

基于 LASSO-logistic 回归模型构建脓毒症相关性脑病的风险预测模型

王琦, 马宏伟, 刘皓, 范仲敏, 李婧, 张西京*

空军军医大学第一附属医院重症医学科, 陕西西安 710032

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1570.2025.1124

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王琦, 马宏伟, 刘皓, 等. 基于 LASSO-logistic 回归模型构建脓毒症相关性脑病的风险预测模型[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(1): 38-48.

[收稿日期] 2025-08-04 [录用日期] 2025-09-19 [上线日期] 2025-11-24

[摘要] **目的** 采用 LASSO-logistic 回归及递归特征消除(RFE)等方法筛选脓毒症相关性脑病(SAE)发生的危险因素, 构建相应的临床预测模型并予以验证。**方法** 纳入来自公开、去标识化重症监护医学数据库(MIMIC-IV, v2.2)的 6258 例脓毒症患者进行回顾性分析。根据在 ICU 期间是否发生 SAE, 患者被分为 SAE 组($n=3196$)与非 SAE 组($n=3062$), 对这两组患者的临床基线资料进行比较。然后, 将所有患者按 7:3 比例随机划分为训练集($n=4380$)与内部验证集($n=1878$)。在训练集内部采用多阶段变量筛选策略: 先通过 LASSO 回归结合单因素 logistic 回归($P<0.05$)进行特征初筛, 再应用 RFE 和 Spearman 相关性分析($|r|<0.5$)进一步精炼变量, 最终利用多因素 logistic 回归构建预测模型。采用列线图实现模型的可视化。在独立的内部验证集上对模型性能进行综合评价: 通过受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估其区分度, 通过校准曲线评估其校准度, 并采用决策曲线分析(DCA)评估其临床净收益。最后, 利用 EICU 数据库中的 13 330 例脓毒症患者组成的外部验证队列进行验证。**结果** 经过多阶段筛选(包括单因素分析、LASSO、RFE 和 Spearman 相关性分析), 最终纳入预测模型的危险因素有连续性肾脏替代治疗(CRRT)、急性肾损伤(AKI)、机械通气、血氧饱和度(SpO_2)、全身炎症反应综合征(SIRS)评分、血钠浓度、肾脏疾病、收缩压、恶性肿瘤、体温、血小板计数、年龄、截瘫、血钾浓度及周围血管疾病共 15 个变量。LASSO-Logistic 回归模型公式为: $\text{logit}(P)=-6.533+1.807\times\text{CRRT}+0.824\times\text{AKI}+0.697\times\text{机械通气}+0.024\times\text{SpO}_2+0.243\times\text{SIRS 评分}+0.036\times\text{血钠}-0.476\times\text{肾脏疾病}+0.003\times\text{收缩压}-0.298\times\text{恶性肿瘤}-0.108\times\text{体温}+0.001\times\text{血小板计数}+0.002\times\text{年龄}+0.766\times\text{截瘫}+0.200\times\text{血钾}+0.238\times\text{周围血管疾病}$; $P=1/(1+e^{-(\text{logit}(P))})$ 。该 LASSO-logistic 回归预测模型在训练集中展现出良好的区分度, 其 AUC 为 0.701(95%CI 0.685~0.716); 列线图实现了该模型的可视化, 在内部验证集上 AUC 为 0.693(95%CI 0.671~0.716)。校准曲线显示模型具有良好的校准度。DCA 分析显示, 当阈值概率覆盖一个广泛的范围(0~50%)时, 该模型均能提供显著的临床净收益。在 EICU 外部验证队列中, 模型 AUC 为 0.674(95%CI 0.664~0.684), 具有良好的泛化能力与一定的跨中心适用性。**结论** CRRT、AKI、机械通气、 SpO_2 、SIRS 评分、血钠浓度、肾脏疾病、收缩压、恶性肿瘤、体温、血小板计数、年龄、截瘫、血钾浓度及周围血管疾病为 SAE 发生的危险因素。以此构建的预测模型具有良好的区分度及校准度, 可为临床医师提供可靠的诊治依据。

[关键词] 脓毒症相关性脑病; 脓毒症; 预测模型; LASSO 回归; 列线图

Construction of a risk prediction model for sepsis-associated encephalopathy based on LASSO-logistic regression

Wang Qi, Ma Hong-Wei, Liu Hao, Fan Zhong-Min, Li Jing, Zhang Xi-Jing*

Department of Critical Care Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

*Corresponding author, E-mail: zhangxj918@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82272190)

[基金项目] 国家自然科学基金(82272190)

[作者简介] 王琦, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事脓毒症及其相关疾病方面的临床研究

[通信作者] 张西京, E-mail: zhangxj918@163.com

[Abstract] Objective To identify risk factors for sepsis-associated encephalopathy (SAE) using methods including LASSO-logistic regression and recursive feature elimination (RFE), and to develop and validate a corresponding clinical prediction model. **Methods** This retrospective study analyzed data from 6258 sepsis patients retrieved from the public, de-identified Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV, v2.2) database. Patients were divided into SAE group ($n=3196$) and non-SAE group ($n=3062$) based on the incidence of sepsis-associated encephalopathy (SAE) during their ICU stay, and their baseline clinical data were compared. The entire cohort was then randomly partitioned into a training set ($n=4380$) and an internal validation set ($n=1878$) at a 7:3 ratio. Within the training set, a multi-stage feature selection pipeline was employed: an initial screening integrating LASSO regression with univariate logistic regression ($P<0.05$) was conducted, followed by subsequent refinement using RFE and Spearman's correlation analysis ($|r|<0.5$) to yield the final predictor variables. A multivariate logistic regression model was thereafter constructed and visualized through a nomogram. The model underwent comprehensive evaluation on the independent internal validation set: its discriminatory ability was evaluated by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), calibration was assessed using calibration curves, and clinical net benefit was evaluated by decision curve analysis (DCA). Finally, to verify the model's generalizability, external validation was performed on a cohort of 13 330 sepsis patients from the EICU database. **Results** Following a multi-stage selection process incorporating univariate analysis, LASSO, RFE, and Spearman correlation analysis, fifteen variables were ultimately included in the final prediction model, namely continuous renal replacement therapy (CRRT), acute kidney injury (AKI), mechanical ventilation, oxygen saturation (SpO_2), systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score, serum sodium level, renal disease, systolic blood pressure, malignant tumor, body temperature, platelet count, age, paraplegia, serum potassium level, and peripheral vascular disease. The derived LASSO-logistic regression model was formulated as follows: $\text{logit}(P) = -6.533 + (1.807 \times \text{CRRT}) + (0.824 \times \text{AKI}) + (0.697 \times \text{mechanical ventilation}) + (0.024 \times \text{SpO}_2) + (0.243 \times \text{SIRS}) + (0.036 \times \text{sodium}) - (0.476 \times \text{renal disease}) + (0.003 \times \text{systolic blood pressure}) - (0.298 \times \text{malignant tumor}) - (0.108 \times \text{body temperature}) + (0.001 \times \text{platelet count}) + (0.002 \times \text{age}) + (0.766 \times \text{paraplegia}) + (0.200 \times \text{potassium}) + (0.238 \times \text{peripheral vascular disease})$, where $P = 1 / (1 + e^{-\text{Logit}(P)})$. The model demonstrated good discriminative ability in the training set, with an AUC of 0.701 (95%CI 0.685–0.716); it was visualized as a nomogram and validated in the internal validation set, achieving an AUC of 0.693 (95%CI 0.671–0.716). The calibration curve indicated satisfactory agreement between predicted and observed probabilities. Decision curve analysis revealed that the model provided substantial net clinical benefit across a wide range of threshold probabilities (0%-50%). Furthermore, external validation on the EICU cohort yielded an AUC of 0.674 (95%CI 0.664–0.684), confirming its good generalizability and certain cross-center applicability. **Conclusions** CRRT, AKI, mechanical ventilation, SpO_2 , SIRS score, serum sodium level, renal disease, systolic blood pressure, malignant tumor, body temperature, platelet count, age, paraplegia, serum potassium level, and peripheral vascular disease are risk factors for SAE. The prediction model constructed based on these factors demonstrates good discrimination and calibration, providing clinicians with a reliable basis for diagnosis and treatment.

[Key words] sepsis-associated encephalopathy; sepsis; prediction model; LASSO regression; nomogram

脓毒症是全球重症医学界面临的主要医疗健康问题。据报道，全球脓毒症发病数为3000~4890万例/年，死亡数达1100万例/年，占全球死亡总人数的20%，也是重症监护室(intensive care unit, ICU)患者的首位死亡原因^[1-3]。脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)作为脓毒症常见的并发症，是指在没有直接中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染的情况下引起的弥漫性脑功能障碍。高达70%的脓症患者出现SAE^[4]，早期诊断SAE并进行脑保护干预具有重要的临床意义^[5]。目前，脓毒症患者的脑功能评估主要依赖格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)、ICU意识模糊评估法(confusion assessment method for the ICU, CAM-ICU)、脑电图(EEG)，以及颅脑CT/MRI等影像学检查。尽管神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NFL)及S100钙结合蛋白 β (S100 calcium binding protein

beta, S100 β)等血清/脑脊液生物标志物被探索用于预测SAE的发生发展，但其预后预测价值的研究结论尚存矛盾，加之现有SAE诊断方法普遍存在敏感度低、特异性不高及评估结果主观性强等局限性，本研究拟采用多阶段变量筛选策略：首先基于最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归联合logistic回归进行特征初筛，继而应用递归特征消除(recursive feature elimination, RFE)技术优化变量选择，最终通过多因素logistic回归构建预测模型。本研究利用公开的重症监护医学信息库(medical information mart for intensive care IV, MIMIC-IV)数据，开发SAE风险临床预测工具，旨在为ICU医师提供快速、客观的风险量化手段，辅助早期识别脓症患者中的SAE高危个体，从而为及时启动针对性神经保护干预措施提供循证决策支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究的数据来源于MIMIC-IV 2.2公共数据库,收集2008—2019年美国马萨诸塞州波士顿贝斯以色列女执事医疗中心的患者资料进行分析,该数据库由麻省理工学院计算生理学实验室维护^[6]。研究纳入了该数据库中所有符合Sepsis-3诊断标准的脓毒症患者^[7],即存在疑似感染且序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)分值较基线增加 ≥ 2 分的患者^[8]。研究初始筛选出符合脓毒症诊断的患者后,依次排除非首次入院($n=7779$)、入住ICU时间不足24 h($n=2483$),以及因其他原因导致的脑病或谵妄诊断信息缺失者($n=6750$),最终共纳入6258例患者。根据在住院期间是否发生SAE,将患者分为SAE组($n=3196$)与非SAE组($n=3062$)。本研究为回顾性分析,所使用的数据已行去标识化处理,充分保护患者隐私。研究方案已通过伦理审查豁免,并符合《赫尔辛基宣言》的准则。数据库的构建已获得美国Beth Israel Deaconess Medical Center及麻省理工学院机构审查委员会的批准。研究者已完成必要的培训并获取数据使用权限(证书编号:62755656)。研究对象的详细筛选流程及纳入、排除标准见图1。SAE的定义依据为患者GCS <15 分或其病历中记录有谵妄相关的症状^[9]。

1.2 一般资料收集及分析 收集所有患者的一般资料:(1)人口统计学数据,包括年龄、性别;(2)患者的共患病史[通过国际疾病分类(ICD)-9编码来定义];(3)入ICU首日生命体征平均值;(4)入ICU后首次实验室检查数据;(5)入ICU后24 h内的常见医疗干预情况,包括机械通气、血管活性药物、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)支持治疗;(6)既往并发症等。比较SAE组与非SAE组间的一般资料、生命体征、入ICU后24 h的化验指标及治疗措施等的差异。

1.3 变量筛选和模型构建 基于LASSO-Logistic回归筛选变量和模型的构建。为确保模型评估的客观性与可靠性,首先将所有符合纳入标准的6258例患者按7:3比例随机分为训练集($n=4380$)与内部验证集($n=1878$)。随后,所有后续的数据预处理、变量筛选及模型构建步骤均在训练集内完成。首先进行数据清洗,处理排除数据缺失比例 $>20\%$ 的变量,基于临床意义和既往研究筛选出可能影响预测SAE发生的指标(如年龄、性别、并发症指标等),并利用链式方程多重插补法(multiple imputation by chained equations, MICE)生成5个完整数据集进行数据的插补处理,最大迭代次数设为10;对于分类变量使用logistic回归,连续变量使用预测均值匹配方式,使数据完整并进行

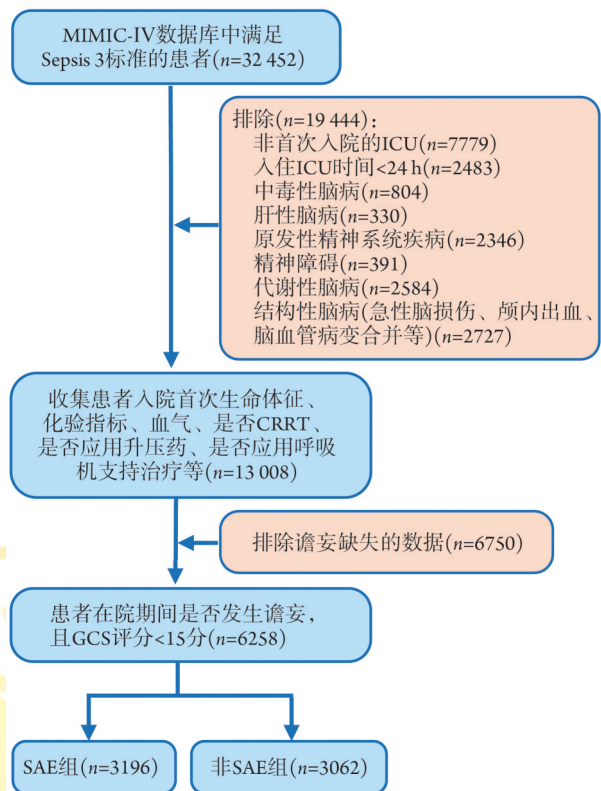


图1 脓毒症患者的纳入与排除流程图

Fig.1 Flowchart of sepsis patients enrollment

MIMIC-IV. 重症监护医学信息库; ICU. 重症监护病房; CRRT. 连续肾脏替代治疗; GCS. 格拉斯哥昏迷量表; SAE. 脓毒症相关性脑病

后续分析。为确保模型评估的客观性与可靠性, LASSO模型中, λ 是正则化参数, 用于控制正则化的强度。 λ 越大, 正则化项对系数的约束越强, 越多的系数可能会被压缩到0。使用LASSO回归分析可通过正则化处理不断压缩变量系数。当变量系数为0时, 不断排除变量, 最终通过LASSO交叉验证图选择最小 λ 值^[10]。结合单因素logistic回归(以 $P < 0.05$ 初步筛选变量)共同确定危险因素; 采用RFE进行特征筛选: 以5折交叉验证的平均准确率为评估指标, 比较包含不同数量特征的所有子集模型性能, 最终根据交叉验证准确率曲线确定最优特征数量, 并输出相应的特征子集^[11]。进行变量的Spearman相关性分析; 将Spearman相关系数(r) >0.5 的变量去除, 最后纳入多因素logistic回归分析进行模型构建^[12-13]。采用列线图对该预测模型进行可视化呈现。模型性能依次通过内部验证与外部验证进行综合评价。首先, 在模型构建阶段预留的内部验证集($n=1878$)上评估其性能: 通过绘制受试者操作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)以评估模型的区分度; 通过绘制校准曲线并计算Brier分数评估模型预测概率与实际发生概率之间的一致性(校准度); 采用决策曲线分析(DCA)评估模型在不同决策阈

值下的临床净收益,以衡量其临床应用价值。为进一步检验模型的泛化能力,从独立的EICU协作研究数据库中提取符合相同纳入与排除标准的脓毒症患者组成外部验证队列($n=13\ 330$)。将已构建的预测模型直接应用于此队列,以AUC等指标评估其外部有效性。

1.4 统计学处理 采用R4.2.1软件进行统计分析。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov法进行正态性检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,无序分类变量组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;有序分类变量(等级变量)组间比较采用秩和检验。采用单因素分析进行变量筛选,基于LASSO回归得到可用于模型拟合的变量并应用向前逐步logistic回归法构建LASSO-logistic回归模型。根据logistic回归模型的结果进行系数转化和赋分,生成列线图。在内部验证集对上述模型进行验证。绘制ROC曲线,计算模型ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)并评估预测模型的区分度,应用校准曲线及Brier评分等分析其校准度。采用Bootstrap重抽样法(1000次)以及Brier评分量化分析评价模型的校准度^[14],决策

曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价预测模型的临床使用价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAE与非SAE患者的临床基线特征比较 与非SAE组比较,SAE组患者的年龄较大($P=0.001$),收缩压($P=0.007$)、平均动脉压($P=0.011$)均较高;急性肾损伤(AKI, $P<0.001$)、截瘫($P<0.001$)及心肌梗死($P=0.020$)的发生率较高;血清碳酸氢根(HCO_3^- , $P=0.004$)、阴离子间隙(AG, $P<0.001$)、总胆红素(TBil, $P<0.001$)、血乳酸($P<0.001$)及血糖($P<0.001$)水平均明显升高,血小板计数($P<0.001$)和白细胞计数($P<0.001$)也明显增高。此外,与非SAE组比较,SAE组患者的各项疾病严重程度评分[包括急性生理学评分III(acute physiology score III, APSIII, $P<0.001$)、逻辑器官功能障碍评分(logistic organ dysfunction score, LODS, $P<0.001$)、牛津急性疾病严重程度评分(simplified acute physiology score II, OASIS, $P<0.001$)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA, $P<0.001$)、简化急性生理学评分II(simplified acute physiology score II, SAPSII, $P<0.001$)]均明显增高(表1)。

表1 SAE患者与非SAE患者的基线临床特征比较

Tab.1 Comparison of baseline clinical characteristics between SAE and non-SAE patients

指标	总体($n=6258$)	非SAE组($n=3062$)	SAE组($n=3196$)	P
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	69.6(58.7, 80.0)	68.6(57.8, 79.6)	70.43(59.7, 80.3)	0.001
性别[例(%)]				0.906
女	2832(45.2)	1388(45.3)	1444(45.2)	
男	3426(54.8)	1674(54.7)	1752(54.8)	
生命体征[$M(Q_1, Q_3)$]				
心率(次/min)	88(77, 103)	88(77, 103.00)	88(77, 104)	0.759
收缩压(mmHg)	119(104, 136)	118(104, 134)	120(104, 137)	0.007
舒张压(mmHg)	65(55, 77)	65(56, 76)	65(54, 77)	0.462
平均动脉压(mmHg)	80(70, 92)	79(70, 91)	81(69, 93)	0.011
呼吸次数(次/min)	19(16, 23)	19(16, 23)	19(16, 23)	0.906
体温($^{\circ}\text{C}$)	36.8(36.4, 37.1)	36.8(36.5, 37.1)	36.7(36.4, 37.1)	<0.001
SpO_2 (%)	98(95, 100)	97(95, 100)	98(95, 100)	<0.001
并发症[例(%)]				
AKI				<0.001
无	1752(28.0)	1162(38.0)	590(18.5)	
有	4506(72.0)	1900(62.0)	2606(81.5)	
充血性心力衰竭				0.136
无	4215(67.3)	2090(68.3)	2125(66.5)	
有	2043(32.7)	972(31.7)	1071(33.5)	
截瘫				<0.001
无	6146(98.2)	3029(98.9)	3117(97.5)	
有	112(1.8)	33(1.1)	79(2.5)	

(续表)

指标	总体(n=6258)	非SAE组(n=3062)	SAE组(n=3196)	P
肾脏疾病				0.002
无	4738(75.7)	2265(74.0)	2473(77.4)	
有	1520(24.3)	797(26.0)	723(22.6)	
恶性肿瘤				<0.001
无	5151(82.3)	2443(79.8)	2708(84.7)	
有	1107(17.7)	619(20.2)	488(15.3)	
严重肝病				0.973
无	6047(96.6)	2959(96.6)	3088(96.6)	
有	211(3.4)	103(3.4)	108(3.4)	
轻度肝病				0.866
无	5653(90.3)	2764(90.3)	2889(90.4)	
有	605(9.7)	298(9.7)	307(9.6)	
心肌梗死				0.020
无	5150(82.3)	2555(83.4)	2595(81.2)	
有	1108(17.7)	507(16.6)	601(18.8)	
周围血管疾病				<0.001
无	5482(87.6)	2743(89.6)	2739(85.7)	
有	776(12.4)	319(10.4)	457(14.3)	
慢性阻塞性肺疾病				0.903
无	4453(71.2)	2181(71.2)	2272(71.1)	
有	1805(28.8)	881(28.8)	924(28.9)	
风湿性疾病				0.753
无	5983(95.6)	2930(95.7)	3053(95.5)	
有	275(4.4)	132(4.3)	143(4.5)	
消化性溃疡				0.503
无	6075(97.1)	2968(96.9)	3107(97.2)	
有	183(2.9)	94(3.1)	89(2.8)	
糖尿病				0.066
无	4406(70.4)	2189(71.5)	2217(69.4)	
有	1852(29.6)	873(28.5)	979(30.6)	
血常规[M(Q ₁ , Q ₃)]				
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	3.49(2.99, 4.06)	3.49(2.97, 4.03)	3.50(3.00, 4.08)	0.115
白细胞计数($\times 10^9/L$)	11.4(7.9, 16.2)	10.8(7.4, 15.7)	12.0(8.4, 16.5)	<0.001
血红蛋白(g/dl)	10.4(8.9, 12.0)	10.4(8.9, 11.9)	10.4(8.9, 12.1)	0.122
血小板计数($\times 10^9/L$)	182(128, 250)	174(123, 245)	189(134, 253)	<0.001
凝血指标[M(Q ₁ , Q ₃)]				
INR	1.3(1.2, 1.6)	1.3(1.2, 1.6)	1.3(1.1, 1.6)	0.242
APTT(s)	31.0(27.4, 37.8)	31.0(27.5, 37.2)	31.0(27.3, 38.3)	0.963
肝肾功能[M(Q ₁ , Q ₃)]				
BUN(mg/dl)	21.0(14.0, 33.0)	20.5(14.0, 33.0)	21.0(15.0, 33.0)	0.110
Cr(mg/dl)	1.0(0.8, 1.6)	1.1(0.8, 1.6)	1.0(0.70, 1.6)	0.139
Alb(g/dl)	3.1(2.7, 3.5)	3.1(2.7, 3.5)	3.1(2.6, 3.5)	0.516
TBil(mg/dl)	0.7(0.4, 1.4)	0.7(0.4, 1.6)	0.7(0.4, 1.3)	<0.001
AST(U/L)	41.0(24.0, 93.0)	40.0(24.0, 90.0)	41.0(24.0, 96.0)	0.189
ALT(U/L)	28.0(17.0, 67.0)	28.0(17.0, 68.0)	28.0(17.0, 66.0)	0.531
血气及感染指标[M(Q ₁ , Q ₃)]				
pH	7.38(7.31, 7.42)	7.39(7.33, 7.43)	7.37(7.30, 7.42)	<0.001
PCO ₂ (mmHg)	41.0(36.0, 47.0)	41.0(36.0, 46.0)	42.0(36.0, 49.0)	<0.001

(续表)

指标	总体(n=6258)	非SAE组(n=3062)	SAE组(n=3196)	P
PO ₂ (mmHg)	98.0(54.0, 236.0)	90.0(49.0, 232.0)	106.5(60.0, 242.0)	<0.001
Ca ²⁺ (mg/dl)	8.3(7.8, 8.7)	8.3(7.8, 8.7)	8.2(7.8, 8.8)	0.862
Na ⁺ (mmol/L)	139.0(136.0, 141.0)	138.0(136.0, 141.0)	139.0(136.0, 141.0)	<0.001
K ⁺ (mmol/L)	4.1(3.7, 4.6)	4.1(3.7, 4.5)	4.2(3.8, 4.6)	<0.001
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.0(20.0, 25.0)	23.0(20.0, 25.0)	22.0(20.0, 25.0)	0.004
AG(mmol/L)	14.0(12.0, 17.0)	14.0(12.0, 17.0)	15.0(12.0, 18.0)	<0.001
乳酸(mmol/L)	1.6(1.1, 2.3)	1.5(1.1, 2.2)	1.6(1.1, 2.5)	<0.001
CRP(mg/L)	80.9(35.8, 179.5)	80.9(35.8, 174.8)	80.9(35.8, 179.5)	0.984
葡萄糖(mg/dl)	132.0(108.0, 169.0)	127.0(105.0, 162.0)	138.0(112.0, 177.0)	<0.001
评分系统[分, M(Q ₁ , Q ₃)]				
APSIII	43(33, 56)	39(31, 49)	48(36, 64)	<0.001
LODS	4(3, 6)	4(2, 5)	6(4, 8)	<0.001
OASIS	32(26, 38)	29(24, 34)	35(30, 41)	<0.001
SOFA	1(0, 3)	1(0, 3)	2(1, 4)	<0.001
SAPSI	37(29, 46)	34(27, 41)	41(33, 52)	<0.001
SIRS评分[% , M(Q ₁ , Q ₃)]				
0分		1.0(0.7, 1.5)	0.8(0.5, 1.2)	
1分		11.6(10.5, 12.8)	7.6(6.7, 8.6)	
2分		32.1(30.5, 33.8)	26.4(24.9, 28)	
3分		41.9(40.1, 43.7)	44.5(42.8, 46.2)	
4分		13.4(12.2, 14.6)	20.7(19.3, 22.2)	

SAE. 脓毒症相关性脑病; SpO₂ 血氧饱和度; AKI. 急性肾损伤; INR. 国际标准化比值; APTT. 活化部分凝血活酶时间; BUN. 尿素氮; Cr. 肌酐; Alb. 白蛋白; Tbil. 总胆红素; AST. 谷草转氨酶; ALT. 谷丙转氨酶; PCO₂. 二氧化碳分压; PO₂. 氧分压; HCO₃⁻. 碳酸氢盐; AG. 阴离子间隙; CRP. C反应蛋白; APS III. 急性生理学评分III; LODS. 逻辑器官功能障碍评分; OASIS. 牛津急性疾病严重程度评分; SOFA. 序贯器官衰竭评估评分; SAPS II. 简化急性生理学评分II; SIRS. 全身炎症反应综合征

2.2 基于LASSO-logistic回归筛选危险因素 在训练集(n=4380)中, 基于临床意义初步选取了2.1中提及的51个候选变量, 将清洗的数据进行多阶段变量筛选, 通过单因素分析(P<0.05)初筛进一步缩小小变量范围, 共筛选出25个变量。再采用LASSO回归对上述结果进行二次筛选, 通过将训练集数据进行LASSO分析, 选择 $\lambda=\lambda_{1se}$ (惩罚系数 λ 通过交叉验证确定, 并依据“一个标准差”准则提升泛化能力)作为方程最终的筛选标准, 进一步筛选出17种变量(图2A、B); 随后使用RFE法以逐步剔除特征, 针对选出的17个变量使用交叉验证以评估不同数量的特征的模型性能, 根据交叉验证性能曲线选择最优的特征数量并输出最终特征子集, 结果显示, 选择16个变量时, 交叉验证的准确率最高(图2C)。基于随机森林模型的5折交叉验证评估变量重要性, 并采用基尼指数作为评估指标, 该数值从训练后的模型中直接获取, 可反映每个特征对模型预测的贡献度, 结果显示, CRRT的重要性得分最高, 其后依次为AKI和机械通气(图2D)。最后进行变量的Spearman相关性分析, 将Spearman相关系数 $r>0.5$ 的变量去除得到15个变

量, 并纳入最后的多因素分析中, 最终选出的15个变量是CRRT、AKI、机械通气、SpO₂、全身炎症反应综合征(SIRS)评分、血钠浓度、肾脏疾病、收缩压、恶性肿瘤、体温、血小板计数、年龄、截瘫、血钾浓度及周围血管疾病。

2.3 SAE预测模型的构建和可视化 通过列线图将前面筛选的15个变量纳入LASSO-Logistic回归模型公式: $\text{logit}(P) = -6.533 + 1.807 \times \text{CRRT} + 0.824 \times \text{AKI} + 0.697 \times \text{机械通气} + 0.024 \times \text{SpO}_2 + 0.243 \times \text{SIRS评分} + 0.036 \times \text{血钠} - 0.476 \times \text{肾脏疾病} + 0.003 \times \text{收缩压} - 0.298 \times \text{恶性肿瘤} - 0.108 \times \text{体温} + 0.001 \times \text{血小板} + 0.002 \times \text{年龄} + 0.766 \times \text{截瘫} + 0.200 \times \text{血钾} + 0.238 \times \text{周围血管疾病}$; $P = 1 / (1 + e^{(-\text{logit}(P))})$ 。其中, P表示SAE发生的概率, 当条件成立时为1, 否则为0(图3)。

2.4 预测模型的评价与验证 为评价筛选出的SAE危险因素筛查结果的可靠性, 首先评价纳入多变量logistic回归中的连续变量间是否存在多重共线性, 结果显示, Spearman的 $|r|<0.5$, 变量间不存在明显的线性相关关系(图4A)。随后计算纳入多变量logistic回归中的所有变量(连续变量和分类变量)的方差膨

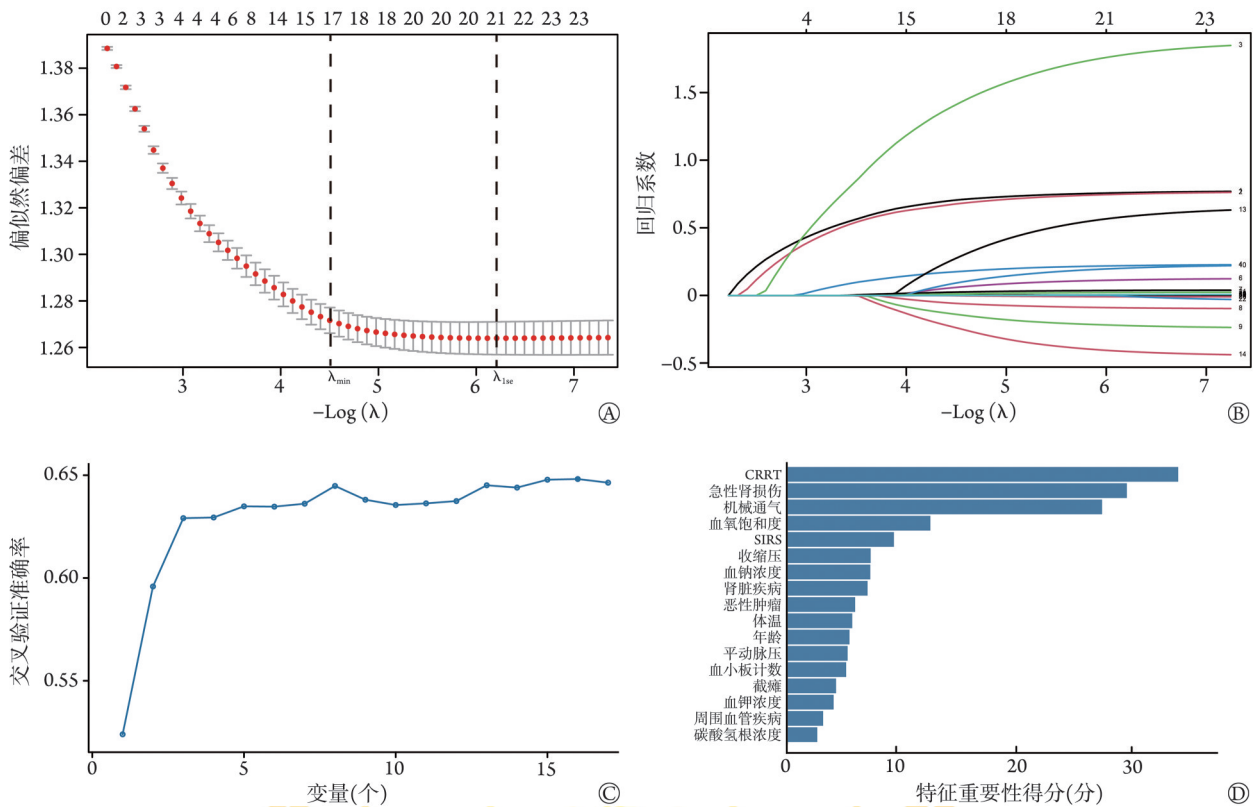


图2 基于LASSO与RFE的脓毒症患者SAE预测变量筛选

Fig.2 Variable selection for SAE prediction in sepsis patients using LASSO and RFE

A. 基于单因素显著变量的LASSO回归分析, 图中两条虚线分别表示 λ_{\min} (表示模型误差最小时的 λ 值)及 λ_{1se} (表示模型误差一个标准误差范围内的 λ 值); B. LASSO回归系数路径图; C. RFE方法筛选变量的过程; D. RFE方法基于随机森林模型对17个变量重要性排序(重要性评分采用基尼指数), 反映了各变量对预测模型的贡献程度。LASSO. 最小绝对收缩与选择算子; RFE. 递归特征消除

胀因子(variance inflation factor, VIF)值, 结果显示所有变量的 \sqrt{VIF} 值均 <2 , 从而进一步排除了多重共线性问题。模型验证结果显示, 模型在训练集中的AUC为0.701(95%CI 0.685~0.716), 在内部验证集中的AUC为0.693(95%CI 0.671~0.716)(图4B), 这两个AUC值接近, 表明模型具有良好的区分能力和泛化性, 未出现严重的过拟合。此外, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验在训练集($P=0.166$)和内部验证集($P=0.085$)中均无统计学意义, 提示模型的预测概率与实际观测概率间无明显差异, 校准度良好。校准曲线显示, 模型在训练集和内部验证集上的预测概率与实际较为一致, 在不同数据集上的校准情况较好, 具有较好的泛化能力(图4C)。

2.5 SAE预测模型的验证及临床有效性评价 采用双重验证评估模型的校准性能。首先, Bootstrap重抽样(1000次)得到的校准曲线显示, 预测概率与事件发生实际概率高度一致, 训练集与内部验证集的校准曲线均贴近理想对角线(图5A)。其次, Brier评分分析结果显示, 训练集与内部验证集的得分分别为0.2218和0.2191, 均低于0.25, 表明模型具有良好的校准能力且未出现过拟合。Bootstrap稳定性分析

进一步显示, 校准斜率的均值为0.952(标准差为0.0498), 截距均值为0.025, 提示模型具备优异的校准稳健性。此外, 决策曲线分析(DCA)结果显示, 在0~50%的阈值概率范围内, 模型的净获益始终高于对照策略, 表明该模型在较宽的概率阈值范围内具有临床适用潜力(图5B)。相关性网络分析显示预测变量之间存在内在关联模式, 变量形成两个主要集群(图5C): 其一包含SIRS、体温及血小板等紧密连接的指标, 表现出强烈的协同变化趋势; 其二包含肿瘤、年龄与截瘫等基础状态变量。SIRS节点在网络中表现出高度连接性, 其与血小板等指标之间呈现强负相关(绿色粗线), 反映了过度炎症对凝血功能的抑制作用, 提示全身性炎症在多系统紊乱中具有核心地位。

2.6 EICU外部验证 本研究采用EICU数据库脓毒症患者($n=13\ 330$)对构建的SAE(相同方式排除其他脑病)预测模型进行外部验证, 结果显示, 整体判别效能较训练集性能有所下降(AUC=0.674, 95%CI 0.664~0.684), 提示模型在不同医疗中心和应用场景中存在泛化挑战。多因素分析显示, 机械通气(OR=1.416, 95%CI 1.287~1.559)、 SpO_2 (OR=2.538, 95%CI 2.332~

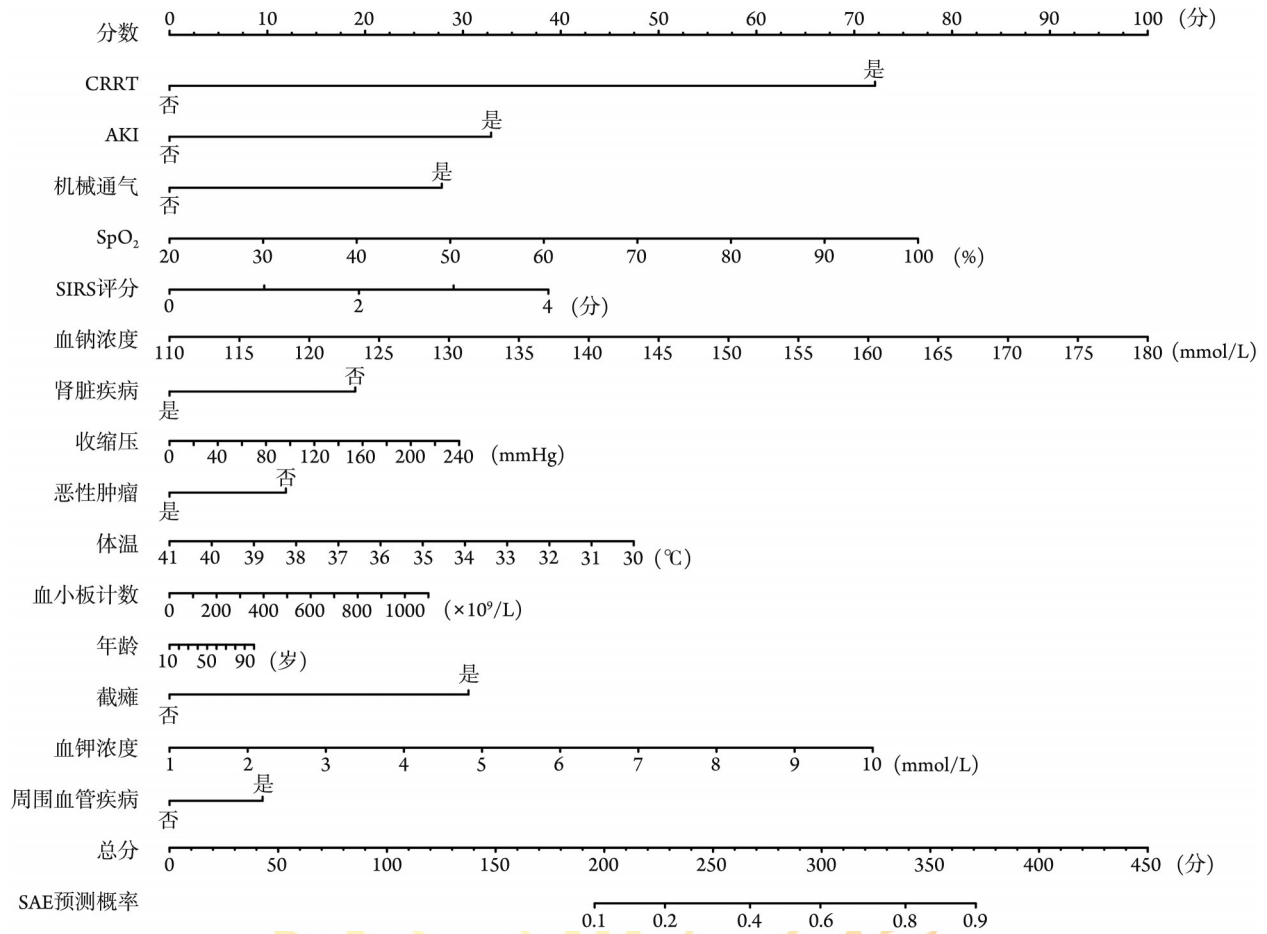


图3 脓毒症相关性脑病(SAE)风险预测模型列线图

Fig.3 Nomogram for the prediction of sepsis-associated encephalopathy (SAE)

CRRT.连续性肾脏替代治疗; AKI.急性肾损伤; SpO₂ 血氧饱和度; SIRS.全身炎症反应综合征

2.763)、血钠水平(OR=1.411, 95%CI 1.322~1.507)等指标仍是SAE的显著预测因子,与训练集模型保持一致。但部分变量(如AKI及年龄)在外部队列中无统计学意义,可能反映了不同ICU人群的特征差异。

3 讨论

SAE是由脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍综合征,表现为从谵妄到昏迷的急性脑病^[15]。基于谵妄评估进行诊断,其客观性常显不足^[16]。SAE可于脓毒症早期出现,病情进展迅速,可由轻度谵妄(发生率约19%)迅速进展至昏迷(发生率约40%)^[17]。SAE的危害严重,有研究证实其与患者短期死亡发生率独立相关^[9]。SAE常并发多器官衰竭,是脓症患者死亡的独立危险因素,可使ICU患者住院病死率明显增高,并可导致远期认知与功能障碍^[18]。

近期多数队列研究采用GCS≤14分或存在谵妄特征作为SAE的诊断标准^[9,19],其报道脓症患者SAE的发生率存在差异,法国ICU多中心队列为53%,而基于MIMIC-IV及EICU数据库的脓毒症队列则高达

68%^[20]。目前SAE缺乏特异性强的客观生物学标志物^[21]。脑功能评估主要依赖神经功能评分系统(如GCS、CAM-ICU)、影像学检查[如计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)]及脑电图(EEG)监测等。近年来,若干血清生物标志物被探索用于SAE的早期预测及预后评估,主要包括:反映神经元损伤的NSE和NfL,以及标志神经胶质损伤的S100β蛋白^[15]。NSE是目前最易获取的SAE生物标志物,设定阈值>24.15 μg/L时,其诊断SAE的特异度为83.0%,敏感度为54.2%^[22]。关于NSE与脓症患者病死率的相关性,现有的研究结论尚存矛盾。一项回顾性研究提示,NSE水平倍增可使ICU死亡风险增加7.3%^[23];另两项前瞻性队列研究发现,NSE水平(ICU患者阈值25.94 μg/L,住院患者阈值24.15 μg/L)与ICU或住院病死率明显相关(AUC分别为0.75及0.59)^[22,24]。然而,也有前瞻性队列研究未发现NSE水平与28 d全因死亡率存在明显相关性^[25]。血清及脑脊液NfL水平可作为反映脑损伤的潜在客观标志物,且与SAE不良预后密切相关^[26-27]。此外,一项前瞻性观察性研究发现,

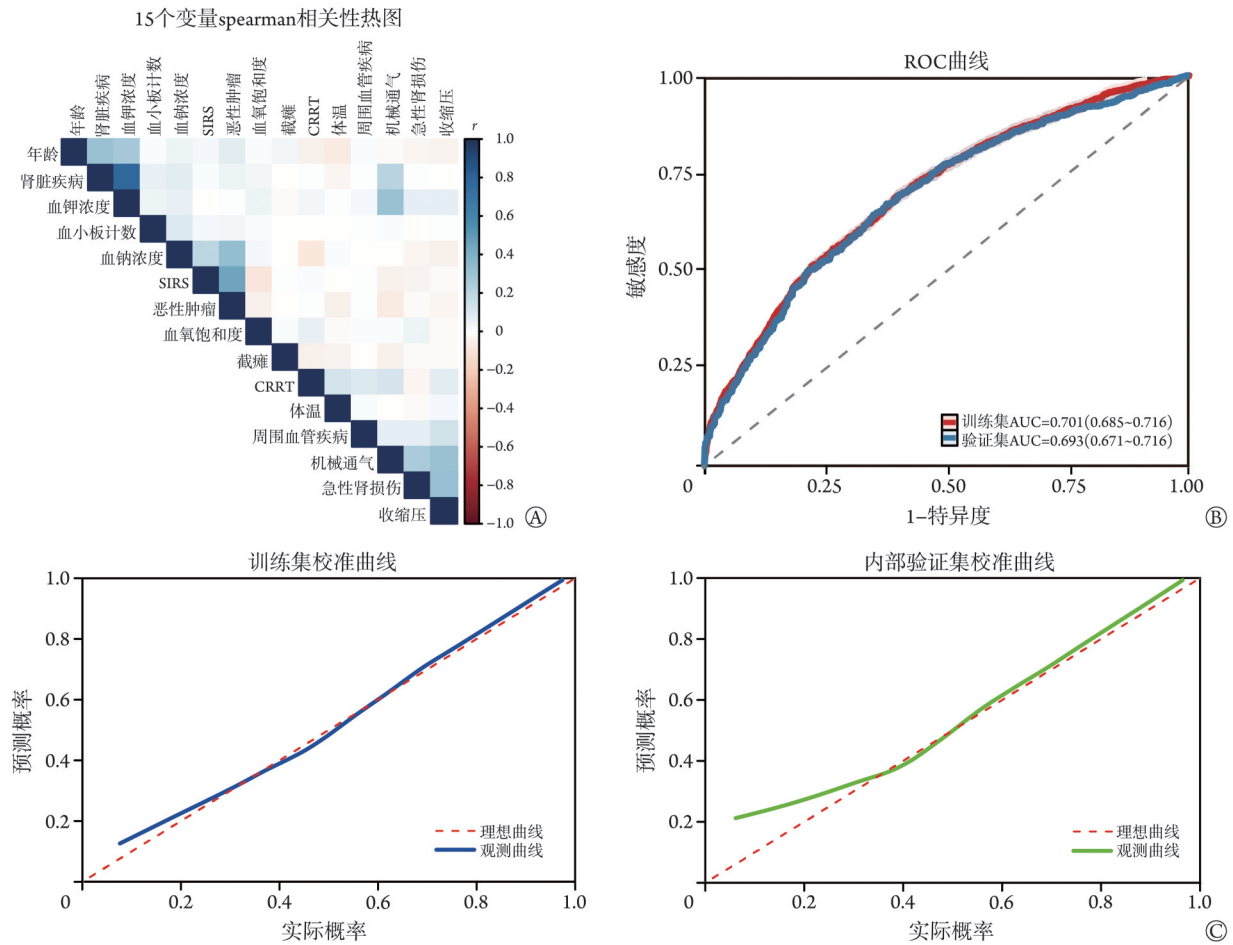


图4 脓毒症相关性脑病(SAE)预测模型的验证

Fig.4 Assessment of the sepsis-associated encephalopathy (SAE) prediction model

A. 纳入多因素分析的15个变量之间的相关性热图分析; B. 训练集与内部验证集的ROC曲线; C. 训练集与内部验证集的校准曲线。SIRS. 全身炎症反应综合征评分; CRRT. 连续性肾脏替代治疗; ROC. 受试者操作特征; AUC. 曲线下面积

S100 β 阈值为 0.131 $\mu\text{g/L}$ 时诊断 SAE 的特异度为 67.2%，敏感度为 85.4%，且高血清 S100 β 水平的院内死亡风险增高(AUC=0.73)^[22]；相反，另两项研究则未证实 S100 β 水平与 SAE 诊断或其长期预后存在明显相关^[22,28]。综上，虽然 NSE、NfL 及 S100 β 被广泛研究作为预测 SAE 发生发展的血清或脑脊液生物标志物，但其预后预测价值的研究结果尚不一致。因此，目前 SAE 的诊断仍面临复杂性高、标准化困难、现有工具敏感度及特异度有限、评估结果主观性强等挑战^[29]。

本研究基于 MIMIC-IV 大样本队列 ($n=6258$)，运用机器学习方法筛选出 15 个关键变量，从全身炎症、器官功能障碍与脑灌注代谢失衡、内环境紊乱三个核心维度揭示 SAE 的发病机制。全身炎症与血脑屏障损伤方面，SIRS 评分和体温异常直接反映炎症强度，是 SAE 的始动环节。强烈的炎症反应可破坏血脑屏障，介导神经炎症与神经元损伤。器官功能障碍与脑灌注代谢失衡涵盖了 AKI、CRRT、机械通气、SpO₂ 下降

及收缩压不稳定。这些指标共同提示了肾、呼吸及循环衰竭，并通过毒素蓄积、脑缺氧和低灌注等途径诱发脑病。内环境紊乱包括血钠、血钾和血小板计数的异常。血钠异常易致脑水肿；血钾紊乱可影响心功能和神经兴奋性；血小板减少则提示微循环障碍及出血风险，均与 SAE 的发生密切相关。此外，还涉及年龄、恶性肿瘤、慢性肾脏疾病、周围血管疾病和截瘫等因素。其中，高龄患者对炎症和代谢打击的耐受性较差，更易出现脑功能失代偿。

综上，SAE 的实质是重症患者多系统功能障碍在中枢神经系统的集中体现。本研究构建的模型整合了多系统指标，为早期识别高危患者提供了实用工具。在 0~50% 的决策阈值范围内，模型的净收益始终优于对照策略，适用于急诊分流与慢性病管理。但本研究仍存在以下局限性：(1) 为回顾性研究，难以完全控制未测量的混杂因素(如未记录的药物使用、护理措施的差异)，尤其是未校正镇静药物对 GCS 评分的潜在影响；(2) MIMIC-IV 数据库缺乏神经影像学(CT/

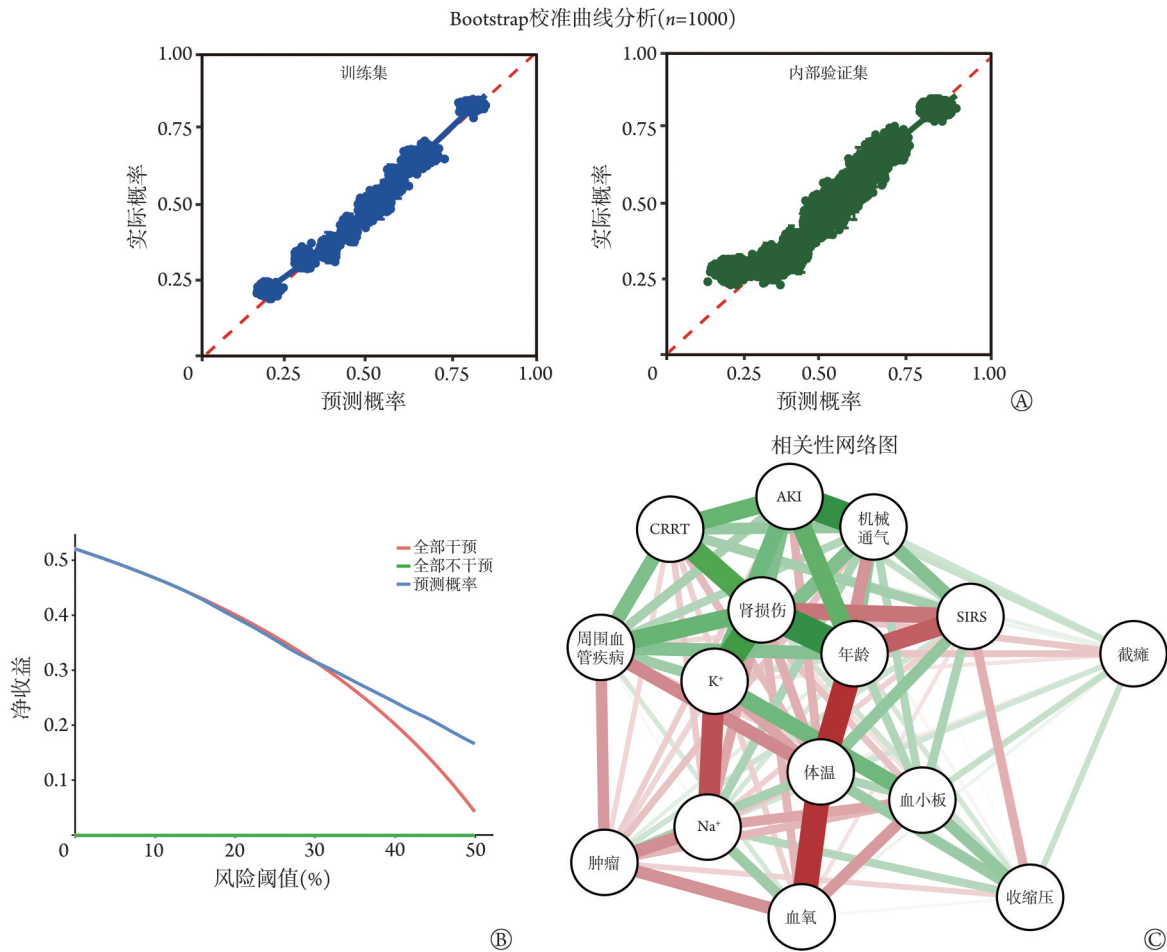


图5 脓毒症相关性脑病(SAE)预测模型的验证及临床有效性的评价

Fig.5 Validation and evaluation of clinical utility of the predictive model for sepsis-associated encephalopathy (SAE)

A. 训练集与验证集 Bootstrap 评估模型的校准曲线; B. SAE 预测模型的 DCA(不同阈值概率下模型的净获益情况); C. 变量间的相关性网络分析。图中每个节点代表一个变量, 节点之间的连线表示变量间的相关性, 连线粗细与颜色深浅反映了相关性的强弱(正相关为红色, 负相关为绿色)。DCA. 决策曲线分析; AKI. 急性肾损伤; CRRT. 连续性肾脏替代治疗; K⁺ 血钾浓度; Na⁺. 血钠浓度; SIRS. 全身炎症反应综合征

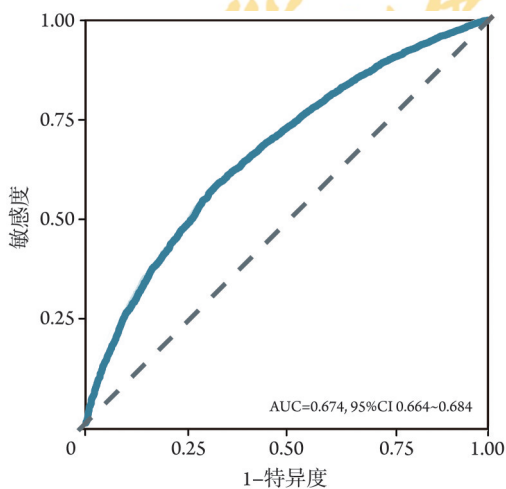


图6 预测模型在急诊重症监护室(EICU)外部验证队列中通过受试者工作特征(ROC)曲线进行的性能评估

Fig.6 Performance of the prediction model was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve in the EICU external validation cohort

MRI)及脑脊液检测数据, 限制了SAE潜在亚型的精确鉴别;(3)当前模型为基于入ICU首日静态数据构建的, 尚未纳入反映病情演变的动态时序指标。未来的研究需在不同人群中开展外部验证, 以评估种族差异对模型性能的影响, 并利用其他ICU数据库或前瞻性临床队列数据进行验证。此外, 后续研究应致力于整合多模态数据(如动态生理参数、影像、生物标志物), 结合机器学习算法构建实时预警系统; 并通过多中心前瞻性研究评估模型的动态预测效能, 以推动SAE的防治向精准化与预防性模式转变。

【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.
 [2] 姚咏明, 张卉, 董宁. 脓毒症分型: 精准治疗之基石[J]. 中华烧

- 伤与创面修复杂志, 2024, 40(10): 915-919.
- [3] Xu JQ, Zhang WY, Fu JJ, *et al.* Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 29.
- [4] Catarina AV, Branchini G, Bettoni L, *et al.* Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2770-2779.
- [5] Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(10): 557-566.
- [6] Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, *et al.* MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset[J]. *Sci Data*, 2023, 10(1): 1.
- [7] Gong KD, Lu R, Bergamaschi TS, *et al.* Predicting intensive care delirium with machine learning: model development and external validation[J]. *Anesthesiology*, 2023, 138(3): 299-311.
- [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.
- [9] 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.
- [10] Hong C, Xiong Y, Xia J, *et al.* LASSO-based identification of risk factors and development of a prediction model for sepsis patients [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2024, 20: 47-58.
- [11] Xu X, Huang HY, Wang SY, *et al.* Interpretable machine learning model for predicting depression in middle-aged and elderly Chinese arthritis patients: a nationwide prospective cohort study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2025, 134: 105810.
- [12] 查智健, 耿锋, 李光照, 等. 基于LASSO-Logistic回归建立创伤性脑损伤患者继发认知障碍预测模型[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(3): 316-320.
- [13] Li J, Liu S, Hu Y, *et al.* Predicting mortality in intensive care unit patients with heart failure using an interpretable machine learning model: retrospective cohort study[J]. *J Med Internet Res*, 2022, 24(8): e38082.
- [14] Khene ZE, Bigot P, Doumerc N, *et al.* Application of machine learning models to predict recurrence after surgical resection of nonmetastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(3): 323-330.
- [15] Sonnevile R, Benganem S, Jeantin L, *et al.* The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 386.
- [16] Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, *et al.* Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(26): 2425-2435.
- [17] Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, *et al.* Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 1020-1022.
- [18] Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, *et al.* Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 392-403.
- [19] Hu X, Wang J, Wang S, *et al.* A nomogram for predicting ICU mortality of sepsis associated encephalopathy: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV and EICU-CRD[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2025, 25(1): 386.
- [20] Lu X, Qin M, Walline JH, *et al.* Clinical phenotypes of sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study[J]. *Shock*, 2023, 59(4): 583-590.
- [21] Bircak-Kuchtova B, Chung HY, Wickel J, *et al.* Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: Are we on the track toward clinical implementation? [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 214.
- [22] Yao B, Zhang LN, Ai YH, *et al.* Serum S100 β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(7): 1263-1269.
- [23] Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, *et al.* Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis[J]. *J Crit Care*, 2016, 36: 18-23.
- [24] Zhang LT, Xu X, Han H, *et al.* The value of NSE to predict ICU mortality in patients with septic shock: a prospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(40): e30941.
- [25] Nguyen DN, Spapen H, Su F, *et al.* Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1967-1974.
- [26] Chung HY, Wickel J, Oswald M, *et al.* Neurofilament light chain levels predict encephalopathy and outcome in community-acquired pneumonia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(2): 204-212.
- [27] Ehler J, Petzold A, Wittstock M, *et al.* The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy - a prospective, pilot observational study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0211184.
- [28] van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, *et al.* Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): R297.
- [29] Cheng YW, Kuo CH, Kuo YH, *et al.* Predictive value of hematologic indices on weaning from mechanical ventilation and 30-day mortality in patients with traumatic brain injury in an intensive care unit: a retrospective analysis of MIMIC-IV data[J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(3): e00559.

(责任编辑: 张小利)