



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.008

· 论著 ·

# 脓毒症合并急性肾损伤生存预后列线图 预测模型的构建与验证

林泽华 黎代强 陈琳

**[摘要]** **目的** 探讨脓毒症合并急性肾损伤(AKI)生存预后影响因素并建立预后列线图预测模型。**方法** 回顾性纳入192例脓毒症合并AKI患者,根据随访截止时的预后情况将其分为死亡组88例和存活组104例,收集其临床资料和随访情况并分组进行比较。采用多因素logistic回归分析评估脓毒症合并AKI预后的影响因素。建立脓毒症合并AKI预后列线图预测模型,运用Bootstrap法对模型进行内部验证,经Hosmer-Lemeshow拟合优度检验,采用受试者工作特征(ROC)曲线、校正曲线及一致性指数(CI)评定模型的预测价值。**结果** 死亡组AKI 3期、合并低蛋白血症、器官衰竭数量>3个、机械通气患者比例及肌酐(Cr)、辅助性T细胞(Th)17、IL-17水平、液体平衡量、ICU住院时间均高于存活组,AKI 1期患者比例及血清白蛋白(ALB)水平均低于存活组( $P<0.05$ )。多因素logistic回归分析结果显示,AKI分期(2期、3期)、ICU住院时间、Th17、IL-17水平及液体平衡量是脓毒症合并AKI预后的独立影响因素( $P<0.05$ )。建立脓毒症合并AKI预后的列线图预测模型,经内部验证, $CI=0.864$ ,其预测脓毒症合并AKI预后的校正曲线趋势接近理想曲线。预测模型预测脓毒症合并AKI预后的ROC曲线下面积(AUC)为0.864。经Hosmer-Lemeshow检验,该模型的风险预测值与实际值的 $P=0.170$ 。**结论** 脓毒症合并AKI的预后受多种因素影响,基于独立影响因素建立的列线图预测模型预测效能较好,具有一定临床适用性。

**[关键词]** 脓毒症; 急性肾损伤; 预后; 列线图

**[中图分类号]** R459.7

**[文献标识码]** A

**Construction and validation of nomogram prediction model for survival prognosis of sepsis combined with acute kidney injury** Lin Zehua, Li Daiqiang, Chen Lin. Critical Care Medicine, Hezhou People's Hospital, Hezhou 542899, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the factors influencing the survival prognosis of sepsis combined with acute kidney injury (AKI) and establish nomogram prediction model for prognosis. **Methods** A total of 192 patients with sepsis combined with AKI were retrospectively included and divided into death group (88 cases) and survival group (104 cases) according to the prognosis conditions at the end of follow-up. Clinical data and follow-up information were collected and grouped for comparison. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the influencing factors of prognosis of sepsis combined with AKI. Nomogram prediction model for prognosis of sepsis combined with AKI was established. Bootstrap method was used to verify the model internally. After Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and consistency index (CI) were used to evaluate the predictive value of the model. **Results** In the death group, the proportion of patients with AKI stage 3, combined with hypoproteinemia, number of organ failure > 3, mechanical ventilation, the levels of Cr, Th17, IL-17 and fluid balance volume, time of stay in ICU were higher than those in survival group, the proportion of patients with AKI stage 1 and level of ALB were lower than those in survival group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that AKI stage (stage 2, stage 3), time of stay in ICU, Th17, IL-17 and fluid balance volume were independent factors influencing the prognosis of sepsis combined with AKI ( $P<0.05$ ). The nomogram prediction model for prognosis of sepsis combined with AKI was established. The internal verification showed that  $CI=0.864$ , and the trend of the correction curve for predicting the prognosis of sepsis combined with AKI was close to the ideal curve. The area under ROC curve (AUC) of the predictive model for the prognosis of sepsis with AKI was 0.864. According to Hosmer-Lemeshow test, the predicted risk value and the actual risk value of the model were  $P=0.170$ . **Conclusion** The prognosis of sepsis combined with AKI is affected by many factors. The nomogram prediction model based on the independent influencing factors has better prediction efficiency and certain clinical applicability.

**[Key words]** Sepsis; Acute kidney injury; Prognosis; Nomogram

作者单位: 542899 广西壮族自治区贺州市人民医院重症医学科

通讯作者: 陈琳, E-mail: ty7yu431@163.com

脓毒症是由明确或可疑感染引起的全身性炎症反应综合征,宿主对感染反应失调会导致多器官功能障碍,危及患者生命<sup>[1]</sup>。急性肾损伤(AKI)在脓毒症中的发病率约为 20%,可使脓毒症死亡率升高<sup>[2]</sup>。脓毒症合并 AKI 的生存预后与血流动力学改变、炎症因子、疾病严重程度等因素有关,控制这些因素有利于改善患者预后,降低死亡风险<sup>[3]</sup>。目前临床尚缺乏一种便捷、可视化、高效率的脓毒症合并 AKI 预后风险评估手段<sup>[4]</sup>。列线图将 logistic 回归分析结果图形化,能直观描述多个预测变量之间的量变关系,使临床医生实现快速评估预后风险,对后期实施针对性干预措施并改善预后具有重要意义。基于此,本研究旨在建立可视化的脓毒症合并 AKI 预后列线图预测模型,为临床方便、快速识别高风险患者提供参考。

### 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2016 年 10 月~2021 年 4 月在本院 ICU 治疗的 192 例脓毒症合并 AKI 患者。纳入标准:(1)符合脓毒症和 AKI 的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)治疗依从性较好;(4)电子病历、随访资料完整。排除标准:(1)ICU 住院时间 $\leq 24$  h 或入院后立即进行透析治疗;(2)合并尿毒症、代谢性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤;(3)由肾血管性、肾小管性、肾小球性等因素引起的 AKI;(4)既往存在肾功能不全。本研究已经过我院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法:查阅患者电子病历及随访信息,收集临床资料,包括性别、年龄、BMI、AKI 分期、合并低蛋白血症情况、肌酐(Cr)、血钾、急性生理学和慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHE Ⅲ)评分、尿量、液体平衡量、器官衰竭数量、使用血管活性药物情况、机械通气、输注血液制品、ICU 住院时间、PLT 计数、降钙素原(PCT)、血清白蛋白(ALB)、C 反应蛋白(CRP)、国际标准化比值(INR)、乳酸(LA)、辅助性 T 细胞(Th)17、IL-17、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)、血管生成素-2(Ang-2)、B 型钠尿肽(BNP)。统计患者生存预后情况,以患者入住 ICU 时间为观察起点,以死亡为截止事件,随访时间最长为 28 d。根据随访截止时的预后情况将 192 例患者分为死亡组 88 例(45.83%)和存活组 104 例(54.17%)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归分析评估脓毒症合并 AKI 预后的影响因素。用 R 语言(R4.0.3)建立脓毒症合并 AKI 预后列线图预测模型,运用 Bootstrap

法对模型进行内部验证,经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,采用受试者工作特征(ROC)曲线、校正曲线及一致性指数(CI)评定模型的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者临床资料比较:死亡组 AKI 3 期、合并低蛋白血症、器官衰竭数量 $> 3$ 个、机械通气患者比例及 Cr、Th17、IL-17 水平、液体平衡量、ICU 住院时间均高于存活组,AKI 1 期患者比例及 ALB 水平均低于存活组( $P < 0.05$ ),两组患者其余项目比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 脓毒症合并 AKI 预后的多因素 logistic 回归分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,AKI 分期(2 期、3 期)、ICU 住院时间、Th17、IL-17 水平及液体平衡量是脓毒症合并 AKI 预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. 列线图预测模型的建立及内部验证:将多因素 logistic 回归分析中的独立影响因素作为预测变量,建立脓毒症合并 AKI 预后列线图预测模型。见图 1。预测模型经内部验证,CI = 0.864,其预测脓毒症合并 AKI 预后校正曲线趋势接近理想曲线,模型内部验证前后平均绝对误差为 0.031。ROC 曲线分析结果显示,预测模型预测脓毒症合并 AKI 预后的 ROC 曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度分别为 0.864(95% CI 0.805 ~ 0.905)、0.795、0.798。见图 2。经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,该模型的风险预测值与实际值的  $\chi^2 = 11.598$ , $P = 0.170$ 。

### 讨 论

脓毒症合并 AKI 患者入住 ICU 后 28 d 死亡率较高,本研究结果显示,192 例患者死亡率为 45.83%,与张玲等<sup>[6]</sup>研究报道的 46.15% 相近。建立脓毒症合并 AKI 预后可视化列线图预测模型,对疾病早期甄别、干预及减少死亡均具有指导意义。

本研究中脓毒症合并 AKI 预后的独立影响因素与既往研究不同,可能与研究对象的纳入与排除标准及随访时间不同有关<sup>[7]</sup>。脓毒症发生 AKI 的病理基础包括肾脏微循环障碍、免疫炎症损伤、凝血级联反应激活、肾小管上皮细胞适应性反应等<sup>[8-9]</sup>。AKI 分期越高,提示患者肾功能损伤越严重,死亡风险越高。临床上需加强高 AKI 分期诊断和治疗力度,争取治疗时机,以延缓 AKI 进展恶化。患者 ICU 住院时间延长,预示其病情加重,全身炎症反应和 AKI 同时侵害患者全身系统功能,升高死亡风险。此外,长期入住 ICU 可

表 1 两组患者临床资料比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	性别 (男/女)	AKI 分期 [例, ( % )]			年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	合并低蛋白血症 [例, ( % )]
			1 期	2 期	3 期			
死亡组	88	58/30	26(29.55)	22(25.00)	40(45.45)	64.26 ± 13.55	22.31 ± 4.56	68(77.27)
存活组	104	73/31	55(52.88)	29(27.88)	20(19.23)	63.79 ± 14.21	22.48 ± 4.42	35(33.65)
χ <sup>2</sup> /t 值		0.403		-3.977		0.233	0.262	36.470
P 值		0.525		<0.001		0.816	0.794	<0.001

组别	例数	Cr (μmol/L)	血钾 (nmol/L)	APACHEⅢ评分 (分)	尿量 (ml·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	液体平衡量 (ml)	器官衰竭数量 [例, ( % )]	
							≤3 个	>3 个
死亡组	88	293.45 ± 76.29	4.26 ± 1.05	75.26 ± 20.48	0.73 ± 0.19	1 020.07 ± 370.84	40(45.45)	48(54.55)
存活组	104	247.36 ± 72.89	4.31 ± 0.76	71.39 ± 18.67	0.72 ± 0.21	789.82 ± 234.40	68(65.38)	36(34.62)
χ <sup>2</sup> /t 值		4.273	0.382	1.369	0.343	5.220		7.694
P 值		<0.001	0.703	0.173	0.732	<0.001		0.006

组别	例数	使用血管活性药物 [例, ( % )]	机械通气 [例, ( % )]	输注血液制品 [例, ( % )]	ICU 住院时间 (d)	PLT 计数 (×10 <sup>9</sup> /L)	ALB (g/L)	PCT (ng/ml)
死亡组	88	53(60.23)	55(62.50)	26(29.55)	11.32 ± 3.78	118.25 ± 32.57	26.38 ± 3.55	42.54 ± 11.64
存活组	104	56(53.85)	41(39.42)	33(31.73)	9.12 ± 2.46	116.47 ± 28.69	29.52 ± 4.39	43.28 ± 11.36
χ <sup>2</sup> /t 值		0.791	10.154	0.107	4.846	0.403	5.383	0.445
P 值		0.374	0.001	0.744	<0.001	0.688	<0.001	0.657

指标	例数	CRP (mg/L)	INR	LA (mmol/L)	Th17 ( % )	IL-17 (ng/L)	sTREM-1 (pg/ml)	Ang-2 (μg/L)	BNP (pg/ml)
死亡组	88	134.26 ± 39.48	1.65 ± 0.41	3.05 ± 0.89	3.90 ± 1.28	33.51 ± 6.54	50.28 ± 14.24	8.77 ± 3.39	1 285.33 ± 313.75
存活组	104	128.35 ± 41.22	1.69 ± 0.38	2.87 ± 0.91	3.34 ± 1.10	28.43 ± 6.54	47.59 ± 10.81	8.16 ± 1.25	1 217.84 ± 356.41
χ <sup>2</sup> /t 值		1.009	0.701	1.379	3.260	5.363	1.486	1.704	1.380
P 值		0.314	0.484	0.169	0.001	<0.001	0.139	0.090	0.169

表 2 脓毒症合并 AKI 预后的多因素 logistic 回归分析

变量	B 值	S. E.	Wald 值	OR 值(95% CI)	P 值
AKI 分期(1 期)	-	-	8.634	-	<0.001
AKI 分期(2 期)	-2.625	0.939	7.810	0.079 (0.011 ~ 0.457)	<0.001
AKI 分期(3 期)	-2.422	1.009	5.766	0.074 (0.012 ~ 0.641)	<0.001
ICU 住院时间	0.574	0.160	12.908	1.340 (1.298 ~ 2.429)	<0.001
Th17	1.029	0.410	11.536	1.886 (1.802 ~ 8.979)	<0.001
IL-17	0.191	0.066	8.361	1.122 (1.056 ~ 1.378)	<0.001
液体平衡量	0.004	0.001	8.131	1.002 (1.001 ~ 1.004)	<0.001

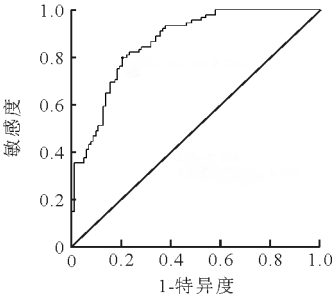


图 2 脓毒症合并 AKI 预后的列线图预测模型预测效能的 ROC 曲线

可分泌 IL-17 和 IL-22,对抗细胞外细菌和霉菌,具有免疫防御功能。Th17 在脓毒症机体中高表达,对脓毒症的早期诊断具有较高的敏感度和特异度<sup>[11]</sup>。Th17 水平升高,大量炎症细胞浓集于感染区域,使炎症反应和脓毒症病情加重,增高死亡率。IL-17 为致炎细胞因子,可激活 T 细胞,刺激内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞产生细胞因子,如化学增活素、IL-8、IL-6 等,上述细胞及细胞因子协同介导炎症的发生和发展。可见 IL-17 水平偏高,炎症反应剧烈,脓毒症加重,对全身脏器造成器质性损伤,导致其功能衰退,患者死亡风险升高。本研究结果中,死亡组患者 Th17 及 IL-17 水平均明显高于存活组,与庞玉洪等<sup>[12]</sup>的研究一致。多因素 logistic 回归分析结果显示,Th17 和 IL-17 是脓毒症合并 AKI 死亡的影响因素,因此临床应密切关注 Th17 和 IL-17 水平异常患者,及时采取干预措施控制炎症反应,降低病死风险。相关研究表明,液体复苏可减弱

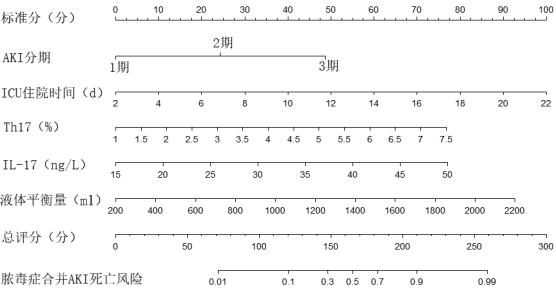


图 1 脓毒症合并 AKI 预后的列线图预测模型

可使呼吸机相关性肺炎、导管相关性感染等并发症的发生率及病死风险升高<sup>[10]</sup>。脓毒症的发生和发展与淋巴细胞刺激炎症反应并调节免疫应答有关。Th17



内毒素介导的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-8 及 IL-1 $\beta$  等促炎性因子合成,升高抗炎介质 IL-10 水平<sup>[13]</sup>。液体平衡常被应用于脓毒症合并 AKI 的辅助治疗,但过度液体输入可引起组织器官水肿,增大氧弥散距离,阻碍微循环,进而诱发多脏器功能障碍,提高死亡率<sup>[14]</sup>。郭妍妍等<sup>[15]</sup>研究表明,液体超负荷会提高脓毒症性 AKI 的病死率。因此,临床应合理控制液体平衡量,避免因液体超负荷引起组织器官损伤而导致患者死亡。

近年来,列线图预测模型表现出良好的预测效能<sup>[16]</sup>。本研究建立脓毒症合并 AKI 预后列线图预测模型,其预测的 AUC、特异度及敏感度均较高,说明该模型具有较高的预测价值。*Hosmer-Lemeshow* 拟合优度检验结果显示该模型的风险预测值与实际值之间比较差异无统计学意义,说明模型预测效能较好。列线图应用中运算较简单,评估过程简便、快速。临床医生可通过查阅患者一般资料、病历资料及血常规检查结果获取模型预测变量信息,无需额外增加检测或复查项目即可获得列线图应用的前期数据,能节省预测时间,实现快速评估,使更多患者受益。由于本研究样本量较小,可能导致结果存在偏倚,后续还需更大样本量的研究进一步证实。本研究中的列线图预测模型仅经过内部验证,缺乏来自外部中心数据的外部验证,故该模型在推广应用前还需更多外部证据支持。

综上所述,AKI 分期、ICU 住院时间、Th17、IL-17 水平、液体平衡量均可影响脓毒症合并 AKI 的预后,基于上述指标建立的列线图预测模型预测效能较好,具有一定的临床适用性。

## 参 考 文 献

- [1] 胡天佑,王洪亮. 脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):588-590.
- [2] 容维娜,张霞,尹彦芬,等. 脓毒症合并急性肾损伤患者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与肾功能及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(6):716-720.
- [3] 张宇慧,杨莉. 脓毒症相关急性肾损伤[J]. 临床内科杂志,2022,39(6):372-376.
- [4] 朱洪伍,武卫东,闫新明. 肝素结合蛋白在脓毒症合并急性肾损伤中的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(11):1747-1751.
- [5] 梁维,赵静,冯玲,等. 脓毒症合并早期急性肾损伤患者 sTREM-1、Ang-2 及 PCT 水平变化及其与预后相关性分析[J]. 解放军医药杂志,2020,32(1):60-63.
- [6] 张玲,张越新,黄春华,等. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特点及预后影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(14):2105-2108.
- [7] 魏茂碧,张治琴,马洲,等. 血清胱抑素 C 联合急性生理学与健康状况评分 II 对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):619-622.
- [8] 李一鸣,祝媛,张婧,等. 脓毒症与急性肾损伤[J]. 中华医学杂志,2021,101(17):1210-1213.
- [9] 任婷,徐素娟,汪小燕,等. 法尼酯 X 受体激动剂 GW4064 减轻小鼠脓毒症诱导的炎症反应和急性肾损伤[J]. 中国临床医学,2022,29(3):365-371.
- [10] 刘晓玲,蔡丽碧,吴文娟,等. 集束化护理对 ICU 经口气管插管患者机械通气期间呼吸机相关性肺炎的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2021,27(5):61-63.
- [11] 邓欣雨,赵燕,罗成玲,等. 脓毒症急性肺损伤患者外周血 Th22 和 Th17 细胞水平变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(4):498-502.
- [12] 庞玉洪,赵建明,陈抗援,等. 外周血 Th17 细胞对脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度及预后的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(35):3919-3922.
- [13] Kuhn SO, Meissner K, Rehberg S. Fluid Resuscitation in Sepsis: "Get the Balance Right" [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3):555-556.
- [14] 杨晓玲,原娇娇,袁琪茜,等. 脓毒症液体过负荷与急性肾损伤[J]. 中国中西医结合急救杂志,2021,28(1):119-121.
- [15] 郭妍妍,曹延会. 液体正平衡对严重脓毒症性急性肾损伤预后的影响[J]. 中华保健医学杂志,2020,22(1):9-11.
- [16] 郑从波,胡芳宝,王文,等. 脓毒性休克患者短期预后预测模型的构建及评估[J]. 疑难病杂志,2021,20(5):488-491,496.

(收稿日期:2022-04-01)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.009

## · 论著摘要 ·

### 甲状腺相关性眼病临床特征分析

周灵丽 张秀英 陈静 李萌 李田园 仝其哲 王毅

**[关键词]** 甲状腺相关性眼病; 糖皮质激素; 冲击治疗; 临床活动度评分; 生活质量量表

**[中图分类号]** R581.1**[文献标识码]** A

甲状腺相关性眼病(TAO)是 Graves 病(GD)最常见的甲状腺外表现。约 80% 的 TAO 患者出现于 GD,也可发生在甲状腺

功能(简称甲功)减退或正常患者<sup>[1]</sup>。治疗方法主要包括全身或局部应用糖皮质激素、眼眶局部放疗、免疫抑制剂及手术等<sup>[2]</sup>。其中全身应用糖皮质激素是欧洲甲状腺协会联合欧洲 Graves' 眼病专家组(EUGOGO)发布指南中推荐的针对活动期 TAO 的一线治疗策略<sup>[3]</sup>,但国内各家医疗机构采用的激素治疗方案各不相同,尚缺乏统一的针对国人的指南和专家共识<sup>[4]</sup>。

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院内分泌科(周灵丽、张秀英、陈静、李萌),眼科(李田园、仝其哲、王毅)

通讯作者:王毅,E-mail:wangyieye@126.com