

• 论 著 •

基于 LASSO 回归的脓毒症凝血病患者院内死亡风险预测模型建立

樊雪雁¹, 张祖禹¹, 赵 恒¹, 周 飞¹, 董晨明^{2△}

1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院重症医学科, 甘肃兰州 730030

摘要:目的 建立基于 LASSO 回归的脓毒症凝血病患者院内死亡风险预测模型。方法 从重症监护医疗信息市场(MIMIC)-IV 数据库(2.1 版)中提取 2008—2019 年贝斯以色列迪康医疗中心入住重症监护室(ICU)的脓毒症凝血病患者进行回顾性研究。将研究对象随机分成建模组和验证组,采用 LASSO 回归筛选出特征变量,对所得特征变量进行多因素 Logistic 回归分析以确定预后独立危险因素,同时建立列线图预测模型。通过绘制校准曲线和受试者工作特性(ROC)曲线,以及决策曲线分析对模型性能进行评估。结果 该研究共纳入 4 994 例首次入住 ICU 的脓毒症凝血病患者,按 7:3 比例随机分为建模组 3 495 例和验证组 1 499 例。多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、平均呼吸频率、平均红细胞血红蛋白浓度、红细胞计数、血小板计数、凝血酶原时间、阴离子间隙、急性生理学评分Ⅲ及急性肾损伤是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素,基于以上独立危险因素构建列线图预测模型。建模组和验证组列线图的 ROC 曲线下面积及 95% 置信区间分别为 0.864(0.849~0.880)、0.877(0.852~0.901),灵敏度分别为 0.795、0.763,特异度分别为 0.779、0.843。校准曲线提示预测概率与实际概率基本一致,决策曲线分析显示其在较大阈值范围内具有良好的临床净收益。结论 基于 MIMIC-IV 数据库建立的列线图模型对于预测脓毒症凝血病患者院内病死率具有良好的预测价值,可用于指导临床工作。

关键词:脓毒症凝血病; 预测模型; LASSO 回归

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.015

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2024)15-1874-09

文献标志码:A

Establishment of a prediction model for in-hospital mortality risk in patients with sepsis-induced coagulopathy based on LASSO regressionFAN Xueyan¹, ZHANG Zuyu¹, ZHAO Heng¹, ZHOU Fei¹, DONG Chenming^{2△}

1. Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000,

China; 2. Department of Critical Care Medicine, Lanzhou University

Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: **Objective** To establish a prediction model for in-hospital mortality risk in patients with sepsis-induced coagulopathy based on LASSO regression. **Methods** Patients with sepsis-induced coagulopathy admitted to intensive care unit(ICU) at Beth Israel Deaconess Medical Center during 2008 to 2019 were selected from the Medical Information Market for Intensive Care (MIMIC)-IV database (version 2.1) for retrospective study. The study subjects were randomly divided into modeling group and verification group, and the feature variables were screened by LASSO regression. The feature variables were analyzed by multivariate Logistic regression to determine independent risk factors, and the nomogram prediction model was established at the same time. The model performance was evaluated by drawing calibration curve and receiver operating characteristic (ROC) curve, as well as decision curve analysis. **Results** A total of 4 994 patients with sepsis-induced coagulopathy admitted to ICU for the first time were enrolled in this study. They were randomly divided into a model group ($n=3\ 495$) and a validation group ($n=1\ 499$) at a ratio of 7:3. Multivariate Logistic regression analysis showed that age, mean respiratory rate, mean corpuscular hemoglobin concentration, red blood cell count, platelet count, prothrombin time, anion gap, acute physiological score Ⅲ and acute kidney injury were independent risk factors for in-hospital mortality of patients with sepsis-induced coagulopathy. Based on the above independent risk factors, a nomographic prediction model was constructed. The area under the ROC curve and 95% confidence interval of the nomogram in the modeling group and validation group were 0.864 (0.849—0.880) and 0.877 (0.852—0.901), respectively. The sensitivity was 0.795 and 0.763, and the specificity was 0.779 and 0.843, respectively. The calibration curve suggested that the predicted probability was ba-

作者简介:樊雪雁,女,医师,主要从事脓毒症相关研究。△ 通信作者, E-mail:ery_dongchm@lzu.edu.cn.

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240423.1940.002.html\(2024-04-24\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20240423.1940.002.html(2024-04-24))

sically consistent with the actual probability, and the decision curve analysis showed that it had good clinical net benefits within a wide range of threshold. **Conclusion** The nomogram model based on MIMIC-IV database has good predictive value for predicting the in-hospital mortality of patients with sepsis-induced coagulopathy and can be used to guide clinical work.

Key words: sepsis-induced coagulopathy; prediction model; LASSO regression

脓毒症是全球范围内公认的高发病率、高病死率疾病之一。脓毒症期间,持续的全身炎症反应促使凝血系统异常激活,进而导致以血栓形成和出血倾向为主要表现的双重凝血功能障碍,这被称为脓毒症凝血病。其终末期往往发展为弥散性血管内凝血(DIC),这是脓毒症患者病死率较高的主要原因^[1-2]。有研究显示,早期干预可明显改善脓毒症凝血病患者结局^[3]。目前已有脓毒症凝血病患者 28、30 d 病死率的预测模型相关报道,但仍缺乏预测患者住院期间死亡的有效方法^[4-6]。本研究基于脓毒症凝血病患者的实验室指标、并发症及重症监护室(ICU)评分系统建立脓毒症凝血病患者院内死亡风险预测模型,并进一步评估该预测模型的可靠性,旨在为临床早期识别脓毒症凝血病不良预后提供筛查工具。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重症监护医疗信息市场(MIMIC-IV)数据库(2.1 版)中 2008—2019 年贝斯以色列迪康医疗中心入住 ICU 的脓毒症患者 33 201 例。根据纳入排除标准最终筛选出 4 994 例脓毒症凝血病患者作为研究对象。其中脓毒症凝血病诊断基于 2017 年国际血栓与止血学会(ISTH)发布的脓毒症诱导凝血病(SIC)诊断标准^[5],即为 SIC 积分系统。该系统以血小板计数、国际标准化比值(INR)及序贯器官衰竭(SOFA)评分为积分标准。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)ICU 住院时间 ≥ 24 h;(3)SIC 积分 ≥ 4 分;(4)临床资料完整。排除标准:(1)非首次入住 ICU;(2)因肿瘤、妊娠等其他原因所致凝血功能异常;(3)既往明确诊断为原发性抗磷脂综合征、原发性纤溶亢进;(4)既往患有凝血功能异常或血小板减少的基础疾病,如血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征、血友病、原发性血小板减少症等。MIMIC-IV 数据库对全球医学研究者免费开放,使用前须完成“保护人类受试者”培训课程以获得使用权限(证书编号:52885478),并签署数据使用协议。由于该项目所有受保护的健康信息均已被标识,因此无需获得患者知情同意^[7]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 使用 PostgreSQL 及 Navicat 16.1.2 数据库管理系统从 MIMIC-IV 数据库中查询并提取患者的临床资料:(1)人口统计信息,如年龄、性别;(2)入住 ICU 24 h 内的生命体征及实验室检查,如心率、呼吸频率、收缩压、舒张压的平均值,白细胞计数、中性粒细胞计数、INR、凝血酶原时间、尿素、肌酐、平均红细胞体积(MCV)、钾离子、阴离子间隙的

最大值,红细胞计数、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、血小板计数、钙离子的最小值;(3)ICU 常用评分,如急性生理学评分Ⅲ(APSⅢ)、SOFA 评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)和 SIC 积分;(4)ICU 治疗措施,如是否机械通气、是否使用血管活性药物;(5)基础疾病及合并症,如高血压、糖尿病、充血性心力衰竭、慢性肺疾病、肝脏疾病、急性肾损伤;(6)结局,如是否发生院内死亡;(7)复合指标:中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)。

1.2.2 分组 根据患者入院期间是否发生院内死亡分为存活组 4 181 例和死亡组 813 例,另将患者按照 7:3 比例随机分为建模组 3 495 例和验证组 1 499 例。

1.3 统计学处理 使用 Stata MP17.0 软件对所收集的数据进行整合,通过 SPSS25.0 软件对数据缺失比例 $<20\%$ 的变量采用多重插补法行进填充^[8]。采用 R 软件 4.3.1 版本进行数据分析和绘图。对计量资料进行正态性检验,呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用频数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 LASSO 回归筛选特征变量,将特征变量进行多因素 Logistic 回归分析以确定独立危险因素,基于多因素 Logistic 回归分析结果使用 R 软件绘制列线图,并进一步绘制受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线,以及决策曲线分析(DCA)评价预测模型的校准度、区分度及临床实用性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间临床资料比较 建模组与验证组肝脏疾病和院内死亡占比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

存活组与死亡组的组间比较结果显示,死亡组平均心率、平均呼吸频率、白细胞计数、中性粒细胞计数、NLR、PLR、INR、凝血酶原时间、尿素、肌酐、阴离子间隙、肝脏疾病、慢性肺疾病、急性肾损伤 3 期、SOFA 评分、APSⅢ、SIC 积分 5 分、血管活性药物及机械通气占比与存活组相比明显升高,而平均舒张压、平均收缩压、红细胞计数、LMR、血小板计数、钙离子、钾离子、GCS 与存活组比较显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归分析 对纳入研究的 36 个指标进行 LASSO 回归分析,选择惩罚系数为 lambda. 1-se(-4.053 805)时回归系数非零的 13 个特征变量(见图 1),进一步纳入多因素 Logis-

tic 回归分析,得出年龄、平均呼吸频率、MCHC、红细胞计数、血小板计数、凝血酶原时间、阴离子间隙、APSⅢ及急性肾损伤是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素($P<0.01$)。见表 3。

2.3 列线图预测模型的建立 基于多因素 Logistic 回归分析纳入上述 9 个独立危险因素构建预测脓毒症凝血病患者院内病死率的列线图预测模型。见图 2。

2.4 预测模型验证和评估 对列线图预测模型进行

评价与验证。建模组和验证组中,校准曲线提示预测概率与实际概率基本一致,说明该预测模型具有良好的预测准确度(见图 3)。与 APSⅢ、SOFA 评分、GCS、SIC 积分相比,列线图的 DCA 阈值范围和 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)均较大,表明其具有更大的临床净收益和区分度(见图 4、5)。建模组和验证组中的列线图 和 APSⅢ、SOFA 评分、GCS、SIC 积分的 AUC、95%置信区间、灵敏度和特异度比较见表 4。

表 1 建模组和验证组患者临床资料比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	患者总数 ($n=4\,994$)	建模组 ($n=3\,495$)	验证组 ($n=1\,499$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	65.00(54.00,75.00)	65.00(54.00,76.00)	64.00(54.00,75.00)	-0.752	0.452
性别				1.030	0.310
女性	1\,805(36.14)	1\,279(36.60)	526(35.09)		
男性	3\,189(63.86)	2\,216(63.40)	973(64.91)		
平均心率(次/分)	85.38(76.14,97.55)	85.48(76.25,98.03)	85.08(75.92,96.60)	-1.182	0.237
平均收缩压(mmHg)	111.07(103.66,119.74)	111.00(103.66,119.80)	111.23(103.68,119.66)	-0.271	0.786
平均舒张压(mmHg)	59.40(53.83,65.57)	59.5(53.88,65.73)	59.11(53.8,65.13)	-1.040	0.298
平均呼吸频率(次/分)	18.83(16.67,22.00)	18.86(16.67,22.07)	18.77(16.63,21.81)	-0.652	0.515
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.07(3.61,4.52)	4.06(3.60,4.52)	4.10(3.63,4.53)	-0.386	0.699
白细胞计数($\times 10^9/L$)	13.80(9.40,18.70)	13.90(9.40,18.80)	13.60(9.60,18.50)	-0.376	0.707
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	8.69(5.41,12.88)	8.72(5.30,13.15)	8.66(5.72,12.33)	-0.355	0.723
NLR	7.68(4.14,15.65)	7.68(4.12,15.90)	7.66(4.18,15.12)	-0.675	0.499
PLR	86.15(51.93,155.86)	86.48(51.89,160.44)	85.14(51.96,148.64)	-0.663	0.507
LMR	2.55(1.27,5.09)	2.52(1.28,5.00)	2.68(1.27,5.33)	-1.141	0.254
MCHC(g/L)	34.70(33.70,35.70)	34.70(33.70,35.70)	34.70(33.70,35.70)	-0.906	0.365
MCV(fL)	96.00(92.00,102.00)	96.00(92.00,102.00)	97.00(92.00,102.00)	-0.759	0.448
血小板计数($\times 10^9/L$)	101.00(70.00,124.00)	101.00(70.00,24.00)	102.00(69.00,125.00)	-0.606	0.545
INR	1.50(1.30,1.90)	1.50(1.30,1.90)	1.50(1.30,1.90)	-1.163	0.245
凝血酶原时间(s)	16.60(14.50,20.50)	16.60(14.50,20.60)	16.50(14.50,20.20)	-1.018	0.309
尿素	24.00(16.00,39.00)	24.00(16.00,40.00)	23.00(16.00,37.00)	-2.319	0.020
肌酐	1.20(0.90,2.00)	1.20(0.90,2.00)	1.20(0.80,1.90)	-1.783	0.075
钙离子(mmol/L)	7.80(7.30,8.30)	7.80(7.30,8.30)	7.80(7.20,8.30)	-0.561	0.575
钾离子(mmol/L)	3.90(3.50,4.20)	3.90(3.50,4.20)	3.90(3.50,4.20)	-0.353	0.724
阴离子间隙(mmol/L)	16.00(13.00,20.00)	16.00(13.00,20.00)	16.00(13.00,20.00)	-1.525	0.127
充血性心力衰竭				0.803	0.370
否	4\,324(86.58)	3\,036(86.87)	1\,288(85.92)		
是	670(13.42)	459(13.13)	211(14.08)		
高血压				2.763	0.096
否	2\,950(59.07)	2\,091(59.83)	859(57.30)		
是	2\,044(40.93)	1\,404(40.17)	640(42.70)		
糖尿病				0.377	0.539
否	3\,538(70.85)	2\,467(70.59)	1\,071(71.45)		
是	1\,456(29.15)	1\,028(29.41)	428(28.55)		
肝脏疾病				3.889	0.049
否	4\,247(85.04)	2\,995(85.69)	1\,252(83.52)		
是	747(14.96)	500(14.31)	247(16.48)		
慢性肺疾病				0.746	0.388
否	4\,394(87.99)	3\,066(87.73)	1\,328(88.59)		
是	600(12.01)	429(12.27)	171(11.41)		
急性肾损伤				3.106	0.376
否	1\,120(22.43)	800(22.89)	320(21.35)		
1期	859(17.2)	584(16.71)	275(18.35)		
2期	1\,706(34.16)	1\,187(33.96)	519(34.62)		
3期	1\,309(26.21)	924(26.44)	385(25.68)		

续表 1 建模组和验证组患者临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	患者总数 ($n=4\ 994$)	建模组 ($n=3\ 495$)	验证组 ($n=1\ 499$)	Z/χ^2	P
SOFA 评分(分)	4.00(2.00,6.00)	4.00(2.00,6.00)	4.00(2.00,5.00)	-0.780	0.435
GCS(分)	14.00(10.00,15.00)	14.00(10.00,15.00)	14.00(9.00,15.00)	-1.673	0.094
APSⅢ(分)	53.00(36.00,76.00)	52.00(36.00,76.00)	53.00(37.00,76.00)	-0.007	0.994
SIC 积分				-1.552	0.121
4 分	2 802(56.10)	1 936(55.40)	866(57.80)		
5 分	2 192(43.90)	1 559(44.60)	633(42.20)		
使用血管活性药				3.407	0.065
否	2 114(42.33)	1 509(43.18)	605(40.36)		
是	2 880(57.67)	1 986(56.82)	894(59.64)		
机械通气				1.455	0.228
否	1 684(33.72)	1 197(34.25)	487(32.49)		
是	3 310(66.28)	2 298(65.75)	1 012(67.51)		
抗菌药物使用时间(h)	8.00(4.00,27.00)	8.00(4.00,27.00)	8.00(4.00,28.00)	-0.890	0.373
院内死亡				4.382	0.036
否	4 181(83.72)	2 901(83.00)	1 280(85.39)		
是	813(16.28)	594(17.00)	219(14.61)		

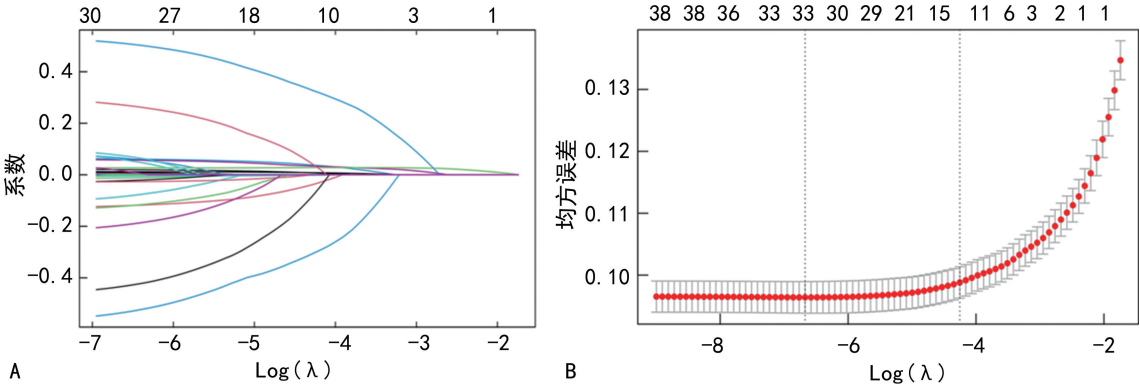
注:1 mmHg=0.133 kPa。

表 2 存活组和死亡组临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	存活组($n=4\ 181$)	死亡组($n=813$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	65.00(54.00,75.00)	65.00(54.00,78.00)	-1.766	0.077
性别			-2.326	0.020
女性	1 482(35.45)	323(39.73)		
男性	2 699(64.55)	490(60.27)		
平均心率(次/分)	84.17(75.75,95.73)	92.68(79.75,105.24)	-10.433	<0.001
平均收缩压(mmHg)	111.58(104.24,120.00)	108.11(100.31,117.23)	-7.349	<0.001
平均舒张压(mmHg)	59.50(54.20,65.46)	58.72(52.41,66.01)	-2.136	0.033
平均呼吸频率(次/分)	18.52(16.44,21.33)	21.24(18.29,25.28)	-15.935	<0.001
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	4.12(3.67,4.56)	3.79(3.30,4.33)	-10.542	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	13.70(9.40,18.30)	14.30(9.50,21.00)	-3.098	0.002
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	8.54(5.35,12.40)	9.79(5.66,15.48)	-4.920	<0.001
NLR	7.18(4.00,14.30)	12.00(5.81,24.87)	-10.724	<0.001
PLR	83.92(52.17,150.37)	101.99(50.09,190.04)	-3.274	0.001
LMR	2.74(1.40,5.35)	1.68(0.88,3.84)	-9.941	<0.001
MCHC(g/L)	34.70(33.80,35.70)	34.60(33.40,35.80)	-1.615	0.106
MCV(fL)	96.00(92.00,101.00)	99.00(93.00,105.00)	-7.941	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	103.00(76.00,125.00)	79.00(47.00,113.00)	-11.601	<0.001
INR	1.50(1.30,1.80)	1.90(1.50,2.80)	-16.284	<0.001
凝血酶原时间(s)	16.20(14.40,19.20)	20.90(15.90,30.05)	-16.201	<0.001
尿素	22.00(15.00,35.00)	38.00(24.00,59.50)	-18.632	<0.001
肌酐	1.10(0.80,1.70)	2.00(1.20,30)	-18.458	<0.001
钙离子(mmol/L)	7.85(7.30,8.31)	7.60(6.90,8.20)	-6.478	<0.001
钾离子(mmol/L)	3.90(3.50,4.20)	3.80(3.40,4.30)	-1.989	0.047
阴离子间隙(mmol/L)	15.00(13.00,18.00)	20.00(16.00,25.00)	-22.013	<0.001
充血性心力衰竭			0.108	0.742

续表 2 存活组和死亡组临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]				
项目	存活组($n=4\ 181$)	死亡组($n=813$)	Z/χ^2	P
否	3 623(86.65)	701(86.22)		
是	558(13.35)	112(13.78)		
高血压			-6.684	<0.001
否	2 384(57.02)	566(69.62)		
是	1 797(42.98)	247(30.38)		
糖尿病			-1.605	0.109
否	2 943(70.39)	595(73.19)		
是	1 238(29.61)	218(26.81)		
肝脏疾病			-11.970	<0.001
否	3 667(87.71)	580(71.34)		
是	514(12.29)	233(28.66)		
慢性肺疾病			-3.103	0.002
否	3 705(88.62)	689(84.75)		
是	476(11.38)	124(15.25)		
急性肾损伤			-23.659	<0.001
否	1 075(25.71)	45(5.54)		
1 期	791(18.92)	68(8.36)		
2 期	1 519(36.33)	187(23.00)		
3 期	796(19.04)	513(63.10)		
SOFA 评分(分)	4.00(2.00,5.00)	5.00(3.00,7.00)	-12.510	<0.001
GCS(分)	14.00(11.00,15.00)	10.00(3.00,15.00)	-14.504	<0.001
APSⅢ(分)	48.00(34.00,67.00)	89.00(68.00,112.00)	-30.287	<0.001
SIC 积分			-10.052	<0.001
4 分	2 476(59.20)	326(40.10)		
5 分	1 705(40.80)	487(59.50)		
使用血管活性药			-7.070	<0.001
否	1 861(44.51)	253(31.12)		
是	2 320(55.49)	560(68.88)		
机械通气			-3.579	<0.001
否	1 454(34.78)	230(28.29)		
是	2 727(65.22)	583(71.71)		
抗菌药物使用时间(h)	8.00(4.00,27.00)	7.00(4.00,30.00)	-1.547	0.122

注:1 mmHg=0.133 kPa。

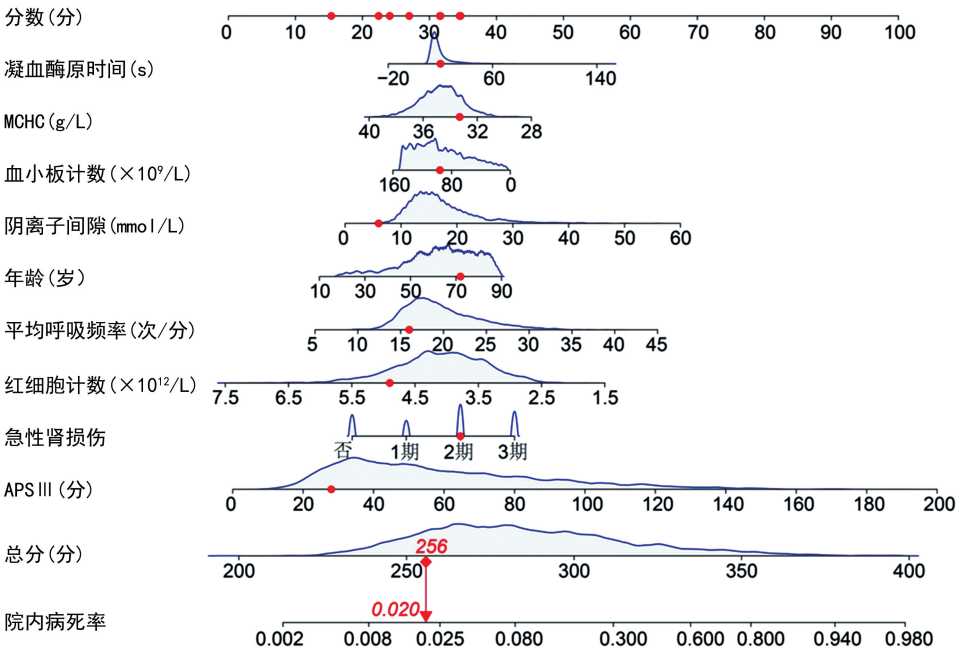


注:A 为交叉验证图,B 为收缩系数图;两图中上横坐标的数字代表不同 $\text{Log}(\lambda)$ 值所对应的系数非零的变量个数,图 1B 中出现了两个 1,它代表在 $\text{Log}(\lambda)$ 为 -2 和 -2.5 时都只有 1 个系数非零的变量,其他重复值具有同样意义。

图 1 采用 10 折交叉验证选择最佳 λ 值

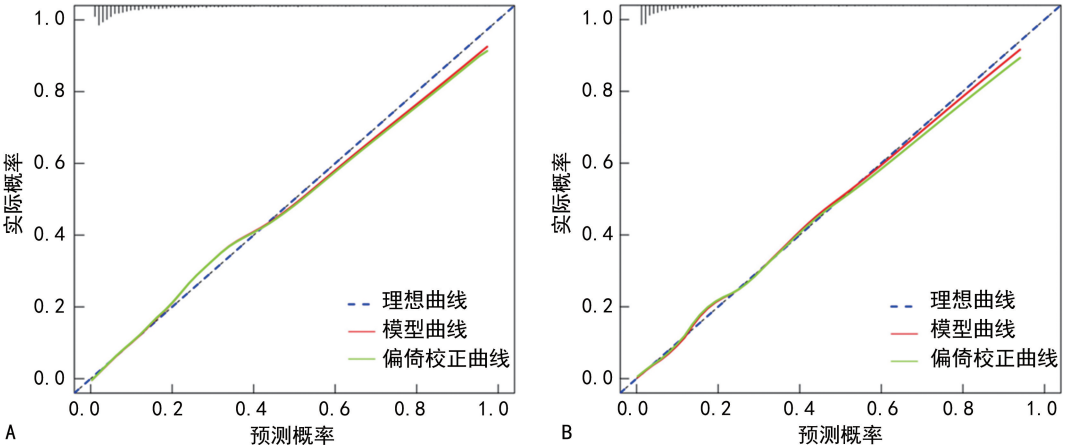
表 3 基于 LASSO 回归结果的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% 置信区间		P
					下限	上限	
年龄	0.021	0.003	39.776	1.022	1.015	1.029	<0.001
平均呼吸频率	0.064	0.011	33.458	1.066	1.043	1.089	<0.001
MCHC	-0.146	0.031	21.667	0.864	0.812	0.919	<0.001
红细胞计数	-0.470	0.070	45.562	0.625	0.545	0.716	<0.001
血小板计数	-0.005	0.001	14.997	0.995	0.992	0.997	<0.001
凝血酶原时间	0.013	0.003	20.742	1.013	1.007	1.019	<0.001
阴离子间隙	0.047	0.008	31.495	1.048	1.031	1.065	<0.001
APSⅢ	0.030	0.002	211.662	1.031	1.027	1.035	<0.001
急性肾损伤 1 期	-1.363	0.185	54.412	0.256	0.178	0.368	<0.001
急性肾损伤 2 期	-0.890	0.165	29.202	0.411	0.298	0.567	<0.001
急性肾损伤 3 期	-0.701	0.116	36.692	0.496	0.396	0.623	<0.001



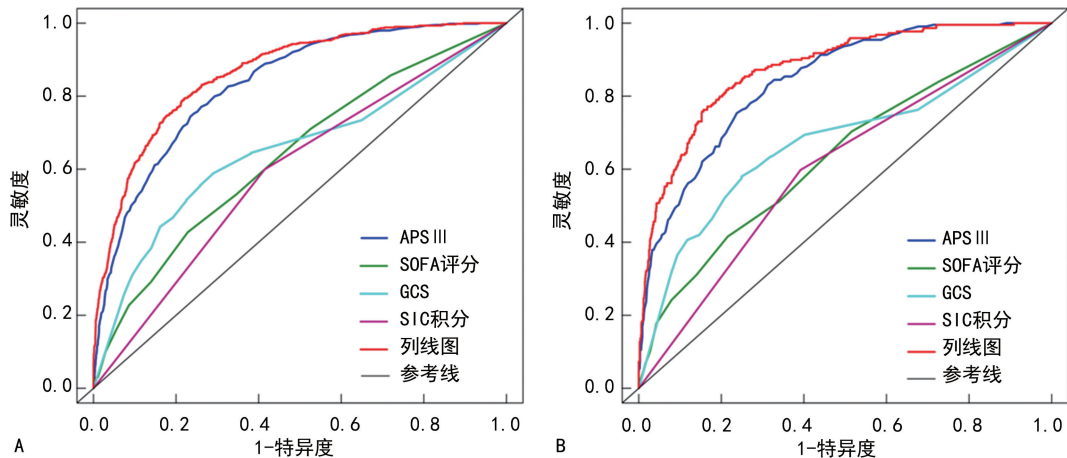
注:图中的红色小圆点代表某患者每个指标所对应的位置,“分数”线上的红色小圆点对应每个指标所取得的分数,各项分数相加所得总分值对应到下面的“总分”线处为 256 分,此时对应的该患者院内病死率为 2.0%。

图 2 脓毒症凝血病患者院内死亡风险的列线图预测模型



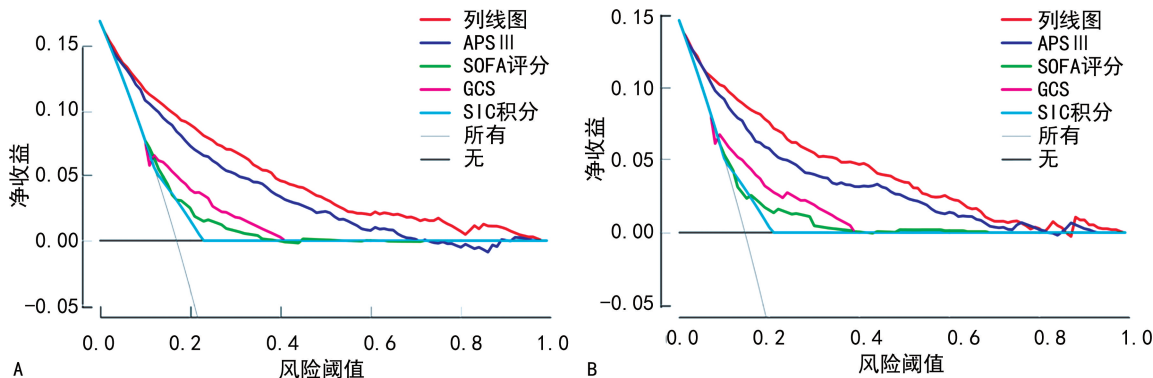
注:A 为建模组,B 为验证组。

图 3 两组列线图预测模型校准曲线验证



注:A 为建模组,B 为验证组。

图 4 两组列线图和其他各项的 ROC 曲线验证



注:A 为建模组,B 为验证组。

图 5 两组列线图和其他各项的决策曲线

表 4 建模组、验证组各项的 AUC 及 95% 置信区间比较

项目	建模组					验证组				
	AUC	95% 置信区间	灵敏度	特异度	P	AUC	95% 置信区间	灵敏度	特异度	P
列线图	0.864	0.849~0.880	0.795	0.779	<0.001	0.877	0.852~0.901	0.763	0.843	<0.001
APSⅢ	0.833	0.816~0.850	0.771	0.739	<0.001	0.841	0.815~0.867	0.831	0.687	<0.001
SOFA 评分	0.637	0.612~0.661	0.428	0.771	<0.001	0.634	0.593~0.675	0.416	0.784	<0.001
GCS	0.651	0.624~0.678	0.589	0.709	<0.001	0.672	0.629~0.716	0.580	0.751	<0.001
SIC 积分	0.592	0.571~0.614	0.599	0.585	<0.001	0.603	0.568~0.638	0.598	0.608	<0.001

3 讨 论

本研究基于 LASSO-Logistic 回归筛选了脓毒症凝血病患者发生院内死亡的独立危险因素,并构建了列线图预测模型。本研究结果显示,年龄、平均呼吸频率、MCHC、红细胞计数、血小板计数、阴离子间隙、急性肾损伤及 APSⅢ 是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素。据此,进一步分析了该模型的预测价值。

脓毒症是院内死亡的主要原因,脓毒症合并凝血功能障碍加剧了患者不良结局的发生。SAITO 等^[2]在一项多中心回顾性研究中分析了凝血功能障碍对脓毒症患者院内病死率的影响,结果表明合并凝血功能障碍的脓毒症患者较单纯脓毒症患者的院内病死率高(33% vs. 20%)。值得注意的是,SAITO 等^[2]

研究是基于日本急诊医学学会(JAAM)提出的脓毒症凝血病诊断标准。然而,本研究显示脓毒症凝血病患者的院内病死率为 16.28%,低于文献^[2]研究结果。一方面,这可能与研究对象和医疗水平有关,SAITO 等^[2]研究对象来自日本地区,本研究对象大多来源于美国波士顿地区;另一方面,本研究所采用的脓毒症凝血病诊断标准为 SIC 积分系统,不同于 JAAM 的诊断标准。

迄今为止,关于预测脓毒症凝血病患者预后的危险因素和生物标志物的研究较多。但既往研究大多数侧重于开发一些新型生物标志物,比如可溶性血栓调节蛋白、凝血酶-抗凝血酶复合物、组织纤溶酶原激活物-抑制剂复合物、α2-纤溶酶抑制剂-纤溶酶复合物、中性粒细胞胞外陷阱、凝血酶原片段 1+2、血管生

成素-2 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 等被证明有助于 SIC 的早期诊断、评估和预后^[9-13]。此类新型生物标志物具有新颖性、特异度高、预测能力强、可用于指导脓毒症凝血病治疗等优点,但因其成本较高、耗时较长、临床早期不易获取等客观条件限制,在实际临床工作中较少运用。因此,本研究基于简便、易获取的临床资料建立了脓毒症凝血病院内病死率的列线图预测模型。

本研究结果表明,脓毒症凝血病患者年龄越大,院内病死率越高。这与许多学者的研究结果一致^[14-15]。近期的一项前瞻性研究显示,虽然相比于非老年脓毒症凝血病患者,老年(≥ 65 岁)脓毒症凝血病患者的凝血反应和炎症反应较轻,但老年脓毒症凝血病患者 ICU 病死率较高(15.8% vs. 6.8%)^[16]。TA-KAHASHI 等^[17]研究将这一现象解释为年轻患者更容易在抗凝治疗中获益。由此可见,不同年龄分层的脓毒症凝血病患者在严重程度及治疗效果上存在差异,需要多中心、前瞻性、大样本量的临床研究进一步明确。脓毒症常伴有血小板减少症,是脓毒症凝血病的特征表现。脓毒症中的血小板计数减少很可能是由血小板活化引起的,这种水平的血小板活化将导致整个循环中广泛的血栓形成,引起组织缺血性损伤。随着这种缺血性损伤的扩大,会导致严重的多器官功能衰竭。所以血小板计数减少的严重程度与患者不良结局相关^[18],这与本研究结果相符合,即血小板计数越低,患者院内病死率越高。

凝血酶原时间作为凝血功能障碍性疾病的常见生物标志物之一,在许多疾病的严重程度和预后方面均具有较好的预测价值。研究表明,凝血酶原时间延长与新型冠状病毒感染患者疾病严重程度及死亡风险增加有关^[19]。同样,在脓毒症凝血病相关研究中也得到了类似的结论,该研究显示凝血酶原时间大于 16.5 s 时,脓毒症凝血病的发生率更高,凝血酶原时间与 SOFA 评分、急性生理学与慢性健康状况评分 II 相关性较好($r=0.503, 0.407, P<0.01$),这些研究结果表明,凝血酶原时间有助于脓毒症凝血病的诊断,能够反映疾病的严重程度,并证实凝血酶原时间对脓毒症凝血病患者 28 d 死亡有较好的预测价值^[20-21]。本研究结果显示,死亡组凝血酶原时间与存活组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),并进一步证实了凝血酶原时间是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素,当与患者年龄、平均呼吸频率等其他指标联合使用能够更加准确地预测患者的预后。

阴离子间隙是临床上常用来检测酸碱平衡的有效工具。越来越多的研究证实阴离子间隙与许多疾病的预后相关,如充血性心力衰竭、DIC、急性心肌梗死等^[22-24]。LI 等^[25]进行了一项大型多中心队列研究,分析了阴离子间隙在包括脓毒症凝血病在内的所有 ICU 重症患者预后中的预测价值,结果表明入院血清阴离子间隙大于 16 mmol/L 时,患者 ICU 病死率

增高。LI 等^[25]研究还指出,在不同酸碱代谢状态的重症患者中,高血清阴离子间隙与重症患者高病死率相关。然而,关于阴离子间隙仅在脓毒症凝血病预后中的研究鲜有报道。本研究结果显示,死亡组阴离子间隙较存活组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,随着阴离子间隙水平的提高,院内病死率也随之升高,这与前人的研究结果相符^[26]。

APSⅢ由临床最常用的生命体征、血常规、血液生化、动脉血气分析指标及 GCS 构成。该分数越高,提示病情越重。唐彬斐等^[27]比较了包括 APSⅢ在内的 6 种评分系统对 ICU 脓症患者 30 d 病死率的预测价值,ROC 曲线和 DCA 均显示 APSⅢ具有优于其他评分系统的预后预测能力。本研究也证实 APSⅢ是除列线图之外,预测脓毒症凝血病院内病死率最佳的指标,是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素,同时也是列线图预测模型中重要的组成部分。

本研究首次将红细胞计数和 MCHC 纳入了脓毒症凝血病预后的研究,结果表明红细胞计数和 MCHC 越小,脓毒症凝血病患者的院内死亡风险越高。其影响机制仍有待进一步研究。此外,本研究还显示急性肾损伤程度越重,患者预后越差。这可能与介导凝血系统激活的急性肾损伤活动性炎症有关^[28]。

本研究尚存在以下不足:首先,本研究为单中心的回顾性研究,存在选择偏移。其次,本研究未排除抗凝药物对患者预后的混杂影响;另一方面,由于缺失值的存在,被删除的研究对象和插补的变量值较多,可能出现结果偏移。期待未来有关脓毒症凝血病预后的多中心、前瞻性大型研究。

综上所述,年龄、平均呼吸频率、MCHC、红细胞计数、血小板计数、阴离子间隙、急性肾损伤及 APSⅢ是脓毒症凝血病患者院内死亡的独立危险因素。此外,基于包含这些预测因子的多因素 Logistic 回归分析建立的列线图预测模型可以很好地预测脓毒症凝血病患者的院内病死率。该预测模型可以帮助临床医生及早识别高危患者,并尽早给予患者相应的治疗措施。

参考文献

- [1] HERRÁN-MONGE R, MURIEL-BOMBÍN A, GARCÍA-GARCÍA M M, et al. Epidemiology and changes in mortality of sepsis after the implementation of surviving sepsis campaign guidelines[J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(9):740-750.
- [2] SAITO S, UCHINO S, HAYAKAWA M, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems [J]. J Crit Care, 2019, 50(1):23-30.
- [3] HUANG J J, ZOU Z Y, ZHOU Z P, et al. Effectiveness of early heparin therapy on outcomes in critically ill patients with sepsis-induced coagulopathy [J]. Front Pharmacol, 2023, 14(1):1173893.

- [4] 曾举浩,丁洪光,钟文宏,等. SIC 评分对脓毒症患者 30 d 死亡的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(12):1263-1267.
- [5] IBA T, NISIO M D, LEVY J H, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e017046.
- [6] LU Z, ZHANG J, HONG J, et al. Development of a nomogram to predict 28-day mortality of patients with sepsis-induced coagulopathy: an analysis of the MIMIC-III database [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8(1):661710.
- [7] JOHNSON A E W, BULGARELLI L, SHEN L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset [J]. *Sci Data*, 2023, 10(1):1.
- [8] GRAVESTEIJN B Y, SEWALT C A, VENEMA E, et al. Missing data in prediction research: a five-step approach for multiple imputation, illustrated in the center-TBI study[J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(13):1842-1857.
- [9] ZHANG J, XUE M, CHEN Y, et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10170-10184.
- [10] KOYAMA K, MADOIWA S, NUNOMIYA S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(1):R13.
- [11] MAO J Y, ZHANG J H, CHENG W, et al. Effects of neutrophil extracellular traps in patients with septic coagulopathy and their interaction with autophagy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):757041.
- [12] LEVI M, VINCENT J L, TANAKA K, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-associated coagulopathy[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(8):1140-1147.
- [13] STATZ S, SABAL G, WALBORN A, et al. Angiopoietin 2 levels in the risk stratification and mortality outcome prediction of sepsis-associated coagulopathy [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(8):1223-1233.
- [14] WARDI G, TAINTER C R, RAMNATH V R, et al. Age-related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008-2015 [J]. *J Crit Care*, 2021, 62(1):212-217.
- [15] MARTIN-LOECHES I, GUIA M C, VALLECOCIA M S, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):26.
- [16] ZHU C, HOU Z, ZHU R, et al. Comparisons of coagulation characteristics between elderly and non-elderly patients with sepsis: a prospective study [J]. *Surgery*, 2023, 173(5):1303-1310.
- [17] TAKAHASHI K, UMEMURA Y, YAMAKAWA K, et al. Age is associated with the efficacy of anticoagulant therapies against sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27(1):10760296211033030.
- [18] ADELBORG K, LARSEN J B, HVAS A M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management [J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(5):803-818.
- [19] TEKLE E, GELAW Y, DAGNEW M, et al. Risk stratification and prognostic value of prothrombin time and activated partial thromboplastin time among COVID-19 patients [J]. *PLoS One*, 2022, 17(8):e0272216.
- [20] 白欢,沈玲,静亮,等. 凝血酶原时间对脓毒症患者病情严重程度判断及预后评估的价值研究[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(7):682-688.
- [21] TSANTES A G, PARASTATIDOU S, TSANTES E A, et al. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2):350.
- [22] TANG Y, LIN W, ZHA L, et al. Serum anion gap is associated with all-cause mortality among critically ill patients with congestive heart failure [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020(1):8833637.
- [23] HU B, CAO J, HU Y, et al. The association between serum anion gap and all-cause mortality in disseminated intravascular coagulation patients: a retrospective analysis [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14(1):4535-4544.
- [24] LU J, ZHONG L, YUAN M, et al. Association between serum anion gap and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective study based on MIMIC-IV database [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e17397.
- [25] LI R, JIN X, REN J, et al. Relationship of admission serum anion gap and prognosis of critically ill patients: a large multicenter cohort study [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:5926049.
- [26] HU T, ZHANG Z, JIANG Y. Albumin corrected anion gap for predicting in-hospital mortality among intensive care patients with sepsis: a retrospective propensity score matching analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 521:272-277.
- [27] 唐彬斐,张安. 探讨多个评分系统对 ICU 脓毒症患者 30 天预后预测价值——一项基于 MIMIC-IV 数据库的回顾性分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9):8808-8816.
- [28] HUANG M J, WEI R B, SU T Y, et al. Impact of acute kidney injury on coagulation in adult minimal change nephropathy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(46):e5366.