

脓毒症相关急性肾损伤患者 28 d 死亡风险预测模型的构建与验证

张江明^{1,2}, 王泽钤^{1,2}, 徐存莲^{1,2}, 邓排^{2,3}, 伍杨¹, 齐敏君^{2,3}, 马璐妹^{1,2}, 姚伟晴^{2,3}, 刘东², 刘冬梅^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²解放军联勤保障部队第 940 医院重症医学科, 甘肃兰州 730050; ³西北民族大学临床医学院, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R631 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1629.2025.0303

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张江明, 王泽钤, 徐存莲, 等. 脓毒症相关急性肾损伤患者 28 d 死亡风险预测模型的构建与验证[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 935-942.

[收稿日期] 2024-10-22 [录用日期] 2024-12-29 [上线日期] 2025-03-03

[摘要] **目的** 探讨脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)患者 28 d 死亡的危险因素并构建列线图风险预测模型。**方法** 本研究为回顾性队列研究。收集 2017 年 1 月—2022 年 12 月在解放军联勤保障部队第 940 医院入住重症监护病房(ICU)的 184 例 SA-AKI 患者作为研究对象, 根据 28 d 内是否死亡分为存活组($n=135$)与死亡组($n=49$)。收集所有患者的临床资料, 初步筛选差异有统计学意义的危险因素, 再经多因素 logistic 逐步回归分析探讨 SA-AKI 患者 28 d 内死亡的独立危险因素; 基于筛选出的危险因素构建列线图预测模型, 采用 Bootstrap 法进行内部验证, 绘制受试者操作特征(ROC)曲线评价模型的预测价值及准确性。**结果** 184 例 SA-AKI 患者 28 d 病死率为 26.6%(49/184)。多因素 logistic 逐步回归分析结果显示, 并发多器官功能障碍综合征(MODS)($OR=16.393$, 95%CI 4.317~62.254, $P<0.001$)、急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)评分高($OR=1.097$, 95%CI 1.036~1.161, $P=0.002$)、氧合指数低($OR=0.992$, 95%CI 0.986~0.998, $P=0.015$)、中性粒细胞计数低($OR=0.912$, 95%CI 0.860~0.968, $P=0.002$)、纤维蛋白原(FIB)浓度低($OR=0.733$, 95%CI 0.549~0.978, $P=0.034$)是 SA-AKI 患者 28 d 死亡的独立危险因素。预测模型方程 $P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(P)}}$, $\text{logit}(P) = -1.626 + 2.797 \times \text{MODS} + 0.092 \times \text{APACHE II} + (-0.311) \times \text{纤维蛋白原} + (-0.092) \times \text{中性粒细胞计数} + (-0.008) \times \text{氧合指数}$ 。采用 Bootstrap 法内部重复抽样 1000 次进行验证, 校正曲线和理想曲线基本拟合, 预测值与实际值一致性较好。ROC 曲线分析显示, SA-AKI 患者预后预测模型的曲线下面积为 0.911 (95%CI 0.868~0.955, $P<0.05$), 当模型截断值为 0.194 时, 敏感度为 93.9%, 特异度为 78.5%。Hosmer-Lemeshow 检验显示, 预测模型有较好的拟合度($P=0.62$)。决策曲线显示, 列线图模型在高风险阈值范围(0.1~0.9)内有一定的临床实用性。**结论** 伴有 MODS、APACHE II 评分高、氧合指数低、中性粒细胞计数低、FIB 浓度低是 SA-AKI 患者 28 d 死亡的独立危险因素, 据此建立的列线图风险预测模型可能对预测 SA-AKI 患者 28 d 死亡具有重要指导意义。

[关键词] 脓毒症相关急性肾损伤; 列线图; 预测模型; logistic 逐步回归

Construction and validation of a risk prediction model for 28-day mortality in patients with sepsis-associated acute kidney injury

Zhang Jiang-Ming^{1,2}, Wang Ze-Qian^{1,2}, Xu Cun-Lian^{1,2}, Deng Pai^{2,3}, Wu Yang¹, Qi Min-Jun^{2,3}, Ma Lu-Mei^{1,2}, Yao Wei-Qing^{2,3}, Liu Dong², Liu Dong-Mei^{2*}

¹First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China

²Department of Intensive Care Unit, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

³College of Clinical Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou, Gansu 730030, China

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

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR11RA005), and the Science and Technology

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(21JR11RA005); 兰州市科技计划项目(2023-ZD-180)

[作者简介] 张江明, 硕士研究生, 主要从事老年肾脏病方面的研究

[通信作者] 刘冬梅, E-mail: liudongmeilz@163.com

Program of Lanzhou City (2023-ZD-180)

[Abstract] Objective To explore the risk factors for 28-day mortality of sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) patients and to develop a nomogram risk prediction model. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, involving 184 patients with SA-AKI admitted to the intensive care unit (ICU) of the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA between January 2017 and December 2022. Patients were categorized into survival ($n=135$) and non-survival ($n=49$) groups based on 28-day mortality. Clinical data were collected, and statistically significant risk factors were preliminarily screened. Multivariate stepwise logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors for 28-day mortality of SA-AKI patients. A nomogram predictive model was constructed using these factors, and internally validated with the Bootstrap method. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn, and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to verify the predictive value and accuracy of the model. **Results** The 28-day mortality rate among 184 SA-AKI patients was 26.6% (49/184). Multivariate stepwise logistic regression analysis identified multiple organ dysfunction syndrome (MODS) ($OR=16.393$, 95%CI 4.317-62.254, $P<0.001$), high acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score ($OR=1.097$, 95%CI 1.036-1.161, $P=0.002$), low oxygenation index ($OR=0.992$, 95%CI 0.986-0.998, $P=0.015$), low neutrophil count ($OR=0.912$, 95%CI 0.860-0.968, $P=0.002$) and low fibrinogen concentration ($OR=0.733$, 95%CI 0.549-0.978, $P=0.034$) as independent risk factors. The prediction model equation was $P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(P)}}$, $\text{logit}(P) = -1.626 + 2.797 \times \text{MODS} + 0.092 \times \text{APACHE II} + (-0.311) \times \text{fibrinogen} + (-0.092) \times \text{neutrophil count} + (-0.008) \times \text{oxygenation index}$. Internal validation with 1000 Bootstrap resamples showed high consistency between predicted and actual values. ROC analysis showed an AUC of 0.911 (95%CI 0.868-0.955, $P<0.05$) for the model, with 93.9% sensitivity and 78.5% specificity at a cut-off of 0.194. The Hosmer-Lemeshow test confirmed good calibration ($P=0.62$), and decision-making curve analysis demonstrated clinical utility within the high-risk threshold range (0.1-0.9). **Conclusions** MODS, high APACHE II score, low oxygenation index, low neutrophil count, and low fibrinogen concentration are independent risk factors for 28-day mortality in SA-AKI patients. The developed nomogram risk prediction model may provide important guidance for predicting 28-day mortality in SA-AKI patients.

[Key words] sepsis-associated acute kidney injury; nomogram; prediction model; stepwise logistic regression

脓毒症是宿主对感染的反应失调, 导致危及生命的器官功能障碍, 具有较高的发病率和病死率^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症最常见的器官功能障碍^[2], 占重症监护病房(intensive care unit, ICU)病例的50%以上; 脓毒症一旦并发AKI则病死率明显增高^[3]。有研究表明, 早期发现并给予及时治疗可逆转脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI), 降低SA-AKI的病死率^[4]。因此, 早期识别死亡风险高的SA-AKI患者具有重要意义。大量研究报道了与人和小鼠SA-AKI早期诊断及预后相关的新型生物标志物, 但均存在多种不足, 限制了其临床应用^[5-7]。临床预测模型通过统计分析患者和疾病的临床特征来评估风险概率, 可能是一种有效的支持工具, 能帮助临床医师在SA-AKI早期做出复杂的医疗决策, 并可能降低患者的短期病死率。

已有研究利用患者的临床资料开发临床评分系统预测肾脏透析患者并发SA-AKI后的死亡风险^[8]; 并利用列线图实现SA-AKI预后预测模型的可视化处理, 使预测模型更加直观^[9]。本研究旨在探讨SA-AKI患者28 d死亡的危险因素并构建列线图风险预测模型, 以便临床医师早期对疾病进行干预, 改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2017年1月—2022年12月解放军联勤保障部队第940医院ICU收治的184例SA-AKI患者进行回顾性队列研究。依据第28届急性疾病质量倡议(the 28th acute disease quality initiative, ADQI 28)中的诊断标准, 即脓症患者7 d内发生AKI诊断为SA-AKI($n=184$), 其中脓毒症采用Sepsis 3.0诊断标准, AKI以改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Guidelines, KDIGO)指南为诊断标准^[10]。根据患者诊断SA-AKI后28 d内是否死亡分为存活组($n=135$)与死亡组($n=49$)。纳入标准: (1)年龄 ≥ 18 岁; (2)符合AKI诊断标准; (3)住院时间 >24 h。排除标准: (1)入ICU前已诊断AKI; (2)AKI发生在脓毒症之前; (3)既往有慢性肾病、长期接受血液透析、肾移植病史; (4)住ICU 24 h内死亡; (5)实验室检查数据缺失值 $>20\%$ 。本研究符合医学伦理学标准, 并获解放军联勤保障部队第940医院伦理委员会审批(2021KYLL151)。

1.2 资料收集 所有入组患者入科24 h内收集以下临床资料。(1)一般信息: 年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、住院时间、入ICU时间、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。(2)入ICU 24 h内的首次生命体

征：体温、心率、呼吸频率、平均动脉压。(3)入ICU 24 h内的实验室检查结果：①血常规结果，包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、血红蛋白、血小板计数等；②凝血功能指标，包括凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体等；③血气分析结果，包括氧合指数、血乳酸等；④肝肾功能指标，包括白蛋白、球蛋白、总蛋白、血尿素氮、血肌酐等。(4)各类评分：入ICU后24 h内急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ)评分和脓毒症相关性器官功能衰竭评价(sequential organ failure assessment, SOFA)评分等。(5)入科以来的治疗情况：如利尿剂的应用、血管活性药物的应用、机械通气、连续性肾脏替代治疗等。

1.3 指标分析 数据预处理中缺失值采用多重插补法进行处理。将纳入的一般人口学指标、实验室检查结果、临床评分及治疗情况采用单因素logistic分析初步筛选变量，然后将相关变量全部纳入多因素logistic逐步回归分析，采用“rms”包绘制列线图，建立列线图预测模型。研究结局为诊断SA-AKI后28 d内患者死亡。

1.4 统计学处理 采用R4.3.1软件进行数据处理及分析、绘图。计量资料行正态性检验与方差齐性检验，正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本t检验；非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较采用秩和检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评价模型的区分度，并运用Bootstrap自抽样法进行1000次重复抽样，对模型进行内部验证。采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价模型的校准度并绘制校准曲线。绘制临床决策

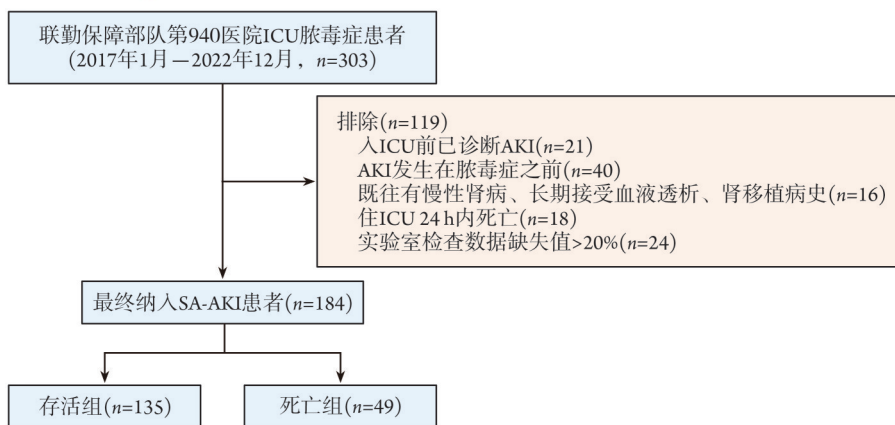
曲线(decision curve analysis, DCA)及临床影响曲线评价模型的临床适用度。均为双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SA-AKI患者基线资料 共收集脓毒症患者303例，根据纳入排除标准最终纳入SA-AKI患者184例，纳入患者的流程见图1。184例患者中男130例，女54例，年龄62.0(50.8, 74.3)岁，SA-AKI患者28 d病死率为26.6%(49/184)。原发感染部位包括呼吸系统感染46例，胃肠道及腹腔感染91例，胆道感染14例，泌尿系统感染14例，皮肤软组织感染19例。诊断SA-AKI时，AKI 1期51例，AKI 2期50例，AKI 3期83例。死亡组的年龄、糖尿病病史、并发MODS、AKI分期、心率、呼吸频率、SOFA评分、APACHE Ⅱ评分、血乳酸、血管活性药物使用、机械通气治疗使用和连续性肾脏替代治疗使用方面均明显高于存活组($P < 0.05$)，而白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、FIB、平均动脉压、氧合指数、入科8 h尿量和入科24 h尿量明显低于存活组($P < 0.05$)(表1)。

2.2 SA-AKI患者28 d死亡风险的多因素logistic逐步回归分析 将纳入的变量采用单因素logistic回归初步筛选，得出年龄、心率、是否合并MODS、是否进行连续性肾脏替代(CRRT)治疗、APACHE Ⅱ评分、血乳酸、FIB、中性粒细胞计数、氧合指数、AKI分期、是否使用血管活性药物是SA-AKI患者28 d死亡的影响因素($P < 0.01$)(表2)。进一步将上述存在差异的变量纳入多因素logistic逐步回归分析，结果显示，合并MODS、APACHE Ⅱ评分高、FIB浓度低、中性粒细胞计数低、氧合指数低为SA-AKI患者28 d死亡的独立危险因素($P < 0.05$)(表2)。

2.3 SA-AKI患者28 d死亡的列线图风险预测模型的



SA-AKI. 脓毒症相关性急性肾损伤; ICU. 重症监护病房

图1 SA-AKI患者纳入排除流程图

Fig.1 Flow chart of admission and discharge in SA-AKI patient

表1 SA-AKI患者存活组与死亡组基线资料分析

Tab.1 Baseline analysis of the survival and death groups of SA-AKI patients

项目	总体(n=184)	存活组(n=135)	死亡组(n=49)	Z/ χ^2 /t	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	62.0(50.8, 74.3)	61.0(49.5, 72.0)	66.0(56.0, 85.0)	7.29	0.007
性别[例(%)]				0.76	0.383
男	130(70.7)	93(68.9)	37(75.5)		
女	54(29.3)	42(31.1)	12(24.5)		
住院时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	19(12.0, 36.3)	20(13.0, 39.0)	19(7.0, 28.0)	3.296	0.069
入住ICU时间[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	8(5.0, 18.0)	8(5.0, 16.5)	11(4.0, 20.0)	0.183	0.669
吸烟史[例(%)]	49(26.6)	36(26.7)	13(26.5)	<0.001	0.985
饮酒史[例(%)]	20(10.9)	14(10.4)	6(12.2)	0.13	0.718
糖尿病病史[例(%)]	20(10.9)	11(8.2)	9(18.4)	3.875	0.049
高血压[例(%)]	29(15.8)	17(12.6)	12(24.5)	3.833	0.05
体温[°C, M(Q ₁ , Q ₃)]	37.8(37.1, 38.5)	37.80(37.1, 38.5)	37.90(37.1, 38.7)	0.187	0.665
心率[次/min, M(Q ₁ , Q ₃)]	131.5(113.8, 146.0)	128.0(111.5, 140.0)	139.0(126.0, 151.0)	11.367	<0.001
呼吸频率[次/min, M(Q ₁ , Q ₃)]	30.5(27.0, 37.3)	30.0(26.0, 35.5)	34.0(28.0, 39.0)	4.136	0.042
平均动脉压[mmHg, $\bar{x} \pm s$]	61.4±11.8	62.7±10.9	57.8±13.6	6.403	0.012
白细胞计数[($\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	12.8(8.2, 18.0)	13.9(9.7, 19.0)	9.6(5.5, 14.3)	8.022	0.005
淋巴细胞计数[($\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.6(0.4, 1.1)	0.6(0.4, 1.0)	0.60(0.39, 1.3)	0.001	0.973
中性粒细胞计数[($\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	11.0(6.7, 16.9)	12.5(7.9, 17.2)	8.6(4.5, 12.2)	8.934	0.003
单核细胞计数[($\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.6(0.4, 0.9)	0.6(0.4, 0.9)	0.6(0.3, 1.1)	0.135	0.713
血小板计数[($\times 10^9$ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	114.0(56.8, 182.3)	114.0(50.5, 189.0)	114.0(79.0, 166.0)	0.003	0.956
NLR[M(Q ₁ , Q ₃)]	16.0(7.5, 27.9)	17.2(8.4, 29.0)	10.6(6.1, 19.3)	6.197	0.013
SI[M(Q ₁ , Q ₃)]	1576.2(562.8, 3407.1)	1627.2(693.4, 3827.9)	1226.02(452.6, 2998.5)	1.817	0.178
血红蛋白[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	102.0(77.0, 124.3)	103.0(81.0, 124.0)	99.0(74.0, 127.0)	0.437	0.509
降钙素原[μ g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	23.9(3.6, 69.4)	24.7(5.1, 76.1)	14.60(1.6, 45.2)	1.915	0.166
活化部分凝血活酶时间[s, M(Q ₁ , Q ₃)]	38.6(30.9, 52.6)	38.9(31.6, 52.2)	37.9(29.2, 55.4)	0.327	0.568
凝血酶原时间[s, M(Q ₁ , Q ₃)]	15.5(13.8, 19.2)	15.7(14.0, 18.8)	15.4(13.5, 21.9)	0.139	0.709
D-二聚体[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	7.1(3.6, 13.8)	7.42(3.6, 16.2)	6.0(3.0, 8.6)	2.891	0.089
FIB[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.9(2.8, 5.3)	4.2(3.0, 5.8)	3.1(2.2, 4.0)	16.803	<0.001
血乳酸[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.8(1.8, 4.7)	2.3(1.6, 4.0)	4.2(3.3, 6.4)	24.968	<0.001
氧合指数[mmHg, M(Q ₁ , Q ₃)]	192.0(122.4, 271.3)	210.0(148.9, 282.6)	155.0(91.0, 185.0)	20.945	<0.001
总蛋白[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	42.6(37.0, 47.5)	42.6(37.4, 47.3)	42.0(36.9, 47.5)	0.404	0.525
白蛋白[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	27.0(22.4, 30.8)	26.9(22.0, 30.8)	27.4(23.0, 31.5)	0.239	0.625
球蛋白[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	19.2(15.2, 25.4)	18.5(15.0, 25.4)	20.5(16.1, 24.5)	0.71	0.400
血肌酐[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	115.0(70.0, 188.3)	108.0(70.0, 177.5)	148.0(70.0, 216.0)	1.792	0.181
血尿素氮[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	12.8(8.3, 17.9)	11.70(8.35, 17.0)	15.0(8.1, 20.3)	1.303	0.254
SOFA评分[分, M(Q ₁ , Q ₃)]	11.0(7.0, 13.0)	10.00(7.0, 13.0)	12.00(9.0, 15.0)	4.017	0.045
APACHE II评分[分, M(Q ₁ , Q ₃)]	19.0(14.0, 27.0)	16.0(12.0, 24.5)	27.00(19.00, 31.0)	22.726	<0.001
入科8h尿量[ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	600.0(300.0, 1000.0)	600.0(325.0, 1175.0)	500.0(100.0, 700.0)	6.443	0.011
入科24h尿量[ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	2425.0(1400.0, 3350.0)	2500.0(1575.0, 3500.0)	2000.0(700.0, 2600.0)	6.506	0.011
MODS[例(%)]	100(54.4)	54(40.0)	46(93.9)	42.061	<0.001
原发感染部位[例(%)]				11.52	0.021
呼吸系统	46(25.0)	27(20.0)	19(38.8)		
皮肤软组织	19(10.3)	15(11.1)	4(8.2)		
胃肠道及腹腔感染	91(49.5)	72(53.3)	19(38.8)		
胆道	14(7.6)	8(5.9)	6(12.2)		
泌尿系统	14(7.6)	13(9.6)	1(2.0)		

(续表)

项目	总体(n=184)	存活组(n=135)	死亡组(n=49)	Z/ χ^2 /t	P
AKI分期[例(%)]				8.749	0.013
1期	51 (27.7)	45 (33.3)	6 (12.2)		
2期	50 (27.2)	36 (26.7)	14 (28.6)		
3期	83 (45.1)	54 (40.0)	29 (59.2)		
机械通气[例(%)]	162 (88.0)	115 (85.2)	47(95.9)	3.934	0.047
CRRT[例(%)]	48(26.1)	25(18.5)	23(46.9)	15.06	<0.001
利尿剂使用[例(%)]	168(91.3)	122(90.4)	46(93.9)	0.557	0.455
血管活性药物使用[例(%)]	151(82.1)	104(77.0)	47(95.9)	8.708	0.003

SA-AKI. 脓毒症相关性急性肾损伤; ICU. 重症监护病房; NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值; SII. 全身免疫炎症指数; FIB. 纤维蛋白原; MODS. 多器官功能障碍综合征; SOFA. 脓毒症相关性器官功能衰竭评价; APACHE II. 急性生理学和慢性健康状况评价 II; CRRT. 连续性肾脏替代治疗

表2 SA-AKI患者28 d死亡风险的单因素及多因素 logistic 回归分析

Tab.2 Univariate and multivariate logistic analysis of 28-day mortality risk in patients with SA-AKI

变量	单因素分析				多因素分析			
	β	Z	P	OR(95%CI)	β	Z	P	OR(95%CI)
年龄	0.029	2.834	0.005	1.030(1.010~1.050)				
心率	0.028	3.237	0.001	1.028(1.012~1.047)				
MODS	3.136	5.047	<0.001	23.000(7.900~98.080)	2.797	4.108	<0.001	16.393(4.317~62.254)
CRRT	1.359	3.754	<0.001	3.892(1.920~7.980)				
APACHE II 评分	0.092	4.449	<0.001	1.100(1.050~1.140)	0.092	3.169	0.002	1.097(1.036~1.161)
血乳酸	0.162	3.196	0.001	1.180(1.070~1.310)				
FIB	-0.456	3.918	<0.001	0.630(0.500~0.790)	-0.311	-2.114	0.034	0.733(0.549~0.978)
中性粒细胞计数	-0.042	-4.698	<0.001	0.950(0.910~0.990)	-0.092	-3.055	0.002	0.912(0.860~0.968)
氧合指数	-0.010	-4.193	<0.001	0.991(0.990~0.995)	-0.008	-2.438	0.015	0.992(0.986~0.998)
AKI分期	0.626	2.826	0.005	1.870(1.230~2.940)				
使用血管活性药物	1.947	2.594	0.009	7.000(2.000~44.380)				

SA-AKI. 脓毒症相关性急性肾损伤; MODS. 多器官功能障碍综合征; CRRT. 连续性肾脏替代治疗; APACHE II. 急性生理学和慢性健康状况评价 II; FIB. 纤维蛋白原

构建 基于多因素 logistic 回归分析筛选的 5 个独立危险因素构建 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险预测方程:

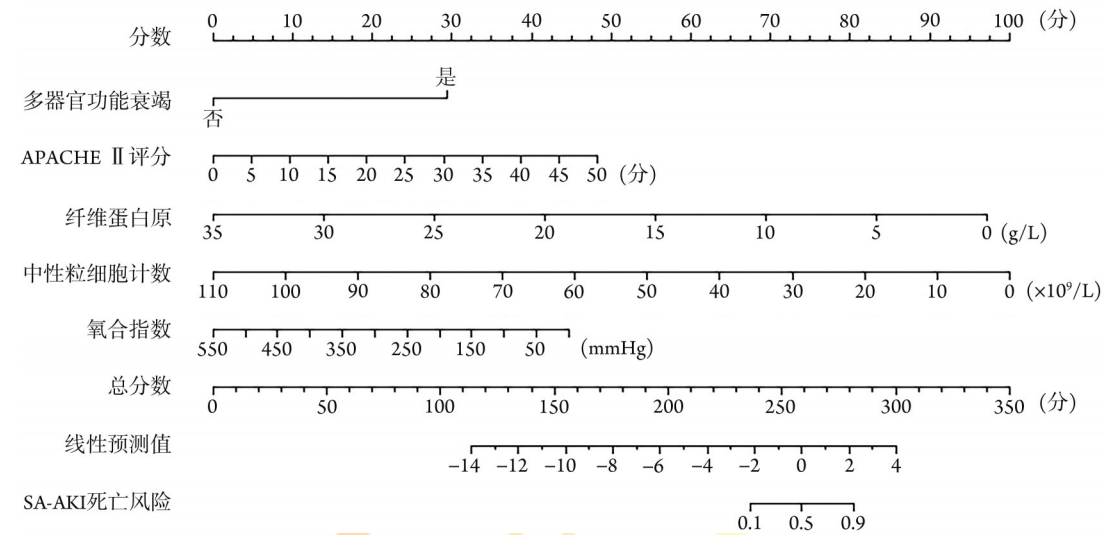
$$P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(P)}}, \text{logit}(P) = -1.626 + 2.797 \times \text{MODS} + 0.092 \times$$

APACHE II + (-0.311) × 纤维蛋白原 + (-0.092) × 中性粒细胞计数 + (-0.008) × 氧合指数。采用 R 软件“caret”包进行 Bootstrap 1000 次自抽样法对模型进行内部验证, 结果显示, κ 值为 0.533, 准确率为 0.823。采用 R 软件“rms”包绘制 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险预测模型的列线图(图 2)。根据每一项变量, 垂直划线到评分轴上, 从而得到分值, 最后将分值相加得到总分, 总分向下的垂直线对应脓毒症患者发生 AKI 的概率数值, 用于临床预测 SA-AKI 患者 28 d 死亡的风险。

2.4 列线图模型的区分度评价 采用 R 软件“pROC”包绘制预测模型以及其他 5 个变量的 ROC 曲线以比较模型的区分度, 结果显示, ROC 曲线下

面积 (area under ROC curve, AUC) 为 0.911(95%CI 0.868~0.955, $P < 0.05$)(图 3), 经进一步计算, 当模型截断值为 0.194 时, 敏感度为 93.9%, 特异度为 78.5%。采用 R 软件“caret”包中的 Bootstrap 自抽样法对模型区分度进行 1000 次内部验证, 结果显示 AUC 为 0.890, 敏感度为 89.5%, 特异度为 63.2%, 与列线图模型的预测性能基本一致。

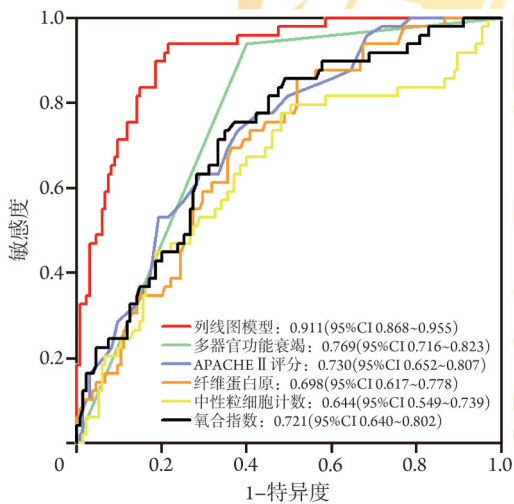
2.5 列线图模型校准度与临床适用性评价 采用 R 软件“ResourceSelection”包和“foreign”包进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准度, 并绘制校准曲线(图 4A), 结果显示, 列线图模型的拟合度较好($\chi^2 = 6.214, P = 0.62$), 校准曲线原始 C 指数为 0.911(95%CI 0.868~0.955), 校正 C 指数为 0.890。采用 R 软件“rmda”包绘制列线图模型的 DCA 及临床影响曲线(图 4B、C)评价模型的临床适用度, 结果显示列线图模型具有较好的临床适用度。



SA-AKI 脓毒症相关性急性肾损伤; 线性预测值=指标×对应的回归系数; APACHE II. 急性生理学及慢性健康状况评价 II

图2 SA-AKI患者28 d死亡风险预测模型列线图

Fig.2 Nomogram of the 28-day mortality risk prediction model for patients with SA-AKI



SA-AKI 脓毒症相关性急性肾损伤; ROC 曲线. 受试者操作特征曲线; 95%CI. 95% 可信区间; APACHE II. 急性生理学及慢性健康状况评价 II

图3 SA-AKI患者28 d死亡风险列线图的ROC曲线分析结果

Fig.3 ROC curve results of the SA-AKI 28-day mortality risk nomogram

3 讨论

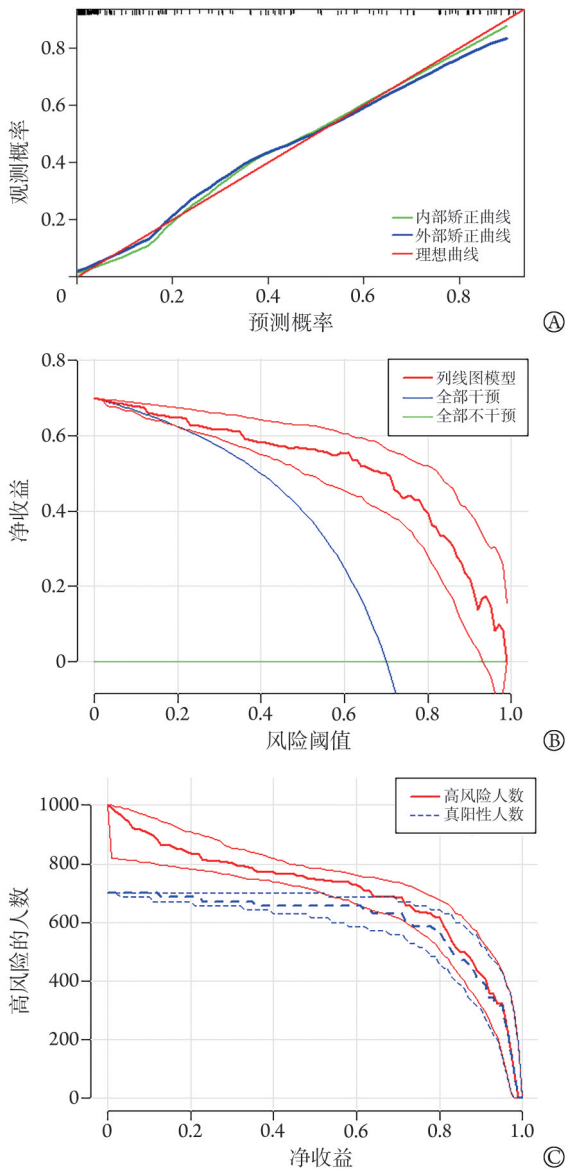
SA-AKI 是 ICU 常见的疾病之一, 但因其诊断标准不一致, 导致临床上缺乏有效的预后预测模型。本研究利用 ADQI 28 中 SA-AKI 的诊断标准, 构建了预测 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险的列线图模型, 模型中包含 5 个变量, 分别为合并 MODS、APACHE II 评分、氧合指数、中性粒细胞计数与 FIB 浓度, 内部验证证实该模型具有良好的区分度及临床应用价值。

3.1 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险的独立危险因素

3.1.1 MODS MODS 是指机体在遭遇创伤、感染、休克等打击后 24 h 内出现 ≥ 2 个器官的功能障碍。本研究中, 若患者 24 h 内出现 SA-AKI, 则再合并一个器官功能障碍就可诊断 MODS。脓毒症引起 AKI 的机制主要集中在以下 3 个方面: 炎症、微循环障碍及代谢重编程^[11]。与不合并 MODS 的患者相比, 合并 MODS 的 SA-AKI 患者死亡风险更高。Vélez 等^[12]发现, MODS 是 SA-AKI 患者死亡的独立危险因素。本研究中 SA-AKI 死亡组患者 MODS 发生率高达 93.9%, 与之前的研究一致。究其原因可能与 ICU 患者的特点相关, SA-AKI 患者如合并 MODS 则提示病情危重且预后不良。

3.1.2 APACHE II 评分 APACHE II 是 ICU 患者常用的评分量表, 包括 3 个部分[即急性生理学评分 (acute physiology score, APS)、慢性健康评价 (chronic health score, CPS) 及年龄], 3 个部分 24 h 内最高分值相加为总得分, 总得分越高则患者预后越差。APACHE II 评分能够很好地预测 SA-AKI 的发生^[13]及 SA-AKI 患者的短期病死率^[14]。本研究发现, APACHE II 评分增高是 SA-AKI 患者 28 d 死亡的独立危险因素, 且与氧合指数、中性粒细胞计数、FIB、MODS 组合后, 其预测效能明显提高。

3.1.3 氧合指数 氧合指数为动脉氧分压与吸入氧浓度的比值, 是反映肺换气功能的指标^[15]。多项研究证实, 氧合指数降低是脓毒症患者 28 d 病死率增高的独立危险因素^[16-17]。此外, 有研究发现, 脓毒症患者氧合指数为 184.93~219.20 mmHg 时, SA-AKI 患者的死亡风险最低^[18], 而本研究发现, SA-AKI 死亡组患者的氧合指数平均值为 155 mmHg, 与上述研究一致。



SA-AKI 脓毒症相关性急性肾损伤; A. 校准曲线; B. DCA 分析; C. 临床影响曲线

图4 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险列线图校准曲线、临床决策曲线(DCA)及临床影响曲线分析结果

Fig.4 Results of calibration analysis, decision curve analysis (DCA) and clinical impact curve of the 28-day mortality risk nomogram in SA-AKI patients

3.1.4 中性粒细胞计数 脓毒症可造成中性粒细胞计数增高, 并进一步导致 AKI, 考虑可能与以下机制有关: 在脓毒症炎症反应早期, 巨噬细胞会分泌释放白细胞介素(IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子, 导致中性粒细胞被激活, 进而释放活性氧, 引起肾组织损伤, 进一步导致 AKI^[19]; 而在脓毒症晚期, 中性粒细胞迁移能力下降、自噬活性减退, 最终导致机体免疫抑制^[20]。本研究表明, 中性粒细胞计数与 SA-AKI 患者的预后呈负相关。究其原因, 中性粒细胞计数降低提示机体免疫应答能力

较弱, 处于免疫抑制期, 导致 SA-AKI 患者 28 d 死亡风险增高。

3.1.5 FIB 浓度 凝血功能紊乱是造成 SA-AKI 患者不良预后的一个重要因素。发生脓毒症时, 炎症因子被过度释放, 从而激活大量凝血因子, 引发瀑布式的内外源性凝血, 导致 FIB 被激活并转化为纤维蛋白, 沉积于肾小球毛细血管内, 引发 AKI^[21]。本研究发现, FIB 浓度越低, SA-AKI 患者 28 d 死亡风险越高。分析其原因, 可能是 FIB 被大量消耗后, 机体处于高凝期, 此时血栓风险显著增加, 导致预后不良。李晓玲等^[22]通过回顾性收集患者凝血指标并分析其与 SA-AKI 患者预后的相关性, 发现 FIB 水平降低是影响 SA-AKI 患者预后的独立危险因素, 与本研究结果一致。

3.2 列线图模型 SA-AKI 的发病机制复杂, 单一指标评估价值有限, 不能很好地预测 SA-AKI 患者的死亡风险。理想的预测模型应具备以下几个特点: (1) 指标易于采集, 易于判读; (2) 指标可动态监测; (3) 指标受其他因素影响较少; (4) 采集指标不宜过多。本研究通过多因素 logistic 逐步回归筛选出 5 个指标, 可从患者基础状态、生理特征、组织缺氧状态、炎症反应和凝血功能方面综合评估患者的死亡风险。这 5 个指标易于采集, 可动态监测且具有代表性^[23]。通过 ROC 曲线评估模型及内部验证的区分度, 两者均 >0.85, 表明其具有良好的临床应用价值。

综上所述, 伴有 MODS、APACHE II 评分高、氧合指数低、中性粒细胞计数低、FIB 浓度低是 SA-AKI 患者死亡的独立危险因素, 采用上述 5 个指标构建列线图风险预测模型并进行内部验证, 结果显示其对脓毒症患者 28 d 内的死亡风险具有较好的识别能力, 可指导早期个体化救治方案的制定, 有助于降低 SA-AKI 患者的病死率。但本研究仍存在以下局限性: (1) 为单中心回顾性研究, 样本量较小, 可能影响预测模型的准确性及临床适用性; (2) 作为疾病的预测模型, 外部验证属于重要的一环, 因其涉及模型的外推能力, 缺乏外部验证可能会造成外推能力不足。未来可联合多个中心, 增加样本量继续完善整个研究, 可着重在更大规模且更多样化的 SA-AKI 患者队列中进行验证, 并优化该预测模型; 还可开展纵向随访研究, 监测这些患者的长期预后和生活质量。此外, 探索整合新型生物标志物和先进技术, 如人工智能和机器学习, 也可提高模型的预测准确性和临床应用价值, 进而提高疾病的个性化诊治水平。

【参考文献】

[1] 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.
- [2] 衡雪, 李昌敏, 刘薇, 等. 连续性肾脏替代治疗对严重烧伤合并急性肾损伤患者的疗效及影响因素分析[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(5): 468-475.
- [3] Su QY, Chen WJ, Zheng YJ, *et al.* Development and external validation of a nomogram for the early prediction of acute kidney injury in septic patients: a multicenter retrospective clinical study [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2310081.
- [4] Coelho S, Cabral G, Lopes JA, *et al.* Renal regeneration after acute kidney injury[J]. *Nephrology*, 2018, 23(9): 805-814.
- [5] Prowle JR. Measurement of AKI biomarkers in the ICU: still striving for appropriate clinical indications[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(3): 541-543.
- [6] 姜生茂, 毛智, 胡新, 等. 不同鼠龄脓毒症大鼠血浆早期急性肾损伤标志物的变化[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(6): 466-470.
- [7] 曾茁, 彭毅志, 袁志强. 脓毒症生物标志物的研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(7): 679-684.
- [8] da Hora Passos R, Ramos JGR, Mendonça EJB, *et al.* A clinical score to predict mortality in septic acute kidney injury patients requiring continuous renal replacement therapy: the HELENICC score[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 21.
- [9] 赵丽, 刘岩, 陈曼, 等. 脓毒症相关急性肾损伤患者预后预测模型[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(12): 1255-1261.
- [10] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 401-417.
- [11] 栗小茹. 脓毒症相关急性肾损伤的病理生理机制[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2023, 32(4): 383-387.
- [12] Vélez JW, Aragon DC, Donadi EA, *et al.* Risk factors for mortality from sepsis in an intensive care unit in Ecuador: a prospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(11): e29096.
- [13] Jiang YJ, Xi XM, Jia HM, *et al.* Risk factors, clinical features and outcome of new-onset acute kidney injury among critically ill patients: a database analysis based on prospective cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1): 289.
- [14] Hou L, Wu X, Sun Z. Risk factors and prognosis of acute kidney injury in hospitalised sepsis patients[J]. *Arch Esp Urol*, 2024, 77(3): 263-269.
- [15] 赵金珍, 吕萍, 朱鹏, 等. BMI联合术前氧合指数对Stanford A型主动脉夹层术后低氧血症的预测价值[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(12): 1445-1450.
- [16] Li T, Hu WQ, Li X, *et al.* Prognostic value of PaO₂/FiO₂, SOFA and D-dimer in elderly patients with sepsis[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(6): 3000605221100755.
- [17] Carvalho EB, Leite TRS, Sacramento RFM, *et al.* Rationale and limitations of the SpO₂/FiO₂ as a possible substitute for PaO₂/FiO₂ in different preclinical and clinical scenarios[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2022, 34(1): 185-196.
- [18] Bi HY, Liu X, Chen C, *et al.* The PaO₂/FiO₂ is independently associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis from MIMIC-IV database[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 187.
- [19] Jiang ZM, An XY, Li YQ, *et al.* Construction and validation of a risk assessment model for acute kidney injury in patients with acute pancreatitis in the intensive care unit[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 315.
- [20] 王雅菲, 李英宁, 谢克亮. 中性粒细胞参与脓毒症发病机制的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2022, 43(9): 979-983.
- [21] 张志雄, 姜南, 赵忠岩, 等. 脓毒症所致急性肾损伤的发病机制研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(10): 1853-1857.
- [22] 李晓玲, 周文杰, 邓伟, 等. 凝血指标联合血清胱抑素C对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 81-85.
- [23] 赖文文, 赵文安, 张志龙, 等. 基于血清miRNA水平的非瓣膜性房颤患者消融术后复发风险预测列线图模型的构建与评价[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(6): 715-722.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®