

脓毒症心肌功能障碍危险因素 及临床预测模型的构建

庄燕 张海东 戴林峰 孙一凡 李童童

南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

通信作者: 庄燕, Email: athena2004112@163.com

【摘要】目的 探讨脓毒症患者发生脓毒症心肌功能障碍(SIMD)的危险因素并建立临床预测模型。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月南京中医药大学附属医院重症监护病房(ICU)收治的脓毒症患者的临床资料,排除合并低血量性休克、慢性心功能不全终末期、急性冠脉综合征(ACS)、肾功能不全维持性血液透析及心肺复苏后患者。根据患者是否发生 SIMD 分为 SIMD 组和非 SIMD 组。比较两组患者临床资料及相关实验室指标的差异;采用向后逐步回归及 LASSO 回归筛选预测变量,并建立 SIMD 风险预测模型,采用 Bootstrap 500 次自抽样法对模型进行内部验证,使用列线图显示临床预测模型;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价模型的区分度,采用 Bootstrap 500 次自抽样法对 ROC 曲线进行内部验证;采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准度并绘制校准曲线;采用 Brier 评分综合评价预测模型的区分度及校准度。绘制预测模型临床决策曲线及临床影响曲线以评价模型的临床适用度。**结果** 共纳入 208 例患者, SIMD 者 105 例,非 SIMD 者 103 例。SIMD 组氧合指数(OI)、降钙素原(PCT)、血肌酐(SCr)、脑钠肽(BNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平均明显高于非 SIMD 组[OI(mmHg, 1 mmHg \approx 0.133 kPa): 258.0(176.9, 357.4)比 214.0(163.6, 292.7), PCT(mg/L): 1.48(0.39, 12.24)比 0.87(0.18, 3.55), SCr(μ mol/L): 127.20(77.95, 271.10)比 74.90(54.70, 130.30), BNP(ng/L): 560(176, 1 594)比 214(99, 426), CK-MB(U/L): 17.0(9.0, 32.5)比 11.0(4.0, 16.0), 均 $P < 0.05$]。此外,两组急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)比较差异无统计学意义,但 SIMD 组序贯器官衰竭评分(SOFA)明显高于非 SIMD 组[分: 9(6, 11)比 7(5, 10), $P < 0.05$]。用向后逐步回归的方法筛选出预测变量 5 个(年龄、HR、SOFA 评分、BNP 及 CK-MB);多因素 Logistic 回归显示其中 3 个变量(SOFA 评分、BNP 及 CK-MB)为独立危险因素;采用 LASSO 回归筛选危险因素并进行交叉验证,根据最优 λ 值及标准误差筛选出预测变量 3 个(SOFA 评分、BNP 及 CK-MB),与多因素回归确定的独立危险因素一致。根据筛选的危险因素绘制列线图;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价模型区分度,结果显示,ROC 曲线下面积(AUC)=0.801[95% 可信区间(95%CI)为 0.741~0.861];当最佳阈值为 0.559 时,其敏感度为 61.9%,特异度为 88.3%。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示,模型具有较好的校准度($\chi^2=1.047$, $P=0.593$),校准曲线原始 C 指数为 0.801(95%CI 为 0.741~0.861),校正 C 指数为 0.784。Brier 评分曲线显示,临床预测模型的 Brier 评分为 0.179。临床决策曲线及临床影响曲线显示预测模型具有较好的临床适用度。**结论** 本研究构建的 SIMD 临床预测模型具有较好的临床预测能力及临床适用度。

【关键词】 脓毒症心肌功能障碍; 脓毒症; 危险因素; 临床预测模型; 列线图

基金项目: 江苏省中医药管理局科技发展计划项目(MS2021008); 国家中医药管理局全国西学中骨干人才项目(2019-44)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.002

Risk factors and clinical prediction model of sepsis-induced myocardial dysfunction

Zhuang Yan, Zhang Haidong, Dai Linfeng, Sun Yifan, Li Tongtong

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhuang Yan, Email: athena2004112@163.com

【Abstract】Objective To investigate the risk factors of sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) and develop clinical prediction model of SIMD. **Methods** Data from septic patients who were admitted to intensive care unit of the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 2018 to December 2020 were retrospectively analyzed. Patients with hypovolemic shock, end-stage chronic cardiac insufficiency, acute coronary syndrome (ACS), maintenance hemodialysis with severe renal insufficiency and post cardiopulmonary resuscitation (CPR) were excluded. According to whether SIMD occurrence, patients were divided into the SIMD group and the non-SIMD group. The clinical data and related laboratory results between the two groups were compared, and backward stepwise regression and LASSO regression were used to screen predictive variables, then a nomogram was constructed. Bootstrap 500 times self-sampling method was used to internal verify the model. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) of independent predictive variables was plotted and the area under ROC curve (AUC) was used to evaluate the recognition ability of the nomogram. Bootstrap 500 times self-sampling method was used to verify the reliability of ROC.

A Hosmer-Lemeshow test was conducted to evaluate the calibration of nomogram and a calibration curve was constructed. The Brier score was used to comprehensively evaluate the distinction and calibration of the nomogram, and the Brier score curve was drawn. The decision curve and clinical impact curve of the nomogram were drawn to evaluate the clinical applicability of the nomogram. **Results** A total of 208 patients were enrolled, including 105 SIMD patients and 103 non-SIMD patients. The levels of oxygenation index (OI), procalcitonin (PCT), serum creatinine (SCr), brain natriuretic peptide (BNP) and MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) in SIMD group were significantly higher than those in control group [OI (mmHg, 1 mmHg \approx 0.133 kPa): 258.0 (176.9, 357.4) vs. 214.0 (163.6, 292.7), PCT (mg/L): 1.48 (0.39, 12.24) vs. 0.87 (0.18, 3.55), SCr (μ mol/L): 127.20 (77.95, 271.10) vs. 74.90 (54.70, 130.30), BNP (ng/L): 560 (176, 1 594) vs. 214 (99, 426), CK-MB (U/L): 17.0 (9.0, 32.5) vs. 11.0 (4.0, 16.0), all $P < 0.05$]. In addition, there was no significant difference in acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) between the two groups, but the sequential organ failure assessment (SOFA) of SIMD group was significantly higher than that of control group [9 (6, 11) vs. 7 (5, 10), $P < 0.05$]. Five predictive variables [age, heart rate (HR), SOFA score, BNP and CK-MB] were screened by backward stepwise regression. Multivariate Logistic regression showed that 3 variables (SOFA score, BNP and CK-MB) were independent risk factors. LASSO regression was used to screen for risk factors and cross-validation was performed. Three predictive variables (SOFA score, BNP and CK-MB) were screened out according to the optimal λ value and standard error, which were consistent with the independent risk factors determined by multivariate regression. A nomogram was finally constructed based on the predictive variables of SIMD. ROC curve was drawn to evaluate the differentiation of the nomogram and the AUC = 0.801 [95% confidence interval (95%CI) was 0.741–0.861], the optimal threshold was 0.559, the sensitivity and specificity were 61.9% and 88.3%, respectively. Hosmer-Lemeshow test and calibration curve showed that the nomogram had a good fitting degree ($\chi^2 = 1.047$, $P = 0.593$), the original C index of calibration curve was 0.801 (95%CI was 0.741–0.861), and the correction C index was 0.784. Brier score curve showed that the Brier score of clinical prediction model was 0.179. Clinical decision curve and clinical influence curve showed that the prediction model had good clinical applicability. **Conclusion** The nomogram of SIMD had good clinical predictive power and clinical applicability.

【Key words】 Sepsis-induced myocardial dysfunction; Sepsis; Risk factor; Clinical prediction model; Nomogram

Fund program: Science and Technology Program of Bureau of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Jiangsu Province of China (MS2021008); National Administration of TCM "Learning Traditional Chinese Medicine by Western Medicine Doctors" Key Talent Training Program (2019–44)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.002

脓毒症心肌功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)是脓毒症器官功能障碍的重要环节,发生率可高达70%,发生SIMD将明显增加患者病死率^[1]。SIMD又称脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC),最早由Parker报道,表现为脓症患者合并的可逆性心肌功能障碍^[2]。SIMD目前尚无统一定义,大多以2018年Martin等提出的定义为准:与脓毒症相关、非缺血导致的急性心肌功能障碍,可表现为充盈压降低或正常的左心室扩大、左心室收缩功能下降、右心室功能不全或左心室功能不全伴容量反应性下降^[3]。SIMD的具体机制仍未完全阐明,认为与炎症反应、微循环障碍、肾上腺素受体下调、钙离子转运异常、线粒体功能障碍及细胞凋亡等有关^[4-5]。目前临床上主要在于加强原发疾病的治疗、容量管理及循环支持,尚无针对SIMD的特效药物,且临床疗效较差。如何发现SIMD的危险因素并采取早期干预措施对于改善患者心功能及预后具有重要意义。目前有较多研究评价SIMD的危险因素及预测价值^[6-7],仍缺乏风险预测工具指导个体化的风险评估。本研究通过回顾性分析脓毒症患者的临床资料,构建SIMD的风

险预测模型,以期为早期识别SIMD提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性研究方法。选择2018年1月至2020年12月本院重症医学科收治的脓症患者作为研究对象。脓毒症的诊断参照文献[8]标准,不论是否存在脓毒性休克。排除合并低血容量性休克、慢性心功能不全终末期、急性冠脉综合征、肾功能不全维持性血液透析和心肺复苏后患者。

1.2 SIMD的诊断:SIMD诊断由2名专科主治医师及以上资格医师根据病史及相关检查结果进行,诊断参考Beesley等标准:脓症患者,合并心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI) $> 0.04 \mu\text{g/L}$ 或左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 0.50 ^[9]。

1.3 伦理学:本研究临床资料及相关数据收集符合医学伦理学标准,并获得医院伦理委员会批准(审批号:2022NL-009-01),对患者采取的治疗或检测均获得患者或家属的知情同意。

1.4 临床资料及实验室指标收集:①一般资料:性别、年龄、糖尿病、高血压、冠心病、慢性肺部疾病和慢性肾脏病等病史;入院时平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR);②入

院时实验室指标：氧合指数 (oxygenation index, OI)、血乳酸 (blood lactatic acid, Lac)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、脑钠肽 (brian natriuretic peptide, BNP)、肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)；病情程度评分：急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)。

1.5 统计学方法：使用 SPSS 20.0 和 R 软件 4.0.5 分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 当计量资料符合正态分布时组间比较采用 *t* 检验, 不符合正态分布则组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用向后逐步回归法筛选预测变量, 将筛选出的预测变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 建立 SIMD 风险预测模型, 采用 Bootstrap 500 次自抽样法对建立的模型进行内部验证。如果自变量之间存在一定共线性, 为评估危险因素筛选可靠性; 另外采用 LASSO 回归筛选危险因素并进行交叉验证。使用列线图显示临床预测模型。采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic, ROC 曲线) 评价模型的区分度, 并运用 Bootstrap 500 次自抽样法对 ROC 曲线进行内部验证。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来评价模型的校准度并绘制校准曲线。绘制 Brier 评分曲线评价预测模型的区分度及校准度^[10] (一般认为 Brier 评分 < 0.25 则预测能力较好)。绘制预测模型临床决策曲线及临床影响曲线以评价模型临床适用度。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 (表 1)：本研究回顾性分析 356 例脓毒症患者的临床资料, 根据排除标准筛选后最终纳入 208 例患者, 其中男性 151 例, 女性 57 例; 平均年龄 (72.7 ± 12.7) 岁。原发感染部位包括：肺部感染 130 例, 腹腔感染 42 例, 泌尿系统感染 20 例, 皮肤软组织感染 16 例。发生 SIMD 者 105 例, 未发生 SIMD 者 103 例。是否发生 SIMD 两组性别、年龄、原发病 (糖尿病、高血压、冠心病、慢性肺部疾病、慢性肾脏病) 及入院时 HR、MAP 比较差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05); 实验室指标中两组 Lac、WBC 比较差异无统计学意义 (均 *P* > 0.05), 而 SIMD

组 OI、SCr、PCT、BNP 及 CK-MB 水平均明显高于非 SIMD 组 (均 *P* < 0.05); 此外, 两组 APACHE II 评分比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05); SIMD 组 SOFA 评分明显高于非 SIMD 组 (*P* < 0.05)。

表 1 是否发生 SIMD 两组患者一般情况及实验室指标比较

项目	SIMD 组 (105 例)	非 SIMD 组 (103 例)	<i>t</i> / <i>U</i> / Z 值	<i>P</i> 值
性别 (例)				
男性	70	81		
女性	35	22	1.936	0.053
年龄 [岁, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	77 (68, 85)	74 (63, 82)	4 6420.000	0.078
原发病 (例)				
冠心病	39	30	0.039	0.968
高血压	68	59	1.106	0.269
糖尿病	39	39	0.107	0.915
慢性肺部疾病	12	20	1.597	0.110
慢性肾脏病	28	20	1.241	0.215
HR [次 / min, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	98 (86, 119)	98 (81, 115)	5 258.000	0.731
MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	86.03 ± 18.59	89.23 ± 20.54	1.177	0.240
OI [mmHg, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	258.0 (176.9, 357.4)	214.0 (163.6, 292.7)	4 431.000	0.025
Lac [mmol/L, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	1.8 (1.3, 2.7)	1.8 (1.0, 3.4)	5 155.000	0.561
SCr [μ mol/L, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	127.20 (77.95, 271.10)	74.90 (54.70, 130.30)	3 354.000	<0.001
WBC [$\times 10^9$, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	10.17 (7.27, 15.14)	9.20 (6.32, 13.83)	4 729.000	0.118
PCT [mg/L, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	1.48 (0.39, 12.24)	0.87 (0.18, 3.55)	4 469.000	0.031
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	19.89 ± 7.27	18.70 ± 7.25	1.179	0.240
SOFA 评分 [分, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	9 (6, 11)	7 (5, 10)	4 221.000	0.006
BNP [ng/L, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	560 (176, 1 594)	214 (99, 426)	3 335.000	<0.001
CK-MB [U/L, <i>M</i> (<i>Q_L</i> , <i>Q_U</i>)]	17.0 (9.0, 32.5)	11.0 (4.0, 16.0)	3 559.000	<0.001

注：1 mmHg ≈ 0.133 kPa

2.2 危险因素筛选 (图 1 ~ 2; 表 2 ~ 3)：采用 R 软件 “MASS” 包以发生 SIMD 为因变量, 以基线时的实验室指标及流行病学特征 18 个变量作为独立变量, 采用向后逐步回归进行变量筛选, 共筛选出预测变量 5 个 (年龄、HR、SOFA 评分、BNP 及 CK-MB)。对上述 5 个变量进行多因素 Logistic 回归分析, 均赋原值。结果显示, SOFA 评分、BNP 及 CK-MB 3 个变量为独立危险因素。鉴于自变量之间存在一定共线性, 为评估危险因素筛选可靠性, 另外采用 R 软件 “corrplot”、“glmnet” 包对变量进行 LASSO 回归筛选危险因素并进行交叉验证, 根据最优 λ 值 ($\lambda =$

0.001 7) 及标准误 (0.058) 筛选出 3 个预测变量 (SOFA 评分、BNP 及 CK-MB), 与多因素回归确定的独立危险因素一致。单因素 Logistic 回归分析显示, 年龄、HR、SOFA 评分、BNP 及 CK-MB 是发生 SIMD 的危险因素 ($P < 0.1$); 多因素 Logistic 回归分析显示, SOFA 评分、BNP 及 CK-MB 是 SIMD 发生的独立危险因素。

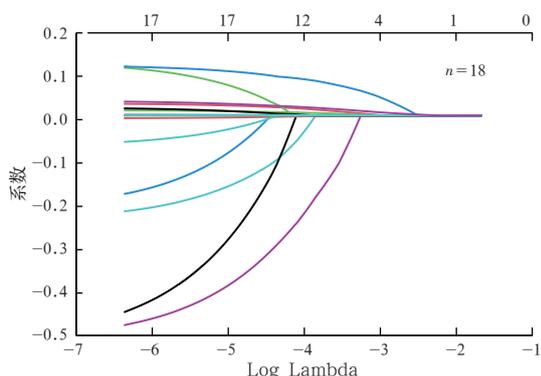


图 1 本研究纳入的 18 个变量的 LASSO 筛选路径图

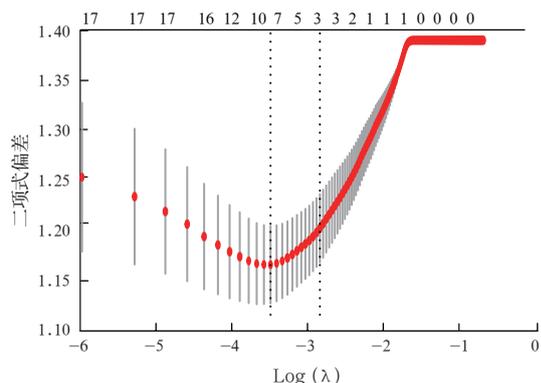


图 2 LASSO 模型交叉验证筛选最优 λ 过程图

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
性别	0.757 2	0.331 3 ~ 1.724 7	0.506 0
年龄	1.029 2	1.001 4 ~ 1.059 5	0.044 4
冠心病	1.130 7	0.517 8 ~ 2.480 1	0.757 4
高血压	0.806 6	0.377 0 ~ 1.705 2	0.574 9
糖尿病	0.787 4	0.375 2 ~ 1.634 6	0.522 5
慢性肺病	0.592 9	0.219 4 ~ 1.5143	0.285 4
慢性肾脏病	0.591 5	0.181 4 ~ 1.818 9	0.368 8
MAP	0.993 6	0.975 1 ~ 1.012 0	0.497 9
HR	1.013 0	0.999 8 ~ 1.027 0	0.057 2
OI	1.001 3	0.988 1 ~ 1.003 7	0.255 2
Lac	0.932 4	0.812 8 ~ 1.068 8	0.310 5
SCr	1.001 5	0.998 7 ~ 1.004 6	0.303 2
WBC	1.020 3	0.959 0 ~ 1.087 3	0.529 1
PCT	1.000 8	0.994 8 ~ 1.007 2	0.793 1
APECHE II 评分	0.993 6	0.922 7 ~ 1.069 1	0.864 5
SOFA 评分	1.134 3	0.960 1 ~ 1.347 8	0.090 3
BNP	1.001 3	1.000 6 ~ 1.002 1	0.000 3
CK-MB	1.034 5	1.015 7 ~ 1.058 8	0.001 4

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.024 0	0.999 8 ~ 1.050 8	0.066 2
HR	1.012 3	0.999 8 ~ 1.025 6	0.409 7
SOFA 评分	1.128 6	1.019 4 ~ 1.255 4	0.008 8
BNP	1.001 4	1.000 6 ~ 1.002 1	<0.000 1
CK-MB	1.033 6	1.015 9 ~ 1.056 6	<0.000 1

2.3 SIMD 的风险预测模型构建: 根据向后逐步回归筛选的变量建立 SIMD 风险预测方程, $P = 1/(1+e^Y)$, e 为自然对数的底数, $Y = -5.4 + 0.024 \times \text{年龄} + 0.012 \times \text{HR} + 0.121 \times \text{SOFA} + 0.0014 \times \text{BNP} + 0.033 \times \text{CK-MB}$ 。采用 R 软件“caret”包进行 Bootstrap 500 次自抽样法对模型进行内部验证, 结果显示, κ 值为 0.438, 准确率为 0.719。采用 R 软件“rms”包绘制 SIMD 预测模型的列线图 (图 3)。患者相关危险因素通过垂直线在顶端分数线上取得得分, 所有变量得分相加为总分, 对应的预测概率即为患者发生 SIMD 的风险。

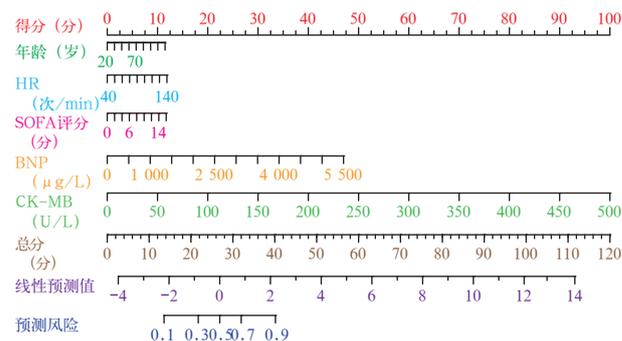


图 3 临床预测模型预测 SIMD 的列线图

2.4 SIMD 的风险预测模型验证

2.4.1 预测模型区分度评价: 采用 R 软件“pROC”包绘制预测模型的 ROC 曲线以评价模型区分度, 结果显示, ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 为 0.801 [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.741 ~ 0.861]; 当最佳阈值为 0.559 时, 其敏感度为 61.9%, 特异度为 88.3% (图 4)。采用 R 软件“caret”包进行 Bootstrap 500 次自抽样法对 ROC 曲线进行内部验证, 结果显示 AUC 为 0.784, 敏感度为 77.3%, 特异度为 66.6%, ROC 标准差 (ROC standard deviation, ROCSD) = 0.103, 敏感度 SD (sensitivity SD, sensSD) = 0.136, 特异度 SD (specificity, SpecSD) = 0.151, 与模型相当。

2.4.2 预测模型校准度评价: 采用 R 软件“ResourceSelection”“rms”包进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价模型校准度, 并绘制校准曲线

(图 5)。结果表明,模型的拟合度较好 ($\chi^2=1.047$, $P=0.593$),校准曲线原始 C 指数为 0.801 (95%CI 为 0.741 ~ 0.861),矫正 C 指数为 0.784。

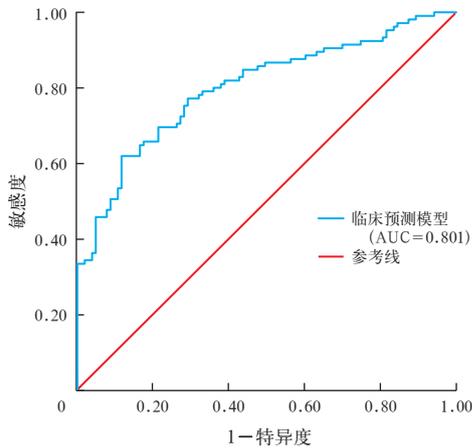


图 4 临床预测模型预测 SIMD 的 ROC 曲线

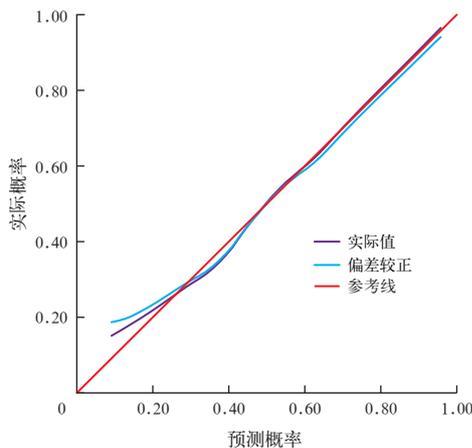


图 5 临床预测模型预测 SIMD 的校准曲线

2.4.3 预测模型区分度及校准度的综合评价:采用 R 软件“rms”包绘制 Brier 评分曲线以综合评价预测模型的区分度及校准度,结果显示,临床预测模型的 Brier 评分为 0.179 (<0.25),表明模型的预测能力较好。

2.4.4 预测模型临床适用度评价(图 6~7):采用 R 软件“rmda”包绘制预测模型的临床决策曲线及临床影响曲线以评价模型的临床适用度,结果显示,预测模型具有较好的临床适用度。

3 讨论

SIMD 是脓毒症多器官功能障碍的重要一环,在后续器官功能障碍的发生中起重要作用。鉴于导致脓毒症的原发疾病、患者基础疾病、并发症、疾病病程、严重程度、治疗措施等的差异,重症患者 SIMD 的发生率约为 10% ~ 70%,合并心功能障碍将明

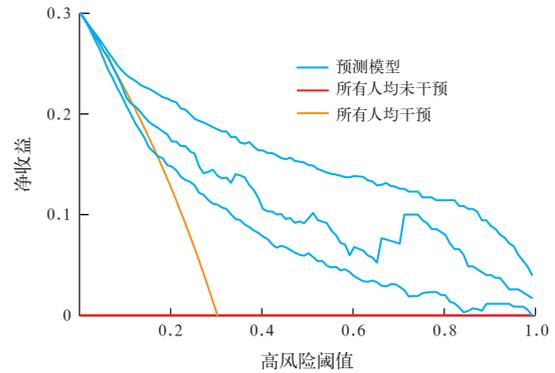


图 6 临床预测模型预测 SIMD 的临床决策曲线及 95%CI

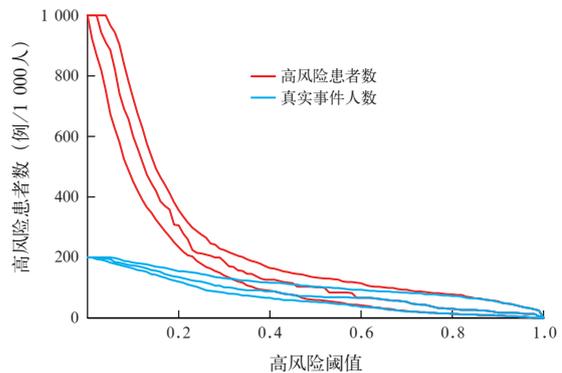


图 7 预测模型预测 SIMD 的临床影响曲线及 95%CI

显增加患者的病死率^[1,9],及时发现 SIMD 的危险因素并采取针对性措施对于改善脓毒症患者预后具有重要意义。研究表明, SIMD 的危险因素包括高龄、既往有糖尿病、慢性心功能不全病史、BNP 升高、血培养阳性、电解质紊乱和高简明急性生理学评分(simplified acute physiology score, SAPS)等^[6-7]。近年来,有较多研究评价了新型生物标志物诊断 SIMD 的价值^[11-12],但目前尚无统一的意见。本课题组前期的临床研究表明,高龄、BNP 升高、HR 快的脓症患者心房颤动发生率高^[13],也更容易合并心功能障碍,但缺乏针对个体风险的评估方法及工具。列线图是目前临床研究中一种实用性较强的疾病预测方法,广泛用作各种肿瘤、急慢性疾病并发症和预后风险的预测^[14-17]。该模型通过分析疾病过程中的相关危险因素来预测某一种或几种事件发生的风险概率,其预测界面简单、直观,有助于个体化评估患者相关风险,对于临床决策制定具有重要意义^[18]。

本研究通过向后逐步回归及 LASSO 回归筛选出 5 个预测变量:年龄、HR、SOFA 评分、BNP 及 CK-MB,其中 SOFA 评分、BNP 及 CK-MB 为独立预测因素,根据 5 个预测变量绘制 SIMD 风险预测的列线图,患者相关预测变量值通过垂直线在顶端分

数线上取值得分,所有变量得分相加为总分,对应的预测概率即为患者发生 SIMD 的风险。ROC 曲线显示,预测模型的 AUC=0.801,用 Bootstrap 法对 ROC 曲线进行内部验证, AUC=0.784,表明预测模型具有较好的区分度。拟合优度检验及校准曲线 C 指数显示预测模型也有较高的校准度。此外,临床决策曲线及临床影响曲线也显示,预测模型有较好的临床适用度。因本研究纳入总体病例数偏少,故未将数据集拆分并进行外部验证(验证集),仅将所有资料作为训练集建模,通过 Bootstrap 500 次自抽样法对模型进行内部验证,显示预测模型稳定性较好。

另外,本研究显示, SIMD 组 OI、PCT 及 SCr 水平明显高于非 SIMD 组,但回归分析未能显示差异有统计学意义,提示氧化应激、炎症反应导致的细胞组织损伤及细胞能量代谢异常与脓毒症病程中存在的器官功能障碍有关,这与既往的研究一致^[19-21]。以上结果提示,适度抗炎症治疗、合适的氧疗等措施可减轻相关器官损伤并改善预后^[22-25],为 SIMD 的防治提供新的方向。

本研究为回顾性分析,不可避免地存在一定局限:① 仅评估心肌功能障碍的发生情况,未评估患者接受治疗措施的差异如初始液体量、血管活性药物使用量、是否吸氧等可能对结果的影响;② 因部分患者入院时病情危重,未能及时行全面的超声心动图检查评估心脏结构及功能,仅采用床旁 M 超快速评估 LVEF,故未能将超声心动图结构及功能相关参数纳入分析,而基础心脏结构及功能改变与 SIMD 发生风险有一定相关性;③ 本研究纳入的脓毒症患者以内科感染居多,且年龄偏大,基础疾病复杂,不能全面反映脓毒症患者的临床特征,需要进一步研究以评估真实危险因素;④ 受病房规模影响,本研究纳入脓毒症总体病例数偏少,未对数据资料拆分并进行外部验证,仅通过交叉验证对模型效应进行了内部验证,后续需要进一步外部验证以评价模型效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22 (5): 35. DOI: 10.1007/s11886-020-01277-2.

[2] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100 (4): 483-490. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-483.

[3] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Chest*, 2019, 155 (2): 427-437. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.

[4] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (6): 424-434. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.

[5] Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (4): 759-773. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.10.011.

[6] Jeong HS, Lee TH, Bang CH, et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: a comparative retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (13): e0263. DOI: 10.1097/MD.00000000000010263.

[7] Liang YW, Zhu YF, Zhang R, et al. Incidence, prognosis, and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9 (31): 9452-9468. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9452.

[8] 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.

[9] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.

[10] Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating [M]. New York: Springer-Verlag New York, 2009: 255-257.

[11] 甄宇海,李莉,严静.脓毒症心肌损伤生物标志物的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (7): 699-702. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.017.

[12] 卢年芳,朱波,杨德刚,等.高血浆组蛋白是脓毒症心肌病发生的独立危险因素[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (12): 1457-1461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.005.

[13] 庄燕,戴林峰,鲁俊,等.重症患者新发房颤的危险因素及 B 型钠尿肽和超敏 C-反应蛋白的预测价值[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (3): 292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.03.009.

[14] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (4): e173-180. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71116-7.

[15] Courneau S, Conway R, Byrne D, et al. Predicting outcomes in emergency medical admissions using a laboratory only nomogram [J]. *Comput Math Methods Med*, 2017, 2017: 5267864. DOI: 10.1155/2017/5267864.

[16] 林丽桑,何丽芳,应秀红.维持性血液透析患者透析中低血压风险预测模型的构建[J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (10): 1466-1471. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2021.10.004.

[17] Yu ZJ, Dou Z, Li J, et al. Nomogram for predicting in-hospital mortality in infective endocarditis based on early clinical features and treatment options [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 882869. DOI: 10.3389/fcvm.2022.882869.

[18] 陶立元,张华,赵一鸣.列线图的制作要点及其应用[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55 (5): 323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.05.002.

[19] Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24 (4): 292-299. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000507.

[20] Lin Y, Xu YC, Zhang ZC. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (4): 1184-1200. DOI: 10.1007/s10753-020-01233-w.

[21] Kawaguchi S, Okada M. Cardiac metabolism in sepsis [J]. *Metabolites*, 2021, 11 (12): 846. DOI: 10.3390/metabo11120846.

[22] Vandewalle J, Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1318. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01318. 8.

[23] Ellender T, Benzoni N. Updates in sepsis resuscitation [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2020, 38 (4): 807-818. DOI: 10.1016/j.emc.2020.06.006.

[24] Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316 (15): 1583-1589. DOI: 10.1001/jama.2016.11993.

[25] Young PJ, Bailey M, Bellomo R, et al. Conservative or liberal oxygen therapy in adults after cardiac arrest: an individual-level patient data meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Resuscitation*, 2020, 157: 15-22. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.036.