

脓毒症患者发生危重症相关肾上腺皮质功能不全的危险因素及列线图预测模型构建

赵恩芳 胡春华 张廷源 董鑫 邵换璋

河南省人民医院重症医学科,河南省危重病医学重点实验室,郑州大学人民医院,郑州 450003

通信作者:邵换璋,Email:19937860633@163.com

【摘要】 目的 筛查脓毒症患者发生危重症相关肾上腺皮质功能不全(CIRCI)的危险因素并构建列线图预测模型。方法 采用病例对照研究方法,选择2018年1月至2023年12月在河南省人民医院就诊的50例脓毒症合并CIRCI患者作为CIRCI组;随机选择同期150例未合并CIRCI的脓毒症患者作为对照组。收集并比较两组患者的基线特征、脓毒症病因、生命体征、皮质醇功能指标、血清学指标、干预措施、病情严重程度评分及预后相关指标。采用多因素 Logistic 和逆概率加权(IPTW)回归分析评估各因素与 CIRCI 发生的相关性,筛选脓毒症患者发生 CIRCI 的影响因素,并构建列线图预测模型;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价模型的区分度;采用 Bootstrap 法(1 000 次重复抽样)进行内部验证,绘制校准曲线评价模型的校准度;采用决策曲线分析(DCA)评价模型的临床有效性。结果 调整混杂因素后,单因素 Logistic 回归分析显示,较大的年龄、2 型糖尿病史、较高的白细胞计数(WBC)和降钙素原(PCT)水平、较高的 K^+ 水平、较高的急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II) 和序贯器官衰竭评分(SOFA)与 CIRCI 风险增加相关,较高的 Na^+ 水平与 CIRCI 风险降低相关(均 $P < 0.05$);此外,CIRCI 与较长的 ICU 住院时间和机械通气时间及较高比例的 28 d 死亡和 ICU 死亡有关(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 和 IPTW 回归分析显示,2 型糖尿病史[优势比(OR)=1.574,95% 置信区间(95%CI)为 0.558 ~ 4.437, $P=0.022$],PCT 升高(OR=4.271,95%CI 为 1.637 ~ 11.139, $P=0.003$)、 K^+ 升高(OR=2.115,95%CI 为 0.909 ~ 4.921, $P=0.044$)、APACHE II 评分升高(OR=1.258,95%CI 为 1.071 ~ 1.478, $P=0.006$)和 SOFA 评分升高(OR=1.236,95%CI 为 1.049 ~ 1.456, $P=0.012$)是 CIRCI 发生的独立危险因素。基于以上 5 个指标构建列线图预测模型。ROC 曲线显示,该模型预测 CIRCI 发生的曲线下面积(AUC)=0.965(95%CI 为 0.942 ~ 0.989),最佳截断值为 0.201,敏感度为 92.0%,特异度为 87.3%,区分度较优。校准曲线显示,训练集的 C 指数为 0.966、Dxy 为 0.933,表示模型预测准确度非常高,区分能力强;标准误差为 0.028,表明 C 指数的估计结果可信;校准曲线与理想曲线拟合良好。DCA 曲线显示,该模型在预设阈值概率 0.05 ~ 0.50 内具有正净获益(1 000 次 Bootstrap 的 95%CI 未跨 0),并在阈值高于事件率(约 0.25)时优于“全部进行干预”与“全部不进行干预”策略。结论 2 型糖尿病史、PCT 升高、 K^+ 升高、APACHE II 评分升高和 SOFA 评分升高可能是脓毒症患者发生 CIRCI 的独立危险因素,所构建的列线图预测模型具有较高的准确性和有效性,可用于早期识别和干预 CIRCI,有助于改善脓毒症患者的预后。

【关键词】 脓毒症;危重症相关肾上腺皮质功能不全;危险因素;预后;列线图

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250616-00587

Risk factors for critical illness-related corticosteroid insufficiency in sepsis and construction of nomogram prediction model

Zhao Enfang, Hu Chunhua, Zhang Tingyuan, Dong Xin, Shao Huanzhang

Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Henan Key Laboratory for Critical Care Medicine, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Shao Huanzhang, Email: 19937860633@163.com

【Abstract】 **Objective** To identify the risk factors of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in patients with sepsis and to construct a nomogram model for predicting the occurrence of CIRCI in septic patients. **Methods** A case-control study was conducted. A total of 50 patients with sepsis complicated by CIRCI who were admitted to Henan Provincial People's Hospital from January 2018 to December 2023 were enrolled as the CIRCI group. Meanwhile, 150 patients with sepsis but without CIRCI admitted during the same period were randomly selected as the control group. Baseline characteristics, etiologies of sepsis, vital signs, adrenal function indicators, serological parameters, intervention measures, disease severity scores, and prognosis-related outcomes were collected and compared between the two groups. Multivariate Logistic regression and inverse probability of treatment weighting (IPTW) regression analyses were performed to evaluate the correlation between various factors and the occurrence of CIRCI, screen out the influencing factors of CIRCI in septic patients, and construct a nomogram prediction model. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) and calibration curve were used to assess the discrimination of the model. The Bootstrap method (with 1 000 repeated samplings) was adopted for internal validation, and the calibration curve was plotted to evaluate the calibration of the model. Decision curve analysis (DCA) was performed to assess the clinical validity of the model.

Results After adjusting for confounding factors, univariate Logistic regression analysis showed that older age, history of type 2 diabetes mellitus, higher white blood cell count (WBC), higher procalcitonin (PCT) level, higher serum K^+ level, higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), and higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) were associated with an increased risk of CIRCI, whereas higher serum sodium (Na^+) level was associated with a decreased risk of CIRCI (all $P < 0.05$). In addition, CIRCI was associated with longer ICU length of stay, longer duration of mechanical ventilation, as well as higher rates of 28-day mortality and ICU mortality (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression and IPTW regression analyses revealed that history of type 2 diabetes mellitus [odds ratio (OR)=1.574, 95% confidence interval (95%CI) was 0.558–4.437, $P=0.022$], elevated PCT level (OR=4.271, 95%CI was 1.637–11.139, $P=0.003$), elevated serum K^+ level (OR=2.115, 95%CI was 0.909–4.921, $P=0.044$), elevated APACHE II score (OR=1.258, 95%CI was 1.071–1.478, $P=0.006$), and elevated SOFA score (OR=1.236, 95%CI was 1.049–1.456, $P=0.012$) were independent risk factors for CIRCI. A nomogram prediction model was constructed based on the above 5 indicators. The ROC curve demonstrated that the model achieved an area under the curve (AUC) of 0.965 (95%CI was 0.942–0.989) for predicting the occurrence of CIRCI. The optimal cut-off value was 0.201, yielding a sensitivity of 92.0% and a specificity of 87.3%, indicating excellent discriminative performance. The calibration curve revealed a C-index of 0.966 and a Dxy statistic of 0.933 in the training cohort, reflecting very high predictive accuracy and strong discriminative ability. The standard error of the C-index was 0.028, supporting the reliability of this estimate. Furthermore, the calibration curve showed excellent agreement with the ideal reference line. DCA curve indicated that the model provided positive net benefit across a predefined threshold probability range of 0.05–0.50 (with the 95%CI based on 1 000 Bootstrap resamples not crossing zero). Notably, at threshold probabilities exceeding the event rate (approximately 0.25), the model outperformed both the treat-all and treat-none strategies. **Conclusions** History of type 2 diabetes mellitus, elevated PCT, elevated K^+ , elevated APACHE II score and elevated SOFA score may be independent risk factors for CIRCI in septic patients. The constructed nomogram prediction model has high accuracy and effectiveness, which can be used for early identification and intervention of CIRCI, and is conducive to improving the prognosis of sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Critical illness-related corticosteroid insufficiency; Risk factor; Prognosis; Nomogram

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250616-00587

国际危重症医学界在综合多学科专家建议的基础上,提出危重症相关肾上腺皮质功能不全(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)的全新概念,用以界定危重症患者因糖皮质激素绝对或相对分泌不足,无法匹配疾病严重程度,进而无法满足机体抵御疾病需求的病理生理过程^[1]。因此, CIRCI 主要包含下丘脑-垂体-肾上腺轴功能失调、皮质醇代谢障碍以及机体组织器官对糖皮质激素的抵抗^[2]。根据现有研究, CIRCI 可见于多类型危重症患者,脓毒症和脓毒性休克是其常见诱因之一^[3]。

近年来,众多研究团队针对肾上腺皮质功能减退开展广泛研究^[4-5]。而与 CIRCI 相比,肾上腺皮质功能减退通常具有慢性疾病的特征。尽管肾上腺危象也可急性发作,导致循环衰竭、意识状态改变和疼痛等临床表现,但与 CIRCI 仍有显著区别。因此,在危重症患者中,以 CIRCI 替代肾上腺皮质功能减退,能更准确地反映危重症情况下的肾上腺皮质功能状态,有助于正确认识 CIRCI 及其病理生理过程。既往研究报道, CIRCI 与烧伤危重症患者的病情严重程度及不良预后密切相关^[6]。同时,合理的糖皮质激素替代治疗对改善 CIRCI 具有显著效果^[7]。因此,及时、准确地评估危重症患者发生 CIRCI 的风险可为早期干预 CIRCI、改善患者预后提供契机。基于此,本研究拟纳入 200 例危重症患者,收集其肾上腺皮质功能及一系列潜在的风险因素和预后数

据,采用单因素和多因素统计分析方法,筛查 CIRCI 的危险因素并构建列线图预测模型,便于早期识别和干预 CIRCI,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用病例对照研究方法。连续纳入 2018 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于河南省人民医院的脓毒症伴 CIRCI 患者 50 例作为 CIRCI 组;采用简单随机抽样法从同期就诊的符合标准的脓毒症患者群体中选择 150 例作为对照组。

1.1.1 纳入标准

1.1.1.1 CIRCI 组:①符合国际脓毒症和脓毒性休克管理指南^[8]中脓毒症的诊断标准;②符合美国重症医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)推荐的 CIRCI 诊断标准,即基础皮质醇 $< 100 \mu\text{g/L}$,且标准促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)快速兴奋试验中皮质醇升高 $< 90 \mu\text{g/L}$ ^[9];③所患其他慢性疾病处于稳定期或控制良好阶段;④无恶性肿瘤病史;⑤病历资料完整,可提供充分的研究数据。

1.1.1.2 对照组:①符合脓毒症诊断标准,且未同时罹患 CIRCI;②无其他急危重症疾病,无恶性肿瘤;③病历资料完整。

1.1.2 排除标准:①不符合脓毒症诊断标准;②不符合 CIRCI 诊断标准,或由除脓毒症外的其他危重症引发的 CIRCI;③合并急性心肌梗死、急性脑卒

中等急症,或患有恶性肿瘤;④ 病历资料不完整。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(审批号:202102),所有治疗和检测均获得患者或家属知情同意。

1.3 资料收集:使用预先制定的调查表从病历资料中收集以下数据:① 患者基本特征:性别、年龄、民族、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、脑卒中史、2型糖尿病史、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)史及慢性肾脏病史;② 脓毒症病因:呼吸系统感染、外伤、胆道系统感染、泌尿系统感染及腹膜炎;③ 生命体征:体温、心率、呼吸频率及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP);④ 皮质醇功能:外周基础皮质醇水平、标准 ACTH 快速兴奋试验中皮质醇升高幅度(Δ 皮质醇);⑤ 血清学指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、pH 值、血乳酸(lactate, Lac)、 Na^+ 及 K^+ ;⑥ 干预措施:连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、机械通气、侵入性置管、血管活性药物、联合使用抗菌药物及升级抗菌药物;⑦ 病情严重程度评分:急性生理学及慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)和序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA);⑧ 预后:重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、机械通气时间、28 d 内死亡、ICU 内死亡。所有实验室指标均由本院检验科测定,质量控制合格。APACHE II 评分的理论最高分值为 71 分,分值越高表示病情越严重,15 分以上患者可归为重症患者^[10];SOFA 评分的理论最高分值为 24 分,分值越高表示病情越严重,预后越差^[11]。

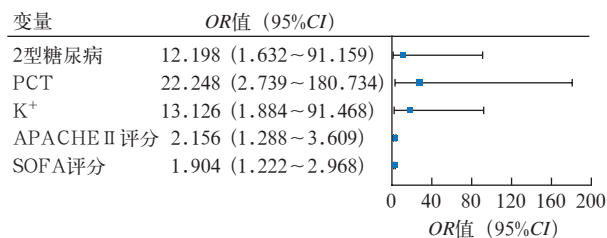
1.4 统计学分析:采用 IBM SPSS 23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用独立样本 t 检验;定性资料以频数(构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元多因素 Logistic 分析评估 CIRCI 与潜在危险因素或预后的相关性,并运用逆概率加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)回归分析排除样本不平衡的影响。使用 R 软件中的 rms 包构建列线图预测模型,采用受试者工作特征

曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评价模型的区分度;通过 Bootstrap 法(原始数据重复抽样 1 000 次)进行内部验证,绘制校准曲线评价模型的校准度;采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价模型的临床有效性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 CIRCI 组与对照组的临床资料比较(表 1):与对照组相比, CIRCI 组患者的年龄更大,更易罹患 2 型糖尿病, WBC、PCT、PT 和 K^+ 水平更高, Na^+ 水平更低, APACHE II 评分和 SOFA 评分更高, ICU 住院时间和机械通气时间更长, 28 d 死亡和 ICU 死亡的比例更高(均 $P < 0.05$)。此外, CIRCI 组患者的基础皮质醇和 Δ 皮质醇较对照组更低($P < 0.05$),符合 CIRCI 的诊断标准。两组患者在性别、民族、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、脑卒中史、COPD 史及慢性肾脏病史、病因构成、生命体征、肝肾功能、pH 值、Lac、干预措施方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 CIRCI 与潜在危险因素或预后相关性的多因素 Logistic 回归分析:调整诸多混杂因素后,单因素 Logistic 回归分析显示(表 2),较大的年龄、2 型糖尿病史、较高的 WBC 和 PCT 水平、较高的血 K^+ 水平、较高的 APACHE II 评分和 SOFA 评分与 CIRCI 风险升高相关(均 $P < 0.05$);而较高的 Na^+ 水平与 CIRCI 风险降低相关($P < 0.05$)。单因素 Logistic 回归分析还显示(表 2), CIRCI 与较长的 ICU 住院时间和机械通气时间有关(均 $P < 0.05$),与较高比例的 28 d 死亡和 ICU 死亡有关($P < 0.05$)。根据以上结果进行二元多因素 Logistic 回归分析(图 1),结果显示, 2 型糖尿病、PCT、 K^+ 、APACHE II 评分和 SOFA 评分与 CIRCI 风险升高相关,为 CIRCI 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。



注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

图 1 脓症患者发生 CIRCI 的二元多因素 Logistic 回归分析结果森林图

表 1 CIRCI 组与对照组脓毒症患者的临床资料比较

变量	CIRCI 组 (50 例)	对照组 (150 例)	统计量值	P 值	变量	CIRCI 组 (50 例)	对照组 (150 例)	统计量值	P 值
男性 [例 (%)]	33 (66.0)	115 (76.7)	$\chi^2=2.218$	0.136	血清学指标 ($\bar{x} \pm s$)				
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	66.56 ± 8.90	63.00 ± 8.79	$t=2.474$	0.014	WBC ($\times 10^9/L$)	15.89 ± 5.98	11.20 ± 4.52	$t=5.827$	<0.001
汉族 [例 (%)]	44 (88.0)	143 (95.3)	$\chi^2=3.318$	0.069	PCT ($\mu g/L$)	1.63 ± 0.46	1.16 ± 0.34	$t=7.804$	<0.001
BMI ($kg/m^2, \bar{x} \pm s$)	21.93 ± 1.73	21.54 ± 1.77	$t=1.368$	0.173	TBil ($\mu mol/L$)	11.61 ± 4.24	12.62 ± 4.26	$t=1.448$	0.149
个人史 [例 (%)]					Alb (g/L)	30.43 ± 5.96	30.95 ± 5.46	$t=0.568$	0.570
吸烟史	9 (18.0)	22 (14.7)	$\chi^2=0.318$	0.573	SCr ($\mu mol/L$)	77.64 ± 17.37	81.35 ± 17.44	$t=1.306$	0.193
饮酒史	6 (12.0)	15 (10.0)	$\chi^2=0.160$	0.690	Cys C (mg/L)	1.18 ± 0.14	1.20 ± 0.12	$t=0.336$	0.737
既往史 [例 (%)]					PT (s)	12.73 ± 0.94	12.43 ± 0.83	$t=2.129$	0.035
高血压	23 (46.0)	63 (42.0)	$\chi^2=0.245$	0.621	pH 值	7.44 ± 0.03	7.44 ± 0.03	$t=0.906$	0.366
冠心病	15 (30.0)	39 (26.0)	$\chi^2=0.304$	0.581	Lac ($mmol/L$)	1.55 ± 0.25	1.51 ± 0.27	$t=0.994$	0.322
脑卒中	9 (18.0)	16 (10.7)	$\chi^2=1.844$	0.175	Na ⁺ ($mmol/L$)	139.10 ± 5.45	143.64 ± 5.20	$t=5.292$	<0.001
2 型糖尿病	21 (42.0)	37 (24.7)	$\chi^2=5.472$	0.019	K ⁺ ($mmol/L$)	4.87 ± 0.54	4.42 ± 0.55	$t=5.048$	<0.001
COPD	5 (10.0)	7 (4.7)	$\chi^2=1.891$	0.169	干预措施 [例 (%)]				
慢性肾脏病	6 (12.0)	10 (6.7)	$\chi^2=1.449$	0.229	CRRT	11 (22.0)	23 (15.3)	$\chi^2=1.181$	0.277
病因 [例 (%)]					机械通气	44 (88.0)	119 (79.3)	$\chi^2=1.868$	0.172
呼吸系统感染	21 (42.0)	57 (38.0)	$\chi^2=0.252$	0.616	侵入性置管	43 (86.0)	115 (76.7)	$\chi^2=1.969$	0.161
外伤	9 (18.0)	32 (21.3)	$\chi^2=0.256$	0.613	血管活性药物	36 (72.0)	99 (66.0)	$\chi^2=0.615$	0.433
胆道系统感染	8 (16.0)	21 (14.0)	$\chi^2=0.121$	0.728	联合使用抗菌药物	45 (90.0)	138 (92.0)	$\chi^2=0.193$	0.661
泌尿系统感染	7 (14.0)	23 (15.3)	$\chi^2=0.052$	0.819	升级抗菌药物	41 (82.0)	113 (75.3)	$\chi^2=0.941$	0.332
腹膜炎	5 (10.0)	17 (11.3)	$\chi^2=0.068$	0.794	病情严重程度评分 (分, $\bar{x} \pm s$)				
生命体征 ($\bar{x} \pm s$)					APACHE II 评分	21.22 ± 2.81	18.05 ± 2.67	$t=7.193$	<0.001
体温 (°C)	37.49 ± 0.80	37.27 ± 0.85	$t=1.574$	0.117	SOFA 评分	8.48 ± 2.73	6.23 ± 2.03	$t=6.213$	<0.001
心率 (次/min)	107.36 ± 14.78	104.61 ± 16.09	$t=1.066$	0.288	预后				
呼吸频率 (次/min)	24.28 ± 5.57	23.60 ± 5.33	$t=0.773$	0.441	ICU 住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	26.98 ± 5.24	20.85 ± 4.08	$t=8.542$	<0.001
MAP (mmHg)	89.46 ± 11.11	92.39 ± 11.17	$t=1.606$	0.110	机械通气时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	20.28 ± 4.66	15.15 ± 3.33	$t=8.483$	<0.001
皮质醇功能 ($\mu g/L, \bar{x} \pm s$)					28 d 死亡 [例 (%)]	18 (36.0)	23 (15.3)	$\chi^2=9.828$	0.002
基础皮质醇	5.78 ± 1.87	14.09 ± 2.25	$t=23.559$	<0.001	ICU 死亡 [例 (%)]	24 (48.0)	37 (24.7)	$\chi^2=9.632$	0.002
Δ 皮质醇	4.19 ± 2.05	13.93 ± 2.88	$t=22.109$	<0.001					

注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, BMI 为体质指数, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, MAP 为平均动脉压, WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, TBil 为总胆红素, Alb 为白蛋白, SCr 为血肌酐, Cys C 为血清胱抑素 C, PT 为凝血酶原时间, Lac 为血乳酸, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 潜在危险因素或预后与脓症患者发生 CIRCI 相关性的单因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
危险因素						
年龄	0.346	0.170	4.144	1.414	1.013 ~ 1.974	0.042
2 型糖尿病	0.794	0.343	5.340	2.212	1.128 ~ 4.336	0.021
WBC	0.181	0.036	25.085	1.199	1.117 ~ 1.287	<0.001
PCT	1.656	0.287	33.219	5.237	2.982 ~ 9.197	<0.001
PT	0.307	0.185	2.757	1.360	0.946 ~ 1.954	0.097
Na ⁺	-1.457	0.358	16.555	0.233	0.115 ~ 0.470	<0.001
K ⁺	1.063	0.272	15.269	2.896	1.699 ~ 4.938	<0.001
APACHE II 评分	0.433	0.076	32.433	1.542	1.329 ~ 1.790	<0.001
SOFA 评分	0.418	0.081	26.849	1.519	1.297 ~ 1.779	<0.001
预后						
ICU 住院时间	0.298	0.049	36.698	1.348	1.224 ~ 1.484	<0.001
机械通气时间	0.338	0.057	35.514	1.402	1.255 ~ 1.567	<0.001
28 d 死亡	1.083	0.369	8.596	2.953	1.432 ~ 6.091	0.003
ICU 死亡	0.956	0.341	7.854	2.602	1.333 ~ 5.077	0.005

注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, WBC 为白细胞计数, PCT 为降钙素原, PT 为凝血酶原时间, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ICU 为重症监护病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

为处理样本不均衡进行 IPTW 回归分析 (表 3), 结果显示, PCT、APACHE II 评分和 SOFA 评分与 CIRCI 的发生显著相关 (均 $P < 0.05$), 表明其可能是 CIRCI 的重要危险因素。2 型糖尿病和 K⁺ 水平也与 CIRCI 的发生有一定关联 (均 $P < 0.05$), 但其 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 范围较宽, 提示其预测价值不如上述 3 项。

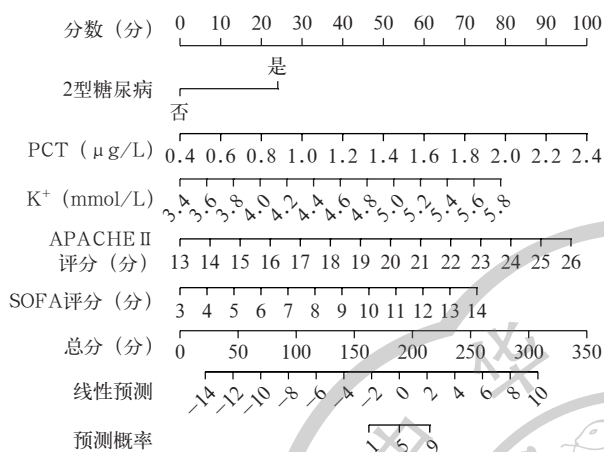
表 3 潜在危险因素与脓症患者发生 CIRCI 的 IPTW 回归分析

变量	β 值	s_e	t 值	OR 值	95%CI	P 值
2 型糖尿病	0.454	0.529	0.858	1.574	0.558 ~ 4.437	0.022
PCT	1.452	0.489	2.968	4.271	1.637 ~ 11.139	0.003
K ⁺	0.749	0.431	1.738	2.115	0.909 ~ 4.921	0.044
APACHE II 评分	0.230	0.082	2.790	1.258	1.071 ~ 1.478	0.006
SOFA 评分	0.212	0.084	2.538	1.236	1.049 ~ 1.456	0.012

注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, IPTW 为逆概率加权, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

2.3 构建列线图预测模型及模型评价

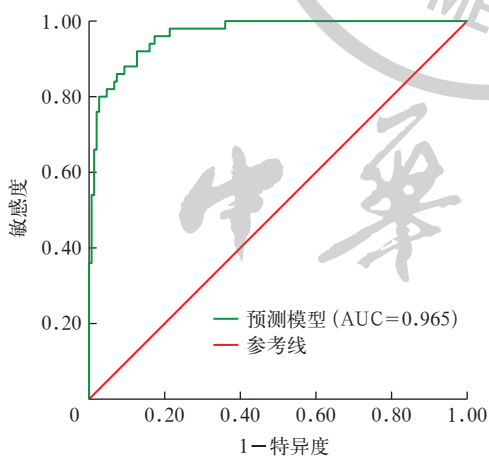
2.3.1 列线图预测模型构建(图 2):根据各危险因素的 β 值进行赋分:2 型糖尿病赋 24 分,PCT $\geq 2.4 \mu\text{g/L}$ 赋 100 分, $\text{K}^+ \geq 5.8 \text{ mmol/L}$ 赋 79 分,APACHE II 评分 ≥ 26 分赋 96 分,SOFA 评分 ≥ 14 分赋 73 分。



注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

图 2 脓毒症患者发生 CIRCI 的列线图预测模型

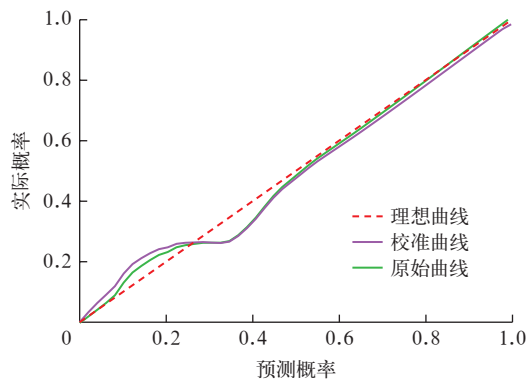
2.3.2 ROC 曲线(图 3):ROC 曲线显示,列线图模型预测脓毒症患者发生 CIRCI 的曲线下面积 (area under the curve, AUC)=0.965 (95%CI 为 0.942~0.989), 最佳截断值为 0.201, 对应的敏感度为 92.0%, 特异度为 87.3%, 区分度较优。



注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 3 脓毒症患者发生 CIRCI 的列线图预测模型的 ROC 曲线

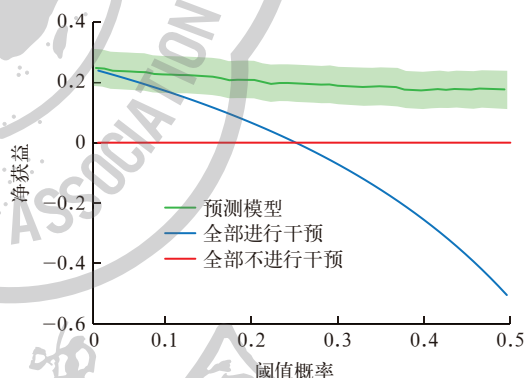
2.3.3 校准曲线(图 4):采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证,结果显示,训练集的 C 指数为 0.966, 表示模型预测准确度非常高; Dxy 为 0.933, 进一步确认模型的区分能力强; 标准误差为 0.028, 表明 C 指数的估计结果可信。



注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全

图 4 脓毒症患者发生 CIRCI 的列线图预测模型的校准曲线

2.3.4 DCA 曲线(图 5):在预设的阈值概率范围 (0.05~0.50) 内,模型的净获益曲线整体高于“全部不进行干预”策略,且 1 000 次 Bootstrap 得到的 95%CI 未跨越 0, 提示模型在该范围内具有稳定的临床决策价值; 特别是在阈值概率高于事件率 (约 0.25) 后,“全部进行干预”策略的净获益转为负值, 而模型仍保持正净获益, 显示模型在更严格的干预阈值下仍可带来更优的净获益。



注: CIRCI 为危重症相关肾上腺皮质功能不全, DCA 为决策曲线分析

图 5 脓毒症患者发生 CIRCI 的列线图预测模型的 DCA 曲线

3 讨论

CIRCI 为新近提出的概念,用于描述脓毒症等危重症所致肾上腺皮质功能减退^[12]。CIRCI 可延长住院时间,增加病死率,但并非不可逆,合理的糖皮质激素替代治疗可减轻其对预后的不良影响^[13]。由于 CIRCI 临床表现缺乏特异性,早期发现和确诊困难,因此,准确评估其发生风险有助于改善预后。目前危重症患者 CIRCI 风险预测研究较少,本文筛查一系列潜在危险因素,旨在为建立和完善 CIRCI 的风险预测体系提供依据。

本研究结果显示,脓毒症患者的年龄、2 型糖尿

病史、炎症指标(WBC和PCT)、电解质指标(Na^+ 和 K^+)、脓毒症严重程度(APACHE II评分和SOFA评分)与CIRCI发生风险相关;多元素Logistic分析显示,2型糖尿病、PCT、 K^+ 、APACHE II评分和SOFA评分与CIRCI风险增加相关,为独立危险因素。

Rushworth和Torpy^[14]发现肾上腺危象的发病率随年龄增长而升高,感染与肾上腺危象的发生存在相关性,且这种相关性在老龄患者中更显著,鉴于肾上腺危象与CIRCI在发病过程中具有一定相似性,该研究从侧面支持本研究关于年龄的结果。

既往研究提示,糖皮质激素过度治疗可能增加慢性肾上腺皮质功能减退患者糖尿病的发病风险^[15]。此外,1型糖尿病与慢性肾上腺皮质功能减退相关,建议对1型糖尿病患者进行肾上腺皮质功能筛查^[16]。本研究首次报道2型糖尿病与CIRCI的相关性,推测2型糖尿病可能降低了患者对感染和脓毒症的抵抗力,加重病情,进而促进CIRCI的发生。

炎症指标及脓毒症相关评分可反映感染和脓毒症的严重程度。本研究证实,患者的感染程度和脓毒症严重程度越高,发生CIRCI的风险越大。已有研究显示,危重症状态下皮质醇分泌失调的机制复杂,涉及促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)-ACTH轴、自主神经系统、血管加压素系统、免疫系统的紊乱及其之间的失衡交互作用^[17],炎症反应可加剧上述紊乱,促进CIRCI发生。上述研究结论从机制层面为本文结果提供了理论支撑与合理解释。

低钠血症和高钾血症是慢性肾上腺皮质功能减退的常见临床表现^[4,18]。本研究中血钠降低和血钾升高与CIRCI的相关性需慎重对待。虽无法完全排除血钠降低和血钾升高作为CIRCI危险因素的可能性,但二者可能是CIRCI的结果或临床表现。

ROC曲线和校准曲线提示,本研究构建的列线图预测模型具有较高的区分度、准确度和有效性。多因素回归和IPTW分析双重验证排除了诸多混杂因素的影响。列线图将各因素对患者CIRCI的影响以分值形式呈现,可有效评估患者CIRCI风险并进行个体化预防。

本研究存在一定局限性:样本量相对较小,可能降低统计效能。这可能与本中心ICU收治患者数量有限及患者或家属依从性较低有关。

综上所述,2型糖尿病、PCT、 K^+ 、APACHE II评分和SOFA评分可能是脓症患者发生CIRCI的独

立危险因素,所构建的列线图预测模型具有较高的精度和有效性,可早期识别和干预CIRCI,从而有效改善脓症患者预后。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 赵恩芳: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅;胡春华、张廷源: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据;董鑫: 统计分析,行政、技术或材料支持,支持性贡献;邵焕璋: 统计分析,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献

参考文献

- [1] Těblich A, Peeters B, Langouche L, et al. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(7): 417-427. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7.
- [2] Těblich A, Gunst J, Van den Bergh G. Critical illness-induced corticosteroid insufficiency: what it is not and what it could be[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7): 2057-2064. DOI: 10.1210/clinem/dgac201.
- [3] Fowler C, Raoof N, Pastores SM. Sepsis and adrenal insufficiency[J]. *J Intensive Care Med*, 2023, 38(11): 987-996. DOI: 10.1177/08850666231183396.
- [4] Kumar R, Wassif WS. Adrenal insufficiency[J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(7): 435-442. DOI: 10.1136/jclinpath-2021-207895.
- [5] Lewis A, Thant AA, Aslam A, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency[J]. *Clin Med (Lond)*, 2023, 23(2): 115-118. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0067.
- [6] Graves KK, Faraklas I, Cochran A. Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients[J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(3): 330-335. DOI: 10.1097/BCR.0b013e318239cc3d.
- [7] Jacobi J. Corticosteroid replacement in critically ill patients[J]. *Crit Care Clin*, 2006, 22(2): 245-53, vi. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.02.007. PMID: 16677998.
- [8] 齐文旗, 张斌, 郑忠骏, 等. 拯救脓毒症运动: 2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(11): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.003.
- [9] 罗彤枫, 麦梨芳, 张少玲, 等. 危重症相关性皮质醇功能不全的诊断与治疗[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(11): 2115-2118. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.11.030.
- [10] Kaur H, Chandran VP, Rashid M, et al. The significance of APACHE II as a predictor of mortality in paraquat poisoning: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Forensic Leg Med*, 2023, 97: 102548. DOI: 10.1016/j.jflm.2023.102548.
- [11] Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update?[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 15. DOI: 10.1186/s13054-022-04290-9.
- [12] Sobolewska J, Dzialach L, Kuca P, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): an overview of pathogenesis, clinical presentation and management[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1473151. DOI: 10.3389/fendo.2024.1473151.
- [13] 张继燕, 肖政辉. 脓毒症相关性肾上腺功能障碍的发病机制[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(11): 791-794. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2015.11.013.
- [14] Rushworth RL, Torpy DJ. A descriptive study of adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections[J]. *BMC Endocr Disord*, 2014, 14: 79. DOI: 10.1186/1472-6823-14-79.
- [15] Guarnotta V, Tomasello L, Giordano C. Prediction of diabetes mellitus induced by steroid overtreatment in adrenal insufficiency[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 885. DOI: 10.1038/s41598-022-04904-w.
- [16] Brewer KW, Parziale VS, Eisenbarth GS. Screening patients with insulin-dependent diabetes mellitus for adrenal insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(3): 202. DOI: 10.1056/NEJM199707173370314.
- [17] Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(12): 1781-1792. DOI: 10.1007/s00134-017-4914-x.
- [18] 陈瑛, 刘建民, 赵红燕, 等. 急性肾上腺皮质功能减退症伴低钠血症临床分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2008, 28(3): 315-317.

(收稿日期: 2025-06-16)

(本文编辑: 张耘菲)