

老年脓毒症相关性脑病机器学习预测模型的建立与评价

岳筱¹ 王以文² 李志芳¹ 王蕾¹ 黄丽¹ 王硕¹ 侯一鸣¹ 张澍¹ 王正斌¹

¹ 郑州大学第一附属医院急诊医学科, 郑州 450052; ² 郑州大学第三附属医院康复医学科, 郑州 450052

通信作者: 王正斌, Email: fccwangzb2@zzu.edu.cn

【摘要】 目的 构建脓毒症相关性脑病(SAE)机器学习预测模型,分析模型在早期识别老年脓毒症患者SAE发生风险中的应用价值。**方法** 基于美国重症监护医学信息数据库IV 2.2(MIMIC-IV 2.2),选择2008至2023年重症监护病房(ICU)收治的60岁以上以脓毒症作为第一诊断的患者作为研究对象。收集患者的人口统计学变量、疾病严重程度评分、合并症、干预措施、实验室指标及住院情况;通过单因素Logistic回归分析筛选出与SAE相关的关键因素。按7:3比例将数据集分为训练集和验证集,在训练集中采用多因素Logistic回归分析构建预测SAE的列线图模型,在验证集中采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析评估模型的区分度,并采用校准曲线评估模型的校准度。在训练集中使用多层感知器(MLP)、支持向量机(SVM)、朴素贝叶斯(NB)、梯度提升机(GBM)、随机森林(RF)、极限梯度提升(XGB)机器学习算法建模,并在验证集中评估各模型的预测效能。以XGB模型为例,通过沙普利可加性特征解释算法(SHAP)提高模型的可解释性,识别关键预测因素及其贡献。**结果** 最终纳入2204例脓毒症患者,其中840例发生SAE(38.1%)。通过单因素Logistic回归分析共筛选出21个与SAE发生相关的变量,纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,呼吸支持中气管插管〔优势比(OR)=0.40,95%置信区间(95%CI)为0.19~0.88, $P<0.001$ 〕、吸氧(OR=0.76,95%CI为0.53~0.95, $P=0.023$)、气管切开(OR=0.20,95%CI为0.07~0.53, $P<0.001$)、连续性肾脏替代治疗(CRRT;OR=0.32,95%CI为0.15~0.70, $P<0.001$)、脑血管疾病(OR=0.31,95%CI为0.16~0.60, $P<0.001$)、风湿性疾病(OR=0.44,95%CI为0.19~0.99, $P<0.001$)、男性(OR=0.68,95%CI为0.54~0.86, $P=0.001$)、阴离子隙(AG)最大值(OR=0.95,95%CI为0.93~0.97, $P<0.001$)可降低SAE发生风险,年龄(OR=1.05,95%CI为1.03~1.06, $P<0.001$)、急性生理学评分Ⅲ(APSⅢ;OR=1.02,95%CI为1.01~1.02, $P<0.001$)、牛津急性疾病严重程度评分(OASIS;OR=1.04,95%CI为1.03~1.06, $P<0.001$)和总住院时间(OR=1.01,95%CI为1.01~1.02, $P<0.001$)可增加SAE发生风险;基于上述变量构建列线图模型,在验证集中进行ROC曲线分析,结果显示,该模型的ROC曲线下面积(AUC)为0.723,校准曲线显示该模型的预测概率与实际概率具有较好的一致性。构建MLP、SVM、NB、GBM、RF、XGB算法模型,评估结果显示,SVM模型和RF模型均表现出较好的预测效能,AUC分别为0.748和0.739,敏感度均达85%以上。通过SHAP分析对XGB模型的预测效能进行解释,结果显示,APSⅢ评分(SHAP值为0.871)、年龄(SHAP值为0.521)和OASIS评分(SHAP值为0.443)是影响模型预测效能的重要因素。**结论** 基于机器学习构建的SAE预测模型具有较好的预测能力,对于早期识别老年脓毒症患者SAE风险具有重要的应用价值。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 机器学习; 风险预测; 老年患者; 美国重症监护医学信息数据库IV
基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2018-292)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250227-00157

Establishment and evaluation of a machine learning prediction model for sepsis-related encephalopathy in the elderly

Yue Xiao¹, Wang Yiwen², Li Zhifang¹, Wang Lei¹, Huang Li¹, Wang Shuo¹, Hou Yiming¹, Zhang Shu¹, Wang Zhengbin¹

¹Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

²Department of Rehabilitation Medicine, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Wang Zhengbin, Email: fccwangzb2@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To construct machine learning prediction model for sepsis-associated encephalopathy (SAE), and analyze the application value of the model on early identification of SAE risk in elderly septic patients. **Methods** Patients aged over 60 years with a primary diagnosis of sepsis admitted to intensive care unit (ICU) from 2008 to 2023 were selected from Medical Information Mart for Intensive Care-IV 2.2 (MIMIC-IV 2.2). Demographic variables, disease severity scores, comorbidities, interventions, laboratory indicators, and hospitalization details were collected. Key factors associated with SAE were identified using univariate Logistic regression analysis. The data were randomly divided into training and validation sets in a 7:3 ratio. Multivariable Logistic regression analysis was conducted in the training set and visualized using a nomogram model for prediction of SAE. The discrimination of the model was evaluated in the validation set using the receiver operator characteristic curve (ROC curve), and

its calibration was assessed using calibration curve. Furthermore, multiple machine learning algorithms, including multi-layer perceptron (MLP), support vector machine (SVM), naive bayes (NB), gradient boosting machine (GBM), random forest (RF), and extreme gradient boosting (XGB), were constructed in the training set. Their predictive performance was subsequently evaluated on the validation set. Taking the XGB model as an example, the interpretability of the model through the SHapley Additive exPlanations (SHAP) algorithm was enhanced to identify the key predictive factors and their contributions. **Results** A total of 2 024 septic patients were finally enrolled, of whom 840 developed SAE (38.1%). A total of 21 variables associated with SAE were screened through univariate Logistic regression analysis. Multivariable Logistic regression analysis showed that endotracheal intubation [odds ratio (OR) = 0.40, 95% confidence interval (95%CI) was 0.19–0.88, $P < 0.001$], oxygen therapy (OR = 0.76, 95%CI was 0.53–0.95, $P = 0.023$), tracheotomy (OR = 0.20, 95%CI was 0.07–0.53, $P < 0.001$), continuous renal replacement therapy (CRRT; OR = 0.32, 95%CI was 0.15–0.70, $P < 0.001$), cerebrovascular disease (OR = 0.31, 95%CI was 0.16–0.60, $P < 0.001$), rheumatic disease (OR = 0.44, 95%CI was 0.19–0.99, $P < 0.001$), male (OR = 0.68, 95%CI was 0.54–0.86, $P = 0.001$), and maximum anion gap (AG; OR = 0.95, 95%CI was 0.93–0.97, $P < 0.001$) were associated with an decreased probability of SAE, and age (OR = 1.05, 95%CI was 1.03–1.06, $P < 0.001$), acute physiology score III (APS III; OR = 1.02, 95%CI was 1.01–1.02, $P < 0.001$), Oxford acute severity of illness score (OASIS; OR = 1.04, 95%CI was 1.03–1.06, $P < 0.001$), and length of hospital stay (OR = 1.01, 95%CI was 1.01–1.02, $P < 0.001$) were associated with an increased probability of SAE. A nomogram model was constructed based on these variables. In the validation set, ROC curve analysis showed that the model achieved an area under the ROC curve (AUC) of 0.723, and the calibration curve showed good consistency between the predicted probability of the model and the observed probability. Among the machine learning algorithms, including MLP, SVM, NB, GBM, RF, and XGB, the SVM model and RF model demonstrated relatively good predictive performance, with AUC of 0.748 and 0.739, respectively, and the sensitivity was both exceeding 85%. The predictive performance of the XGB model was explained through SHAP analysis, and the results indicated that APS III score (SHAP value was 0.871), age (SHAP value was 0.521), and OASIS score (SHAP value was 0.443) were important factors affecting the predictive performance of the model. **Conclusion** The machine learning-based SAE prediction model exhibits good predictive capability and holds significant application value for the early identification of SAE risk in elderly septic patients.

【Key words】 Sepsis-associated encephalopathy; Machine learning; Risk prediction; Elderly patient; Medical Information Mart for Intensive Care-IV

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China (2018–202)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250227-00157

脓毒症并发症涉及多个器官系统,其中脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症的严重并发症之一,表现为意识改变、谵妄和认知功能障碍。老年患者基础疾病多、免疫功能下降,SAE发病率和病死率较高^[1]。脑电图、影像学、血清标志物等传统诊断方法在SAE预测方面存在不足^[2]。近年来,机器学习技术在SAE预测中显示出良好效能^[3–6]。本研究基于美国重症监护医学信息数据库IV(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV),针对重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的60岁以上以脓毒症作为第一诊断的患者临床资料构建SAE机器学习预测模型,并评价模型的预测效能,以期为早期识别老年脓毒症患者SAE发生风险提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究数据来源与伦理审查:本研究数据来源于MIMIC-IV 2.2数据库,数据库收集了2008至2023年29万余例ICU收治的重症患者匿名化临床数据^[7]。数据库通过美国国家医学伦理委员会审查。本研究通过医院伦理委员会批准(审批号:2025-003-01),

研究人员通过人类研究参与者保护考试,并获得数据库访问权限(证书编号:52623067)。

1.1.1 纳入标准:①符合脓毒症3.0诊断标准^[8];②符合SAE定义^[9–10];③年龄>60岁;④首次入ICU;⑤ICU住院时间>24h;⑥第一诊断为脓毒症。

1.1.2 排除标准:①因酒精依赖或药物依赖导致谵妄;②缺失关键临床和实验室数据;③既往存在严重的认知功能障碍。

1.2 结局变量:结局变量为是否发生SAE,SAE的定义为入ICU时符合脓毒症3.0诊断标准,同时伴有以下任一症状:①格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)<15分;②谵妄(ICD代码2930、2931);③认知功能障碍(ICD代码33183、G3184)。

1.3 临床资料:①人口统计学变量:年龄、性别、种族;②疾病严重程度评分:急性生理学评分III(acute physiology score III, APS III)、牛津急性疾病严重程度评分(Oxford acute severity of illness score, OASIS)、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分;③合并症:心脑血管疾病、风湿性疾病、糖尿病、肾脏疾病、恶性肿瘤;④干预措

施:呼吸支持、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、血管加压药、血管扩张剂、糖皮质激素;⑤ 实验室指标:pH 值、血乳酸(blood lactic acid, Lac)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、阴离子隙(anion gap, AG)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、Ca²⁺、Cl⁻、Na⁺、K⁺、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、血糖的极值;⑥ 住院情况:总住院时间、ICU 住院时间。

1.4 统计学方法:使用 R 4.3.1 软件进行数据清洗与处理。对缺失值进行多重插补,识别并去除异常值。连续变量均呈非正态分布,用中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,分类变量用例数(%)表示,分别采用 Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验。采用单因素 Logistic 回归分析筛选 SAE 相关变量。将数据集按照 7:3 比例分为训练集和验证集,在训练集中进行多因素 Logistic 回归分析,构建预测 SAE 的列线图模

型;在验证集中进行受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析,并使用 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)评估模型的区分度,采用校准曲线评估模型的校准度。在训练集中使用多层感知器(multi-layer perceptron, MLP)、支持向量机(support vector machine, SVM)、朴素贝叶斯(naive bayes, NB)、梯度提升机(gradient boosting machine, GBM)、随机森林(random forest, RF)、极限梯度提升(extreme gradient boosting, XGB)算法建模;在验证集中分析模型预测效能。以 XGB 模型为例,通过沙普利可加性特征解释算法(Shapley Additive exPlanations, SHAP)提高模型可解释性,识别关键预测因素及贡献。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结 果

2.1 变量筛选:初步入选脓毒症患者 33 177 例,第一诊断为脓毒症 5 182 例,60 岁以上 3 202 例,结局变量完整 2 440 例,符合首次入 ICU 并排除酒精依赖或药物依赖者,最终纳入 2 204 例,其中 840 例发生 SAE (38.1%)。

单因素 Logistic 回归分析显示(表 1~2),共 21 个变量与 SAE 发生风险显著相关(均 $P<0.05$)。

表 1 人口统计学变量、疾病严重程度评分、合并症、干预措施、住院情况中老年脓毒症患者发生 SAE 危险因素的单因素 Logistic 回归分析									
指标	未发生 SAE (n=1 364)	发生 SAE (n=840)	OR (95%CI)	P 值	指标	未发生 SAE (n=1 364)	发生 SAE (n=840)	OR (95%CI)	P 值
人口统计学变量					风湿性疾病	73 (5.4)	22 (2.6)	0.48 (0.29 ~ 0.76)	0.003
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	72.0 (66.0, 79.0)	76.0 (68.0, 84.0)	1.04 (1.03 ~ 1.05)	<0.001	糖尿病无合并症	363 (26.6)	229 (27.3)	1.03 (0.85 ~ 1.25)	0.738
性别[例(%)]			0.67 (0.57 ~ 0.80)	<0.001	糖尿病有合并症	292 (21.4)	148 (17.6)	0.79 (0.63 ~ 0.98)	0.031
男性	757 (55.5)	383 (45.6)			肾脏疾病	460 (33.7)	277 (33.0)	0.97 (0.81 ~ 1.16)	0.718
女性	607 (44.5)	457 (54.4)			恶性肿瘤	266 (19.5)	138 (16.4)	0.81 (0.65 ~ 1.02)	0.070
种族[例(%)]			0.79 (0.63 ~ 0.98)	0.031	干预措施[例(%)]				
亚裔	55 (4.0)	35 (4.2)			呼吸支持			0.93 (0.51 ~ 1.63)	0.790
非洲裔	141 (10.4)	101 (12.0)			无	276 (20.2)	179 (21.3)		
拉丁裔	37 (2.7)	32 (3.8)			高流量吸氧	35 (2.6)	21 (2.5)		
其他	203 (14.9)	121 (14.4)			气管插管	317 (23.2)	181 (21.6)		
白种人	928 (68.0)	551 (65.6)			无创通气	33 (2.4)	24 (2.9)		
疾病严重程度评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]					吸氧	676 (49.6)	422 (50.2)		
APS III	54.0 (42.0, 72.0)	65.0 (51.0, 84.0)	1.01 (1.01 ~ 1.02)	<0.001	气管切开	27 (2.0)	13 (1.5)		
OASIS	34.0 (28.0, 42.0)	38.0 (32.0, 44.0)	1.04 (1.03 ~ 1.05)	<0.001	CRRT	51 (3.7)	18 (2.1)	0.56 (0.32 ~ 0.95)	0.039
SIRS	3.0 (2.0, 3.0)	3.0 (2.0, 3.0)	1.00 (0.90 ~ 1.10)	0.935	血管加压药	437 (32.0)	255 (30.4)	0.92 (0.77 ~ 1.11)	0.409
合并症[例(%)]					血管扩张剂	38 (2.8)	13 (1.5)	0.55 (0.28 ~ 1.01)	0.060
充血性心力衰竭	593 (43.5)	375 (44.6)	1.05 (0.88 ~ 1.25)	0.592	糖皮质激素	1 288 (94.4)	802 (95.5)	0.80 (0.53 ~ 1.19)	0.280
脑血管疾病	110 (8.1)	167 (19.9)	2.83 (2.19 ~ 3.37)	<0.001	住院情况 [d, $M(Q_1, Q_3)$]				
					总住院时间	8.69 (4.93, 15.29)	10.74 (5.65, 19.69)	1.02 (1.01 ~ 1.02)	<0.001
					ICU 住院时间	2.3 (1.3, 4.6)	2.6 (1.5, 5.1)	1.02 (1.00 ~ 1.03)	0.006

注:SAE 为脓毒症相关性脑病,APS III 为急性生理学评分 III,OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分,SIRS 为全身炎症反应综合征,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,ICU 为重症监护病房,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间

表 2 实验室指标中老年脓毒症患者发生 SAE 危险因素的单因素 Logistic 回归分析[$M(Q_1, Q_3)$]

指标	未发生 SAE (n=1 364)	发生 SAE (n=840)	OR (95%CI)	P 值	指标	未发生 SAE (n=1 364)	发生 SAE (n=840)	OR (95%CI)	P 值
pH 值	7.35 (7.28, 7.41)	7.36 (7.29, 7.40)	1.39 (0.58 ~ 3.35)	0.465	Na ⁺ 最小值 (mmol/L)	136.00 (133.00, 139.00)	138.00 (135.00, 142.00)	1.07 (1.05 ~ 1.09)	<0.001
Lac 最大值 (mmol/L)	2.00 (1.40, 3.10)	2.10 (1.50, 3.30)	0.99 (0.96 ~ 1.03)	0.674	Na ⁺ 最大值 (mmol/L)	139.00 (136.75, 142.00)	141.00 (138.00, 145.00)	1.07 (1.05 ~ 1.08)	<0.001
Hb 最大值 (g/L)	9.20 (7.80, 10.70)	9.10 (7.80, 10.70)	1.00 (0.96 ~ 1.05)	0.885	K ⁺ 最小值 (mmol/L)	3.90 (3.50, 4.30)	3.80 (3.50, 4.30)	0.94 (0.83 ~ 1.07)	0.379
PLT 最小值 ($\times 10^9/L$)	169.00 (111.00, 238.00)	170.00 (105.00, 238.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.928	K ⁺ 最大值 (mmol/L)	4.40 (4.00, 5.10)	4.50 (4.10, 5.00)	1.00 (0.91 ~ 1.09)	0.927
WBC 最大值 ($\times 10^9/L$)	16.10 (11.00, 22.70)	15.65 (10.50, 21.30)	0.99 (0.99 ~ 1.00)	0.180	PT 最大值 (s)	15.70 (13.60, 21.10)	15.40 (13.30, 19.90)	0.99 (0.99 ~ 1.00)	0.025
AG 最大值 (mmol/L)	18.00 (15.00, 21.00)	17.00 (15.00, 21.00)	0.99 (0.97 ~ 1.00)	0.048	APTT 最大值 (s)	33.10 (28.70, 43.25)	32.85 (28.40, 43.30)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.821
BUN 最大值 (mmol/L)	31.00 (19.00, 49.00)	34.00 (22.00, 52.00)	1.00 (1.00 ~ 1.01)	0.021	TBil 最大值 ($\mu\text{mol/L}$)	0.80 (0.40, 1.70)	0.70 (0.40, 1.40)	0.95 (0.92 ~ 0.99)	0.024
SCr 最大值 ($\mu\text{mol/L}$)	1.40 (1.00, 2.32)	1.40 (1.00, 2.30)	0.96 (0.90 ~ 1.01)	0.127	ALT 最大值 (U/L)	28.00 (16.00, 69.00)	25.00 (15.00, 53.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.185
Ca ²⁺ 最小值 (mmol/L)	7.90 (7.40, 8.33)	8.00 (7.50, 8.50)	1.29 (1.16 ~ 1.43)	<0.001	AST 最大值 (U/L)	45.50 (25.00, 101.25)	37.50 (24.00, 76.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.232
Ca ²⁺ 最大值 (mmol/L)	8.30 (7.90, 8.80)	8.50 (8.00, 9.00)	1.27 (1.15 ~ 1.42)	<0.001	血糖最小值 (mmol/L)	111.00 (90.00, 139.00)	110.50 (92.00, 140.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.648
Cl ⁻ 最小值 (mmol/L)	100.00 (96.00, 104.00)	102.00 (98.00, 107.00)	1.05 (1.04 ~ 1.06)	<0.001	血糖最大值 (mmol/L)	153.50 (119.00, 214.00)	153.50 (122.00, 213.25)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	0.601
Cl ⁻ 最大值 (mmol/L)	104.00 (100.00, 108.00)	106.00 (101.00, 111.00)	1.05 (1.04 ~ 1.06)	<0.001					

注:SAE 为脓毒症相关性脑病,Lac 为血乳酸,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,WBC 为白细胞计数,AG 为阴离子隙,BUN 为血尿素氮,SCr 为血肌酐,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,TBil 为总胆红素,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间

2.2 SAE 风险预测模型的建立与评价:基于单因素 Logistic 回归分析中有统计学意义的 21 个变量建立全因素模型。

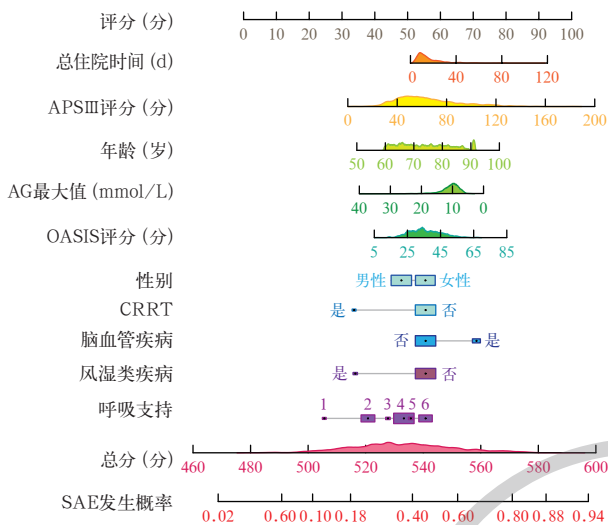
在训练集中,将单因素 Logistic 回归分析中有统计学意义的 21 个变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示(表 3),呼吸支持中气管插管、吸氧、气管切开(以无呼吸支持为参照),CRRT,脑血管疾病,风湿性疾病,男性(以女性为参照),以及 AG 最大值可以降低老年脓毒症患者 SAE 的发生风险,而年龄、APS III 评分、OASIS 评分和总住院时间则可以增加 SAE 发生风险(均 $P<0.05$)。基于以上有统计学意义的 12 个变量构建列线图模型,并绘制列线图(图 1)。

在验证集中,采用 ROC 曲线分析评估全因素模型和列线图模型对老年脓毒症患者发生 SAE 的预测效能,结果显示(图 2),全因素模型的 AUC 为 0.731,略高于列线图模型($AUC=0.723$),提示两者均有良好的区分度。校准曲线显示(图 3),列线图模型在校准度方面略优于全因素模型,且预测概率与实际概率的一致性更好;而全因素模型比列线图模型多 9 个危险因素,更加复杂,缺乏临床操作性。

表 3 老年脓毒症患者发生 SAE 的多因素 Logistic 回归分析

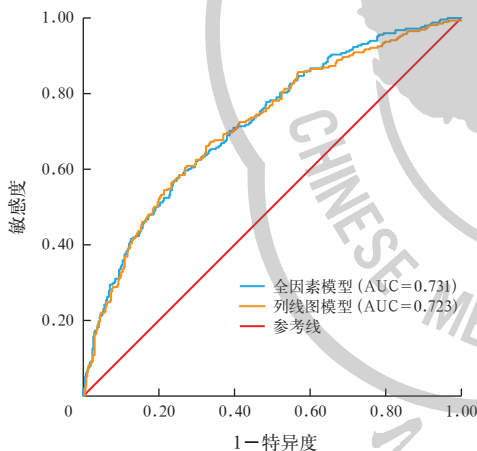
变量	估计值	s_e	OR (95%CI)	P 值
呼吸支持				
无	参照			
高流量吸氧	-0.59	0.39	0.55 (0.26 ~ 1.20)	0.132
气管插管	-0.90	0.20	0.40 (0.19 ~ 0.88)	<0.001
无创通气	-0.23	0.37	0.79 (0.38 ~ 1.64)	0.532
吸氧	-0.34	0.15	0.76 (0.53 ~ 0.95)	0.023
气管切开	-1.59	0.49	0.20 (0.07 ~ 0.53)	<0.001
CRRT	-1.12	0.39	0.32 (0.15 ~ 0.70)	<0.001
合并症				
脑血管疾病	0.80	0.17	0.31 (0.16 ~ 0.60)	<0.001
风湿性疾病	-1.11	0.33	0.44 (0.19 ~ 0.99)	<0.001
性别				
女性	参照			
男性	-0.38	0.12	0.68 (0.54 ~ 0.86)	0.001
AG 最大值	-0.05	0.01	0.95 (0.93 ~ 0.97)	<0.001
年龄	0.05	0.01	1.05 (1.03 ~ 1.06)	<0.001
疾病严重程度评分				
APS III	0.02	0.00	1.02 (1.01 ~ 1.02)	<0.001
OASIS	0.03	0.01	1.04 (1.03 ~ 1.06)	<0.001
总住院时间	0.02	0.00	1.01 (1.01 ~ 1.02)	<0.001

注:SAE 为脓毒症相关性脑病,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,AG 为阴离子隙,APS III 为急性生理学评分 III,OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间



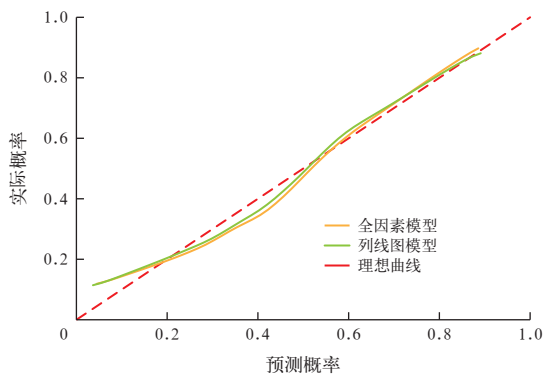
注：SAE 为脓毒症相关性脑病，APACHE II 为急性生理学评分 II，AG 为阴离子隙，OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分，CRRT 为连续性肾脏替代治疗；呼吸支持中，1 为气管切开，2 为气管插管，3 为高流量氧疗，4 为吸氧，5 为无创通气，6 为无呼吸支持

图 1 老年脓毒症患者 SAE 发生风险的列线图



注：SAE 为脓毒症相关性脑病，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2 不同 SAE 风险预测模型预测老年脓毒症患者发生 SAE 的 ROC 曲线



注：SAE 为脓毒症相关性脑病

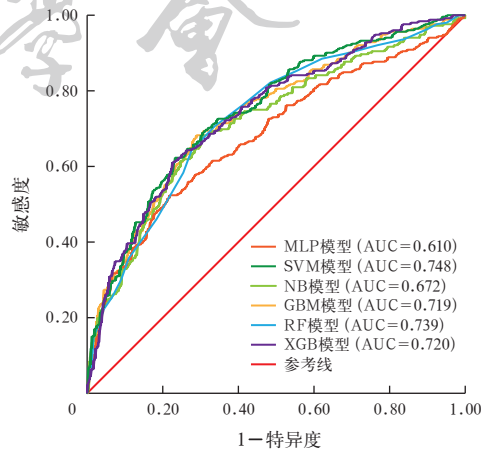
图 3 不同 SAE 风险预测模型预测老年脓毒症患者发生 SAE 的校准曲线

2.3 机器学习算法模型的建立与评价：建立 MLP、SVM、NB、GBM、RF、XGB 算法模型；基于上述模型进行 ROC 曲线分析显示(表 4；图 4)，SVM 模型和 RF 模型的预测效能表现较好，AUC 分别为 0.748 和 0.739，敏感度均达 85% 以上。校准曲线显示(图 5)，SVM 模型、GBM 模型和 RF 模型的预测概率与实际概率的一致性较好。通过 SHAP 分析解释 XGB 模型预测效能显示(图 6)，APACHE II 评分、年龄和 OASIS 评分均为影响模型预测效能的重要因素。以年龄为例解释 XGB 模型的 SHAP 依赖图(图 7)，在 >60 岁范围内，年龄对模型预测效能的影响并非线性，年龄越大，对预测效能的贡献水平越低；在 60~70 岁范围内，SHAP 值相对稳定，维持在 0.5 左右的贡献水平；从 70 岁左右开始，SHAP 值加速下降，80 岁以后该趋势更为显著，最终降至 -1.5 以下。表明 XGB 模型中，年龄对 SAE 预测效能的影响从早期的积极贡献，逐渐转变为高龄阶段的显著负向影响。

表 4 不同机器学习算法模型对脓毒症患者发生 SAE 的预测价值

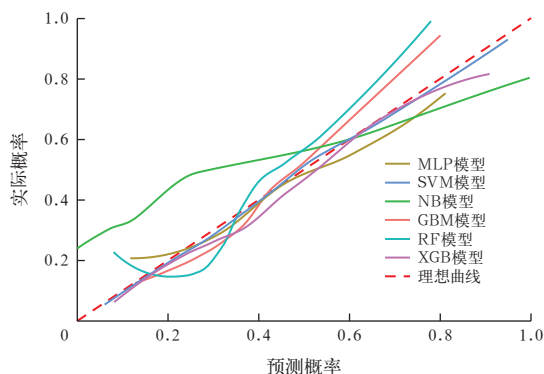
算法模型	AUC (95%CI)	敏感度 [% (95%CI)]	特异度 [% (95%CI)]	P 值
MLP	0.610 (0.574 ~ 0.636)	86.6 (83.2 ~ 90.0)	22.3 (16.7 ~ 28.0)	0.034
SVM	0.748 (0.733 ~ 0.754)	86.1 (84.9 ~ 87.3)	46.3 (44.4 ~ 48.1)	<0.001
NB	0.672 (0.659 ~ 0.675)	38.4 (35.1 ~ 41.7)	79.1 (77.5 ~ 80.7)	0.021
GBM	0.719 (0.703 ~ 0.725)	83.1 (82.1 ~ 84.1)	41.0 (40.0 ~ 41.9)	<0.001
RF	0.739 (0.721 ~ 0.746)	92.4 (91.7 ~ 93.0)	31.6 (31.1 ~ 32.1)	<0.001
XGB	0.720 (0.703 ~ 0.727)	83.1 (81.6 ~ 84.6)	44.1 (43.3 ~ 44.8)	<0.001

注：SAE 为脓毒症相关性脑病，MLP 为多层感知器，SVM 为支持向量机，NB 为朴素贝叶斯，GBM 为梯度提升机，RF 为随机森林，XGB 为极限梯度提升，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，95%CI 为 95% 置信区间



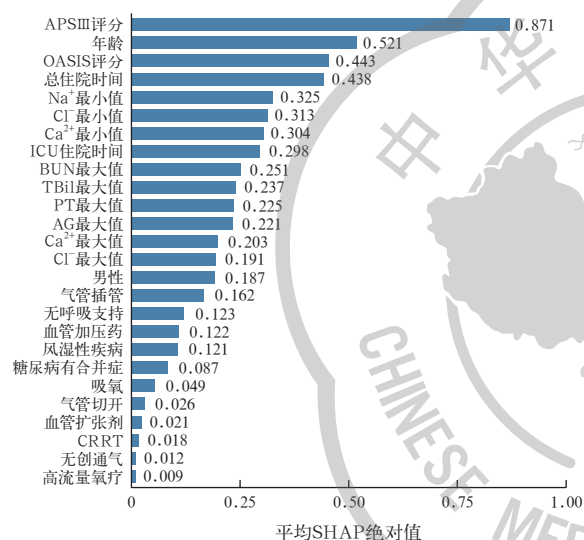
注：SAE 为脓毒症相关性脑病，MLP 为多层感知器，SVM 为支持向量机，NB 为朴素贝叶斯，GBM 为梯度提升机，RF 为随机森林，XGB 为极限梯度提升，ROC 曲线为受试者工作特征曲线，AUC 为 ROC 曲线下面积

图 4 不同机器学习算法模型预测脓毒症患者发生 SAE 的 ROC 曲线



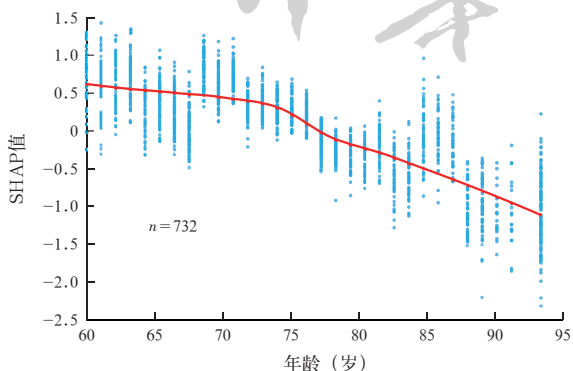
注: SAE 为脓毒症相关性脑病, MLP 为多层感知器, SVM 为支持向量机, NB 为朴素贝叶斯, GBM 为梯度提升机, RF 为随机森林, XGB 为极限梯度提升

图5 不同机器学习算法模型预测脓毒症患者发生 SAE 的校准曲线



注: XGB 为极限梯度提升, SAE 为脓毒症相关性脑病, SHAP 为沙普利可加性特征解释算法, APS III 为急性生理学评分 III, OASIS 为牛津急性疾病严重程度评分, ICU 为重症监护病房, BUN 为血尿素氮, TBil 为总胆红素, PT 为凝血酶原时间, AG 为阴离子隙, CRRT 为连续性肾脏替代治疗

图6 XGB 模型中脓毒症患者发生 SAE 危险因素的 SHAP 分析



注: SAE 为脓毒症相关性脑病, XGB 为极限梯度提升, SHAP 为沙普利可加性特征解释算法; 蓝点代表单个样本在年龄这一特征上的 SHAP 值, 正值表示积极贡献, 负值表示负向影响; 红色曲线代表 SHAP 值随年龄变化的整体趋势

图7 以脓毒症患者发生 SAE 危险因素中的年龄为例解释 XGB 模型对 SAE 预测效能的 SHAP 依赖图

3 讨论

本研究基于 MIMIC-IV 数据库, 聚焦于第一诊断为脓毒症的老年患者, 构建多种机器学习模型, 筛选出与 SAE 密切相关的预测因素。

年龄是影响 SAE 发生的重要因素。老年患者由于免疫功能减退、认知储备减少和多器官功能衰竭的风险增加, 更容易发生 SAE^[1]。俞典等^[11]研究表明, SAE 的发生与年龄密切相关。本研究也显示, 年龄与 SAE 的发生呈显著正相关, 与 Zhao 等^[12]的回顾性队列研究结果一致。Schütze 等^[1]的研究显示, 老年人由于认知储备减少、血脑屏障功能下降, SAE 的发病率显著高于年轻患者。

本研究显示, APS III 评分和 OASIS 评分作为反映疾病严重程度的指标, 与老年脓毒症患者 SAE 的发生风险显著相关。疾病严重程度评分能够反映患者全身炎症反应和多器官功能障碍的程度。Wang 等^[4]针对儿童重症监护病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 收治的重症患儿开发 SAE 预测模型时发现, 疾病严重程度评分〔如小儿多器官功能障碍评分-2 (PEdiatric Logistic Organ Dysfunction-2, PELOD-2)、儿童危重病例评分 (pediatric critical illness scoring, PCIS) 等〕是 SAE 发生的重要预测因素; 张莉等^[13]在构建 SAE 早期危险因素预警的预测模型时也提出, Charlson 合并症指数 (Charlson comorbidity index, CCI) 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 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 等具有较高的预测价值 (均 $P < 0.001$)。因此, 对于这些评分较高的患者, 临床医师应密切监测其神经功能, 及早识别 SAE 的早期症状, 如谵妄、定向力障碍等。

本研究也表明, Ca^{2+} 、 Cl^{-} 、 Na^{+} 等电解质水平异常是 SAE 的重要预测因素。电解质紊乱可能影响神经元兴奋性和血脑屏障功能, 加剧脑功能损害^[12]。Mei 等^[14]的研究表明, 结合电解质指标和脑循环时间的模型能够显著提高预测 SAE 的准确性。及时纠正电解质异常, 调整液体管理方案, 有助于维持脑功能的稳定性。

本研究显示, 呼吸支持和 CRRT 的应用对 SAE 的发生具有显著影响, 其中气管插管和气管切开可以显著降低 SAE 的发生风险, 可能与这些治疗措施能够改善气体交换和维持氧合状态有关, 从而降低了脑缺氧导致的神经功能损害发生率, 与 Zhao 等^[12]

和 Schütze 等^[1]的研究结果类似。钱雅君等^[15]研究也显示,局部脑血氧饱和度(regional cerebral oxygen saturation, rScO₂)降低与 SAE 发生率增加有关。Liu 等^[5]研究显示,CRRT 可能通过改善血流动力学和电解质平衡,减少 SAE 发生,与本研究结果相符。

糖皮质激素的使用在本研究中未显示出对老年患者 SAE 的发生风险产生显著影响。Guo 等^[6]研究也显示,糖皮质激素在某些情况下可能影响脓毒症患者的炎症反应,但对 SAE 的具体影响尚不明确。因此,糖皮质激素在 SAE 预防中的应用仍需开展更多研究验证。

本研究进一步采用 MLP、SVM、NB、GBM、RF、XGB 机器学习模型,针对第一诊断为脓毒症的老年患者进行 SAE 风险预测,结果显示,RF 模型的敏感度较高(92.4%),特异度较低(31.6%),适合早期筛查 SAE。2023 年,Guo 等^[6]在混合人群中使用 RF 模型预测 SAE 死亡风险时,特异度较高(76.2%),且高于 XGB、SVM、MLP、GBM 等算法模型。本研究显示,SVM 模型预测老年患者发生 SAE 的 AUC 为 0.748,敏感度为 86.1%,特异度为 46.3%,更适合高维度和小样本数据,可平衡敏感度和特异度,适用于需要较高筛查准确性的临床场景,与 2022 年 Lu 等^[3]发现的 SVM 模型在混合人群中的表现相似;XGB 模型的 AUC 为 0.720,敏感度和特异度平衡。XGB 算法可使用 SHAP 工具提供模型良好的可解释性,帮助医师临床决策,更适合精准风险评估和个体化干预^[6]。本研究中 GBM 模型预测老年患者发生 SAE 的 AUC 为 0.719,敏感度为 83.1%,更适合处理非线性关系,适用于特征复杂的患者群体,尤其是在需要综合评估多因素的影响时。Ge 等^[16]使用机器学习模型预测 ICU 中脓症患者 SAE 发生概率,结果显示,GBM 模型的 AUC 较 Logistic 回归模型的 AUC 进一步提升(0.87 比 0.74)。

综上所述,本研究基于机器学习构建的 SAE 预测模型具有较好的预测能力,对于早期识别老年脓症患者 SAE 发生风险具有重要的应用价值。但本研究基于回顾性数据,时间跨度长,诊断标准不连贯,可能造成信息缺失或偏倚,影响模型的稳定性;虽然本研究样本量充足,但仍需要进一步外部验证,尤其是在不同医院和地区的验证;最后,本研究未考虑患者的生活方式等因素,这可能对 SAE 的发生有一定影响。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 岳筱:直接参与设计研究,采集数据,起草文章;王以文:统计分析以及技术支持;李志芳:指导与支持性贡献;王蕾:对文章的知识性内容作批评性审阅;黄丽:指导文章思路;王硕:指导文章、提供技术支持;侯一鸣、张澍:查阅文献提供支持性贡献;王正斌:酝酿与设计研究,对文章知识内容进行审阅

参考文献

- [1] Schütze S, Drevets DA, Tauber SC, et al. Septic encephalopathy in the elderly: biomarkers of potential clinical utility [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1238149. DOI: 10.3389/fncel.2023.1238149.
- [2] Chen YH, Hu Y, Li XF, et al. Clinical features and factors associated with sepsis-associated encephalopathy in children: retrospective single-center clinical study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 838746. DOI: 10.3389/fneur.2022.838746.
- [3] Lu X, Kang HY, Zhou DW, et al. Prediction and risk assessment of sepsis-associated encephalopathy in ICU based on interpretable machine learning [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 22621. DOI: 10.1038/s41598-022-27134-6.
- [4] Wang G, Jiang XZ, Fu YN, et al. Development and validation of a nomogram to predict the risk of sepsis-associated encephalopathy for septic patients in PICU: a multicenter retrospective cohort study [J]. *J Intensive Care*, 2024, 12 (1): 8. DOI: 10.1186/s40560-024-00721-7.
- [5] Liu XH, Niu H, Peng JH. Enhancing predictions with a stacking ensemble model for ICU mortality risk in patients with sepsis-associated encephalopathy [J]. *J Int Med Res*, 2024, 52 (3): 3000605241239013. DOI: 10.1177/03000605241239013.
- [6] Guo JY, Cheng HT, Wang ZC, et al. Factor analysis based on SHapley Additive exPlanations for sepsis-associated encephalopathy in ICU mortality prediction using XGBoost: a retrospective study based on two large database [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1290117. DOI: 10.3389/fneur.2023.1290117.
- [7] Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database [J]. *Sci Data*, 2016, 3: 160035. DOI: 10.1038/sdata.2016.35.
- [8] 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.
- [9] Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (10 Suppl): S331-S336. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58.
- [10] Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (8): 1075-1084. DOI: 10.1007/s00134-017-4807-z.
- [11] 俞典, 吴问涛, 敖永凤, 等. 脓毒症相关性脑病的诊断与影响因素分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (4): 424-430. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.008.
- [12] Zhao Q, Xiao JG, Liu XL, et al. The nomogram to predict the occurrence of sepsis-associated encephalopathy in elderly patients in the intensive care units: a retrospective cohort study [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1084868. DOI: 10.3389/fneur.2023.1084868.
- [13] 张莉, 于湘友, 马龙, 等. 脓毒症相关性脑病早期危险因素预警预测模型的构建与分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (2): 124-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231008-00847.
- [14] Mei JJ, Zhang XJ, Sun XS, et al. Optimizing the prediction of sepsis-associated encephalopathy with cerebral circulation time utilizing a nomogram: a pilot study in the intensive care unit [J]. *Front Neurol*, 2024, 14: 1303075. DOI: 10.3389/fneur.2023.1303075.
- [15] 钱雅君, 李静, 董丹江, 等. 局部脑氧饱和度预测脓毒症相关性脑病发生的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (4): 412-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211116-01719.
- [16] Ge CL, Deng FX, Chen W, et al. Machine learning for early prediction of sepsis-associated acute brain injury [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 962027. DOI: 10.3389/fmed.2022.962027.

(收稿日期: 2025-02-27)
(责任编辑: 孙茜 马英)