



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.010>

· 论著 ·

基于脓毒症急性肾损伤多因素的预测模型构建及验证

李雅琳 李东风 孙振康 王静

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者急性肾损伤(AKI)的影响因素,并构建预测模型。**方法** 回顾性选取脓毒症患者 200 例,根据是否发生 AKI 将其分为 AKI 组(80 例)和非 AKI 组(120 例),收集所有患者一般资料、临床资料、入院时实验室检查结果及炎症因子水平并进行组间比较。采用多因素 *logistic* 回归分析探讨影响脓毒症患者发生 AKI 的因素。构建 Nomogram 预测模型,采用 *Bootstrap* 法对模型进行内部验证,绘制校准曲线及受试者工作特征(ROC)曲线评价模型,绘制决策曲线评价临床净获益。同时另选取 172 例脓毒症患者进行外部验证。**结果** AKI 组 BMI、急性生理学和慢性健康状况评分系统(APACHE) II 评分、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平及合并糖尿病患者比例均高于非 AKI 组,PLT 计数低于非 AKI 组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 分析结果显示,BMI、合并糖尿病、PLT、TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 均为脓毒症患者发生 AKI 的影响因素($P < 0.05$)。经内部验证,Nomogram 预测模型预测脓毒症患者发生 AKI 相关因素的一致性指数为 0.902(95% *CI* 0.885 ~ 0.974),ROC 曲线结果显示,该列线图模型预测 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.902(95% *CI* 0.875 ~ 0.969, $P < 0.05$)。决策曲线分析结果显示,当含炎症因子的模型预测脓毒症患者发生 AKI 阈值在 0.1 ~ 1.0 区间时,可提供附加临床净获益。外部验证结果显示,该模型预测敏感度为 84.06%,特异度为 85.29%。**结论** 脓毒症患者 AKI 的发生受 BMI、合并糖尿病、PLT、TNF- α 、IL-6、CRP 等因素影响,含炎症因子的预测模型可提高预测脓毒症患者发生 AKI 的准确性。

[关键词] 脓毒症; 急性肾损伤; 炎症因子; 预测模型**[中图分类号]** R459.7**[文献标识码]** A

Construction and validation of prediction model based on multiple factors of acute kidney injury in sepsis Li Yaling, Li Dongfeng, Sun Zhenkang, Wang Jing. Department of critical care medicine, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of acute kidney injury(AKI) in sepsis patients, and establish a prediction model. **Methods** A total of 200 patients with sepsis were retrospectively selected and divided into AKI group(80 cases) and non-AKI group(120 cases) according to whether AKI occurred. General data, clinical data, laboratory examination results on admission and levels of inflammatory factors of all patients were collected and compared between groups. Multivariate *logistic* regression analysis was used to investigate the factors affecting the occurrence of AKI in patients with sepsis. The Nomogram prediction model was constructed, and the model was internally verified by *Bootstrap* method. Calibration curve and receiver operating characteristic(ROC) curve evaluation model were drawn, and decision curve was drawn to evaluate clinical net benefit. At the same time, 172 patients with sepsis were selected for external verification. **Results** BMI, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, tumor necrosis factor (TNF) - α , IL-6, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) levels and the proportion of patients with diabetes in AKI group were higher than those in non-AKI group, and PLT count was lower than that in non-AKI group ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* analysis showed that BMI, diabetes mellitus, PLT, TNF- α , IL-6, CRP and PCT were all influencing factors for AKI in sepsis patients ($P < 0.05$). After internal verification, the consistency index of Nomogram prediction model in predicting AKI occurrence in patients with sepsis was 0.902(95% *CI* 0.885-0.974), ROC curve results showed that the AUC predicted by the nomogram model was 0.902(95% *CI* 0.875-0.969, $P < 0.05$). The results of

基金项目:阜阳市卫生健康委科研立项课题(FY2021-131)

作者单位:236000 安徽省阜阳市人民医院重症医学科

通讯作者:李东风, E-mail: fylidongfeng@163.com

decision curve analysis showed that when the model containing inflammatory factors predicted the AKI threshold in sepsis patients in the range of 0.1 to 1.0, it could provide additional clinical net benefit. The external verification results showed that the prediction sensitivity of this model was 84.06% and the specificity was 85.29%. **Conclusion** The occurrence of AKI in sepsis patients is affected by BMI, diabetes mellitus, PLT, TNF- α , IL-6, CRP and other factors. The prediction model containing inflammatory factors can improve the accuracy of predicting AKI in sepsis patients.

[Key words] Sepsis; Acute kidney injury; Inflammatory factors; Predictive model

脓毒症作为重症医学领域最常见的一类临床综合征,是指患者对感染反应失调而引起的全身炎症反应综合征,会引发危及生命的器官损害^[1-4]。肾脏为脓毒症患者最易受累的脏器之一,典型表现为急性肾损伤(AKI),AKI为脓毒症常见并发症,同时也是脓毒症患者死亡独立危险因素^[5-7]。因此,掌握脓毒症AKI相关因素,及早采取预防措施尤为关键。现阶段,临床关于脓毒症患者发生AKI的影响因素研究多集中于年龄、基础疾病等,具有一定局限性。炎症反应在脓毒症病情进展中发挥至关重要的作用,已有大量研究证实,炎症相关因子IL-6、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)等均参与脓毒症病情进展^[8-12],但多数研究仅局限于脓毒症的疗效评估,对于其在脓毒症并发AKI中的作用缺乏系统性研究。基于此,本研究回顾性选取脓毒症患者并建立含炎症因子的发生AKI预测模型,旨在探讨炎症因子对其的影响,为临床提供参考依据。

对象与方法

1. 对象:回顾性选取2021年2月~2022年10月我院重症医学科收治的脓毒症患者200例。纳入标准:(1)均符合脓毒症诊断标准^[13];(2)年龄>18岁。排除标准:(1)伴有糖尿病肾脏疾病、慢性肾炎、高血压肾病等其他慢性肾功能障碍;(2)接受肾移植;(3)入院24h内死亡;(4)入院1周内肾毒性药物接触史;(5)其他原因所致入院时已发生AKI;(6)合并恶性肿瘤。参考《急性肾损伤临床实践指南》中AKI相关诊断标准^[14],根据是否发生AKI将200例患者分为AKI组(80例)和非AKI组(120例)。本研究经我院医学伦理委员会审核通过。

2. 方法:收集所有患者的一般资料(性别、年龄、BMI)、临床资料[体温、心率、平均动脉压、住院时间、合并症、机械通气时间、急性生理学和慢性健康状况评分系统(APACHE)Ⅱ评分]、入科时实验室检查结果[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、WBC计数、PLT计数]及炎症因子(TNF- α 、IL-6、CRP、PCT)水平。

3. 统计学方法:应用SPSS 19.0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,组间比较

采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析探讨脓毒症患者发生AKI的影响因素。以R语言分析影响因素,并建立脓毒症患者发生AKI风险的Nomogram预测模型;采用Bootstrap法对模型进行内部验证,以一致性指数量化模型预测性能;绘制校准曲线及受试者工作特征(ROC)曲线评价模型,绘制决策曲线评价临床净获益。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料、临床资料及实验室检查结果比较:AKI组BMI、APACHEⅡ评分、TNF- α 、IL-6、CRP、PCT水平及合并糖尿病患者比例均高于非AKI组,PLT计数低于非AKI组($P < 0.05$)。两组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2. 脓毒症患者发生AKI的影响因素:多因素logistic回归分析结果显示,BMI、合并糖尿病、PLT、TNF- α 、CRP、IL-6、PCT均为脓毒症患者发生AKI的影响因素($P < 0.05$)。见表2。

3. 列线图模型的构建与评估:将脓毒症患者发生AKI的影响因素纳入Nomogram预测模型,经内部验证,预测脓毒症患者发生AKI相关因素的一致性指数为0.902(95%CI 0.885~0.974),校正曲线显示该模型预测脓毒症患者发生AKI与实际观察相关性较好,平均绝对误差为0.1。ROC曲线分析结果显示,该列线图模型预测AUC为0.902(95%CI 0.875~0.969, $P < 0.05$)。见图1、图2。

4. 决策曲线分析:采用决策曲线评估含炎症因子相关指标(BMI、合并糖尿病、PLT、TNF- α 、IL-6、CRP、PCT)与不含炎症因子相关指标(BMI、合并糖尿病、PLT)预测模型的临床净获益,当含炎症因子指标的模型预测脓毒症患者发生AKI阈值在0.1~1.0区间时,可提供附加临床净获益。见图3。

5. 模型外部验证:另随机选取同一来源及入选标准的172例脓毒症患者,其中69例发生AKI,103例未发生AKI。外部验证结果显示,58例发生AKI,87例未发生AKI,该模型预测的敏感度为84.06%(58/69),特异度为85.29%(87/103)。

表 1 两组患者一般资料、临床资料及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	体温 (℃)	心率 (次/min)	平均动脉压 (mmHg)	住院时间 (d)
AKI 组	80	57/23	60.47 ± 12.39	25.41 ± 2.88	38.84 ± 1.59	91.41 ± 12.33	87.41 ± 13.27	10.45 ± 3.45
非 AKI 组	120	94/26	58.22 ± 10.47	22.37 ± 3.06	38.69 ± 1.62	88.17 ± 11.65	91.47 ± 15.27	9.98 ± 3.21
χ^2 值		1.302	1.906	7.405	0.646	1.882	1.939	0.984
P 值		0.254	0.058	<0.001	0.519	0.061	0.054	0.326

组别	例数	合并症[例, (%)]		机械通气时间 (d)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
		糖尿病	高血压病					
AKI 组	80	43 (53.75)	46 (57.50)	7.07 ± 2.50	4.55 ± 0.87	1.67 ± 0.48	1.08 ± 0.31	2.72 ± 0.68
非 AKI 组	120	30 (25.00)	75 (62.50)	6.52 ± 2.41	4.76 ± 0.89	1.72 ± 0.52	1.12 ± 0.31	2.75 ± 0.73
χ^2 值		17.118	0.502	1.558	1.649	0.830	0.894	0.293
P 值		<0.001	0.479	0.121	0.101	0.407	0.372	0.770

组别	例数	WBC 计数 (×10 ⁹ /L)	PLT 计数 (×10 ⁹ /L)	APACHE II 评分 (分)	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	PCT (ng/ml)
AKI 组	80	13.67 ± 3.25	95.34 ± 28.41	22.07 ± 5.14	125.55 ± 22.38	138.49 ± 15.32	68.17 ± 16.25	48.23 ± 11.26
非 AKI 组	120	14.11 ± 3.55	137.74 ± 33.25	19.82 ± 4.13	91.49 ± 12.88	68.72 ± 8.44	50.98 ± 14.31	40.14 ± 10.83
χ^2 值		0.888	9.353	3.419	13.634	41.380	7.880	5.094
P 值		0.376	<0.001	0.010	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 脓毒症患者发生 AKI 的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
BMI	2.488	0.412	36.479	12.042	9.458 ~ 15.332	<0.001
合并糖尿病	2.508	0.405	38.334	12.275	7.415 ~ 20.319	<0.001
PLT	2.669	0.429	38.698	14.421	11.255 ~ 18.478	<0.001
TNF-α	2.811	0.407	47.697	16.624	12.339 ~ 22.398	<0.001
IL-6	2.855	0.402	50.423	17.367	11.994 ~ 25.147	<0.001
CRP	3.058	0.411	55.372	21.293	15.413 ~ 29.415	<0.001
PCT	2.981	0.474	39.556	19.711	12.888 ~ 30.145	<0.001
常量	-17.825	3.295	20.419	-	-	-

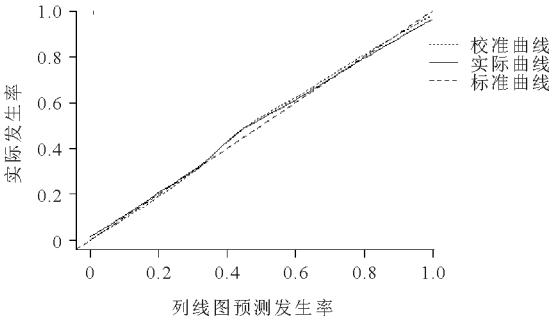


图 2 脓毒症患者发生 AKI 预测模型的校正曲线

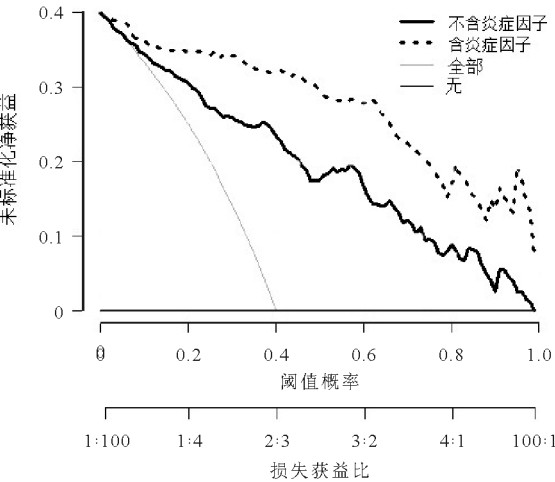


图 3 含与不含炎症因子的列线图决策曲线分析

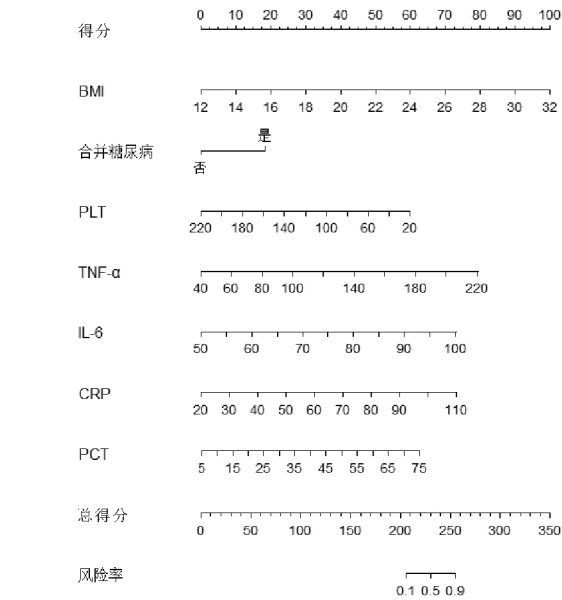


图 1 脓毒症患者发生 AKI 的预测模型列线图

讨 论

既往有研究结果显示,感染性休克患者 AKI 发生率达 60% 以上^[15]。另有研究结果证实,AKI 是脓毒

症患者预后不良的主要原因,患者并发 AKI 后病死率明显升高^[16]。既往研究结果指出,脓毒症患者病死率为 45.2%,当并发 AKI 后其病死率升高至 74.5%^[17]。脓毒症极易引发多器官功能障碍,尤其肾脏最易受累,AKI 尤为常见,是该病患者全因死亡病因之一^[18-19]。现阶段 AKI 诊断多依据血肌酐过高及尿量减少,但在

该情况发生时肾脏已明显损害,并非早期阶段,致使患者错失治疗最佳时机,因此,及时明确脓毒症患者发生 AKI 的影响因素尤为关键。

本研究发现,BMI、合并糖尿病、PLT、TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 水平均为脓毒症患者发生 AKI 的影响因素,其中 BMI、合并糖尿病、PLT 作为脓毒症患者发生 AKI 的影响因素这一观点已在既往研究中证实^[20-22]。随着临床研究不断深入,一系列生化因素已被研究并确认为疾病发生、发展及预后的风险因素,其中炎症因子因参与脓毒症发生发展而备受关注。脓毒症发病后,炎症因子释放过量,引起肾血流动力学异常,造成肾缺血或灌注不足,从而影响肾功能,且炎症反应首要攻击靶细胞后,肾脏内皮细胞过度激活,炎症因子产生、释放增加,形成恶性循环。TNF- α 由活化的单核细胞/巨噬细胞产生,有促炎症细胞分化及抗感染等作用。既往研究显示,脓毒症合并 AKI 患者经治疗后 TNF- α 水平明显下降^[23],提示 TNF- α 水平变化与脓毒症患者 AKI 发展有关。IL-6 作为临床常见促炎细胞因子,是由激活的淋巴细胞、巨噬细胞等分泌的急性反应蛋白通过诱导 T 细胞分化,大量释放炎症因子,进而促发炎症反应。在脓毒症中,其可被 TNF- α 诱导产生,参与脓毒症患者器官损伤过程^[24]。CRP 为急性时相反应蛋白,其水平升高提示机体存在急性感染,为临床感染性疾病诊断、病情评估的最常用炎症性指标之一;而脓毒症作为全身炎症反应综合征,CRP 与其发生发展密切相关^[25]。PCT 作为反映机体炎症的蛋白类物质,可加速多种炎症因子合成、分泌,上调炎症通路表达,促进肾小球系膜细胞凋亡,加速肾功能下降。本研究通过结合脓毒症患者自身因素及炎症因子 TNF- α 、CRP、IL-6、PCT 等,成功构建预测列线图,结果显示含炎症因子 TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 构建的 Nomogram 预测模型得分高的患者,发生 AKI 风险较大。

本研究绘制的决策曲线显示,当含炎症因子的模型预测脓毒症患者 AKI 阈值在 0.1~1.0 区间时,其预测模型获益较极端曲线高,可提供附加临床净获益。另随机选取 172 例脓毒症患者,其中 58 例发生 AKI,87 例未发生 AKI,外部验证结果显示,该模型预测效能较高,预测敏感度为 84.06%,特异度为 85.29%,充分证实列线图模型的预测价值。由于炎症因子 TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 常规可用,且可准确检测,故由此建立的模型是预测脓毒症患者发生 AKI 的有效且具有经济性的方法。因此,临床对于脓毒症患者应考虑个体化治疗及护理策略,包括炎症因子监测及选择合适的 AKI 防治措施等。

综上所述,脓毒症患者发生 AKI 受 BMI、合并糖尿

病、PLT、TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 等因素影响,含炎症因子的预测模型可提高预测脓毒症患者发生 AKI 的准确性。但本研究样本量较小,有待临床多中心、多渠道取样以进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34(2): 71-76.
- [2] Barichello T, Generoso JS, Singer M, et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 14.
- [3] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 407.
- [4] 赵春莉, 曹昌萌, 柳颖, 等. 脓毒症患者血液净化治疗 28 天预后的影响因素分析[J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1057-1060.
- [5] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury[J]. Crit Care Clin, 2021, 37(2): 279-301.
- [6] Molema G, Zijlstra JC, Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 95-112.
- [7] 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.
- [8] Cong S, Ma T, Di X, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 384.
- [9] Cantey JB, Bultmann CR. C-Reactive Protein Testing in Late-Onset Neonatal Sepsis: Hazardous Waste[J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(3): 235-236.
- [10] Koga T, Furukawa K, Migita K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor- α in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish familial Mediterranean fever from sepsis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 260.
- [11] 李晓梅. 脓毒症早期诊断及预后评估相关指标研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 768-771.
- [12] 陈城, 崔静, 纪小奇, 等. 脓毒症患者预后危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1): 61-63.
- [13] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 741-756.
- [14] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [15] 林泽华, 黎代强, 陈琳. 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[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(2): 97-100.
- [16] Liu Z, Yang D, Gao J, et al. Discovery and validation of miR-452 as an effective biomarker for acute kidney injury in sepsis[J]. Theranostics, 2020, 10(26): 11963-11975.
- [17] Deng Z, Sun M, Wu J, et al. SIRT1 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via Beclin1 deacetylation-mediated autophagy activation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 217.
- [18] Chen WY, Cai LH, Zhang ZH, et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI Study(Continuous RRT Timing in Sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e040718.
- [19] Juan CX, Mao Y, Cao Q, et al. Exosome-mediated pyroptosis of miR-93-TXNIP-NLRP3 leads to functional difference between M1 and M2 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(10): 4786-4799.
- [20] 王娜, 秦卓, 刘慧珍, 等. 营养风险评分对脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的临床价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(3): 245-249.
- [21] 朱赞, 林强, 徐勤英, 等. 脓毒症急性肾损伤患儿血清 LDH、LAC 表达水平与血小板参数的关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(9): 1147-1150, 1162.
- [22] 曾小娜, 尹连红, 许丽娜. 脓毒症性急性肾损伤发病机制[J]. 生理科学进展, 2020, 51(2): 122-126.
- [23] 黄梦婷, 陈铮锐, 王熠. 持续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者的疗效研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(11): 993-995.
- [24] Zanders L, Kny M, Hahn A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(1): 713-727.
- [25] Stocker M, Herk W, El Helou S, et al. C-Reactive Protein, Procalcitonin, and White Blood Count to Rule Out Neonatal Early-onset Sepsis Within 36 Hours: A Secondary Analysis of the Neonatal Procalcitonin Intervention Study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(2): e383-e390.

(收稿日期:2022-07-21)

(本文编辑:余晓曼)