官功能障碍评分(Logistic

表 2 建模组中不同 30 d 预后两组 SALD 老年患者的临床基线特征比较									
指标	存活组 (n=255)	死亡组 (n=186)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值	指标	存活组 (n=255)	死亡组 (n=186)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	74.16±8.91	75.73±9.29	3.241	0.073	MCV (fL, $\bar{x}\pm s$)	91.94±6.42	93.73±7.39	7.310	0.007
男性[例(%)]	147(57.65)	103(55.38)	0.226	0.635	RBC ($\times 10^{12}/L$, $\bar{x}\pm s$)	3.49±0.87	3.38±0.79	1.960	0.162
体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	83.92±22.58	81.51±20.21	1.344	0.247	RDW (% , $\bar{x}\pm s$)	15.30±2.18	16.05±2.66	10.457	0.001
疾病严重程度评分 〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕					碳酸氢根离子 (mEq/L, $\bar{x}\pm s$)	21.08±5.08	19.96±5.46	4.910	0.027
APSⅢ评分	60.00(48.00, 73.00)	70.00(58.00, 90.75)	35.441	<0.001	总钙(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	82.26±10.21	80.82±10.51	2.087	0.149
SOFA 评分	9.00(6.50, 11.00)	10.00(7.00, 13.00)	6.753	0.009	Alb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	28.77±5.95	27.72±5.97	3.327	0.069
LODS 评分	7.00(5.00, 9.00)	8.00(7.00, 11.00)	33.142	<0.001	阴离子间隙 (mEq/L, $\bar{x}\pm s$)	16.28±4.84	18.31±5.98	15.493	<0.001
OASIS 评分	36.00(31.00, 44.00)	43.00(36.00, 49.00)	33.826	<0.001	钠离子(mEq/L, $\bar{x}\pm s$)	137.34±5.21	137.17±6.12	0.093	0.760
SAPSⅡ评分	48.00(38.50, 56.00)	55.00(47.00, 66.00)	36.381	<0.001	钾离子(mEq/L, $\bar{x}\pm s$)	4.43±1.00	4.40±0.80	0.164	0.686
基础疾病〔例(%)]					氯离子(mEq/L, $\bar{x}\pm s$)	103.99±6.32	102.76±8.14	3.208	0.074
陈旧性心肌梗死	61(23.92)	65(34.95)	6.405	0.011	血糖[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1 368.20 (1 196.20, 1 708.50)	1 571.00 (1 250.60, 2 024.00)	13.268	<0.001
慢性心力衰竭	107(41.96)	85(45.70)	0.611	0.434	乳酸[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3.90 (2.85, 6.35)	3.90 (3.00, 6.27)	0.436	0.509
脑血管疾病	26(10.20)	28(15.05)	2.362	0.124	PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	160.00 (106.00, 222.50)	175.50 (115.00, 236.50)	1.623	0.203
慢性肺病	65(25.49)	61(32.80)	2.813	0.094	ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	44.00 (23.00, 152.00)	78.00 (27.00, 535.00)	8.813	0.003
慢性肾病	65(25.49)	53(28.49)	0.495	0.482	AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	60.00 (34.50, 159.50)	131.00 (49.75, 631.75)	24.928	<0.001
糖尿病	80(31.37)	60(32.26)	0.039	0.844	TBil [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	20.00 (12.00, 27.50)	19.00 (9.00, 28.00)	1.137	0.286
高血压	115(45.10)	77(41.40)	0.599	0.439	ALP [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	70.00 (48.50, 107.50)	90.00 (59.25, 139.75)	11.870	<0.001
感染灶〔例(%)]					BUN [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	290.00 (180.00, 440.00)	350.00 (210.00, 540.00)	6.909	0.009
血液	174(68.24)	144(77.42)	4.511	0.034	肌酐[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	13.00 (9.00, 20.00)	14.00 (10.00, 23.80)	5.002	0.025
肺部	62(24.31)	40(21.51)	0.477	0.490	PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	16.00(13.50, 19.45)	16.75(14.03, 21.45)	1.857	0.173
皮肤软组织	1(0.39)	5(2.69)	Fisher	0.087	APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	33.50 (29.05, 46.35)	35.45 (29.90, 51.43)	0.970	0.325
腹腔	36(14.12)	21(11.29)	0.764	0.382	INR [$M(Q_1, Q_3)$]	1.40(1.20, 1.80)	1.50(1.30, 2.00)	1.523	0.217
尿路	94(36.86)	55(29.57)	2.557	0.110	24 h 并发症〔例(%)]				
24 h 生命体征($\bar{x}\pm s$)					急性呼吸衰竭	148(58.04)	103(55.38)	0.311	0.577
心率(次/min)	90.17±17.02	91.88±17.49	1.060	0.304	脓毒性休克	171(67.06)	139(74.73)	3.032	0.082
收缩压(mmHg)	111.50±13.26	108.76±13.44	4.551	0.033	急性肾损伤	17(6.67)	22(11.83)	3.554	0.059
舒张压(mmHg)	60.87±9.90	58.79±9.59	4.870	0.028					
平均动脉压(mmHg)	75.81±9.02	73.45±8.30	7.872	0.005					
呼吸频率(次/min)	20.77±4.08	22.18±4.24	12.393	<0.001					
体温(℃)	36.90±0.56	36.74±0.86	5.608	0.018					
SpO ₂	0.97±0.02	0.96±0.04	10.875	0.001					
初始实验室检查									
WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	14.15±10.75	14.38±9.70	0.052	0.820					
HCT ($\bar{x}\pm s$)	0.32±0.08	0.31±0.07	0.519	0.472					
Hb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	105.00±25.83	101.75±23.37	1.842	0.175					
MCH (pg, $\bar{x}\pm s$)	30.18±2.38	30.23±2.57	0.043	0.835					
MCHC (g/L, $\bar{x}\pm s$)	328.68±17.76	322.90±16.28	12.233	<0.001					

注: SALD 为脓毒症肝损伤, APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ, SOFA 为序贯器官衰竭评分, LODS 为 Logistic 器官功能障碍评分, OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分, SAPSⅡ为简化急性生理学评分Ⅱ, WBC 为白细胞计数, HCT 为血细胞比容, Hb 为血红蛋白, MCH 为红细胞平均血红蛋白含量, MCHC 为红细胞平均血红蛋白浓度, MCV 为红细胞平均体积, RBC 为红细胞计数, RDW 为红细胞分布宽度, Alb 为白蛋白, PLT 为血小板计数, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, ALP 为碱性磷酸酶, BUN 为血尿素氮, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

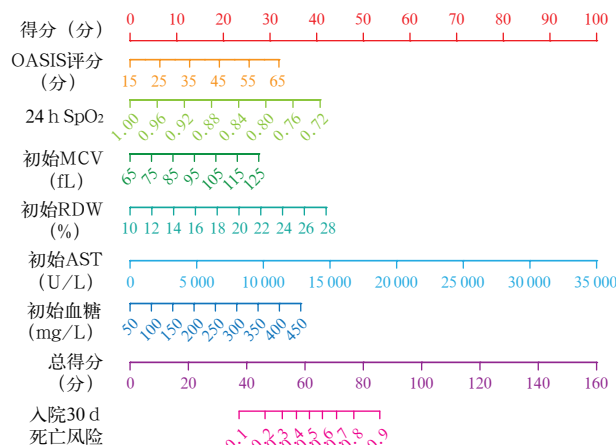
organ dysfunction score, LODS)、牛津急性疾病严重程度评分 (Oxford acute severity of illness score, OASIS)、24 h SpO₂、初始血糖、初始 MCV、初始 RDW、初始 AST 和初始阴离子间隙 9 个系数不为 0 的因子。根据 LASSO 回归结果, 将上述 9 个因子通过逐步向前法进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, OASIS 评分、24 h SpO₂、初始 MCV、初始 RDW、初始血糖和初始 AST 是 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的独立危险因素 (均 $P < 0.05$; 表 3)。

表 3 建模组 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	s_e	β 值	OR 值	95%CI	P 值
OASIS 评分	0.058	0.012	21.897	1.060	1.034 ~ 1.086	<0.001
24 h SpO ₂	-0.133	0.048	7.599	0.876	0.797 ~ 0.962	0.006
初始 MCV	0.042	0.017	6.277	1.043	1.009 ~ 1.077	0.012
初始 RDW	0.213	0.049	18.728	1.237	1.123 ~ 1.362	<0.001
初始血糖	0.008	0.002	14.174	1.008	1.004 ~ 1.013	<0.001
初始 AST	0.000	0.000	5.170	1.000	1.000 ~ 1.001	0.023

注: SALD 为脓毒症肝损伤, OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, MCV 为红细胞平均体积, RDW 为红细胞分布宽度, AST 为天冬氨酸转氨酶, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

2.3 列线图预测模型构建及预测效能验证: 使用 OASIS 评分、24 h SpO₂、初始 MCV、初始 RDW、初始血糖、初始 AST 建立 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的列线图预测模型 (图 2)。ROC 曲线显示 (图 3), 建模组和验证组中该模型预测 SALD 老年患者入院



注: SALD 为脓毒症肝损伤, OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, MCV 为红细胞平均体积, RDW 为红细胞分布宽度, AST 为天冬氨酸转氨酶

图 2 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的列线图预测模型

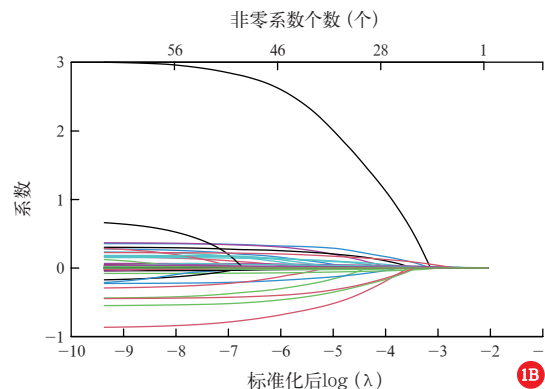
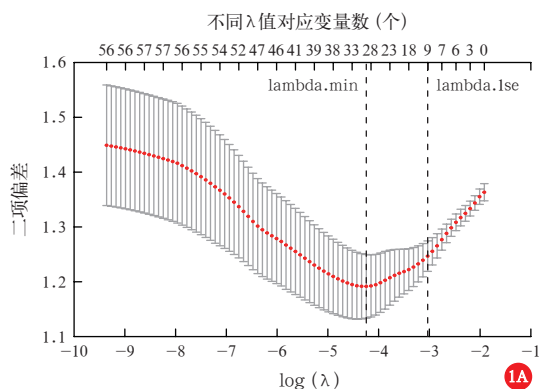
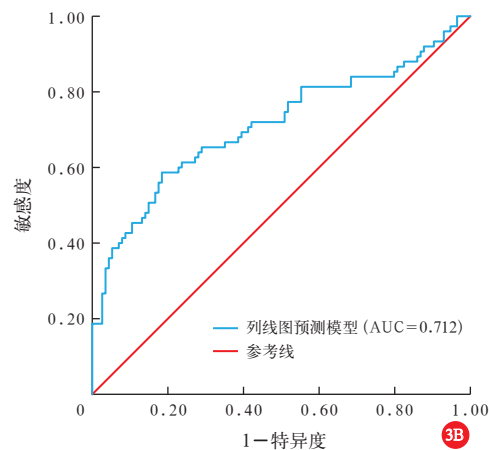
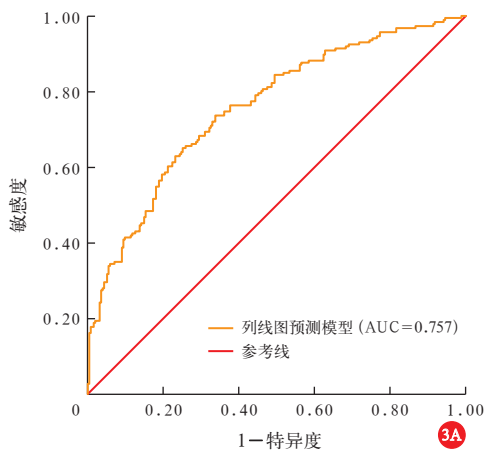


图 1 LASSO 交叉验证图 (A) 和回归路径图 (B)



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 3 建模组 (A) 和验证组 (B) 中脓毒症肝损伤 (SALD) 老年患者入院 30 d 死亡列线图预测模型的 ROC 曲线

30 d 死亡的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.757 (95%CI 为 0.712 ~ 0.803)、0.712 (95%CI 为 0.631 ~ 0.792), 敏感度分别为 65.05%、58.67%, 特异度分别为 74.90%、81.58%。校准曲线显示 (图 4), 拟合曲线与标准曲线相似, 提示预测概率与实际接近; Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, 建模组 $\chi^2=6.729$ 、 $P=0.566$, 验证组 $\chi^2=13.889$ 、 $P=0.085$, 提示该模型拟合效果较好。

2.4 列线图预测模型的临床有效性 (图 5): DCA 曲线显示, 当建模组的阈值概率为 16% ~ 94%, 验证组的阈值概率为 27% ~ 99% 时, 使用列线图预测模型预测 SALD 老年患者 30 d 病死率提供净收益大于“全干预”或“不干预”策略。

3 讨论

国内外关于 SALD 预后预测模型构建的研究较少。Cui 等^[3]以年龄、使用血管活性药物、平均动脉压、SpO₂、乳酸最高值、BUN 最高值、TBil 最高值、白蛋白最低值、RDW 最高值和活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin, APTT) 最大值构建了 SALD 患者 90 d 死亡预测模型。Liu 等^[4]以 SALD 类型、发病时间、24 h 尿量、体温、急性心梗病史、急性呼吸衰竭、APTT、RDW 和肾脏替代治

疗构建了 SALD 患者院内死亡预测模型。然而目前国内鲜见构建 SALD 老年患者死亡预测模型报道。本研究通过 MIMIC-IV 数据库共纳入 630 例 SALD 老年患者, 结合既往研究纳入临床生理和生化指标, 通过 LASSO 回归模型和多因素 Logistic 回归分析最终筛选出 OASIS 评分、24 h SpO₂ 及初始 MCV、RDW、血糖、AST 6 个变量作为 SALD 老年患者入院 30 d 死亡的独立危险因素, 并在此基础上构建了以列线图方式呈现的死亡预测模型, 该模型预测效能较好, 对早期预警和指导治疗具有一定的临床意义。

目前 OASIS 评分在国内应用较少, 由入 ICU 前住院时间、年龄、格拉斯哥昏迷评分、心率、平均动脉压、呼吸频率、体温、尿量、是否使用机械通气及手术类型 10 个临床常用指标组成^[11]。OASIS 评分最主要的优点是不需要借助实验室检查就可评分。罗春等^[12]回顾分析 11 098 例脓毒症成人患者的临床资料发现, OASIS 评分对患者院内死亡有较好的预测价值 (AUC=0.713)。Chen 等^[13]回顾分析 10 305 例脓毒症成人患者的临床资料发现, OASIS 评分预测患者院内死亡的 AUC=0.652, 显著低于 SOFA 评分和 SAPS II 评分。另外, OASIS 评分对急性肾损伤患者 28 d 预后、脑卒中相关性肺炎的诊断

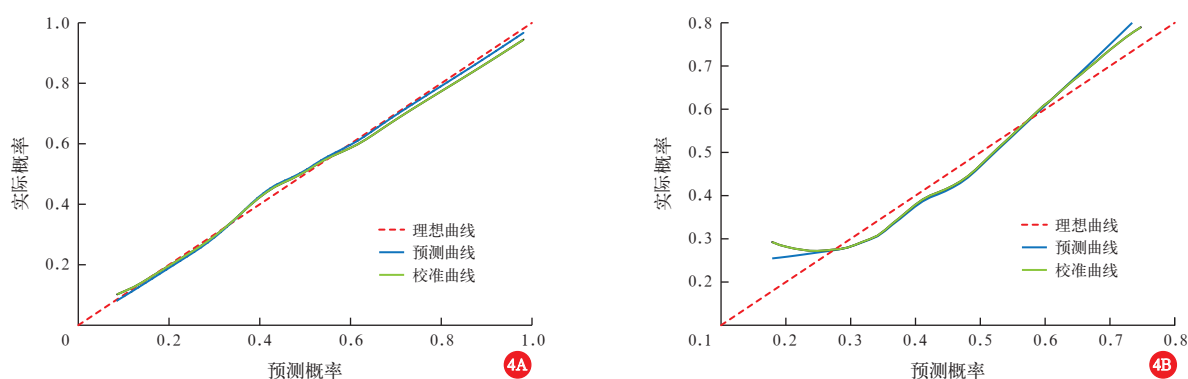


图 4 建模组 (A) 和验证组 (B) 中脓毒症肝损伤 (SALD) 老年患者入院 30 d 死亡列线图预测模型的校准曲线

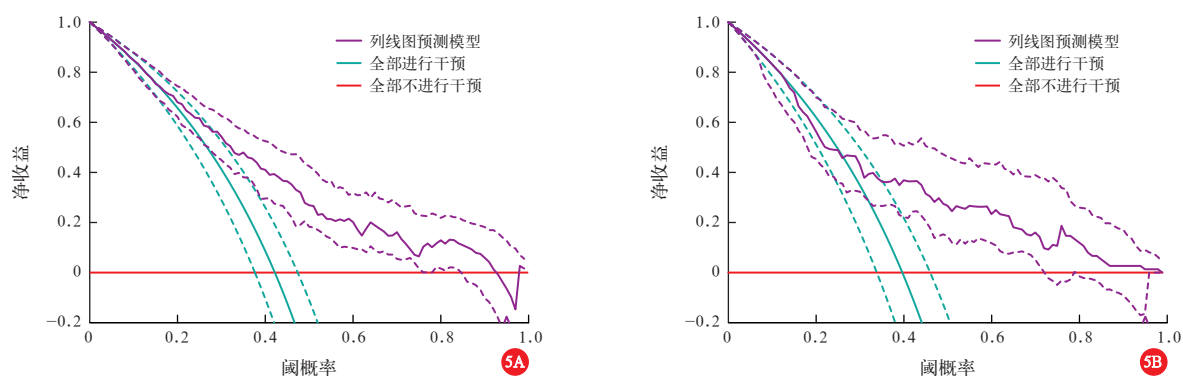


图 5 建模组 (A) 和验证组 (B) 中脓毒症肝损伤 (SALD) 老年患者入院 30 d 死亡列线图预测模型的决策曲线 (DCA 曲线)

和预后也具有较好的预测价值^[14-15]。

24 h SpO₂ 是影响患者预后的关键因素。在脓毒症早期由于低氧、休克、贫血等因素造成肝脏缺血缺氧而发生损伤,称为“低氧性肝炎”或“低氧性肝损伤”^[10]。低氧性肝损伤主要表现为转氨酶升高,在 SALD 患者中的发生率约为 16%^[1]。Fuhrmann 等^[16]前瞻性纳入 117 例低氧性肝损伤患者发现,较低的心排血量、脓毒性休克是低氧性肝损伤发生的主要原因,而脓毒性休克、国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 2 和 SOFA 评分 > 10 分是患者死亡的独立危险因素。本研究结果提示,在入 ICU 第 1 个 24 h 内维持良好的 SpO₂ 可能对降低 SALD 老年患者 30 d 死亡风险也有一定作用。

RDW 在临床上常被用于贫血诊断。危重症患者常由于过度的氧化应激和炎症反应导致红细胞过早死亡,并且也能抑制红细胞成熟,促进未成熟的红细胞释放到血液循环中,引起 RDW 升高^[17],提示红细胞异质性增加。研究显示,初始 RDW 是脓毒症患者短期和长期预后不良的独立危险因素^[18]。Liu 等^[4]回顾分析 770 例 SALD 患者临床资料发现, RDW 升高是患者院内死亡的独立危险因素。

MCV 是反映自身红细胞异质性的关键指标。脓毒症患者由于红细胞异质性增加, MCV 也出现相应变化。张林等^[19]回顾分析 126 例脓毒症患者临床资料发现, MCV 与 RDW 呈独立相关。Zhang 等^[20]回顾分析 4 704 例脓毒症患者临床资料发现, MCV 增加是患者院内死亡的独立危险因素。

在脓毒症早期,患者常合并胰岛素抵抗,且早期“炎症风暴”导致大量炎症介质释放,最终激活神经-内分泌系统导致血糖水平升高,高血糖是脓毒症患者死亡的重要因素^[21]。本研究也显示,初始血糖水平升高与 SALD 老年患者 30 d 死亡风险呈正相关。

本研究不足之处:①样本量较小;②预测模型评估通过内部验证,可能存在一定程度偏倚;③研究纳入患者 24 h 内指标,未评估指标的动态变化以及病原学结果、抗菌药物使用、干预措施等因素,团队将开展后续研究进一步评估这些因素的影响。

综上所述,本研究表明,高 OASIS 评分、24 h SpO₂ 较低、初始 MCV 和 RDW 较高、初始血糖和 AST 升高的 SALD 老年患者 30 d 死亡风险较高,由此构建的死亡风险预测模型具有较好的预测性能,可为临床医生早期识别高危患者提供简单易行的方法。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张北源:研究设计和实施、采集和分析数据、文章撰写、获取研究经费;贺琛哲:数据收集和核对;秦子梦:文献支持;陈鸣:研究指导;虞文魁:研究设计、文章审阅和修改;苏婷:统计分析、获取研究经费

参考文献

- [1] Lin JF, Gu CF, Zhang SY, et al. Sites and causes of infection in patients with sepsis-associated liver dysfunction: a population study from the medical information mart for intensive care III [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928928. DOI: 10.12659/MSM.928928.
- [2] Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: incidence, classification and the clinical significance [J]. Hepatol Res, 2013, 43 (3): 255–266. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01069.x.
- [3] Cui LW, Bao JJ, Yu C, et al. Development of a nomogram for predicting 90-day mortality in patients with sepsis-associated liver injury [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 3662. DOI: 10.1038/s41598-023-30235-5.
- [4] Liu YS, Sun R, Jiang HY, et al. Development and validation of a predictive model for in-hospital mortality in patients with sepsis-associated liver injury [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (18): 997. DOI: 10.21037/atm-22-4319.
- [5] 白丽爽,王兴义,杨立山.多发伤患者并发脓毒症血症风险的列线图模型构建 [J]. 中华急诊医学杂志, 2024, 33 (1): 65–69. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.01.011.
- [6] 查皓宇,谭睿,王浩楠,等.儿童重症细菌感染死亡风险预测模型的建立及评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32 (4): 489–496. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.04.009.
- [7] Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset [J]. Sci Data, 2023, 10 (1): 1. DOI: 10.1038/s41597-022-01899-x. Erratum in: Sci Data, 2023, 10 (1): 31. DOI: 10.1038/s41597-023-01945-2. Erratum in: Sci Data, 2023, 10 (1): 219. DOI: 10.1038/s41597-023-02136-9.
- [8] Yang J, Li YJ, Liu QQ, et al. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era [J]. J Evid Based Med, 2020, 13 (1): 57–69. DOI: 10.1111/jebm.12373.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Johnson AE, Kramer AA, Clifford GD. A new severity of illness scale using a subset of acute physiology and chronic health evaluation data elements shows comparable predictive accuracy [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (7): 1711–1718. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a24fe.
- [12] 罗春,顾汉阳,金雨虹,等. OASIS 与 SAPS II 评分对 ICU 脓毒症患者院内死亡的预测价值比较 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (4): 352–356. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210722-01080.
- [13] Chen QG, Zhang LS, Ge SH, et al. Prognosis predictive value of the oxford acute severity of illness score for sepsis: a retrospective cohort study [J]. PeerJ, 2019, 7: e7083. DOI: 10.7717/peerj.7083.
- [14] Wang N, Wang M, Jiang L, et al. The predictive value of the oxford acute severity of illness score for clinical outcomes in patients with acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2022, 44 (1): 320–328. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2027247.
- [15] Wang XM, Xia JH, Shan YH, et al. Predictive value of the oxford acute severity of illness score in acute stroke patients with stroke-associated pneumonia [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1251944. DOI: 10.3389/fneur.2023.1251944.
- [16] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35 (8): 1397–1405. DOI: 10.1007/s00134-009-1508-2.
- [17] Li S, Zhang W, Liang X. Red blood cell distribution width and mortality risk in critically ill cardiovascular patients [J]. Heliyon, 2023, 9 (11): e22225. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22225.
- [18] Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: a narrative review [J]. Clin Biochem, 2020, 77: 1–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.01.001.
- [19] 张林,郭宽鹏,莫宜,等.红细胞分布宽度对脓毒症患者急性肾损伤的预测价值 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20 (7): 559–562. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.07.009.
- [20] Zhang JW, Xie JF, Chen H, et al. Development and validation of a clinical score combining the sequential organ failure assessment score with inflammation-based markers to predict outcome of patients with sepsis [J]. Am J Transl Res, 2023, 15 (3): 1789–1797.
- [21] Lu ZQ, Tao G, Sun XY, et al. Association of blood glucose level and glycemic variability with mortality in sepsis patients during ICU hospitalization [J]. Front Public Health, 2022, 10: 857368. DOI: 10.3389/fpubh.2022.857368.

(收稿日期: 2024-09-23)
(本文编辑: 张耘菲)