

基于贝叶斯联合模型的磷酸盐纵向数据对老年脓毒症患者死亡风险的动态预测价值

郭尔添 董妍君 王一多 韩冰 王丽辉 陈乾 胡仕祥

河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)急救创伤中心,河南郑州 450002

通信作者:胡仕祥, Email: shixiang1968hu@163.com

【摘要】目的 探讨纵向血清磷酸盐动态水平与入住重症监护病房(ICU)老年脓毒症患者病死率之间的关系,并构建贝叶斯联合模型(BJM)以实现动态预测。**方法** 采用回顾性观察性队列研究方法。基于美国重症监护医学信息数据库IV(MIMIC-IV)资料,通过潜类别混合增长模型(LCGM)区分患者血清磷酸盐的异质性水平轨迹,并应用不同水平的时协变量 COX 回归、Kaplan-Meier 生存曲线(K-M 生存曲线)观察不同轨迹老年脓毒症患者的生存概率。随后根据潜类别分类,使用线性混合效应模型和多因素 COX 回归模型相结合,构建 BJM,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及 ROC 曲线下面积(AUC)校准曲线图,以及联合模型的时变曲线最终评价 BJM 的拟合优度。**结果** 从 MIMIC-IV 中选择 5 011 例符合脓毒症 3.0 诊断标准的患者,其中 17.02% (853 例)在出院前死亡。通过 LCGM 绘制老年脓毒症患者血清磷酸盐水平的 3 条异质性轨迹,并构建 BJM,其中第 1 类为高水平快速下降组,第 2 类为中等水平缓慢上升组,第 3 类为中等水平急速上升后稳定组,其轨迹显示患者死亡风险更高。分层的联合模型显示血清磷酸盐对脓毒症合并单纯急性肾损伤(AKI)患者预后预测效果最好(AUC=0.80),对脓毒症合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤老年脓毒症患者预后有一定预测价值(AUC=0.72),对于脓毒症未分层的患者预测效果一般(AUC=0.67)。**结论** 血清磷酸盐水平随时间变化的纵向升高是老年脓毒症患者发生不良预后的危险因素;BJM 可用于老年脓毒症患者预后情况的探究中。

【关键词】 脓毒症; 潜类别混合增长模型; 贝叶斯联合模型; 纵向研究; 血清磷酸盐; 老年人

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82104833);河南省卫生健康委中医药科研专项(2022ZY1086, 2023ZY1014, 2024ZY2084, 2024ZYZD05, 2025ZY1018);河南省科技发展计划项目(242102311259);河南省中医药领军人才项目(2021No.8)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.002

Dynamic mortality risk prediction for elderly sepsis using Bayesian joint model with longitudinal phosphate data

Guo Ertian, Dong Yanjun, Wang Yiduo, Han Bing, Wang Lihui, Chen Qian, Hu Shixiang

Emergency and Trauma Center, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, Henan, China

Corresponding author: Hu Shixiang, Email: shixiang1968hu@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between longitudinal dynamic levels of serum phosphate and mortality in the intensive care unit (ICU), and to construct a Bayesian joint model (BJM) for dynamic prediction. **Methods** A retrospective observational cohort study was conducted, and data were utilized from the Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV) database. Heterogeneous trajectories of serum phosphate levels were identified using latent class mixed growth model (LCGM), and survival probabilities of different trajectories were analyzed using time-varying COX regression and Kaplan-Meier (K-M) curves. Subsequently, based on the latent class classification, a BJM was constructed by combining a linear mixed-effects model and a multivariate COX regression model. Finally, the goodness of fit of the BJM was evaluated by plotting receiver operator characteristic curve (ROC curve) with area under the curve (AUC), calibration plots, and time-varying curves of the joint model. **Results** A total of 5 011 patients meeting the Sepsis 3.0 diagnostic criteria were selected from the MIMIC-IV database, among whom 17.02% (853 cases) died before discharge. Three heterogeneous trajectories of serum phosphate levels in elderly patients were identified via LCGM, and a BJM was constructed. Class 1 was identified as the high-level rapid decline group, Class 2 as the moderate-level slow rise group, and Class 3 as the moderate-level rapid rise followed by a plateau group, which exhibited a higher risk of mortality. It was found by the stratified joint model that the best prognostic predictive performance of serum phosphate was observed in patients with sepsis complicated by simple acute kidney injury (AKI) (AUC = 0.80). A certain predictive value was observed for the prognosis of elderly patients with sepsis complicated by AKI with other organ disfunctions impairments (AUC = 0.72), while a general predictive performance was observed for non-stratified sepsis patients (AUC = 0.67). **Conclusions** A longitudinal elevation in serum phosphate levels over time is a risk factor for poor prognosis in elderly patients with sepsis. BJM can be utilized to investigate the prognosis of elderly sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Latent class mixed growth model; Bayesian joint model; Longitudinal study; Serum

phosphate; Elderly

Fund program: Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (82104833); Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine of the Health Commission of Henan Province (2022ZY1086, 2023ZY1014, 2024ZY2084, 2024ZYZD05, 2025ZY1018); Science and Technology Development Plan Project of Henan Province (242102311259); Leading Talents Project of Traditional Chinese Medicine of Henan Province (2021No.8)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.002

脓毒症被定义为由于机体对感染的反应失调引起的全身性爆发性炎症、组织损伤和多器官功能衰竭综合征,每年因为脓毒症死亡的患者占全球死亡数的 20%^[1],其中老年人占比大于 60%^[2]。尽管对于脓毒症的认识较以往有了很大程度的提升,但病死率仍居高不下。如能提早诊断或预测脓毒症预后,及早采取相应措施,将会大大降低其病死率。

磷是细胞生存所必需的元素,即使在磷酸盐供应不足的情况下,胃肠道对磷的吸收率也很高,从而维持身体保持平衡的磷酸盐稳态^[3]。研究表明,高水平磷酸盐患者的病死率增加,血清磷酸盐可能是预测脓毒症预后的关键指标^[4],但在临床实际诊疗过程中,用单一时间点血清磷酸盐数据构建的传统生存模型并不能完全反映患者的预后情况。虽然已有研究者发现了入院后不同血清磷酸盐水平轨迹与脓毒症患者病死率有关^[5],但目前尚缺乏血清磷酸盐对于老年脓毒症患者预后动态预测的研究,并且老年脓毒症患者有病死率高、预后差等的特点,因此血清磷酸盐水平对老年脓毒症患者病死率的动态预测仍是一个亟需被解决的问题。本研究拟通过构建贝叶斯联合模型(Bayesian joint model, BJM)来进行动态预测老年脓毒症患者预后,这一方法既考虑了对于纵向血磷的处理,又考虑了纵向血清磷酸盐对患者生存的影响。本研究通过在潜类别混合增长模型(latent class mixed growth model, LCGM)聚类不同磷酸盐水平情况下,利用美国重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care- IV, MIMIC- IV)构建 BJM,来实现动态预测不同血清磷酸盐水平随着时间变化的风险,该模型是通过处理纵向数据的线性混合效应模型与生存关系的多因素 COX 回归模型相结合,并探讨血清不同磷酸盐水平与不良预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性观察性队列研究方法。基于 MIMIC- IV 数据^[6]和国际疾病分类(international classification of diseases, ICD-9、ICD-10)疾病诊断标准。为了使用该数据库进行研究,作者已获得了使用该数据库用于研究目的认证许可,随后提取了

本研究的相关许可(认证编号:67508971),由于本研究是回顾性研究且患者以匿名处理,因此无需知情同意。

1.1.1 纳入和排除标准:本研究根据脓毒症 3.0 诊断纳入患者,序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评分 ≥ 2 分^[7],从 MIMIC- IV 中获取符合脓毒症 3.0 标准的患者,与其他研究者一致^[8],符合任一排除标准将被排除。排除标准:① 年龄 ≤ 60 岁;② 重症监护病房(intensive care unit, ICU)生存时间缺失;③ 纵向血清磷酸盐检测时间窗不在 1~28 d。

1.1.2 伦理学:本研究符合医学伦理标准,并得到本院伦理委员会的批准(审批号:HNSZYYWZ-20250915098)。

1.1.3 实验室指标与基线特征:从 MIMIC- IV 中提取入住 ICU 28 d 内患者重复测量的纵向血清磷酸盐数据,包括人口统计学信息、实验室检查等。

1.1.4 结局指标:入住 ICU 后 28 d 生存状态和相应生存时间。生存时间的定义为从入住 ICU 至入住 ICU 28 d,且研究过程中患者死亡或研究结束时患者失访,以先发生者为准;如患者在 28 d 后仍存活或在 28 d 内出院被视为删失数据。

1.2 统计学分析

1.2.1 第一步进行聚类寻找潜在亚组:LCGM 是一种由潜类别分析与混合增长模型相结合的建模方法^[9]。传统增长模型假设的是所有个体遵循同一发展轨迹,但真实世界中不同群体患者可能出现不同的变化轨迹(如快速升高组或缓慢下降组),而 LCGM 可以通过识别队列中潜在的异质性,且可以存在多个类别,每个类别存在对应群体的独特增长模式(如线性、非线性),从而对患者进行聚类。最佳类别数由赤池信息准则(Akachi information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criteria, BIC)、调整样本的 BIC (sample-adjusted BIC, SABIC)和熵值确定,使用决策链软件进行建模。

1.2.2 第二步进行轨迹可视化:通过 LCGM 聚类发现 3 组可视化轨迹,本研究对 3 个潜类别组轨迹的人群分别绘制了 Kaplan-Meier (K-M) 生存曲线;之

后对每组进行了时间相关性协变量 COX 回归,生成时间依赖性风险比(hazard ratio, HR)。

1.2.3 第三步进行BJM:BJM 是一种用于处理纵向子模型与生存子模型相关性的联合建模方法^[10]。纵向子模型选择了线性混合效应模型,线性混合效应模型用于处理纵向血清磷酸盐数据,并考虑到了LCGM 的聚类轨迹对于结局的影响,因此在构建线性混合效应模型时将潜类别分组作为固定效应自变量。选择多因素 COX 回归模型作为生存子模型,用于构建血清磷酸盐水平与生存状态之间的关系,由此可以推断出纵向测量值和生存数据之间的依赖关系和关联程度,从而得到更准确的估计及更有效的推断^[11-13]。

1.2.4 模型预测性能评估:BJM 可以在给定的随访天数(标志性时间)到之后的任何时间点动态估计生存概率,因此该模型可用于动态预测。为了更直观地观察联合预测模型的拟合优度,本研究绘制了受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)评估模型的预测准确度,通过构建校准曲线观察模型预测的可靠性,并采用相同方法进行了分层分析,分层依据为脓毒症合并急性肾损伤

(acute kidney injury, AKI)排除肝损伤、肺损伤及脓毒症合并 AKI 但不排除其他疾病。

2 结果

2.1 队列基线特征

2.1.1 总体分析结果:本研究共纳入符合脓毒症 3.0 诊断标准的 MIMIC-IV 患者 5 011 例,其中 17.02% (853 例)的患者在出院前死亡。死亡组患者的基线血清磷酸盐水平显著高于非死亡组($P < 0.05$)。患者基线特征见表 1,纳入和排除过程见图 1。

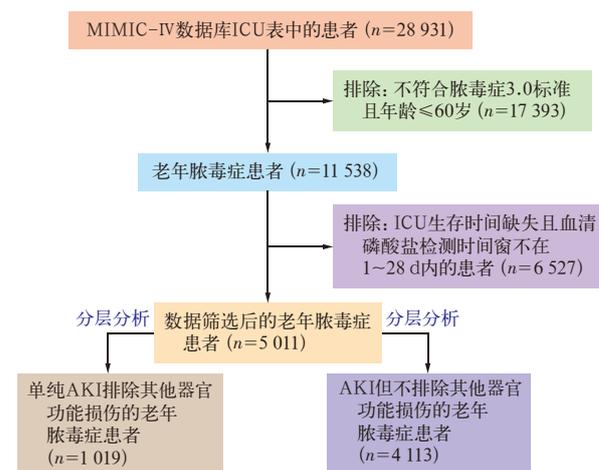


图 1 5 011 例脓毒症患者筛选流程图

表 1 MIMIC-IV 数据库中未分层老年脓毒症患者的临床基线特征

指标	存活组 (4 158 例)	死亡组 (853 例)	指标	存活组 (4 158 例)	死亡组 (853 例)
性别 [例 (%)]			WBC [× 10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)]	11.6 (8.3, 15.6)	12.5 (8.3, 17.7) ^a
男性	2 805 (67.46)	553 (64.83)	SpO ₂ [M(Q _L , Q _U)]	0.99 (0.96, 1.00)	0.97 (0.94, 1.00) ^a
女性	1 353 (32.54)	300 (35.17)	体温 [°C, M(Q _L , Q _U)]	36.8 (36.4, 37.1)	36.7 (36.4, 37.1) ^a
年龄 [岁, M(Q _L , Q _U)]	69 (65, 74)	70 (65, 74)	无创收缩压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	115 (101, 132)	114 (100, 134)
体质量 [kg, M(Q _L , Q _U)]	85.0 (72.0, 100.0)	84.0 (70.0, 99.5)	无创舒张压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	62 (54, 74)	64 (53, 77) ^a
身高 [cm, M(Q _L , Q _U)]	173 (163, 178)	170 (163, 178)	无创平均压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	75 (66, 87)	77 (66, 90)
SOFA 评分 [分, M(Q _L , Q _U)]	5 (4, 8)	8 (5, 11) ^a	有创收缩压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	116 (102, 132)	114 (99, 136)
APS III 评分 [分, M(Q _L , Q _U)]	42 (31, 57)	62 (48, 81) ^a	有创舒张压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	59 (52, 67)	58 (49, 67)
Charlson 评分 [分, M(Q _L , Q _U)]	5 (3, 7)	6 (5, 9) ^a	有创平均压 [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	78 (68, 88)	75 (63, 88)
PaO ₂ [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	166 (76, 316)	88 (52, 160) ^a	INR [M(Q _L , Q _U)]	1.3 (1.2, 1.5)	1.5 (1.2, 1.9) ^a
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg, M(Q _L , Q _U)]	231 (98, 360)	115 (81, 240) ^a	血清磷酸盐 [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	3.4 (2.8, 4.1)	4.0 (3.2, 5.2) ^a
FiO ₂ [M(Q _L , Q _U)]	1.00 (0.50, 1.00)	0.80 (0.50, 1.00) ^a	机械通气时间 [h, M(Q _L , Q _U)]	46.78 (22.00, 100.71)	79.58 (37.14, 164.75) ^a
TBil [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	0.7 (0.4, 1.2)	0.8 (0.4, 1.9) ^a	AKI [例 (%)]		
PLT [× 10 ⁹ /L, M(Q _L , Q _U)]	163 (120, 224)	179 (114, 261) ^a	否	817 (19.65)	81 (9.50)
Cr [μmol/L, M(Q _L , Q _U)]	1.0 (0.7, 1.4)	1.5 (0.9, 2.4) ^a	是	3 341 (80.35)	772 (90.50) ^a
BUN [mmol/L, M(Q _L , Q _U)]	19 (14, 29)	30 (18, 52) ^a	入院存活时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	9.07 (5.69, 16.59)	8.15 (3.70, 15.08) ^a
HR [次/min, M(Q _L , Q _U)]	83 (75, 95)	91 (79, 107) ^a	ICU 存活时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	2.90 (1.43, 6.31)	5.53 (1.99, 10.58) ^a
RR [次/min, M(Q _L , Q _U)]	17 (14, 21)	20 (16, 25) ^a	入院住院天数 [d, M(Q _L , Q _U)]	9.02 (5.66, 16.19)	8.15 (3.62, 15.08) ^a
pH 值 [M(Q _L , Q _U)]	7.38 (7.32, 7.43)	7.34 (7.26, 7.42) ^a	入住 ICU 天数 [d, M(Q _L , Q _U)]	2.8 (1.4, 5.9)	5.7 (2.1, 10.8) ^a

注: APS III 为急性生理学评分 III, Charlson 为查尔森合并症指数, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, FiO₂ 为吸入氧浓度, TBil 为总胆红素, PLT 为血小板计数, Cr 为肌酐, BUN 为尿素氮, HR 为心率, RR 为呼吸频率, WBC 为白细胞计数, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, INR 为国际标准化比值; 与存活组比较, ^a $P < 0.05$; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

2.1.2 分层分析结果: 已有研究者发现,血清磷酸盐水平与 AKI 相关^[14-18],所以本研究将患者进行分层分析^[1]: ① 老年脓毒症合并单纯 AKI; ② 老年脓毒症合并 AKI 且不排除其他器官功能损伤。共提取了脓毒症合并 AKI 患者 4 113 例, AKI 诊断标准为^[19]: ① 48 h 内血肌酐 (serum creatinine, SCr) 升高超过 26.5 μmol/L; ② SCr 升高超过基线的 1.5 倍, 确认或推测为 7 d 内发生; ③ 尿量 < 0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹, 由于流行病学研究显示,急性肝损伤和急性肺损伤患者在脓毒症患者中占比较高^[20-23],且为了保证一定样本量,所以本研究排除了急性肺损伤^[24]患者 1 167 例和急性肝损伤^[25]患者 3 505 例,并将这一组定义为脓毒症合并单纯 AKI 组,排除后有 1 019 例患者,其中 8.2% (84 例) 在出院前死亡,随后本研究观察了脓毒症合并 AKI 并不排除其他疾病的情况, 4 113 例患者中有 772 例在出院前死亡。

2.2 使用 LCGM 鉴别血清磷酸盐异质性人群

2.2.1 总体分析结果: 表 2 描述了 LCGM 的拟合优度,本研究建立了 2~4 组的模型,观察模型的最大对数似然值,用 AIC、BIC、SABIC 和熵值来确定模型的最佳类别数,结果显示,随着类别数的增加,虽然熵值在逐渐减小,但始终 > 0.7,说明模型拟合优度差异不大, AIC 和 BIC 随着类别数的增加虽然持续减小,但可以发现分 3 类到分 4 类时减小趋势明显减缓,证明增加类别数模型的拟合优度基

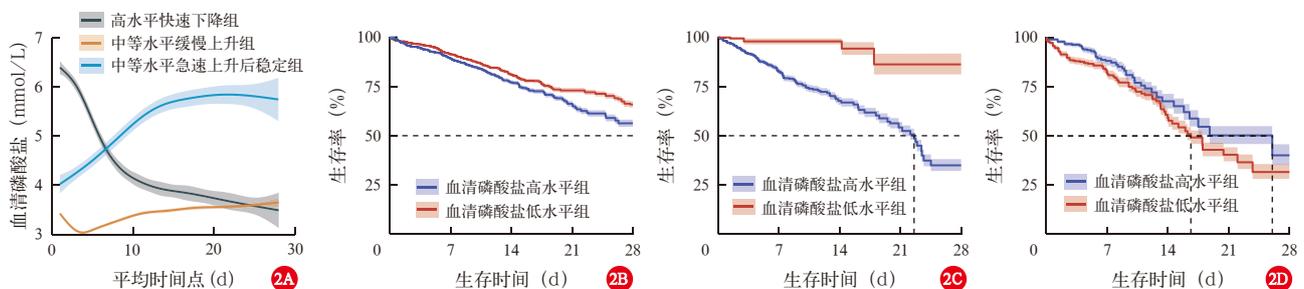
本趋于平稳,因此分类数为 3 的模型被认为是最佳拟合模型,其最大对数似然值为 -530 356.191 05, AIC 为 106 736.383 0, BIC 为 106 814.615 7, SABIC 为 106 776.483 8, 熵值为 0.739 3 (表 2), 各类别平均后验概率均 > 0.7, 且高于阈值的后验概率也均 > 0.7。LCGM 轨迹如图 2A 所示,第 1 类患者血清磷酸盐水平由高水平快速下降,在第 10 d 左右缓慢下降; 第 2 类患者轨迹为大多数患者的轨迹 (4 313 例), 呈中等水平缓慢上升; 第 3 类患者为中等水平急速上升最终趋于平稳,本研究按以下方式定义轨迹分为 3 个组: 第 1 类为高水平快速下降组 (492 例), 第 2 类为中等水平缓慢上升组 (4 313 例), 第 3 类为中等水平急速上升后稳定组 (206 例)。对于 3 个不同水平类别患者,本研究分别进行了时间相关协变量 COX 回归分析,用于观察与时间交互的血清磷酸盐水平对结局的影响 (表 3), 随后又绘制了每组患者的 K-M 生存曲线 (图 2B~2D)。结果显示,在时协变量 COX 的结果中高水平快速下降组的时间相关 HR < 1, 患者预后较好; 中等水平急速上升后稳定组的时间相关性 HR > 1, K-M 生存曲线所展示的生存概率也更低。

2.2.2 分层分析结果: 通过以上方法,本研究将脓毒症合并 AKI 排除其他器官损伤的患者分为 3 组,最大对数似然值为 -7 285.564 9, AIC 为 14 595.129 7, BIC 为 14 654.248 7, SABIC 为

表 2 5 011 例老年脓毒症患者未分层时用于确定最佳类别数的指标

潜类别分组	最大对数似然值	AIC	BIC	SABIC	熵值	类别 1 占比 (%)	类别 2 占比 (%)	类别 3 占比 (%)	类别 4 占比 (%)
未分类	-550 711.556 09	111 431.113 9	111 457.191 4	111 444.480 8	1.000 0	100.00			
分 2 类	-540 042.197 01	108 100.394 1	108 152.549 3	108 127.128 0	0.771 7	89.04	10.96		
分 3 类	-530 356.191 05	106 736.383 0	106 814.615 7	106 776.483 8	0.739 3	9.82	86.07	4.11	
分 4 类	-530 108.034 03	106 248.068 6	106 352.378 8	106 301.536 4	0.717 5	4.05	3.45	83.34	9.16

注: 空白代表无此项



注: A 为未分层时 LCGM 分组: 高水平快速下降组 (n=492)、中等水平缓慢上升组 (n=4 313)、中等水平急速上升后稳定组 (n=206), B 为高水平快速下降组, C 为中等水平缓慢上升组, D 为中等水平急速上升后稳定组

图 2 全体老年人 LCGM 轨迹及各亚组的 K-M 生存曲线

表 3 类别分组时间依赖性 HR

类别	HR (95%CI)
高水平快速下降组 (未分层)	0.993 5 (0.990 8 ~ 0.996 2)
中等水平缓慢上升组 (未分层)	0.999 0 (0.996 2 ~ 1.001 8)
中等水平急速上升后稳定组 (未分层)	1.006 6 (1.002 2 ~ 1.011 1)
倒 U 型轨迹组 (合并单纯 AKI)	1.001 5 (0.992 2 ~ 1.011 0)
中等水平缓慢上升组 (合并单纯 AKI)	0.983 7 (0.968 2 ~ 0.999 4)
高水平缓慢下降后稳定组 (合并单纯 AKI)	0.931 7 (0.906 3 ~ 0.957 9)
急速下降组 (合并 AKI 但不排除其他器官损伤)	0.998 9 (0.996 6 ~ 1.001 3)
缓慢上升组 (合并 AKI 但不排除其他器官损伤)	0.993 5 (0.990 4 ~ 0.996 5)

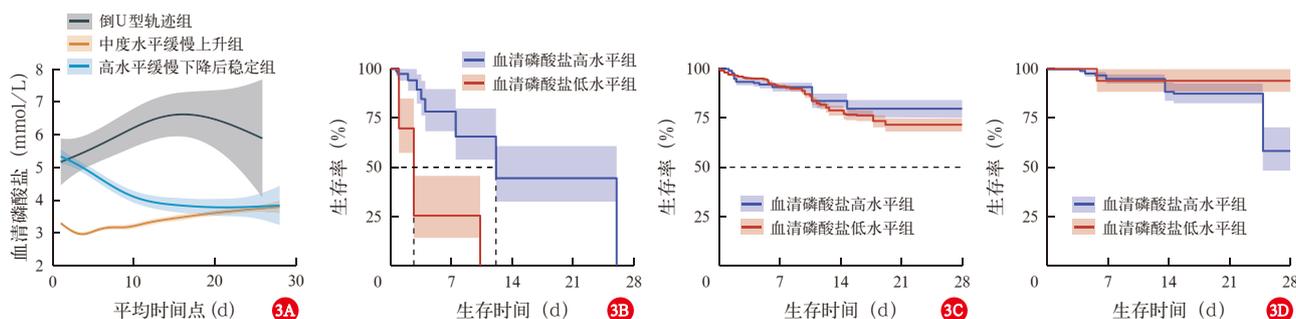
14 616.135 5, 熵值为 0.784 6, 平均后验概率和高于阈值的后验概率 > 0.7; 潜类别患者轨迹见图 3A。本研究按以下方式定义轨迹: 倒 U 型轨迹组 16 例, 中等水平缓慢上升组 926 例, 高水平缓慢下降后稳定组 77 例, 时协变量 COX 回归结果见表 3, K-M 生存曲线结果显示, 磷酸盐水平降低是脓毒症死亡的保护因素 (图 3B ~ 3D); 同时也将脓毒症合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤的患者分为两组, 最大对数似然值为 -50 630.424 4, AIC 为 101 272.848 8, BIC 为 101 310.780 2, SABIC 为 101 291.714 8, 熵值为 0.917 5, 其平均后验概率和超过阈值的后验概率亦 > 0.7。潜类别患者轨迹见图 4A。本研究按以下

方式定义轨迹: 缓慢上升组 3 594 例, 急速下降组 519 例, 时协变量 COX 结果见表 3, K-M 生存曲线结果显示, 高水平磷酸盐急速下降是脓毒症死亡的保护因素 (图 4B ~ 4C)。

2.3 构建 BJM

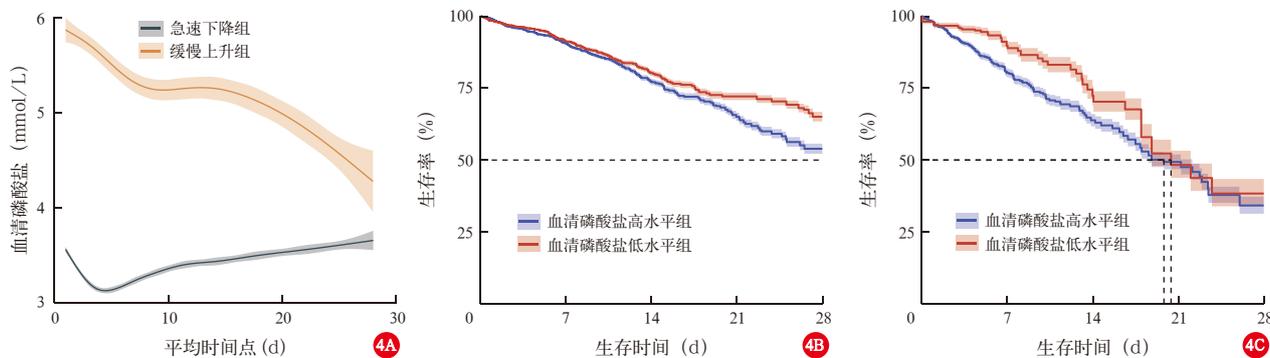
2.3.1 构建 BJM (图 5): 时变曲线图动态展示了模型对患者生存风险随观察时间的变化趋势, 随着时间的变化该疾病人群发生结局事件的风险随之发生变化, 在 5 ~ 10 d 变化较为明显, 成突状峰性改变。分层结果显示, 脓毒症合并单纯 AKI 患者的 HR 总体成下降趋势, 3 ~ 6 d 上升趋势较为明显; 脓毒症合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤患者 HR 从随访开始至第 6 d 呈上升趋势, 随后下降至 13 d 左右并保持平稳。

2.3.2 采用 ROC 曲线评估模型预测的准确性 (图 6; 表 4): 未分层时老年脓毒症患者模型预测的 AUC = 0.67。在分层数据中, 脓毒症合并单纯 AKI 构建的联合模型 ROC 曲线, AUC = 0.80; 脓毒症合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤构建的联合模型 ROC 曲线, 结果显示, 纳入血清磷酸盐初始数据越多, 模型的预测效果越准确, 如在计算脓毒症单纯



注: A 为脓毒症合并单纯 AKI 患者的 LCGM 分组: 倒 U 型轨迹组 (n = 16)、中度水平缓慢上升组 (n = 926)、高水平缓慢下降后稳定组 (n = 77), B 为倒 U 型轨迹组, C 为中度水平缓慢升高组, D 为高水平缓慢下降后稳定组

图 3 老年脓毒症合并单纯 AKI 患者 LCGM 轨迹和各亚组的 K-M 生存曲线



注: A 为脓毒症合并 AKI (不排除其他器官功能损伤时) LCGM 分组: 急速下降组 (n = 3 594) 和缓慢上升组 (n = 519), B 为速下降组, C 为缓慢上升组

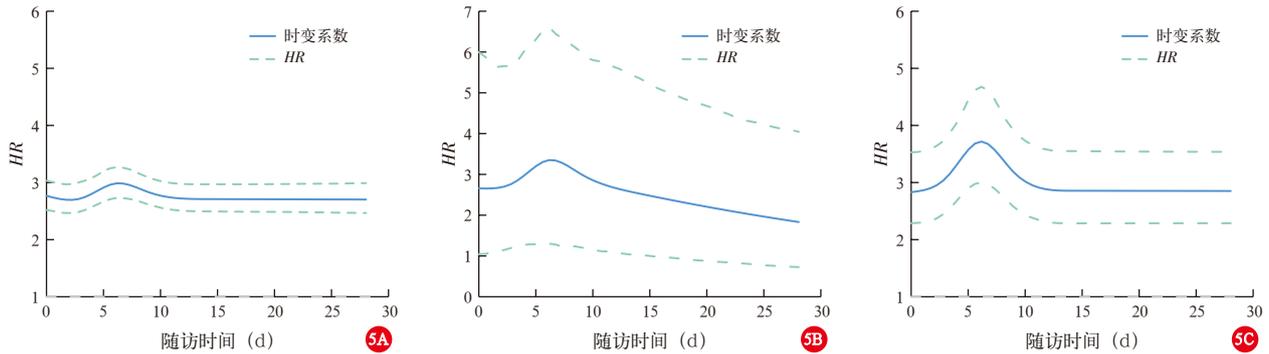
图 4 老年脓毒症合并 AKI 但不排除其他器官损伤患者的 LCGM 轨迹和各亚组的 K-M 生存曲线

合并 AKI 的联合模型的 AUC 时,本研究通过增加预测时间起点与预测时间范围,结果显示 AUC 越来越大。

2.3.3 通过构建校准曲线验证预测概率与实际观察概率的一致性(图 7):结果观察到模型的校准曲线略微偏离,其中两个分层的曲线较为贴近对角线,提示模型校准度量好,无过度拟合现象。

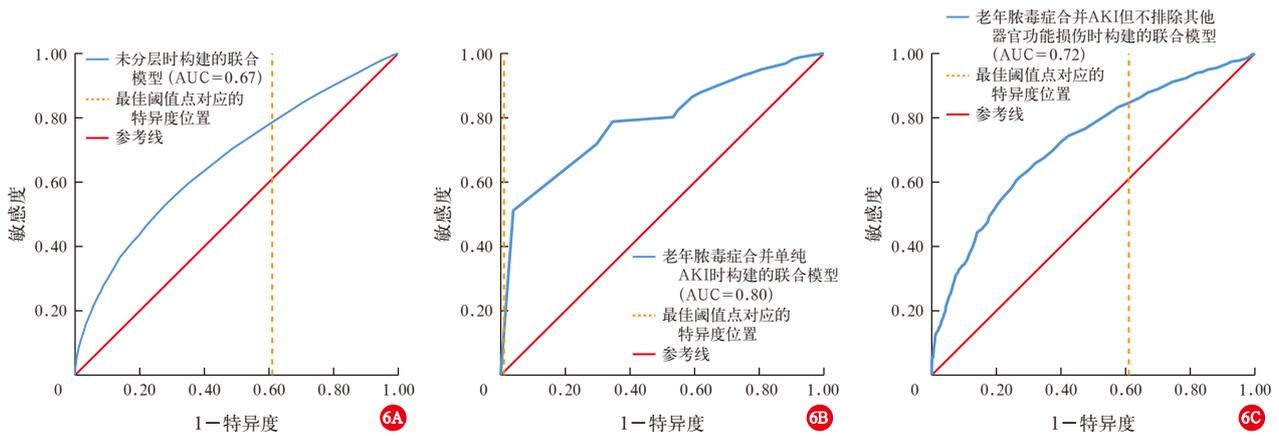
表 4 不同预测起始点与预测时间终点对 AUC 的影响

预测起始 时间点	预测时间 终点(d)	AUC	预测起始 时间点	预测时间 终点(d)	AUC
入住 ICU 5 d	80	0.76	入住 ICU 8 d	90	0.76
入住 ICU 6 d	80	0.75	入住 ICU 8 d	100	0.77
入住 ICU 7 d	80	0.75	入住 ICU 8 d	365	0.79
入住 ICU 8 d	80	0.76	入住 ICU 8 d	400	0.80
入住 ICU 9 d	80	0.75	入住 ICU 8 d	450	0.78
入住 ICU 10 d	80	0.75			



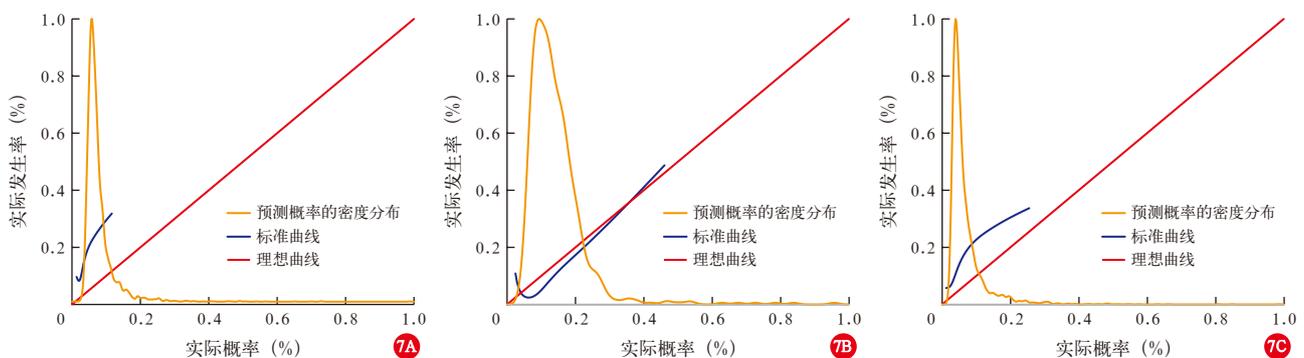
注:A 为未分层时 BJM 预测随时间改变患者的动态 HR 值及时变系数;B 和 C 分别为老年脓毒症合并单纯 AKI 时及合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤时的动态 HR 值及其时变系数

图 5 BJM 时变曲线图



注:A 为未分层时构建的联合模型,B 和 C 分别为老年脓毒症合并单纯 AKI 时及合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤时构建的模型

图 6 BJM 的 ROC 曲线



注:A 为未分层时,B 和 C 为老年脓毒症合并单纯 AKI 时及合并 AKI 但不排除其他器官功能损伤时

图 7 BJM 校准曲线

3 讨论

本研究基于 MIMIC-IV 数据库构建了一个 BJM,用于动态预测脓毒症患者 ICU 28 d 病死率,模型核心变量为血清磷酸盐的纵向变化轨迹。与传统的预测模型相比,本研究的创新点在于:在 BJM 前引入了 LCGM,以识别血清磷酸盐水平变化的异质性模式,并据此对患者进行分类^[26-28]。这一策略有效增强了模型对人群异质性的识别能力,从而提升了预测的准确性与临床解释力。

传统的联合模型往往假设人群内的纵向生物标志物变化模式有一定的同质性,而在真实临床数据中,个体生理状态与疾病进展有高度异质性^[8]。本研究通过 LCGM 分析显示,血清磷酸盐水平在脓毒症患者中存在显著的动态轨迹差异。在未分层的总体人群中,本研究识别出 3 类明显不同的磷酸盐变化轨迹。这 3 类轨迹在后续的时间相关协变量 COX 回归分析中呈现出显著不同的 HR,其中第 3 类(中等水平急速上升后稳定组)患者的时间相关风险最高,预后最差,K-M 生存曲线亦支持这一结论,且这一结论与其他研究保持一致^[29-31]。

本研究进一步将 LCGM 分类结果纳入到 BJM 的线性混合效应子模型中作为固定效应项处理^[26],使得模型能根据个体所处的潜在类别来调整对其纵向数据的解释能力。这一做法不仅提升了模型拟合的准确性,也增强了个体预测的差异化能力。

本研究采用多维度方法评估 BJM 的预测效能。首先,通过构建时变风险曲线展示了模型如何在随时间推移过程中动态更新患者死亡风险,尤其在入住 ICU 后的前 10 d 内,模型对风险变化的捕捉最为敏感,这一阶段亦是临床干预的关键时间窗^[32]。更为重要的是,分层分析表明不同 LCGM 分组患者的风险变化轨迹存在差异,这再次印证了轨迹分组对预测建模的价值。

ROC 曲线分析显示,在总体人群中模型的 AUC 为 0.67,提示模型有中等预测能力;而在脓毒症合并单纯 AKI 的亚组中,AUC 提升至 0.80,预测性能显著增强。表明在脓毒症合并单纯 AKI 的背景下,模型预测更为精确,这与先前研究结果一致^[3, 33-34]。此外,本研究还观察到,随着纳入的磷酸盐纵向数据越多,模型的 AUC 持续升高,提示动态数据积累对于提升模型性能具有积极作用。

校准曲线进一步验证了模型的预测概率与实际观察事件发生率的一致性,尤其是在分层人群中的

表现更为理想,校准曲线贴近 45° 参考线,说明模型预测结果与实际发生结果相符,具有较好的临床可推广性。

本研究结果证明了纵向血清磷酸盐这一常规实验室指标在脓毒症患者中的潜在预后价值。传统上,血清磷酸盐更多被视为肾功能或代谢紊乱的一个附属指标^[35-37],临床关注度不高,而本研究则通过其纵向轨迹的挖掘,赋予了其动态预警的临床意义。基于 BJM 不仅可实现“基于时间点”的静态预测,更能实现“随着时间推进不断更新”的个体化风险评估,契合精准医学的理念。

此外,通过 LCGM 分类可以识别出预后较差的中等水平急速上升后稳定组患者,为这类人群提前干预、调整治疗策略提供理论支持;而磷酸盐急速下降组可能代表代谢恢复或炎症缓解的亚型,未来可探索其是否可作为低风险人群的识别标准,优化资源配置。

本研究的主要优势包括:①首次将 LCGM 与 BJM 相结合,处理脓毒症患者高度异质性的人群特征;②采用多因素 COX 回归与线性混合模型的联合建模框架,充分考虑了生存结局与纵向变量的交互关系;③评估方法多维全面,包括动态风险曲线、ROC 曲线与校准曲线,确保模型可靠性。

当然,本研究亦存在一定局限。首先,本研究为回顾性研究,数据来源为单中心的 MIMIC-IV,在选择偏倚。其次,LCGM 模型中类别数的选择虽然基于拟合优度指标(如 AIC、BIC、熵值等),但仍具有一定主观性。而且,磷酸盐水平可能受到肾功能、肝功能等多种因素的影响,尽管本研究进行了分层分析,但潜在混杂因素仍可能存在。最后,本研究虽然考虑了不同潜类别分组,但并未考虑到不同类别患者在不同时间的血磷变化斜率,存在一定的误差。

未来研究可在以下几个方面拓展:第一,考虑将磷酸盐与其他动态生物标志物(如乳酸、肌酐、炎症因子等)联合建模,构建多维度的动态风险预测工具;第二,在多中心、多种族人群中验证模型的稳健性;第三,结合电子病历系统将该类模型嵌入临床决策支持系统,推动个体化动态风险评估在重症监护中的实际应用。

4 结论

本研究强调了在 BJM 中考虑到潜类别聚类不同人群的血清磷酸盐异质性轨迹,从而实现了动态预测老年脓毒症患者的生存概率。不同磷酸盐轨迹

与生存、死亡风险相关,磷酸盐水平升高是更可靠的预后预测指标。本研究构建的对于老年脓毒症合并单纯 AKI 患者的 BJM 可靠性高,为临床干预提供了有价值的信息。这一模型的建立对加强老年脓毒症患者的临床管理和死亡风险预测有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140–6736(19)32989–7.
- [2] Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in older adults [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2017, 31 (4): 731–742. DOI: 10.1016/j.idc.2017.07.010.
- [3] Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, et al. The role of phosphate in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (1): 27–38. DOI: 10.1038/nrneph.2016.164.
- [4] Black LP, Mohseni M, Shirazi E, et al. Association of early serum phosphate levels and mortality in patients with sepsis [J]. *West J Emerg Med*, 2023, 24 (3): 416–423. DOI: 10.5811/westjem.58959.
- [5] Zhang R, Zhou DX. Effect of changes trajectory of serum phosphate levels on the 28–day mortality risk in patients with sepsis: a retrospective cohort study from the MIMIC– IV database [J]. *BMC Infect Dis*, 2025, 25 (1): 245. DOI: 10.1186/s12879–025–10547–9.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Ye Q, Wang X, Xu XX, et al. Serial platelet count as a dynamic prediction marker of hospital mortality among septic patients [J]. *Burns Trauma*, 2024, 12: tkae016. DOI: 10.1093/burnst/tkae016.
- [9] Mara CA, Carle AC. Understanding variation in longitudinal data using latent growth mixture modeling [J]. *J Pediatr Psychol*, 2021, 46 (2): 179–188. DOI: 10.1093/jpepsy/psab010.
- [10] Alsefiri M, Sudell M, García–Fiñana M, et al. Bayesian joint modelling of longitudinal and time to event data: a methodological review [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2020, 20 (1): 94. DOI: 10.1186/s12874–020–00976–2.
- [11] Ibrahim JG, Chu H, Chen LM. Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (16): 2796–2801. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0654.
- [12] Wulfsohn MS, Tsiatis AA. A joint model for survival and longitudinal data measured with error [J]. *Biometrics*, 1997, 53 (1): 330–339.
- [13] Chen JQ, Huang YX, Wang Q. Semiparametric multivariate joint model for skewed–longitudinal and survival data: a Bayesian approach [J]. *Stat Med*, 2023, 42 (27): 4972–4989. DOI: 10.1002/sim.9896.
- [14] Saour M, Zeroual N, Ridolfo J, et al. Serum phosphate kinetics in acute kidney injury after cardiac surgery: an observational study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34 (11): 2964–2972. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.05.023.
- [15] Wen T, Mao Z, Liu C, et al. Association between admission serum phosphate and risk of acute kidney injury in critically ill patients with rhabdomyolysis: a retrospective study based on MIMIC– III [J]. *Injury*, 2023, 54 (1): 189–197. DOI: 10.1016/j.injury.2022.10.024.
- [16] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, et al. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients [J]. *J Nephrol*, 2018, 31 (2): 241–247. DOI: 10.1007/s40620–017–0442–6.
- [17] Lemerle M, Schmidt A, Thepot–Seegers V, et al. Serum phosphate level and its kinetic as an early marker of acute kidney injury in tumor lysis syndrome [J]. *J Nephrol*, 2022, 35 (6): 1627–1636. DOI: 10.1007/s40620–022–01263–7.
- [18] Moon H, Chin HJ, Na KY, et al. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end–stage renal disease, and mortality in hospitalized patients [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20 (1): 362. DOI: 10.1186/s12882–019–1556–y.
- [19] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179–184. DOI: 10.1159/000339789.
- [20] Zhang Z, Tan XJ, Shi HQ, et al. Bibliometric study of sepsis–associated liver injury from 2000 to 2023 [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30 (30): 3609–3624. DOI: 10.3748/wjg.v30.i30.3609.
- [21] 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.
- [22] Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis–induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence–based review [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (11 Suppl): S548–S553. DOI: 10.1097/01.ccm.0000145947.19077.25.
- [23] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (16): 1685–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.
- [24] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209 (1): 37–47. DOI: 10.1164/rccm.202303–0558WS.
- [25] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (11): 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134–021–06506–y.
- [26] Andrinopoulou ER, Nasserinejad K, Szczesniak R, et al. Integrating latent classes in the Bayesian shared parameter joint model of longitudinal and survival outcomes [J]. *Stat Methods Med Res*, 2020, 29 (11): 3294–3307. DOI: 10.1177/0962280220924680.
- [27] Xu ZX, Sinha D, Bradley JR. Joint analysis of recurrence and termination: a Bayesian latent class approach [J]. *Stat Methods Med Res*, 2021, 30 (2): 508–522. DOI: 10.1177/0962280220962522.
- [28] Neelon B, O'Malley AJ, Normand SL. A Bayesian two–part latent class model for longitudinal medical expenditure data: assessing the impact of mental health and substance abuse parity [J]. *Biometrics*, 2011, 67 (1): 280–289. DOI: 10.1111/j.1541–0420.2010.01439.x.
- [29] Wei SF, Li YH, Zhang CH, et al. Prognostic value of serum phosphate levels in sepsis: a systematic review and meta–analysis [J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16241. DOI: 10.7717/peerj.16241.
- [30] Al Harbi SA, Al–Dorzi HM, Al Meshari AM, et al. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22 (1): 30. DOI: 10.1186/s40360–021–00487–w.
- [31] Luo YH, Peng YH, Tang YJ, et al. Effect of early serum phosphate disorder on in–hospital and 28–day mortality in sepsis patients: a retrospective study based on MIMIC– IV database [J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2024, 24 (1): 59. DOI: 10.1186/s12911–024–02462–x.
- [32] Schuerholz T, Marx G. Management of sepsis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2008, 74 (5): 181–195.
- [33] Berner YN, Shike M. Consequences of phosphate imbalance [J]. *Annu Rev Nutr*, 1988, 8: 121–148. DOI: 10.1146/annurev.nu.08.070188.001005.
- [34] Kitamura M, Mochizuki Y, Kitamura S, et al. Prediction of nonadherence and renal prognosis by pre–transplantation serum phosphate levels [J]. *Ann Transplant*, 2019, 24: 260–267. DOI: 10.12659/AOT.914909.
- [35] Rubio–Aliaga I, Krapf R. Phosphate intake, hyperphosphatemia, and kidney function [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474 (8): 935–947. DOI: 10.1007/s00424–022–02691–x.
- [36] Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (7): 1257–1272. DOI: 10.2215/CJN.09750913.
- [37] Wagner CA. The basics of phosphate metabolism [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39 (2): 190–201. DOI: 10.1093/ndt/gfad188.

(收稿日期: 2025–09–16)

(责任编辑: 邸美仙)