

危重症的疾病轨迹研究 ——应用、实例与展望

汤明慧^{1,2} 李迅³ 卢秀兰^{1,2}

¹ 南华大学儿科学院, 湖南长沙 410007; ² 湖南省儿童医院重症医学科, 长沙 410007; ³ 湖南儿科医学研究所, 长沙 410007

通信作者: 卢秀兰, Email: 13787252674@163.com

【摘要】 轨迹是指物体在空间中遵循的运动路径, 而疾病轨迹作为一种描绘疾病过程随时间演变的方式, 具有评估病情、制定治疗策略和预测预后的重要意义。危重症是导致患者死亡的主要原因之一。随着重症医学的发展, 研究人员和临床医生对危重症疾病发生发展过程的关注日益增加。了解危重症疾病的发展轨迹, 有助于促进对高危患者的早期识别、干预与治疗, 避免病程延长, 降低多器官功能衰竭的发生风险, 为制定针对性的预防和干预策略提供重要参考, 从而降低危重症疾病的发生率和病死率。近年来, 轨迹建模方法逐渐被应用于危重症疾病的研究, 常用的建模方法包括但不限于潜变量增长曲线模型 (LGCM)、增长混合模型 (GMM)、基于组的轨迹模型 (GBTM)、潜在转变分析 (LTA) 及潜在类别分析 (LCA) 等。本文围绕疾病轨迹的定义、轨迹建模方法及其在危重症疾病研究中的应用的进展进行综述, 并提出展望。

【关键词】 疾病轨迹; 轨迹模型; 危重症; 应用; 预后

基金项目: 湖南省重点研发计划项目 (2020SK2114); 湖南省重点实验室建设项目 (2018TP1028)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231120-00998

Disease trajectory research in critical illness: applications, examples, and prospects

Tang Minghui^{1,2}, Li Xun³, Lu Xiulan^{1,2}

¹The School of Pediatrics, Hengyang Medical School, University of South China, Changsha 410007, Hunan, China;

²Department of Pediatric Intensive Care Unit, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China; ³Pediatrics Research Institute of Hunan Province, Changsha 410007, Hunan, China

Corresponding author: Lu Xiulan, Email: 13787252674@163.com

【Abstract】 Trajectories refer to the motion paths followed by objects in space. Disease trajectories, which depict the evolution of disease processes over time, are significantly important for assessing diseases, formulating treatment strategies, and predicting prognosis. Critical illness is one of the leading causes of death. With advances in critical care medicine, there is increasing focus on the occurrence and development of critical illnesses. Understanding the development trajectory of critical illness is helpful to promote the early identification, intervention, and treatment of high-risk patients, avoid prolongation of the course of disease, reduce the risk of multiple organ failure, and provide important reference for the development of targeted prevention and intervention strategies, thereby reducing the incidence and mortality of critical illness. In recent years, various trajectory modeling methods have been applied to the study of critical illness. These include, but are not limited to, latent growth curve modeling (LGCM), growth mixture modeling (GMM), group-based trajectory modeling (GBTM), latent transition analysis (LTA), and latent class analysis (LCA). The aim of this article is to review the definition of disease trajectories, the methods used in trajectory modeling, and their applications and future prospects in critical illness research.

【Key words】 Disease trajectory; Trajectory model; Critical illness; Application; Prognosis

Fund program: Hunan Provincial Key Research and Development Planning Project (2020SK2114); Hunan Provincial Key Laboratory Construction Project (2018TP1028)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231120-00998

危重症疾病在急诊科和普通病房中容易发展为复杂的病程, 是导致死亡的主要原因之一^[1]。深入了解危重症患者的病程及对干预措施的反应轨迹, 对于医生制定更有效的治疗策略至关重要。危重症患者常常病情复杂、进展迅速且具有高度异质性, 传统统计方法在描述这些病例时面临挑战。随着计算机技术的发展及临床数据采集技术的进步, 原本

在慢性病领域发展起来的疾病轨迹建模方法开始应用于危重症疾病研究。这些方法通过跟踪和分析单一或多个指标的变化, 提供了疾病发展过程的动态视角, 描绘了疾病进展的详细轨迹, 从而帮助研究者更全面地了解患者的病程和预后, 并为临床医生提供了关于患者病情可能的发展趋势和预期结果的关键信息。在危重症研究领域, 轨迹建模方法能够

捕捉和解释疾病进展的动态性及个体间的异质性,已被用于研究脓毒症、多器官功能障碍、急性缺血性脑卒中和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等多种危重症。根据研究问题和数据类型的不同,可以选用不同方法进行轨迹建模,目前常用的建模方法包括潜变量增长曲线模型(latent growth curve modeling, LGCM)、增长混合模型(growth mixture modeling, GMM)、基于组的轨迹模型(group-based trajectory modeling, GBTM)、潜在转变分析(latent transition analysis, LTA)及潜在类别分析(latent class analysis, LCA)等。这些模型各自有其独特之处、优势和适用场景,研究者可以根据研究目标、数据类型和自身经验选择适合的建模方法,以评估危重症患者的病情、制定治疗策略和预测预后。现就疾病轨迹的定义、轨迹建模方法及其在危重症疾病研究中的应用和展望介绍如下。

1 疾病轨迹的定义

轨迹是指物体在空间中遵循的运动路径,而疾病轨迹则用于描述疾病的病程随着时间推移所呈现出的变化过程。尽管每位患者在经历疾病过程中都有独特的轨迹,但同一疾病的轨迹往往具有某些共同特点^[2]。通过绘制疾病轨迹图并探究其变化规律,能够洞察疾病的发展过程,为临床决策提供依据。

2 疾病轨迹研究的发展历史

疾病轨迹研究的历史可追溯到约 60 年前的慢性病护理及相关研究。在 1991 年 Corbin 和 Strauss^[3]提出的慢性病轨迹框架中,疾病轨迹被分为疾病前期、疾病开始、危机期、急性期、稳定期、不稳定期、恶化期和临终期;1998 年,轨迹分期被调整为疾病前期、发病期、稳定期、不稳定期、急性期、危机期、转归期、恶化期和临终期^[4]。近年来,国内外均强调对慢性病进行全生命周期管理,慢性病轨迹框架已经在多种疾病中得到了应用,包括白血病^[5]、胶质瘤^[6]和结直肠癌^[7]等。慢性病轨迹框架在控制疾病进展、减轻患者负面情绪和提高生活质量方面均取得了显著效果,这进一步证实了慢性病轨迹框架在临床实践中的有效性^[8]。在过去 20 年里,基于轨迹方法的临床预测模型研究数量迅速增加。在临床心理学研究领域,轨迹模型被用于探索多种疾病的病因和发展过程,包括抑郁症^[9]、注意力不集中/多动症^[10]、创伤后应激障碍^[11]和品行障碍^[12]

等。目前轨迹模型的应用逐渐扩展,例如轨迹模型在临床随机试验中可用于识别治疗反应的异质性,在观察性研究中可促进因果推断,特别是在难以实施随机化治疗的情况下^[13]。随着轨迹研究方法的发展及临床数据采集技术的提升,轨迹研究逐渐广泛应用于病程较短或起病较急的疾病,如急性中耳炎^[14]、急性缺血性脑卒中^[15]、急性心力衰竭^[16-17]、ARDS^[18]等。

3 轨迹的研究方法

在纵向数据中,轨迹描述了数量、行为、生物标志物或其他重复指标随着时间的演变过程。轨迹建模方法可根据单指标或多指标的不同变化趋势将个体划分为不同的子集或亚型。Kim 等^[15]分析了患者住院前 24 h 收缩压的变化趋势,在使用 GBTM 进行轨迹分析后,识别出 5 种血压轨迹类型,包括低收缩压型、收缩压适中型、收缩压快速稳定型、收缩压急性升高型、持续高收缩压型,这些亚组具有不同的心血管事件发生风险。Bhavani 等^[19]在脓毒症的研究中发现了以患者动态体温轨迹为特征的亚表型,不同的体温变化模式可能代表了感染过程中不同的潜在炎症反应类型。此外,轨迹图谱还可用于识别候选生物标志物。在一项分析急性百草枯中毒组与正常对照组大鼠早期血浆代谢轨迹图的研究中,研究者筛选出 5 种潜在生物标志物,为急性百草枯中毒的早期诊断提供了依据^[20]。轨迹建模允许研究人员更好地描述和了解随着时间的推移个体内部及个体之间的差异,有助于探索健康状况的异质性,确定需要更好医疗保健的高危群体和通向最佳健康结果的轨迹^[21]。

根据研究问题和数据类型的不同,可以采用多种方法对研究中的测量结果进行轨迹建模。目前轨迹建模方法主要有 LGCM、GMM、GBTM、LTA 及 LCA(表 1)。

3.1 LGCM: LGCM 由结构方程模型演变而来,通过因子(包括潜变量)来描述纵向测量的发展特征^[32],在含有潜变量的纵向数据中使用较为广泛^[33]。LGCM 适用于拟合在固定时间点收集的纵向数据^[34],其不仅可以描述总体的发展趋势,还可以探索总体中不同发展趋势的亚组,确定各亚组的发展轨迹^[35],分析和解释个体之间发展趋势的差异^[36]。

3.2 GMM: GMM 是在 LGCM 基础上引入潜在类别概念的统计模型,用于处理总体发展轨迹的异质性^[37]。由于发展轨迹通常具有异质性,因此能够很好地识

表 1 目前常用的疾病轨迹建模方法及主要内容						
轨迹建模方法	研究设计类型	适用对象	包含协变量	应用特点	分析软件	参考实例
LGCM	纵向研究	对给定变量的重复测量进行统计建模	可包含协变量	描述总体的发展趋势,就个体间发展趋势的差异进行分析和解释	R、Mplus 等	研究应激后心血管恢复的个体差异 ^[22] ;老年人抑郁症状与认知功能之间的纵向关联 ^[23]
GMM	纵向研究			描述不同亚群发展趋势及个体间是否存在差异	R、Mplus 等	脓毒症幸存者的抑郁轨迹 ^[24] ;注意力缺陷/多动障碍的儿童和青少年应用阿托西汀治疗的不同反应概况 ^[25]
GBTM	纵向研究			研究轨迹与预测因素或结果间的联系	SAS、R、Mplus 等	利用生命体征轨迹发展和验证新的脓毒症亚表型 ^[26] ;脑卒中后认知功能纵向轨迹的前瞻性队列研究 ^[27]
LTA	纵向研究			分析多个变量随时间的变化趋势	SAS、R、Mplus 等	识别急性冠脉综合征患者抑郁和焦虑的症状特征 ^[28]
LCA	横断面研究	在某一时刻对一个或多个变量进行建模		分析变量之间的关系结构	SAS、R、Mplus 等	ARDS 亚表型的潜在分类分析 ^[29-30] ;成人失眠和心力衰竭的症状群特征 ^[31]

注:LGCM 为潜变量增长曲线模型,GMM 为增长混合模型,GBTM 为基于组的轨迹模型,LTA 为潜在转变分析,LCA 为潜在类别分析,ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

别潜在异质性亚群的 GMM 在纵向研究领域受到广泛的关注^[38]。GMM 将研究总体区分为若干个亚群,根据连续潜变量来描述这些亚群的发展轨迹,从而更好地识别存在异质性的群体,并描述不同群体的发展趋势及其内部个体的发展变化差异。GMM 的最大特点是结合了连续潜变量和分类潜变量,可以更好地处理群体的异质性^[39-40]。

3.3 GBTM:GBTM 是一种纵向数据的半参数有限混合模型,是用于研究生物标志物随时间变化轨迹的新方法^[41-42],也被证明是预测不同领域生物标志物与临床事件关系的可靠方法^[43-44]。与传统的静态聚类方法相比,GBTM 具有可模拟所研究的指标随时间动态演化的优势^[26]。与潜变量 GMM 相比,GBTM 的计算要求更低,更容易拟合,更适合在观测数量较少的样本中使用^[45]。GBTM 最初是为了研究犯罪行为发展过程而开发的^[46],现在被广泛应用于生物医学研究^[47]及临床研究,通过绘制疾病的发生发展轨迹图评估临床干预的异质性^[13]。GBTM 能够识别总体中不同的发展轨迹,研究轨迹与预测因素或结果之间的联系,进而为临床诊疗提供参考^[48]。

3.4 LTA 与 LCA:LTA 是一种半参数的纵向有限混合模型,用于分析多个变量随时间的变化趋势,并且通过一组变量中观察到的数据来定义每个时间点的潜变量^[21]。LTA 在描述变量不同时期的稳定性和变化方面具有独特的优势^[49],其主要目标是研究个体在下一个时间点从一个亚群转变到另一个亚群

的概率。LCA 是一类横截面数据的半参数化模型,它假设存在潜在的未被观察到的潜变量,这些变量将一个群体划分为不同的潜在类别,每个潜在类别代表一组个体,可以测量或观察其结局或影响^[50],是分析变量之间关系结构的有力工具,也是一种识别具有相似特征的个体类别的较好方法^[51]。

随着计算机生物学的快速发展,越来越多的轨迹建模方法被应用于医学研究,这些方法各自有其优势和适用场景。许多常用的统计分析软件,如 R、SAS、Mplus 等,已经集成了轨迹分析功能。在具体的研究实践中,选择合适的轨迹建模方法取决于研究的目标、所处理的数据类型,以及研究者的经验和专业背景。

4 轨迹研究应用于危重症疾病的优势、需求及实例

随着重症医学的发展,研究人员和临床医生对危重症疾病发生发展过程的关注日益增加。轨迹研究方法应用于危重症疾病具有显著优势。危重症疾病在急诊科和普通病房中容易发展为复杂的病程,避免病程异常进展是重症护理的主要目标。由于临床医生可能难以预测患者对于干预措施的反应^[52],因此绘制轨迹图有助于了解危重症疾病的发展轨迹,促进对高危患者的早期识别、干预与治疗,避免病程延长,降低多器官功能衰竭的发生风险^[53]。目前,轨迹研究已被广泛用于脓毒症、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、ARDS 等危重症疾病的研究。

4.1 脓毒症临床指标变化轨迹与疾病预后:脓毒

症是危重症患者死亡的主要原因之一,寻找有效治疗脓毒症的方法、降低患者病死率,是重症医学亟需解决的问题^[54-55]。研究者根据脓毒症患者器官功能衰竭的数量、程度和潜在的可逆性提供了进一步的预后分层,绘制了脓毒症患者入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)后 14 d 内的病情变化轨迹图,并描述了患者的最终结局;之后研究者开发出了可以预测脓毒症危重患者疾病严重程度每日演变的模型,支持临床医生做出更好的治疗决策^[52]。

4.2 脓毒症诊断后 24 h 尿量变化轨迹与脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)的关系:AKI 在 ICU 患者中较常见,且与患者的不良预后密切相关^[56]。SA-AKI 是住院和危重症患者常见且危及生命的并发症,是导致患者死亡的重要原因之一。在 AKI 的发生发展过程中,尿量是主要诊断指标之一,监测其变化并进行有效干预十分重要^[57-58]。Zhang 等^[59]首先采用潜变量 GMM 将脓毒症诊断后 24 h 内的尿量变化轨迹分为 5 类,随后采用 Cox 比例风险模型^[60]、Fine-Gray 分布比例风险模型^[61]和双稳健估计方法^[62]来探讨不同轨迹类型患者发生 AKI 的风险,结果显示,与早期尿量稳定、后期尿量略有增加的患者相比,尿量先增加后稳定和尿量迅速下降或保持在低水平的患者发生 AKI 的风险明显增加。这一发现可以帮助临床医生在患者达到急性肾衰竭诊断标准之前识别 AKI 的发生风险,从而采取相应的临床措施和干预措施预防 AKI 的发生,改善脓毒症患者的预后。在脓毒症的早期治疗中,应密切关注患者尿量的变化,防止 SA-AKI 的发生。

4.3 脓毒症诊断后 24 h 内休克指数(shock index, SI)变化轨迹及其对患者预后的影响:脓毒症是一种发病率高、病死率高的严重疾病,早期发现感染、准确判断病情严重程度、有效预测预后和及早干预,是提高治愈率、降低病死率的关键。有研究表明,SI 是脓毒症患者死亡的可靠预测因素^[63-64]。因此,通过患者生命体征的变化绘制 SI 的轨迹图来预测患者预后具有重要的临床意义。Xu 等^[65]采用潜变量 GMM 将脓毒症诊断后 24 h 内 SI 轨迹分为 7 类,发现不同类型脓毒症患者预后具有显著差异;随后研究者采用 Cox 比例风险模型、双稳健估计方法和亚组分析探讨了 SI 轨迹对预后的影响,结果显示,与 SI 持续处于 0.6 低水平相比,SI 持续处于 1.0 以上水

平和 SI 最初处于 1.2 高水平后下降的患者预后较差。在临床治疗中,应密切监测患者的基本生命体征,根据 SI 变化轨迹做出相应的临床决策,从而改善患者预后,提高生存率。

4.4 危重症患者器官功能障碍轨迹与预后:器官功能障碍是严重威胁危重症患者生命的重要因素。随着创伤护理系统的逐步完善,越来越多的患者在创伤早期阶段存活下来,早期诊断和及时有效的支持治疗是降低创伤后器官功能障碍发生率与病死率的关键^[66]。Eriksson 等^[67]通过 GBTM 根据创伤后 14 d 内序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)中 6 个器官/系统功能日值的变化,识别相似轨迹的亚群并进行分组,从而确定了 5 种创伤后器官功能衰竭的轨迹,分别为轻度器官功能衰竭、中度器官功能衰竭、重度器官功能衰竭、极重度器官功能衰竭及伴有器官功能衰竭的创伤性脑损伤,上述 5 组患者在入院特征、临床病程和结局方面存在显著差异,提示创伤患者入院早期可能受益于有针对性的支持,并成为未来的研究重点。

通过轨迹建模方法,研究者可以更好地了解危重症患者的病程和预后,为临床医生提供关于患者可能的发展和结局的有价值信息,从而做出更好的治疗决策。

5 轨迹研究在危重症疾病研究中的展望

危重症是导致患者死亡的主要原因之一,由于其病情复杂、进展迅速、异质性强,几乎不存在普适的治疗方案^[68]。从临床救治的角度出发,除慢性、不可逆性疾病终末期情况外,危重症是各种损伤或疾病导致死亡的共同途径^[1]。在危重症疾病中,深入了解疾病的轨迹亚型对于临床预测和临床试验设计具有重要意义^[69]。不仅如此,危重症疾病的病程轨迹还可能揭示该疾病的病理生理特征,并促进个体化治疗策略的改善^[70]。目前,轨迹建模方法已被应用于不同类型的结局研究,有助于加深对疾病严重程度、干预措施、病程管理及其随时间演变的认识^[21]。随着轨迹建模方法在危重症疾病研究中的应用越来越广泛,可以期待更多有关疾病进展和结局的深入研究,这将有助于临床医生更好地评估患者病情进一步加重的风险,制定个体化治疗方案,从而提高患者的生存率和生活质量。同时,这些研究成果也将为制定针对性的预防和干预策略提供重要参考,有望降低危重症疾病的发生率和病死率。

综上所述,轨迹研究在危重症疾病研究中的应用具有巨大的潜力和广阔的前景。通过对患者病程的深入了解,研究者可以探讨病程中的关键因素,为临床医生提供有针对性的治疗建议。同时,轨迹建模方法也为未来的危重症疾病研究提供了一个有力的工具,有助于进一步提高危重症患者的生存率和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘大为. 重症临床治疗的核心原则 [J]. 中华内科杂志, 2023, 62 (5): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220509-00354.
- [2] Schell JO, O'Hare AM. Illness trajectories and their relevance to the care of adults with kidney disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2013, 22 (3): 316-324. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32835ffaaaf.
- [3] Corbin JM, Strauss A. A nursing model for chronic illness management based upon the trajectory framework [J]. Sch Inq Nurs Pract, 1991, 5 (3): 155-174.
- [4] Corbin JM. The Corbin and Strauss chronic illness trajectory model: an update [J]. Sch Inq Nurs Pract, 1998, 12 (1): 33-41.
- [5] Andersen MA, Grand MK, Brieghel C, et al. Pre-diagnostic trajectories of lymphocytosis predict time to treatment and death in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. Commun Med (Lond), 2022, 2: 50. DOI: 10.1038/s43856-022-00117-4.
- [6] GLASS Consortium. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults [J]. Nature, 2019, 576 (7785): 112-120. DOI: 10.1038/s41586-019-1775-1.
- [7] Qin YL, Li MQ, Lin QM, et al. Colorectal cancer cell differentiation trajectory predicts patient immunotherapy response and prognosis [J]. Cancer Control, 2022, 29: 10732748221121382. DOI: 10.1177/10732748221121382.
- [8] 张岚, 孙云. 慢性病轨迹框架在心血管疾病中的应用现状 [J]. 成都医学院学报, 2022, 17 (3): 405-408. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2022.03.028.
- [9] Scott K, Lewis CC, Marti CN. Trajectories of symptom change in the treatment for adolescents with depression study [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2019, 58 (3): 319-328. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.07.908.
- [10] Crasta JE, Zhao Y, Seymour KE, et al. Developmental trajectory of subtle motor signs in attention-deficit/hyperactivity disorder: a longitudinal study from childhood to adolescence [J]. Child Neuropsychol, 2021, 27 (3): 317-332. DOI: 10.1080/09297049.2020.1847265.
- [11] Solomon Z, Horesh D, Ginzburg K. Trajectories of PTSD and secondary traumatization: a longitudinal study [J]. J Psychiatr Res, 2021, 138: 354-359. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.027.
- [12] Junewicz A, Billick SB. Conduct disorder: biology and developmental trajectories [J]. Psychiatr Q, 2020, 91 (1): 77-90. DOI: 10.1007/s11126-019-09678-5.
- [13] Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6: 109-138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.
- [14] van Ingen G, le Clercq CMP, Jaddoe VVW, et al. Identifying distinct trajectories of acute otitis media in children: a prospective cohort study [J]. Clin Otolaryngol, 2021, 46 (4): 788-795. DOI: 10.1111/coa.13736.
- [15] Kim BJ, Cho YJ, Hong KS, et al. Trajectory groups of 24-hour systolic blood pressure after acute ischemic stroke and recurrent vascular events [J]. Stroke, 2018, 49 (8): 1836-1842. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021117.
- [16] Beldhuis IE, Streng KW, van der Meer P, et al. Trajectories of changes in renal function in patients with acute heart failure [J]. J Card Fail, 2019, 25 (11): 866-874. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.07.004.
- [17] Kheirbek RE, Alemi F, Citron BA, et al. Trajectory of illness for patients with congestive heart failure [J]. J Palliat Med, 2013, 16 (5): 478-484. DOI: 10.1089/jpm.2012.0510.
- [18] Wong JJ, Tan HL, Lee SW, et al. Characteristics and trajectory of patients with pediatric acute respiratory distress syndrome [J]. Pediatr Pulmonol, 2020, 55 (4): 1000-1006. DOI: 10.1002/ppul.24674.
- [19] Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200 (3): 327-335. DOI: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
- [20] 宋德婷, 刘智玲, 张义雄, 等. 代谢组学测定对急性百草枯中毒大鼠的判定作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (4): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.008.
- [21] Nguena Nguefack HL, Pagé MG, Katz J, et al. Trajectory modelling techniques useful to epidemiological research: a comparative narrative review of approaches [J]. Clin Epidemiol, 2020, 12: 1205-1222. DOI: 10.2147/CLEP.S265287.
- [22] Llabre MM, Spitzer S, Siegel S, et al. Applying latent growth curve modeling to the investigation of individual differences in cardiovascular recovery from stress [J]. Psychosom Med, 2004, 66 (1): 29-41. DOI: 10.1097/01.psy.0000107886.51781.9c.
- [23] Gao ZH, Liu CP, Yang L, et al. Longitudinal association between depressive symptoms and cognitive function among older adults: a latent growth curve modeling approach [J]. Int J Public Health, 2022, 67: 1605124. DOI: 10.3389/ijph.2022.1605124.
- [24] Boede M, Gensichen JS, Jackson JC, et al. Trajectories of depression in sepsis survivors: an observational cohort study [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 161. DOI: 10.1186/s13054-021-03577-7.
- [25] Wietcha LA, Wang SF, Saylor KE, et al. Differential response profiles in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: treatment with atomoxetine [J]. Clin Pediatr (Phila), 2015, 54 (2): 164-173. DOI: 10.1177/0009922814555973.
- [26] Bhavani SV, Semler M, Qian ET, et al. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (11): 1582-1592. DOI: 10.1007/s00134-022-06890-z.
- [27] Buvarp D, Rafsten L, Abzhandadze T, et al. A prospective cohort study on longitudinal trajectories of cognitive function after stroke [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 17271. DOI: 10.1038/s41598-021-96347-y.
- [28] Tisminetzky M, Bray BC, Miozzo R, et al. Identifying symptom profiles of depression and anxiety in patients with an acute coronary syndrome using latent class and latent transition analysis [J]. Int J Psychiatry Med, 2011, 42 (2): 195-210. DOI: 10.2190/PM.42.2.g.
- [29] Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2 (8): 611-620. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9.
- [30] NHLBI ARDS Network. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (11): 1859-1869. DOI: 10.1007/s00134-018-5378-3.
- [31] Conley S, Jeon S, Breazeale S, et al. Symptom cluster profiles among adults with insomnia and heart failure [J]. Behav Sleep Med, 2023, 21 (2): 150-161. DOI: 10.1080/15402002.2022.2060226.
- [32] 周立业, 高彩虹, 王晓成, 等. 基于潜变量增长曲线模型的阿尔茨海默病健康相关生命质量动态变化研究 [J]. 中国卫生统计, 2014, 31 (1): 37-40.
- [33] 宋秋月, 伍亚舟. 纵向数据潜变量增长曲线模型及其在 Mplus 中的实现 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38 (8): 1132-1135. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.027.

- [34] 胥彦, 李超平. 追踪研究在组织行为学中的应用[J]. 心理科学进展, 2019, 27 (4): 600–610. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00600.
- [35] 冯国双, 于石成, 胡跃华. 轨迹分析模型在流行病学研究中的应用[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (7): 865–867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.024.
- [36] 李丽霞, 郜艳晖, 张敏, 等. 潜变量增长曲线模型及其应用[J]. 中国卫生统计, 2012, 29 (5): 713–716.
- [37] 肖健, 叶玲珑, 方亚. 增长混合模型在健康轨迹研究中的应用进展[J]. 中国卫生统计, 2020, 37 (4): 637–640.
- [38] 雷芳, 宋桂荣, 刘启贵, 等. 潜变量增长混合模型在学龄儿童体质指数变化轨迹分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 2021, 38 (4): 519–522, 527. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2021.04.009.
- [39] 喻嘉宏, 陈小娜, 郜艳晖, 等. 潜变量增长混合模型在医学研究中的应用[J]. 中国卫生统计, 2018, 35 (4): 496–499.
- [40] Wang M, Bodner TE. Growth mixture modeling: identifying and predicting unobserved subpopulations with longitudinal data [J]. Organ Res Methods, 2007, 10 (4): 635–656. DOI: 10.1177/1094428106289397.
- [41] Nagin DS, Jones BL, Passos VL, et al. Group-based multi-trajectory modeling [J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27 (7): 2015–2023. DOI: 10.1177/0962280216673085.
- [42] Pei F, Song WL, Wang LH, et al. Lymphocyte trajectories are associated with prognosis in critically ill patients: a convenient way to monitor immune status [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 953103. DOI: 10.3389/fmed.2022.953103.
- [43] Salmasi S, De Vera MA, Safari A, et al. Longitudinal oral anticoagulant adherence trajectories in patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78 (24): 2395–2404. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.1370.
- [44] Paquin V, Muckle G, Bolanis D, et al. Longitudinal trajectories of food insecurity in childhood and their associations with mental health and functioning in adolescence [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4 (12): e2140085. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40085.
- [45] Mésidor M, Rousseau MC, O'Loughlin J, et al. Does group-based trajectory modeling estimate spurious trajectories? [J]. BMC Med Res Methodol, 2022, 22 (1): 194. DOI: 10.1186/s12874-022-01622-9.
- [46] Nagin DS, Land KC. Age, criminal careers, and population heterogeneity: specification and estimation of nonparametric mixed poisson model [J]. Criminology, 1993, 31 (3): 301–464. DOI: 10.1111/j.1745-9125.1993.tb01133.x.
- [47] Elmer J, Jones BL, Nagin DS. Using the Beta distribution in group-based trajectory models [J]. BMC Med Res Methodol, 2018, 18 (1): 152. DOI: 10.1186/s12874-018-0620-9.
- [48] 张晨旭, 谢峰, 林振, 等. 基于组轨迹模型及其研究进展[J]. 中国卫生统计, 2020, 37 (6): 946–949. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2020.06.039.
- [49] Nylund-Gibson K, Garber AC, Carter DB, et al. Ten frequently asked questions about latent transition analysis [J]. Psychol Methods, 2023, 28 (2): 284–300. DOI: 10.1037/met0000486.
- [50] Zhang ZH, Abarda A, Contractor AA, et al. Exploring heterogeneity in clinical trials with latent class analysis [J]. Ann Transl Med, 2018, 6 (7): 119. DOI: 10.21037/atm.2018.01.24.
- [51] O'Neill A, O'Sullivan K, O'Keeffe M, et al. The change of pain classes over time: a latent transition analysis [J]. Eur J Pain, 2020, 24 (2): 457–469. DOI: 10.1002/ejp.1502.
- [52] MARS Consortium. Predicting the clinical trajectory in critically ill patients with sepsis: a cohort study [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 408. DOI: 10.1186/s13054-019-2687-z.
- [53] 谢硕, 李嘉欣, 刘新民, 等. 慢性危重症的特点及预测因素研究进展[J]. 中华全科医学, 2022, 20 (9): 1555–1559. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002648.
- [54] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [55] 葛凡, 鲁俊. 组蛋白修饰在脓毒症中的作用研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 995–998. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230404-00243.
- [56] 朱嘉宁, 李秋洋, 张颖, 等. 肾动脉阻力指数评估急性肾损伤的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (12): 1529–1532. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00134.
- [57] Alfieri F, Ancona A, Tripepi G, et al. A deep-learning model to continuously predict severe acute kidney injury based on urine output changes in critically ill patients [J]. J Nephrol, 2021, 34 (6): 1875–1886. DOI: 10.1007/s40620-021-01046-6.
- [58] 徐丽, 孙鹏. 脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 221–224. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220808-00725.
- [59] Zhang LM, Xu FS, Han DD, et al. Influence of the trajectory of the urine output for 24 h on the occurrence of AKI in patients with sepsis in intensive care unit [J]. J Transl Med, 2021, 19 (1): 518. DOI: 10.1186/s12967-021-03190-w.
- [60] Moolgavkar SH, Chang ET, Watson HN, et al. An assessment of the Cox proportional hazards regression model for epidemiologic studies [J]. Risk Anal, 2018, 38 (4): 777–794. DOI: 10.1111/risa.12865.
- [61] Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data [J]. Stat Med, 2017, 36 (27): 4391–4400. DOI: 10.1002/sim.7501.
- [62] Li XC, Shen CY. Doubly robust estimation of causal effect: upping the odds of getting the right answers [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2020, 13 (1): e006065. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006065.
- [63] Lee K, Jang JS, Kim J, et al. Age shock index, shock index, and modified shock index for predicting postintubation hypotension in the emergency department [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38 (5): 911–915. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.07.011.
- [64] Yussof SJ, Zakaria MI, Mohamed FL, et al. Value of shock index in prognosticating the short-term outcome of death for patients presenting with severe sepsis and septic shock in the emergency department [J]. Med J Malaysia, 2012, 67 (4): 406–411.
- [65] Xu FS, Zhang LM, Huang T, et al. Effects of growth trajectory of shock index within 24 h on the prognosis of patients with sepsis [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 898424. DOI: 10.3389/fmed.2022.898424.
- [66] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军战创伤学专业委员会. 创伤后多器官功能障碍综合征临床诊疗专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (3): 225–238. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220118-00076.
- [67] Eriksson J, Nelson D, Holst A, et al. Temporal patterns of organ dysfunction after severe trauma [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 165. DOI: 10.1186/s13054-021-03586-6.
- [68] 黄圣宇, 李嘉琪, 朱峰. 孟德尔随机化分析在重症医学领域应用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (10): 1101–1105. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230405-00244.
- [69] Granholm A, Alhazzani W, Derde LPG, et al. Randomised clinical trials in critical care: past, present and future [J]. Intensive Care Med, 2022, 48 (2): 164–178. DOI: 10.1007/s00134-021-06587-9.
- [70] Xu ZX, Mao CS, Su C, et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 197. DOI: 10.1186/s13054-022-04071-4.

(收稿日期: 2023-11-20)

(责任编辑: 孙茜 保健媛 李银平)