

序贯器官衰竭评分各项衍生指标预测脓毒症患者转归效能的 Meta 分析

李雯 赵志伶 周庆涛 葛庆岗

北京大学第三医院危重医学科, 北京 100191

通信作者: 葛庆岗, Email: qingganggelin@126.com

【摘要】 目的 系统性回顾评估序贯器官衰竭评分(SOFA)各项衍生指标在脓毒症患者病死率方面的预测效能。**方法** 在 PubMed、Embase、Cochrane Library 3 个数据库中检索关于脓毒症、SOFA 评分的相关文献,检索时间限定为建库至 2023 年 2 月。主要结局指标包括 28 d 病死率、30 d 病死率、院内病死率、重症监护病房(ICU)病死率和远期病死率。由 2 名研究者独立进行文献筛选、资料提取和质量评价。使用 Revman 5.3.5、Meta-DiSc 及 Stata 软件进行数据分析。采用 Deek 漏斗图评估纳入研究是否存在发表偏倚。**结果** 共纳入 40 篇文献,包含 51 项试验研究。其中英文文献 32 篇,中文文献 8 篇;前瞻性研究 17 项,回顾性研究 34 项;初始 SOFA 相关研究 38 项,SOFA 评分变化值(Δ SOFA)相关研究 9 项;共纳入 59 962 例患者。① 初始 SOFA、 Δ SOFA 预测脓毒症患者转归的汇总受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.773、0.787 ($Z=0.115$, $P>0.05$),表明两种指标在预测脓毒症患者转归效能方面无明显差异。② 亚组分析中,因文献篇数限制,将 28 d 病死率与 30 d 病死率合并讨论, Δ SOFA 对 28 d 或 30 d 病死率的预测效能明显高于初始 SOFA (AUC 分别为 0.854、0.787, $Z=2.603$, $P\leq 0.01$)。③ Δ SOFA 在预测脓毒症患者院内病死率、ICU 病死率及远期病死率方面的研究较少;初始 SOFA 预测上述研究终点的 AUC 分别为:ICU 病死率(0.814) > 28 d 或 30 d 病死率(0.787) > 院内病死率(0.697) > 远期病死率(0.646)。④ 非汉族来源脓毒症患者的初始 SOFA 和 Δ SOFA 预测转归效能好且两者间无明显差异(AUC 分别为 0.766、0.811),但其 Δ SOFA 预测转归的合并敏感度较高(92%)。⑤ 前瞻性研究中,初始 SOFA 对脓毒症患者转归的预测效能较好(AUC 为 0.804,合并敏感度为 64%), Δ SOFA 预测脓毒症患者转归的敏感度明显高于初始 SOFA (78% 比 64%)。漏斗图结果显示,所纳入的文献无明显发表偏倚。**结论** Δ SOFA 在预测脓毒症患者短期(28 d 或 30 d)病死率方面有相对较高的诊断效能。

【关键词】 脓毒症; 序贯器官衰竭评分; 病死率

基金项目: 北京市自然科学基金(L222019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231007-00843

Meta analysis of the predictive efficacy of various derived indicators of sequential organ failure assessment in outcomes of patients with sepsis

Li Wen, Zhao Zhiling, Zhou Qingtao, Ge Qinggang

Department of Intensive Critical Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Ge Qinggang, Email: qingganggelin@126.com

【Abstract】 Objective To systematically review and evaluate the predictive efficacy of various derived indicators of sequential organ failure assessment (SOFA) in mortality rate of sepsis patients. **Methods** Literature on sepsis and SOFA scores were searched in PubMed, Embase and Cochrane Library. The retrieval time will be set to the time of database-building to February, 2023. The main outcome measures included 28-day mortality, 30-day mortality, in-hospital mortality, intensive care unit (ICU) mortality and long-term mortality. Literature screening, data extraction and quality evaluation were carried out independently by 2 researchers. Data were analyzed by Revman 5.3.5, Meta-disc and Stata software. Deek funnel plots were used to assess publication bias in the included studies. **Results** A total of 40 articles including 51 trials were included. Of these, 32 were in English and 8 in Chinese, 17 were in prospective trials and 34 were in retrospective trials, 38 were in initial SOFA-related trials and 9 were in the change of SOFA score (Δ SOFA)-related studies, a total of 59 962 patients were enrolled. ① The area under the receiver operator characteristic curve (AUC) of initial SOFA and Δ SOFA for predicting outcome in sepsis was 0.773 and 0.787 ($Z = 0.115$, $P > 0.05$), respectively. There was no significant difference between the two indexes in predicting the outcome of patients with sepsis. ② In subgroup analysis, due to limitations in the number of literature articles, the 28-day mortality rate and 30-day mortality rate were merged for discussion. The predictive power of Δ SOFA for 28-day or 30-day mortality was significantly higher than that of initial SOFA (AUC was 0.854, 0.787, $Z = 2.603$, $P \leq 0.01$). ③ There were few studies on Δ SOFA in predicting in-hospital mortality, ICU mortality and long-term mortality of sepsis patients. The AUC of the initial SOFA for predicting the study endpoints described above was: ICU mortality (0.814) > 28-day or 30-day mortality (0.787) > in-hospital mortality (0.697) > long-term mortality (0.646). ④ Initial SOFA and Δ SOFA in patients with sepsis of non-Han original had good predictive performance and there was no significant difference between them (AUC was 0.766, 0.811, respectively). However, the pooled sensitivity of Δ SOFA was higher (92%). ⑤ In prospective

studies, initial SOFA was better at predicting outcomes in patients with sepsis (AUC was 0.804, pooled sensitivity 64%). The sensitivity of Δ SOFA indicators in predicting the outcome of sepsis patients was significantly higher than the initial SOFA (78% vs. 64%). The funnel plot showed that there was no significant publication bias in the included literature. **Conclusion** Δ SOFA has a relatively high diagnostic efficacy in predicting short-term (28-day or 30-day) mortality in patients with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Sequential organ failure assessment; Mortality

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (L222019)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231007-00843

尽管对于危重病患者的治疗取得了进展,但脓毒症仍然是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者死亡的主要原因之一。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2018 年的报告,中低收入国家的脓毒症负担最高,脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克每年的病死率分别为 20%、40% 和 60%^[1]。

关于脓毒症和脓毒性休克的第 3 版国际共识定义^[2]着重提出导致脓毒症不良预后的重要原因是器官衰竭,更强调应该早期判断脓毒症患者的预后,早期识别患者出现多器官功能不全,并通过序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)来量化患者病情严重程度的变化,以预测脓毒症患者的病死率。

SOFA 评分预测病死率的可靠性由于当前使用的 SOFA 评分相关指标的不同而变得复杂。一些学者选择报告 1 个或多个固定日 SOFA 评分,其他学者选择报告 SOFA 评分变化值(Δ SOFA),该变量可变动地定义为随机分组后固定日 SOFA 评分—基线 SOFA 评分,或 ICU 住院期间的最高评分—基线评分。 Δ SOFA 评分可比较试验组中从基线开始的器官功能障碍的轨迹。有报道了连续测量的 SOFA 评分,结果显示 Δ SOFA 评分与病死率存在良好相关性^[3-4]。宋丹丹等^[5]研究发现,初始 SOFA 评分联合肝功能指标可有效预测脓症患者预后,曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.917。其他 SOFA 评分相关指标包括 ICU 住院期间最高分、ICU 住院期间平均分或出院死亡当日得分。但固定日 SOFA 评分、 Δ SOFA 评分或任何其他相关指标似乎都不是观察性队列中病死率的统一优势指标^[6]。

本研究目的是系统地回顾评估 SOFA 评分的各项衍生指标在脓症患者病死率方面的预测效能。

1 资料与方法

1.1 检索策略:通过电子和手工检索的方式对 PubMed、Embase、Cochrane Library 3 个电子数据库进行文献检索和初筛,文献发表的时间限定为建库

至 2023 年 2 月。检索方式为主题词与自由词结合检索:① 主题词:Sepsis; 自由词:Sepsis, Severe; Pyemia; Pyemias; Pyohemia; Pyohemias; Pyaemia; Pyaemias; Septicemia; Septicemias; Poisoning, Blood; Blood Poisoning; Blood Poisonings; Poisonings, Blood; Severe Sepsis。② 主题词:SOFA; 自由词:sepsis-related organ failure; sepsis related organ failure; sequential organ failure。

1.2 文献的纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准:① 研究人群为年龄 ≥ 18 岁的脓症患者;② SOFA 评分作为脓症患者转归的预测指标之一;③ 结局指标包含下列变量中至少 1 项:院内病死率、28 d 病死率、30 d 病死率、1 年病死率;④ 回顾性或前瞻性研究;⑤ 根据文献中数据可计算真阳性率(true positive rate, TPR)、假阳性率(false positive rate, FPR)、真阴性率(true negative rate, TNR)、假阴性率(false negative rate, FNR)。

1.2.2 排除标准:① 只能获取摘要或会议报告的文献;② 除英文或中文以外的文献;③ 重复发表的文献;④ 动物实验研究、综述、会议论文等。

1.3 文献筛选和资料提取:由 2 名研究者进行文献检索,并以与第 3 名研究者协商一致的方式解决分歧。本研究仅纳入随机对照试验,相关文献的参考文献也会进行浏览,并对可能相关的参考文献进行检索。如果需要更详尽的数据,则需联系通信作者进行申请。提取包括患者相关信息(年龄)、文献相关信息(发表时间、作者、国家等)、四格表数据(TPR、FPR、TNR、FNR)等初筛文献的相关信息。根据上述纳入及排除标准对所获文献进行筛查。文献质量和偏倚程度的分析通过 Stata 及 Meta-DiSc 软件完成。缺失数据通过电子邮件与作者联系,以完善表征研究所需的缺失数据。当作者未答复或答案仍不清楚时,空白字段将标记为“未报告(not report, NR)”。

1.4 文献质量评价:2 名研究者独立对每个条目作出判断,包括 3 种层次,分别为是、否、不清楚(低

度偏倚或适用性好、高度偏倚或适用性差、缺乏相关信息或偏倚情况不明确),并独立筛选及应用诊断性试验文献质量评价工具-2 (quality assessment of diagnostic accuracy studies-2, QUADAS-2)^[7]对纳入文献进行方法学质量评价。

1.5 主要结局指标:28 d 病死率、30 d 病死率、院内病死率、ICU 病死率、远期病死率,其中后 3 项作为亚组分析指标。因文献篇数限制,将 28 d 病死率与 30 d 病死率在亚组分析中合并讨论。

1.6 统计学方法:采用 Meta-DiSc 1.4 软件,分别计算合并后的初始 SOFA 及 Δ SOFA 的敏感度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)、诊断优势比(diagnostic odds ratio, DOR),结果以 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)显示,并对汇总受试者工作特征曲线(summary receiver operator characteristic curve, SROC 曲线)进行拟合,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),计算两种 SOFA 评分相关指标的 AUC,根据 AUC 的大小评价不同 SOFA 评分相关

指标的诊断效能, $AUC < 0.7$ 说明诊断准确性较低, AUC 为 $0.7 \sim 0.9$ 说明诊断准确性中等, $AUC > 0.9$ 说明诊断准确性较高。采用 Z 检验分析两组 AUC 差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。阈值效应引起的异质性存在与否可采用 Spearman 相关分析检验;对非阈值效应引起的异质性采用 I^2 值进行分析,当 $I^2 \leq 50\%$ 时,选择固定效应模型;当 $I^2 \geq 50\%$ 时,采用随机效应模型。应用 Stata 15.0 软件对不同 SOFA 评分进行 Deek 漏斗图不对称试验,以评估纳入的研究是否存在发表偏倚。

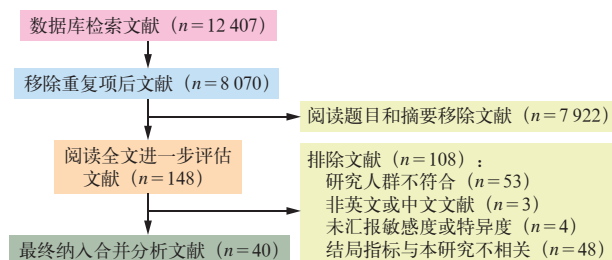
2 结果

2.1 文献筛选流程及结果:共检索到 12 407 篇可能相关的文献。删除重复发表文献后,获得 8 070 篇文献。经过浏览标题和摘要进行初筛,有 148 篇文献通过筛选并获取全文,其中 108 篇文献由于不符合本研究入选标准未纳入,最终纳入 40 篇文献^[8-47],包含 51 项试验研究,共涉及 59 962 例患者。文献筛选流程见图 1;纳入文献的基本特征见表 1。虽仍有文献存在不同程度的偏倚,但文献质量评价结果显示大部分文献质量较好。

表 1 SOFA 评分各项衍生指标预测脓毒症患者转归效能的 Meta 分析纳入文献的基本信息

纳入文献	发表时间 (年)	研究 类型	国家	患者数 (例)	SOFA 评分 衍生指标	结局	纳入文献	发表时间 (年)	研究 类型	国家	患者数 (例)	SOFA 评分 衍生指标	结局
Do 等 ^[8]	2023	前瞻性	越南	252	初始 SOFA	院内病死率	Iba 等 ^[26]	2019	回顾性	日本	323	Δ SOFA	28 d 病死率
Zhu 等 ^[9]	2022	回顾性	以色列	12 691	初始 SOFA	28 d 病死率	Liu 等 ^[27]	2019	回顾性	中国	138	初始 SOFA	28 d 病死率
Wen 等 ^[10]	2022	回顾性	中国	221	初始 SOFA	28 d 病死率	Lee 等 ^[28]	2018	前瞻性	中国	22	初始 SOFA	院内病死率
Li 等 ^[11]	2022	回顾性	中国	302	初始 SOFA	28 d 病死率	Kushimoto 等 ^[29]	2020	回顾性	日本	624	Δ SOFA	28 d 病死率
Dronamraju 等 ^[12]	2022	前瞻性	印度	280	初始 SOFA	ICU 病死率	Kopczynska 等 ^[30]	2018	回顾性	英国	241	初始 SOFA	90 d 病死率
Hu 等 ^[13]	2021	回顾性	以色列	5 784	初始 SOFA	30 d 病死率	Khwannimit 等 ^[31]	2018	回顾性	泰国	2 350	Δ SOFA	院内病死率
Abdullah 等 ^[14]	2021	前瞻性	丹麦	714	初始 SOFA	28 d 病死率	Baig 等 ^[32]	2018	前瞻性	巴基斯坦	421	初始 SOFA	院内病死率
Li 等 ^[15]	2020	回顾性	中国	626	Δ SOFA	院内病死率	汪洋等 ^[33]	2017	回顾性	中国	597	初始 SOFA	28 d 病死率
Zhou 等 ^[16]	2020	回顾性	中国	336	初始 SOFA	28 d 病死率	汪洋等 ^[33]	2017	回顾性	中国	597	D3 SOFA	28 d 病死率
Guirgis 等 ^[17]	2020	回顾性	美国	2 209	初始 SOFA	院内病死率	汪洋等 ^[33]	2017	回顾性	中国	597	D5 SOFA	28 d 病死率
Guirgis 等 ^[17]	2020	回顾性	美国	1 088	初始 SOFA	院内病死率	汪颖等 ^[34]	2017	回顾性	中国	152	初始 SOFA	ICU 病死率
Guirgis 等 ^[17]	2020	回顾性	美国	3 297	初始 SOFA	院内病死率	王盛标等 ^[35]	2017	回顾性	中国	311	初始 SOFA	28 d 病死率
Zhang 等 ^[18]	2019	回顾性	中国	150	初始 SOFA	28 d 病死率	Shetty 等 ^[36]	2017	回顾性	澳大利亚	12 555	初始 SOFA	院内病死率
张晓勤等 ^[19]	2019	前瞻性	中国	118	初始 SOFA	28 d 病死率	Mohamed 等 ^[37]	2017	前瞻性	印度	80	初始 SOFA	院内病死率
Vafaei 等 ^[20]	2019	回顾性	伊朗	200	初始 SOFA	30 d 病死率	王玲玲等 ^[38]	2017	回顾性	中国	91	初始 SOFA	28 d 病死率
覃小兰等 ^[21]	2019	回顾性	中国	265	初始 SOFA	28 d 病死率	王玲玲等 ^[38]	2017	回顾性	中国	91	SOFAmax	28 d 病死率
Probst 等 ^[22]	2019	回顾性	德国	180	初始 SOFA	院内病死率	Gunes Ozyaydin 等 ^[39]	2016	前瞻性	土耳其	200	初始 SOFA	28 d 病死率
Liu 等 ^[23]	2019	回顾性	中国	1 865	初始 SOFA	院内病死率	Lee 等 ^[40]	2016	前瞻性	韩国	36	初始 SOFA	28 d 病死率
Liu 等 ^[23]	2019	回顾性	中国	1 865	初始 SOFA	30 d 病死率	Mohan 等 ^[41]	2015	前瞻性	印度	100	初始 SOFA	ICU 病死率
Liu 等 ^[23]	2019	回顾性	中国	1 865	初始 SOFA	90 d 病死率	李岩等 ^[42]	2015	回顾性	中国	677	初始 SOFA	28 d 病死率
Liu 等 ^[23]	2019	回顾性	中国	1 865	初始 SOFA	1 年病死率	de Azevedo 等 ^[43]	2015	前瞻性	巴西	130	Δ SOFA	院内病死率
Khwannimit 等 ^[24]	2019	回顾性	泰国	1 589	初始 SOFA	院内病死率	Balcan 等 ^[44]	2015	前瞻性	土耳其	141	初始 SOFA	ICU 病死率
Karakike 等 ^[25]	2019	前瞻性	雅典	448	Δ SOFA	28 d 病死率	Ueda 等 ^[45]	2014	回顾性	日本	77	初始 SOFA	院内病死率
Karakike 等 ^[25]	2019	前瞻性	雅典	199	Δ SOFA	28 d 病死率	崔云亮等 ^[46]	2014	回顾性	中国	310	初始 SOFA	28 d 病死率
Karakike 等 ^[25]	2019	前瞻性	雅典	448	Δ SOFA	90 d 病死率	Yousef 等 ^[47]	2013	前瞻性	埃及	45	SOFAmax	ICU 病死率
Karakike 等 ^[25]	2019	前瞻性	雅典	199	Δ SOFA	90 d 病死率							

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分, Δ SOFA 为 SOFA 评分变化值, D3 SOFA 为第 3 天 SOFA 评分, D5 SOFA 为第 5 天 SOFA 评分, SOFAmax 为最大 SOFA 评分



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分

图 1 SOFA 评分各项衍生指标预测脓毒症患者转归效能的 Meta 分析文献筛选和纳入流程图

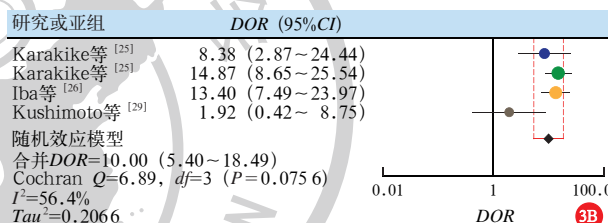
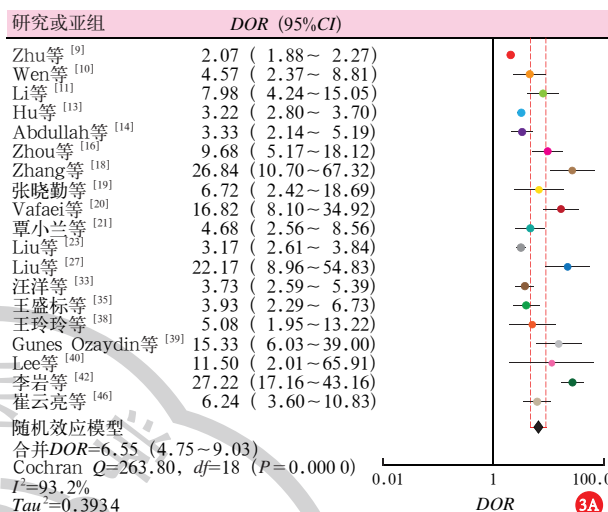
2.2 Meta 分析结果

2.2.1 异质性分析(图 2):初始 SOFA、 Δ SOFA 的 SROC 曲线不呈肩翼状分布, Spearman 等级相关参数分别为 0.355 ($P=0.029$)、0.683 ($P=0.042$),说明本篇 Meta 分析不存在阈值效应。纳入研究间异质性检验结果显示,初始 SOFA 的敏感度 $I^2=97.6\%$, 特异度 $I^2=97.1\%$; Δ SOFA 的敏感度 $I^2=98.2\%$, 特异度 $I^2=99.6\%$ 。因较大的异质性存在于各项研究中,故全部采用随机效应模型计算合并效应量。

2.2.2 预测效能汇总分析(表 2):初始 SOFA、 Δ SOFA 对脓毒症患者转归的预测效能无明显差异 (AUC 分别为 0.773、0.787, $Z=0.115$, $P>0.05$)。

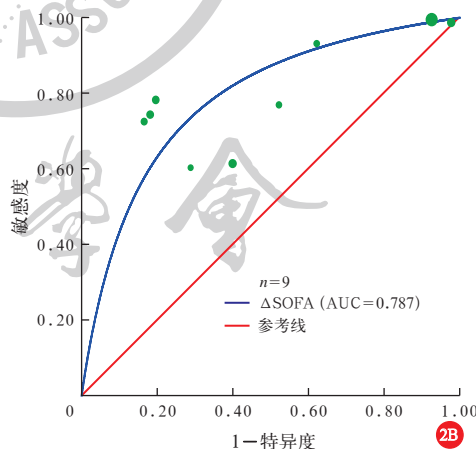
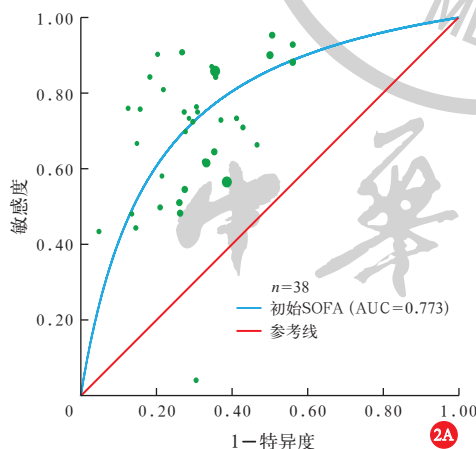
2.2.3 预测效能亚组分析:结合 I^2 定量判断汇总分析提示异质性较高,故根据患者转归、病源种族及研究类型情况进行亚组分析。4 种亚组分析中,初始

SOFA 与 Δ SOFA 仅在预测 28 d 或 30 d 病死率效能方面存在明显差异 ($Z=2.603$, $P\leq 0.01$),即 Δ SOFA 预测效能高于初始 SOFA (图 3; 表 3)。



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分, Δ SOFA 为 SOFA 评分变化值, DOR 为诊断优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 圆点为纳入的各项研究

图 3 初始 SOFA(A)和 Δ SOFA(B)预测脓毒症患者 28 d 或 30 d 病死率的森林图



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分, Δ SOFA 为 SOFA 评分变化值, SROC 为汇总受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积; 圆点为纳入的各项研究

图 2 初始 SOFA(A)和 Δ SOFA(B)预测脓毒症患者转归的 SROC 曲线

表 2 初始 SOFA 和 Δ SOFA 对脓毒症患者转归预测价值的总体分析

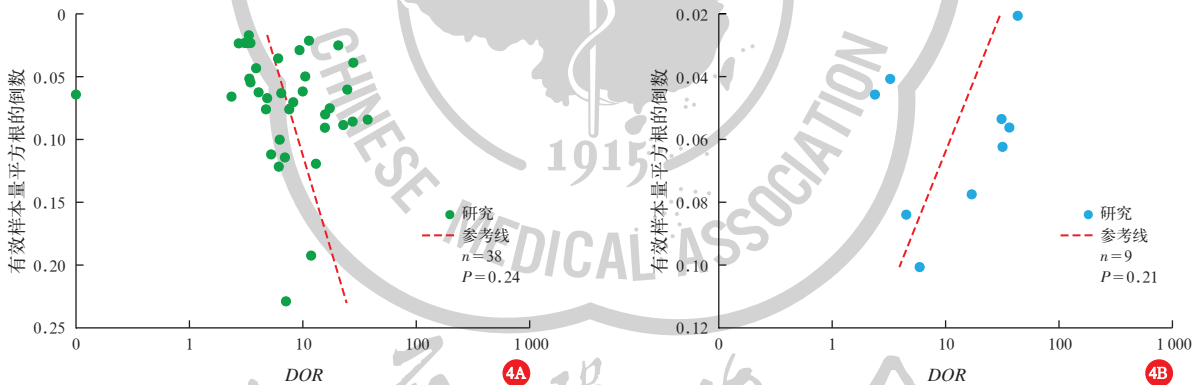
指标	研究数 (项)	敏感度 (% , 95%CI)	特异度 (% , 95%CI)	PLR (95%CI)	NLR (95%CI)	DOR (95%CI)	AUC
初始 SOFA	38	65 (64~66)	63 (62~63)	1.90 (1.84~1.92)	0.53 (0.51~0.54)	3.76 (3.59~3.94)	0.773
Δ SOFA	9	89 (87~90)	34 (32~38)	1.29 (1.26~1.32)	0.37 (0.33~0.42)	6.12 (5.11~7.34)	0.787

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分, Δ SOFA 为 SOFA 评分变化值, 95%CI 为 95% 可信区间, PLR 为阳性似然比, NLR 为阴性似然比, DOR 为诊断优势比, AUC 为曲线下面积

表 3 初始 SOFA 和 ΔSOFA 对脓毒症患者转归预测价值的亚组分析

指标	初始 SOFA						ΔSOFA						Z 值	P 值
	研究数 (项)	敏感度(% 95%CI)	特异度(% 95%CI)	PLR (95%CI)	NLR (95%CI)	AUC	研究数 (项)	敏感度(% 95%CI)	特异度(% 95%CI)	PLR (95%CI)	NLR (95%CI)	AUC		
临床结局														
28 d 或 30 d 病死率	19	61 (60 ~ 63)	65 (65 ~ 66)	1.82 (1.77 ~ 1.88)	0.59 (0.57 ~ 0.61)	0.787	4	87 (84 ~ 90)	45 (43 ~ 48)	1.57 (1.49 ~ 1.66)	0.29 (0.22 ~ 0.37)	0.854	2.603	≤0.01
院内病死率	12	80 (78 ~ 81)	59 (58 ~ 60)	1.90 (1.84 ~ 1.95)	0.33 (0.31 ~ 0.36)	0.697	3	92 (90 ~ 93)	22 (20 ~ 24)	1.13 (1.11 ~ 1.16)	0.46 (0.39 ~ 0.55)	0.666	0.691	>0.05
ICU 病死率	4	81 (75 ~ 87)	77 (71 ~ 83)	3.51 (2.60 ~ 4.75)	0.24 (0.11 ~ 0.50)	0.814	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
远期病死率	3	50 (48 ~ 52)	72 (70 ~ 74)	1.77 (1.51 ~ 2.07)	0.68 (0.65 ~ 0.72)	0.646	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
种族														
汉族	18	58 (56 ~ 59)	72 (71 ~ 73)	2.33 (2.05 ~ 2.65)	0.47 (0.40 ~ 0.55)	0.783	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
非汉族	20	70 (69 ~ 71)	61 (61 ~ 62)	1.78 (1.74 ~ 1.82)	0.50 (0.49 ~ 0.52)	0.766	8	92 (91 ~ 94)	34 (32 ~ 35)	1.27 (1.25 ~ 1.30)	0.29 (0.24 ~ 0.34)	0.811	0.051	>0.05
研究类型														
前瞻性	11	64 (60 ~ 67)	71 (69 ~ 73)	2.19 (1.97 ~ 2.44)	0.53 (0.48 ~ 0.58)	0.804	5	78 (74 ~ 81)	72 (69 ~ 75)	2.51 (2.25 ~ 2.80)	0.32 (0.27 ~ 0.39)	0.801	0.037	>0.05
回顾性	27	65 (64 ~ 66)	62 (62 ~ 63)	1.86 (1.82 ~ 1.90)	0.53 (0.51 ~ 0.54)	0.767	4	92 (90 ~ 93)	22 (21 ~ 24)	0.15 (0.13 ~ 0.18)	0.42 (0.36 ~ 0.49)	0.768	0.048	>0.05

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,ΔSOFA 为 SOFA 评分变化值,ICU 为重症监护病房,95%CI 为 95% 可信区间,PLR 为阳性似然比,NLR 为阴性似然比,DOR 为诊断优势比,AUC 为曲线下面积;NR 代表未报告



注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,ΔSOFA 为 SOFA 评分变化值,DOR 为诊断优势比;圆点为纳入的各项研究

图 4 初始 SOFA (A) 和 ΔSOFA (B) 预测脓毒症患者转归的发表偏倚的 Deek 漏斗图

2.2.4 敏感性分析及发表偏倚: 逐个剔除文献后统计敏感性可量化提示,初始 SOFA、ΔSOFA 的 Meta 分析结果均无差异,说明纳入文献有较好的稳定性。对初始 SOFA、ΔSOFA 两种 Meta 分析分别进行 Deek 漏斗图不对称试验,并对代表偏倚的回归直线的斜率进行检验,结果显示, P 值分别为 0.24、0.21,说明纳入的文献研究无明显的发表偏倚(图 4)。

3 讨论

研究显示,SOFA 评分是评估脓毒症预后能力最强的预测因子,与降钙素原(procalcitonin,PCT)水平,急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II) 相比,其

预测价值更高^[48]。

本研究中纳入的所有队列研究均是在脓毒症或脓毒性休克患者中进行的,评估 SOFA 评分的各项衍生指标在脓毒症患者病死率方面预测效能的优劣。纳入的试验规模小到中等。共有 40 篇文献纳入本研究,包括 51 组试验数据。研究项目分别为初始 SOFA、ΔSOFA、最大 SOFA 评分(SOFamax)、第 3 天 SOFA 评分(D3 SOFA)、第 5 天 SOFA 评分(D5 SOFA),对应的数据有 38 组、9 组、2 组、1 组和 1 组。因试验数据限制,本研究主要讨论初始 SOFA 与 ΔSOFA 评分预测脓毒症患者转归效能的差异。共包括 59 962 例患者,初始 SOFA 占有数较多

(53 285 人次)。研究终点方面,有 23 项研究报告了 28 d 病死率,15 项报告了院内病死率,5 项报告了长期病死率,5 项报告了 ICU 病死率,3 项报告了 30 d 病死率。

本研究评价了 SOFA 评分的两种相关指标预测脓毒症患者转归的预测效能。亚组分析结果显示,不同类型 SOFA 指标对应不同的研究终点(28 d 或 30 d 病死率)、种族(非汉族)、研究方法(前瞻性、回顾性)的 AUC 仅在预测 28 d 或 30 d 病死率时存在明显差异,即 Δ SOFA 预测效能高于初始 SOFA。前瞻性分析中,初始 SOFA 预测脓毒症患者转归的效能较好,初始 SOFA 的 AUC 为 0.804,合并敏感度为 92%;虽然 Δ SOFA 预测脓毒症的效能与初始 SOFA 相比无明显差异,但其敏感度明显更高(78% 比 64%)。2017 年,一项纳入 87 例以不同 SOFA 相关指标作为预测脓毒症患者转归的随机对照试验的荟萃回归分析表明, Δ SOFA 的变化率与病死率密切相关,固定日 SOFA 评分是常用的预测指标,但与病死率无显著相关性^[49]。以上结果与本研究相一致。一项加拿大的队列研究报告同样指出,与晚期(第 8 天至第 14 天)SOFA 评分的平均变化率相比,早期(第 1 天至第 7 天)SOFA 评分变化率与最终结果(ICU 病死率和院内病死率)的相关性更好^[50]。在第 1 天至第 5 天任何一天 SOFA 评分的增加(定义为早期变化)都与患者的院内病死率和 ICU 病死率升高显著相关。与传统的死亡终点相比, Δ SOFA 可以提供一种更直接、更量化的方法来衡量脓毒症的治疗效果。

总之,根据此系统评价中汇总的研究数据,初始 SOFA 是研究脓毒症患者转归最常报告的预测指标,但其诊断敏感度较差。 Δ SOFA 预测脓毒症患者转归的 AUC 为 0.787,与初始 SOFA 相比无明显差异,但敏感度较高。在亚组分析中可见, Δ SOFA 预测脓毒症患者短期(28 d 或 30 d)病死率的 AUC 明显高于初始 SOFA。建议可选择 Δ SOFA 作为脓毒症患者转归的预测指标。

本研究存在以下局限性:① 大多数研究未进行样本量估计。② 剔除了除英文外的文献,这可能会削弱学习能力,对研究结果和结论造成影响。③ 因文献未提供明确的敏感度和特异度,无法获得四格表从而进一步推算合并 AUC,联系作者也未获得原始数据。因数据缺失而得到的研究结论需谨慎解读。④ 亚组分析后,研究的异质性仍较高,若继续细化

则研究纳入文献数不足,也不能得到有效的汇总指标。⑤ 研究对象的病情严重程度不同,虽然都是入组时诊断为脓毒症的患者,但随着后期病情的发展,包括未出现休克的脓毒症和出现休克的脓毒症。⑥ 两种 SOFA 评分研究文献纳入患者人数差距较大,应尽可能选择同一研究中同时比较初始 SOFA 及 Δ SOFA 的文献,得出的结论更为可信。

因此,建议之后的研究应尽可能采用前瞻性研究方法,避免回顾性研究因数据缺失等造成的偏倚;文献中应尽可能地报告原始数据,计算相关的诊断性试验评价指标。

综上所述, Δ SOFA 在预测脓毒症患者短期(28 d 或 30 d)病死率方面有相对较高的诊断效能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mehrdad R, Seifmanesh S, Chavoshi F, et al. Epidemiology of occupational accidents in iran based on social security organization database [J]. Iran Red Crescent Med J, 2014, 16 (1): e10359. DOI: 10.5812/ircmj.10359.
- [2] 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.
- [3] Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (5): 1649-1654. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819def97.
- [4] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients [J]. JAMA, 2001, 286 (14): 1754-1758. DOI: 10.1001/jama.286.14.1754.
- [5] 宋丹丹,韩文文,方建江. SOFA 评分联合肝功能指标对脓毒症患者预后的预测价值 [J]. 中国医师杂志, 2023, 25 (10): 1577-1579. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20221118-01198.
- [6] Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: a systematic review [J]. Crit Care, 2008, 12 (6): R161. DOI: 10.1186/cc7160.
- [7] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. Ann Intern Med, 2011, 155 (8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [8] Do SN, Dao CX, Nguyen TA, et al. Sequential organ failure assessment (SOFA) score for predicting mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: a multicentre, cross-sectional study [J]. BMJ Open, 2023, 13 (3): e064870. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-064870.
- [9] Zhu YF, Zhang R, Ye XL, et al. SAPSIII is superior to SOFA for predicting 28-day mortality in sepsis patients based on Sepsis 3.0 criteria [J]. Int J Infect Dis, 2022, 114: 135-141. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.11.015.
- [10] Wen KL, Du H, Tang BF, et al. Complete blood count and myocardial markers combination with sequential organ failure assessment score can effectively predict the mortality in sepsis: a derivation and validation study [J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 3265-3280. DOI: 10.2147/IJGM.S349751.
- [11] Li YX, Wang JY, Wei B, et al. Value of neutrophil: lymphocyte ratio combined with sequential organ failure assessment score in assessing the prognosis of sepsis patients [J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 1901-1908. DOI: 10.2147/IJGM.S348200.
- [12] Dronamraju S, Agrawal S, Kumar S, et al. Comparison of PIRO, APACHE IV, and SOFA scores in predicting outcome in patients with sepsis admitted to intensive care unit: a two-year cross-sectional study at rural teaching hospital [J]. Indian J Crit Care Med, 2022, 26 (10): 1099-1105. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24323.

- [13] Hu TY, Lyu HJ, Jiang YF. The association between four scoring systems and 30-day mortality among intensive care patients with sepsis: a cohort study [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 11214. DOI: 10.1038/s41598-021-90806-2.
- [14] Abdullah SMOB, Sorensen RH, Nielsen FE. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS for mortality among emergency department patients with infections [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 2763-2775. DOI: 10.2147/IDR.S304952.
- [15] Li W, Wang MP, Zhu B, et al. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors [J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkz006. DOI: 10.1093/burnst/tkz006.
- [16] Zhou HJ, Lan TF, Guo SB. Prognostic prediction value of qSOFA, SOFA, and admission lactate in septic patients with community-acquired pneumonia in emergency department [J]. *Emerg Med Int*, 2020, 2020: 7979353. DOI: 10.1155/2020/7979353.
- [17] Guirgis FW, Puskarić MA, Smotherman C, et al. Development of a simple sequential organ failure assessment score for risk assessment of emergency department patients with sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (3): 270-278. DOI: 10.1177/0885066617741284.
- [18] Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47 (1): 44-58. DOI: 10.1177/0300060518793791.
- [19] 张晓勤, 王茜, 罗晓秀, 等. 查尔森合并症指数及序贯器官衰竭评分联合降钙素原对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1335-1339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.005.
- [20] Vafaei A, Heydari K, Hashemi-Nazari SS, et al. PIRO, SOFA and MEDS scores in predicting one-month mortality of sepsis patients. A diagnostic accuracy study [J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2019, 7 (1): e59.
- [21] 覃小兰, 郭权来, 刘云涛, 等. 降钙素原及 C-反应蛋白联合序贯器官衰竭评分对肺部感染致脓毒症老年患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (5): 562-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.05.008.
- [22] Probst L, Schalk E, Liebrechts T, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 41. DOI: 10.1186/s40560-019-0396-y.
- [23] Liu ZQ, Meng ZB, Li YF, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with sepsis [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27 (1): 51. DOI: 10.1186/s13049-019-0609-3.
- [24] Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit [J]. *Heart Lung*, 2019, 48 (3): 240-244. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.02.005.
- [25] Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, et al. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-019-2665-5.
- [26] Iba T, Arakawa M, Mochizuki K, et al. Usefulness of measuring changes in SOFA score for the prediction of 28-day mortality in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 1076029618824044. DOI: 10.1177/1076029618824044.
- [27] Liu S, Liu J, Lu J, et al. The value of presepsin combined with lac, SOFA score in evaluating the prognosis of sepsis [J]. *Acta Medica Mediterranea*, 2019, 35: 3305.
- [28] Lee CW, Kou HW, Chou HS, et al. A combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study [J]. *World J Emerg Surg*, 2018, 13: 41. DOI: 10.1186/s13017-018-0202-5.
- [29] Kushimoto S, Gando S, Ogura H, et al. Complementary role of hypothermia identification to the quick sequential organ failure assessment score in predicting patients with sepsis at high risk of mortality: a retrospective analysis from a multicenter, observational study [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (5): 502-510. DOI: 10.1177/0885066618761637.
- [30] Kocczynska M, Sharif B, Cleaver S, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient population at risk of sepsis-related deaths on the general ward [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (49): e13238. DOI: 10.1097/MD.00000000000013238.
- [31] Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country [J]. *J Crit Care*, 2018, 44: 156-160. DOI: 10.1016/j.jccr.2017.10.023.
- [32] Baig MA, Sheikh S, Hussain E, et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country [J]. *Turk J Emerg Med*, 2018, 18 (4): 148-151. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.002.
- [33] 汪洋, 陈上仲, 胡才宝, 等. 基于随机森林法的严重脓毒症/脓毒性休克预后评估模型对患者 28 d 死亡的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (12): 1071-1076. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.004.
- [34] 汪颖, 王迪芬, 付江泉, 等. SOFA、qSOFA 评分和传统指标对脓毒症预后的判断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (8): 700-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.006.
- [35] 王盛标, 李涛, 李云峰, 等. 4 种评分系统对脓毒症患者预后的评估价值: 附 311 例回顾性分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 133-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.008.
- [36] Shetty A, MacDonald SP, Williams JM, et al. Lactate ≥ 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis [J]. *Emerg Med Australas*, 2017, 29 (6): 626-634. DOI: 10.1111/1742-6723.12894.
- [37] Mohamed AKS, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical intensive care unit [J]. *Lung India*, 2017, 34 (4): 330-335. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_54_16.
- [38] 王玲玲, 陈蕊, 莫泽珣, 等. SOFA 评分联合 AGI 分级对老年脓毒症的预后预测价值: 附 91 例患者的回顾性分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (2): 145-149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.010.
- [39] Gunes Ozaydin M, Guneyel O, Saridogan F, et al. Are scoring systems sufficient for predicting mortality due to sepsis in the emergency department? [J]. *Turk J Emerg Med*, 2016, 17 (1): 25-28. DOI: 10.1016/j.tjem.2016.09.004.
- [40] Lee WJ, Woo SH, Kim DH, et al. Are prognostic scores and biomarkers such as procalcitonin the appropriate prognostic precursors for elderly patients with sepsis in the emergency department? [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28 (5): 917-924. DOI: 10.1007/s40520-015-0500-7.
- [41] Mohan A, Shrestha P, Guleria R, et al. Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit [J]. *Lung India*, 2015, 32 (4): 313-319. DOI: 10.4103/0970-2113.159533.
- [42] 李岩, 李春盛. 简化急性生理学评分 III 与其他评分方法对急诊严重脓毒症患者 28 d 死亡的预测能力比较 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 454-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.008.
- [43] de Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, et al. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Δ sequential organ failure assessment [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (1): 219.e9-e12. DOI: 10.1016/j.jccr.2014.08.018.
- [44] Balcan B, Olgun S, Torlak F, et al. Determination of factors affecting mortality of patients with sepsis in a tertiary intensive care unit [J]. *Turk Thorac J*, 2015, 16 (3): 128-132. DOI: 10.5152/td.2015.4510.
- [45] Ueda T, Aoyama-Ishikawa M, Nakao A, et al. A simple scoring system based on neutrophil count in sepsis patients [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82 (3): 382-386. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.01.007.
- [46] 崔云亮, 李雨, 张树柳, 等. 查尔森合并症指数联合序贯器官衰竭评分预测脓毒症患者的死亡风险 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (1): 41-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.01.009.
- [47] Yousef AA, Suliman GA. The predictive prognostic values of serum TNF- α in comparison to SOFA score monitoring in critically ill patients [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 258029. DOI: 10.1155/2013/258029.
- [48] 顾永辉, 卞叶萍, 林兆奋. APACHE II、SOFA 评分及降钙素原水平对脓毒症严重度及预后的评估价值 [J]. *医学与哲学*, 2015, 36 (24): 35-37.
- [49] de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, et al. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 38. DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1.
- [50] Soo A, Zuege DJ, Fick GH, et al. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: a cohort study of 20,000 patients [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-019-2459-9.