

影响重症肺炎患者预后的相关因素分析及 构建 nomogram 预测模型的价值研究*

殷菲¹

[摘要] 目的:分析和筛选影响重症肺炎患者预后的相关因素,构建 nomogram 预测模型,并评估模型的临床应用价值。方法:选用2014-12—2019-12期间入住苏州市第九人民医院ICU的124例重症肺炎患者,根据预后情况分为预后良好组($n=61$)和预后不良组($n=63$)。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析筛选影响预后的相关因素,构建预测模型,绘制 nomogram 列线图,并验证模型的区分度和校准度。再通过绘制预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分的 ROC 曲线,计算各曲线的截断值、敏感度、特异度、AUC。利用 AUC 及 NRI、IDI 等指标对预测模型与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分进行比较,评价新模型在预测预后方面的改善效果。结果:平均动脉压(MAP)、格拉斯哥评分(GCS)、动脉血乳酸(LAC)、白蛋白(Alb)、肌酐(SCr)为重症肺炎患者预后不良的独立影响因素。由上述独立影响因素建立的预测模型回归方程为: $\text{Logit}(P) = 15.670 - 0.061X_1 - 0.618X_2 + 0.469X_3 - 0.210X_4 + 0.014X_5$,模型的 C-index (即 AUC)为 0.928,HL 拟合优度检验 $\chi^2(5) = 7.366(P = 0.498)$,Brier Score 为 0.109,Bootstrap 方法内部验证的绝对误差为 0.046。预测模型的 AUC 为 0.928 显著高于 CURB-65 评分($P < 0.01$),另其 AUC 高于 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经 NRI、IDI 分析显示预测模型相对 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分重新分类的连续性 NRI 分别为 0.868($P = 0.000$)、0.966($P = 0.000$)、0.578($P < 0.000$),IDI 分别为 0.154($P < 0.000$)、0.119($P = 0.020$)、0.115($P = 0.024$)。预测模型的 Brier Score 低于上述 4 种评分系统。结论:MAP、GCS、LAC、SCr、Alb 为影响重症肺炎患者预后的独立因素;由上述独立因素建立的 nomogram 预测模型具有良好的区分度及校准度,其评估重症肺炎患者预后准确性高,应用方便快捷,较传统评分系统有一定的改善效果,值得临床推广。

[关键词] 重症肺炎;预后;列线图;预测模型

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.10.011

[中图分类号] R563.1 **[文献标志码]** A

Analysis of relevant factors affecting the prognosis of patients with severe pneumonia and research on the value of establishing nomogram prediction model

YIN Fei

(Department of Emergency, Suzhou No. 9 People's Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215200, China)

Corresponding author: YIN Fei, E-mail: yinfxyz@163.com

Abstract Objective: To analyze the prognostic factors of patients with severe pneumonia, establish an individualized nomogram prediction model and evaluate the clinical efficiency of the prediction model. **Method:** From December 2014 to December 2019, 124 patients with severe pneumonia were admitted to the ICU of the Ninth People's Hospital of Suzhou. They were divided into good prognosis group($n=61$) and poor prognosis group($n=63$) according to the clinical prognosis. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the prognostic factors of patients. The corresponding nomogram prediction mode was drawn according to the regression coefficients. The discrimination and calibration of the prediction model were estimated. The ROC curves of the prediction model, APACHE II score, SOFA score, PSI score and CURB-65 score were drawn to calculate the cut-off value, sensitivity, specificity and area under curve(AUC). The predictive efficiency of the prediction model and scoring systems of APACHE II, SOFA, PSI, CURB-65 were evaluated by AUC, net reclassification index(NRI) and integrated discrimination(IDI). **Result:** Mean arterial pressure(MAP), Glasgow score(GCS), arterial blood lactate(LAC), albumin(Alb) and creatinine(SCr) were the independent factors affecting poor prognosis in patients with severe pneumonia. The prediction model was established by the above inde-

*基金项目:苏州市第九人民医院院级科研项目(No:YK202032)

¹苏州市第九人民医院急诊科(江苏苏州,215200)

通信作者:殷菲,E-mail:yinfxyz@163.com

pendent factors. The regression equation was $\text{Logit}(P) = 15.670 - 0.061X_1 - 0.618X_2 + 0.469X_3 - 0.210X_4 + 0.014X_5$. The powerful discrimination ($\text{AUC} = 0.928$) and well calibration ($\text{HL } P = 0.498$, Brier score 0.109) in predicting poor prognosis among the severe pneumonia patients was demonstrated. Furthermore, bootstrap method was used for internal verification which also showed the excellent calibration. The AUC of the prediction model was 0.928, which was significantly higher than that of the CURB-65 score ($P < 0.01$). In addition, the AUC of the prediction model was not significantly higher than that of the APACHE II score, SOFA score, PSI score ($P > 0.05$). The results of continuous NRI and IDI analysis showed that the continuous NRI of the prediction model was 0.868 ($P = 0.000$), 0.966 ($P = 0.000$), 0.578 ($P < 0.000$), and the IDI was 0.154 ($P < 0.000$), 0.119 ($P = 0.020$), 0.115 ($P = 0.024$), respectively. The Brier score of the prediction model was lower than other scoring systems. **Conclusion:** MAP, GCS, LAC, SCr and Alb were the independent factors that affected the prognosis of patients with severe pneumonia. The nomogram prediction model which was established by the above independent factors had good discrimination and calibration. The accuracy of the model in evaluating the prognosis of patients with severe pneumonia was excellent. The model had a certain improvement effect compared with the traditional scoring systems and was worthy of clinical promotion.

Key words severe pneumonia; prognosis; nomogram; prediction model

重症肺炎是临床上常见的病死率高的危重症之一,是威胁人类健康的严重感染性疾病,重症肺炎除常见呼吸系统症状外,还会因各种因素的影响,导致其他系统受累,包括心脏、肾脏、神经系统等,引起 MODS。Hansen 等^[1]在 2016 年的一项调查中指出,肺炎是导致死亡人数最高的传染性疾病,而重症肺炎是其严重的表现形式,已成为一个独立的临床综合征。准确而早期的评估重症肺炎患者的病情严重程度、预测死亡风险,将使高危患者获得及时而有效的治疗,对提高医疗质量,降低病死率有重要的意义。基于此,本文分析我院重症肺炎患者的临床资料,以探讨影响该疾病预后的相关因素,为临床及时给予针对性干预提供依据,从而改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014-12—2019-12 期间我院 ICU 住院治疗的重症肺炎患者,根据中华医学会呼吸病学分会制定的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》中重症肺炎的诊断标准^[2]进行诊断,排除标准:①年龄 < 18 岁;②合并严重的致死性心肝肾功能不全、其他部位原发性感染;③转院而无法得知预后、相关检查未完成即已出院或死亡者。

1.2 研究方法

本研究采用病例对照研究设计。回顾性收集患者入院时的一般资料,包括患者的住院号、性别、年龄、基础疾病等,及当天的临床资料包括生命体征、格拉斯哥评分(GCS)、血常规、生化、血气分析、降钙素原(PCT)等,并完成计算 APACHE II 评分、SOFA 评分、肺炎严重指数评分(PSI 评分)、社区获得性肺炎 CURB-65 评分,所有数据均为入院

24 h 内最差值。根据患者出院时的病情为评估依据,分为预后良好组(对照组)和预后不良组(病例组)。预后良好指临床治愈(症状和体征完全消失)和临床好转(症状和体征明显改善),预后不良包括死亡和未愈(临床症状、体征较入院时好转不明显或甚至加重;病情极其危重,家属放弃抢救,签字出院)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数、四分位数 [$M(Q1, Q3)$] 的形式表示,两组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析筛选影响预后的相关因素,构建预测模型,绘制 nomogram 列线图,并验证模型的区分度和校准度。再通过绘制预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分的受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算各曲线的截断值、敏感度、特异度、曲线下面积(AUC),利用 AUC、净重新分类指数(NRI)、整体鉴别指数(IDI)等指标将预测模型与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分进行比较,评价新模型在预测预后方面的改善效果。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响重症肺炎患者预后的单因素分析

共纳入 124 例重症肺炎患者,其中男 81 例,女 43 例;年龄(74.32 ± 13.53)岁;预后不良组 61 例,预后良好组 63 例。单因素分析结果显示脉搏(P)、

平均动脉压(MAP)、GCS、氧合指数(OI)、动脉血乳酸(LAC)、白蛋白(Alb)、肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)等因素可能与重症肺炎患者预后相关($P < 0.05$)。而性别、年龄、基础疾病、体温(T)、呼吸频率(R)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比

容(HCT)、血小板(PLT)、总胆红素(TBil)、谷丙转氨酶(ALT)、钾离子(K^+)、钠离子(Na^+)、C反应蛋白(CRP)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、PCT等因素可能与预后无关($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 影响重症肺炎患者预后的单因素分析

例(%)

特征	预后良好组($n=61$)	预后不良组($n=63$)	$\chi^2/t/U$	P
性别			0.189	0.663
男	41(67.21)	40(63.49)		
女	20(32.79)	23(36.51)		
年龄/岁	73.84±13.81	74.79±13.35	-0.393	0.695
基础疾病			0.012	0.913
高血压	31(47.72)	34(54.00)		
糖尿病	11(22.72)	17(28.00)		
脑血管疾病	15(27.27)	14(28.00)		
T/°C	37.39±0.96	37.72±1.19	-1.703	0.091
P/(次·min ⁻¹)	102.70±19.86	117.95±24.96	-3.770	0.000
R/(次·min ⁻¹)	22.07±5.00	23.70±6.73	-1.536	0.127
MAP/mmHg	87.45±15.76	71.70±17.65	5.235	0.000
GCS/分	13(12,15)	10(8,12)	-5.813	0.000
OI/mmHg	228.56±95.51	193.65±53.16	2.525	0.013
LAC/(mmol·L ⁻¹)	2.27±1.16	5.15±3.86	-5.649	0.000
WBC/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	11.56±6.29	12.46±8.86	-0.659	0.511
Hb/(g·L ⁻¹)	115.67±25.29	108.36±29.90	1.460	0.147
HCT/%	35.02±7.53	33.93±7.96	0.773	0.441
PLT/(10 ⁹ ·L ⁻¹)	197.32±92.39	166.37±96.81	1.812	0.072
TBil/(μmol·L ⁻¹)	13.26±7.45	16.12±12.56	-1.536	0.128
ALT/(U·L ⁻¹)	20.00(14.00,38.00)	21(12.75,63.25)	-0.501	0.616
Alb/(U·L ⁻¹)	31.51±4.47	28.34±5.39	3.560	0.001
SCr/(μmol·L ⁻¹)	69.00(49.50,95.50)	112.00(65.00,215.00)	-4.144	0.000
BUN/(mmol·L ⁻¹)	8.77(6.18,12.25)	11.04(7.07,19.27)	-2.969	0.003
K^+ /(mmol·L ⁻¹)	4.01±0.61	4.18±0.88	-1.282	0.203
Na^+ /(mmol·L ⁻¹)	139.60±6.26	141.65±6.90	-1.733	0.086
CRP(mg/L)	119.45±85.58	130.76±88.15	-0.721	0.472
CK/(U·L ⁻¹)	106.00(56.00,302.00)	190.00(75.00,622.00)	-1.577	0.115
CK-MB/(U·L ⁻¹)	14.00(10.00,22.00)	20.00(11.00,37.00)	-1.785	0.074
PCT/(ng·ml ⁻¹)	1.65(0.16,8.58)	3.02(0.38,30.00)	-1.633	0.103

2.2 多因素 logistic 回归分析

将上述差异具有统计学意义的相关因素纳入多因素 Logistic 回归,自变量纳入标准为 $P < 0.05$ 、移除标准为 $P < 0.10$ 。运用 Forward; Conditional、Backward; Conditional 方法进行变量筛选,结果显示 MAP($OR = 0.941, 95\% CI: 0.901 \sim$

0.983)、GCS ($OR = 0.539, 95\% CI: 0.402 \sim 0.722$)、LAC ($OR = 1.599, 95\% CI: 1.091 \sim 2.342$)、Alb ($OR = 0.810, 95\% CI: 0.704 \sim 0.933$)、SCr($OR = 1.015, 95\% CI: 1.004 \sim 1.026$)为影响患者预后的独立因素,见表 2。各独立因素经多重共线性检验, VIF(方差膨胀因子)分别为

1.249、1.152、1.291、1.114、1.205。建立联合预测模型,最终得到的模型具有统计学意义($\chi^2(5) = 91.395, DF = 5, P = 0.000$),其回归方程为:Logit (P) = $15.670 - 0.061X_1 - 0.618X_2 + 0.469X_3 -$

$0.210X_4 + 0.014X_5$ 。模型的 C-index(即 AUC)为 0.928,区分度优秀,经 Hosmer-Lemeshow(HL)检验显示联合预测模型拟合良好[$\chi^2(5) = 7.366, DF = 8, P = 0.498$]。经计算 Brier Score 为 0.109。

表 2 影响重症肺炎患者预后的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
MAP(X_1)	-0.061	0.022	7.526	0.006	0.941	0.901~0.983
GCS(X_2)	-0.618	0.149	17.133	0.000	0.539	0.402~0.722
LAC(X_3)	0.469	0.195	5.804	0.016	1.599	1.091~2.342
Alb(X_4)	-0.210	0.072	8.567	0.003	0.810	0.704~0.933
SCr(X_5)	0.014	0.006	6.681	0.010	1.015	1.004~1.026
常数项	15.670	4.237	13.679	0.000	—	—

2.3 Nomogram 预测模型及其 bootstrap 内部验证

通过 R 语言 rms 程序包绘制联合预测模型的 nomogram 列线图,见图 1。采用 Bootstrap 方法从纳入研究受试者中内部验证风险模型,样本量 $n = 124$,再次抽样次数 120,并绘制校准曲线(Calibration plot),结果显示校准图形中标准曲线与预测校准曲线贴合良好,绝对误差为 0.046,亦说明模型的校准度良好,见图 2。

2.4 联合预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分的 ROC 曲线及 Brier Score 分析

不同预后两组患者的 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分比较:预后良好组的 APACHE II 评分为 14.70 ± 4.09 、SOFA 评分为 5.80 ± 2.08 、PSI 评分为 114.56 ± 27.68 、CURB-65 评分为 2.28 ± 0.88 ,预后不良组的 APACHE II 评分为 23.16 ± 6.53 、SOFA 评分为 9.90 ± 2.64 、PSI 评分为 164.16 ± 29.79 、CURB-65 评分为 3.27 ± 0.90 ,差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。

联合预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分绘制 ROC 曲线(图 3),并分析各曲线的 AUC、截断值、敏感度、特异度、P 值、95%CI(表 3)。联合预测模型 AUC 大于 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分,差异无统计学意义($P > 0.05$);联合预测模型 AUC 大于 CURB-65 评分 AUC,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

联合预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分的 Brier Score 分别为

0.109、0.145、0.137、0.138、0.190,4 种传统评分系统的 Brier Score 均大于预测模型(表 3)。

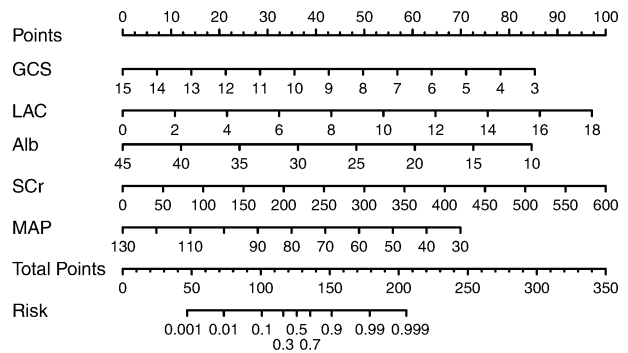


图 1 联合预测模型 nomogram 列线图

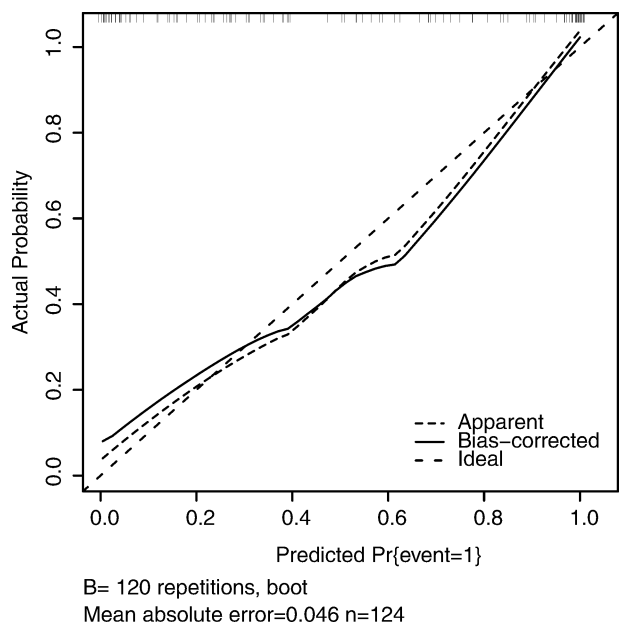


图 2 联合预测模型内部一致性验证 (Calibration plot)

2.5 联合预测模型与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分的 NRI,IDI 分析。

运用 R 语言 PredictABEL 程序包对联合预测模型与 APACHE II 评分进行净重新分类指数 (NRI) 和整合鉴别改善指数 (IDI) 计算。联合预测模型相对 APACHE II 评分重新分类连续 NRI 为 0.868, 95%CI 为 0.552~1.184, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$), IDI 为 0.154, 95%CI: 0.068~0.240, 差异具有统计学意义 ($P<0.000$)。联合预测模型相对 SOFA 评分重新分类连续 NRI 为 0.966, 95%CI: 0.658~1.275, 差异具有统计学意义 ($P=0.000$), IDI 为 0.119, 95%CI: 0.019~0.218, 差异具有统计学意义 ($P=0.020$)。联合预测模型相对 PSI 评分重新分类连续 NRI 为 0.578, 95%CI: 0.242~0.914, 差异具有统计学意义 ($P<0.000$), IDI 为 0.115, 95%CI: 0.015~0.215, 差异具有统计学意义 ($P=0.024$)。

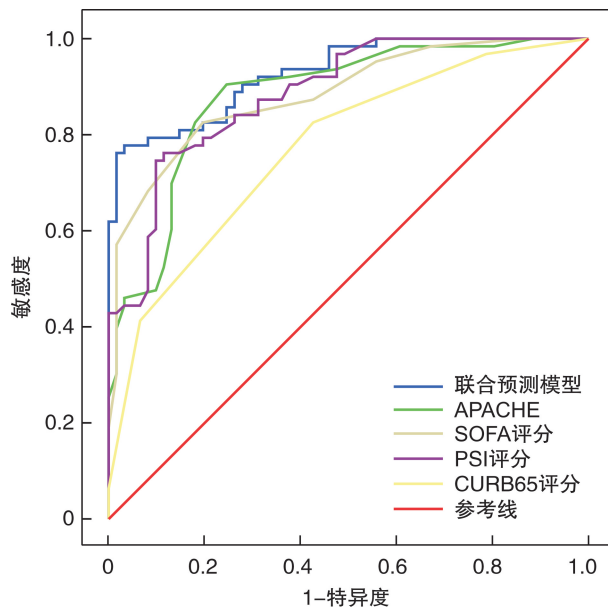


图 3 联合预测模型、APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分的 ROC 曲线

表 3 APACHE II、SOFA、PSI、CURB-65、联合预测模型 ROC 曲线及 Brier Score 分析

变量	AUC	截断值	敏感度	特异度	P	95%CI	Brier Score
APACHE II 评分	0.880	16.50	0.905	0.754	0.000	0.820~0.940	0.145
SOFA 评分	0.884	7.50	0.825	0.803	0.000	0.826~0.942	0.137
PSI 评分	0.886	145.00	0.746	0.902	0.000	0.830~0.942	0.138
CURB-65 评分	0.772	3.50	0.413	0.934	0.000	0.691~0.854	0.190
联合预测模型	0.928	0.683	0.762	0.984	0.000	0.886~0.971	0.109

表 4 联合预测模型 AUC 与 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分、CURB-65 评分 AUC 之间的比较

变量	APACHE II 评分	SOFA 评分	PSI 评分	CURB-65 评分
联合预测模型	Z=1.574 P=0.116	Z=1.353 P=0.176	Z=1.432 P=0.152	Z=4.572 P<0.001

3 讨论

本研究单因素分析结果中, 差异具有统计学意义的大部分相关因素与既往研究结果一致, 多因素 Logistic 回归分析显示, MAP、GCS、LAC、SCr、Alb 为影响重症肺炎患者预后的独立因素。分析如下: 肺炎的病理生理改变表现在当病原体入侵肺部, 因受炎症刺激, 肺泡壁渗透性增加, 肺泡腔内出现炎性渗出, 肺间质水肿, 血管外肺水增多, 支气管黏膜水肿使管腔变窄, 从而影响肺换气和通气功能, 导致低氧血症和二氧化碳潴留, 病原体及毒素入血导致毒血症, 并引发各种脏器功能障碍、MODS 甚至

患者死亡^[3]。患者在机体严重感染、缺氧、二氧化碳潴留、酸中毒情况下, 出现中毒性脑病、脑水肿, 意识状态受影响。且常合并脓毒性休克, 造成广泛动静脉短路, 有效循环血量减少, 血压下降, 组织灌注压减小, 肾小球滤过率下降, 肌肉代谢产生的内生肌酐不能及时被排除体外, 导致血肌酐升高。Kolditz M 在 3427 例 CAP 患者的前瞻性研究中发现精神状态改变和生命体征改变(低血压、呼吸或心率升高、低温)为评估早期器官衰竭或死亡的独立预测因子^[4]。格拉斯哥评分(GCS)是目前全球公认的用于意识状态评估的有效评分方法, Wang 等^[5]在一项 37348 例的回顾性研究中发现 SCr 和 GCS 评分是医院死亡率最敏感的因素。严重的缺血、缺氧还会导致细胞内三羧酸循环障碍, 糖的氧化过程被限制, 无氧酵解途径激活, 丙酮酸和乳酸生成增多, 最终形成乳酸血症^[6], Demirel^[7]在研究中证实重症监护病房高危肺炎患者中乳酸水平是很好的死亡预测因子。又由于此时机体处于应激状态, 营养消耗增加, 另一方面患者营养摄入不足、营养吸收障碍, 使白蛋白分解速率加快, 合成

减少,导致低蛋白血症,而低蛋白血症进一步降低患者免疫力,使感染不易控制。在本研究中血清白蛋白为影响预后的独立因素,Damayanti 等^[8]研究发现血清白蛋白与高龄重症肺炎患者死亡率独立相关,并且血清白蛋白在预测肺炎住院患者 30 d 病死率方面的重要性不亚于 PSI 评分和 A-DROP 评分^[9]。因此临床上,MAP、GCS、LAC、SCr、Alb 均是可以评估重症肺炎患者预后的重要指标。

既往在重症肺炎患者短期内预后的研究中发现年龄越大的患者死亡率越高^[10],但也有研究者表示^[11-12]:相对于其他指标,实足年龄并不总是与 CAP 住院患者的预后相关。更应关注的是生理年龄,基础疾病也有很大影响^[12]。本文中预后不良组年龄 $[(74.79 \pm 13.35)$ 岁]稍高于预后良好组 $[(73.84 \pm 13.81)$ 岁],但无统计学差异。可能因为本研究中纳入的高龄患者较多,年龄分布较为集中,由于家庭或个人因素,高龄患者的住院治疗并不那么积极,因此在出院前就对预后产生影响;本研究未将合并有严重的可危及生命的其他疾病的患者纳入,因为这类患者的预后结果或许会被其他因素干扰,而非重症肺炎疾病本身,而患有上述疾病的患者在高龄人群中占有一定的比例,这也可能是导致年龄无统计学差异的原因之一。

评估重症肺炎患者预后常用的工具有特异性评分系统(如 PSI 评分、CURB-65 评分)和非特异性评分系统(如 APACHE II 评分、SOFA 评分)。在本研究中,根据 ROC 曲线分析的 AUC 结果显示 APACHE II 评分、SOFA 评分、PSI 评分均具有良好的区分度、敏感度、特异度,在国内外的研究中已得到多次验证^[13-15]。但这些评分系统相对复杂,有较多参数,往往不能准确掌握,且无法作出快速评估。CURB-65 评分的区分度为 0.772,敏感度低,特异度高,这与 Alba 等^[16]的研究结果相符。虽然 CURB-65 评分参数较少仅为 5 个,但较低的区分度和敏感度使其在临床上的推广受到限制。以往 MAP、GCS、SCr 研究较多且常常纳入到不同的评估工具中,而新变量 LAC、Alb 较少出现,但却具有不可忽视的理论价值及预测价值,本研究联合上述独立影响因素建立预测模型,该模型的回归方程为 $\text{Logit}(P) = 15.670 - 0.061X_1 - 0.618X_2 + 0.469X_3 - 0.210X_4 + 0.014X_5$,回归方程内各因子的 VIF 值均小于 10,不存在多重共线性。临床预测模型的评估指标主要包括区分度和校准度^[16]。最常用衡量区分度的指标为 C-index,即终点事件为二分类变量情况下的 AUC,联合预测模型的 AUC 为 0.928,提示该预测模型区分度表现优秀。

经 HL 检验该模型拟合良好 $[\chi^2(5) = 7.366, P = 0.498]$,然而该检验得到的 P 值并不能用来量化模型校准度,HL 检验将样本根据概率分为 10 组,根据检验结果绘制的校准曲线为相互独立的 10 个点的连线,并不是真正意义上的平滑曲线^[17],所以本文再使用 Brier Score^[18]及重抽样 bootstrap 方法进一步验证模型校准度。经计算该模型的 Brier Score 为 0.109,采用 Bootstrap 方法经过 120 次重复抽样后绝对误差小于 0.05,均提示该模型的校准度良好。根据回归方程计算患者预后概率比较繁琐,且需借助专业计算设备不易于临床推广,本文运用列线图方式对预测模型进行可视化呈现后变得简便快捷^[19]。例如 1 例重症肺炎患者 MAP 为 80mmHg、GCS 为 13 分、LAC 为 3.0mmol/L、Alb 为 35 g/L、SCr 为 100 mmol/L,在列线图上对应的积分之和为 $35.0 + 14.0 + 16.0 + 24.0 + 17.0 = 106.0$,对应的风险预测值约为 0.15,即此患者预后不良的概率为 15.0%。

为了研究联合预测模型相对于传统评分系统是否具有改善效果,本文首先采用 DeLong 方法对各曲线 AUC 进行比较,结果显示联合预测模型 AUC 大于 CURB-65 评分,差异具有统计学意义 $(P < 0.001)$,且在截断值的敏感度与特异度均高于 CURB-65 评分,说明联合预测模型对重症肺炎预后的评估能力优于 CURB-65 评分。另外联合预测模型的 AUC 并不显著高于 APACHE II 评分、SOFA 评分和 PSI 评分 $(P > 0.05)$,根据曲线下面积的统计学比较结果显示,联合预测模型的预后评估能力相对于这三类评分系统可能无明显改善。而由于 AUC 即 C 统计量是用来评价模型对最终事件的判别区分能力,虽然有一定的价值,但是对绝对风险估计的变化不敏感,且没有特定的临床意义^[20]。因此再引入净重新分类指数(net reclassification improvement,简称 NRI)与整体鉴别指数(integrated discrimination improvement,简称 IDI)^[21]来进一步研究新模型(联合预测模型)相对于传统评分系统(APACHE II 评分、SOFA 评分和 PSI 评分)在评估预后方面的改善效果。本研究使用 R 语言 PredictABEL 程序包对新旧模型进行连续性 NRI 和 IDI 计算,结果显示联合预测模型重新分类正确的比例和整体判别能力较这三类评分系统有所提高,具有统计学意义,另联合预测模型的 Brier Score 分值低于传统评分系统,这些均提示新模型与传统评分系统比较具有一定的改善效果。同时新模型引入的变量数为 5 个,且各项指标均为临床常用检查项目,结合列线图的可视化呈现,在

临床实际运用中更简单,更具优势。

综上所述,MAP、GCS、LAC、SCr、A1b 均为影响重症肺炎患者预后的独立因素;由上述独立因素建立的 nomogram 预测模型具有良好的区分度及校准度,其评估重症肺炎患者预后的准确性高,应用方便快捷,较传统评分系统有一定的改善效果,值得临床推广。由于本研究是单中心的回顾性的研究,样本量较少,结果可能存在一定的局限性,尚待长期、多中心的临床研究来证实。该模型目前缺乏外部数据验证,将在以后的研究中进行完善。

参考文献

- [1] Hansen V, Oren E, Dennis LK, et al. Infectious Disease Mortality Trends in the United States, 1980 – 2014[J]. JAMA, 2016, 316(20): 2149–2151.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253–279.
- [3] 李晓燕, 薄建萍. 社区获得性肺炎诊疗新进展[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(6): 470–476.
- [4] Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration[J]. Thorax, 2015, 70(6): 551–558.
- [5] Wang X, Jiao J, Wei R, et al. A new method to predict hospital mortality in severe community acquired pneumonia[J]. Eur J Intern Med, 2017, 40: 56–63.
- [6] Frenzen FS, Kutschan U, Meiswinkel N, et al. Admission lactate predicts poor prognosis independently of the CRB/CURB-65 scores in community-acquired pneumonia[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(3): 306.e1–306.e6.
- [7] Demirel B. Lactate levels and pneumonia severity index are good predictors of in-hospital mortality in pneumonia [J]. The Clinical Respiratory Journal, 2018, 12(3): 991–995.
- [8] Damayanti N, Abidin A, Keliat EN. The correlation between albumin levels with 30 days mortality in community acquired pneumonia patients [J]. Earth Environ Sci, 2018, 125: e012141.
- [9] Miyazaki H, Nagata N, Akagi T, et al. Comprehensive analysis of prognostic factors in hospitalized patients with pneumonia occurring outside hospital: Serum albumin is not less important than pneumonia severity assessment scale [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(8): 602–609.
- [10] Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(11): 1806–1812.
- [11] Rahimi-Levene N, Koren-Michowitz M, Zeidenstein R, et al. Lower hemoglobin transfusion trigger is associated with higher mortality in patients hospitalized with pneumonia[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(12): e0192.
- [12] Peyrani P, Ramirez J. Long-term Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia[J]. Am J Med Sci, 2017, 353(5): 421.
- [13] Kim MA, Park JS, Lee CW, et al. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0210102.
- [14] Kim MW, Lim JY, Oh SH. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(7): 486–492.
- [15] Murillo-Zamora E, Medina-González A, Zamora-Pérez L, et al. Performance of the PSI and CURB-65 scoring systems in predicting 30-day mortality in healthcare-associated pneumonia [J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(3): 99–103.
- [16] Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1377–1384.
- [17] Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, et al. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 74: 167–176.
- [18] Burke RE, Hess E, Barón AE, et al. Predicting Potential Adverse Events During a Skilled Nursing Facility Stay: A Skilled Nursing Facility Prognosis Score[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(5): 930–936.
- [19] Manouchehrinia A, Zhu F, Piani-Meier D, et al. Predicting risk of secondary progression in multiple sclerosis: A nomogram [J]. Mult Scler, 2019, 25(8): 1102–1112.
- [20] Cook NR. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not [J]. Diagn Progn Res, 2018, 2: 14.
- [21] Karaismailoglu E, Konar NM, Goksuluk D, et al. Factors effecting the model performance measures area under the ROC curve, net reclassification improvement and integrated discrimination improvement[J]. Communications in Statistics-Simulation and Computation, 2019, 48(9): 2586–2598.

(收稿日期: 2020-06-18)