

# 基于 SII 构建及评价预测 ARDS 住院死亡率的 在线临床风险模型

孙丽娜,白红艳,牛宗格,张福帅,曲仪庆

(山东大学齐鲁医院呼吸与危重症医学科,山东 济南 250012)

**摘要:**目的 基于全身免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)探讨影响急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者住院死亡率的危险因素,并建立预后预测模型。方法 选取山东大学齐鲁医院2022年12月至2023年9月符合ARDS诊断标准的219例患者的资料,按3:1的比例随机分为训练组(165例)和验证组(54例)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线探究SII对ARDS患者住院死亡率的预测价值,利用多因素Logistic回归分析得出的独立危险因素绘制预测ARDS患者住院死亡率的列线图,通过ROC曲线下面积(area under curve, AUC)、校准曲线、决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估列线图的预测效能。结果 相对于血小板与淋巴细胞的比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞与淋巴细胞的比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)、C反应蛋白与白蛋白的比值(C-reactive protein-to-albumin ratio, CAR)、乳酸脱氢酶与白蛋白的比值(lactate dehydrogenase-to-albumin ratio, LAR)等其他新型炎症指标,SII曲线下面积最大(AUC=0.79),最佳截断值为 $3.096.60 \times 10^9/L$ ,其灵敏度和特异度分别为73.70%和76.40%;多因素Logistic回归分析发现,SII、年龄、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、慢性肝脏疾病和慢性肾脏疾病是影响ARDS患者住院死亡率的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ )。列线图模型在训练组和验证组的AUC分别为0.876、0.848,校准曲线、DCA证实,该模型临床预测效果良好。结论 入院时高SII水平与ARDS患者住院死亡风险增加相关,基于SII构建在线列线图可早期预测ARDS患者的住院死亡率,具有较高的区分度、准确性及临床实用性。

**关键词:**急性呼吸窘迫综合征;全身免疫炎症指数;列线图;住院死亡率;预测模型

中图分类号:R563.9

文献标志码:A

## Construction and evaluation of an online clinical risk model for predicting in-hospital mortality in patients with ARDS based on SII

SUN Lina, BAI Hongyan, NIU Zongge, ZHANG Fushuai, QU Yiqing

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

**Abstract: Objective** To explore the risk factors of in-hospital mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) based on systemic immune inflammation index (SII), and to develop a prognostic prediction model.

**Methods** The data of 219 patients who met the diagnostic criteria of ARDS in Qilu Hospital of Shandong University from December 2022 to September 2023 were collected and randomly divided into a training group ( $n=165$ ) and a verification group ( $n=54$ ) in a ratio of 3:1. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to explore the predictive value of SII for in-hospital mortality in patients with ARDS. A nomogram model predicting the risk of in-hospital death in patients with ARDS using independent risk factors derived from multifactorial Logistic regression analysis was constructed. The prediction efficiency of the nomogram was evaluated by ROC area under the curve (AUC), cali-

bration curve and decision curve analysis (DCA). **Results** Compared with novel inflammatory indexes such as platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), C-reactive protein-to-albumin ratio (CAR) and lactate dehydrogenase-to-albumin ratio (LAR), the AUC of SII was the most prominent (AUC=0.79). When the optimal cutoff value was  $3\ 096.60 \times 10^9/L$ , the sensitivity and specificity of SII in predicting in-hospital mortality in patients with ARDS were 73.70% and 76.40%, respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that SII, age, CRP, chronic liver disease and chronic kidney disease were independent risk factors for in-hospital mortality in patients with ARDS (all  $P < 0.05$ ). The AUC of the nomogram model in the training group and the verification group were 0.876 and 0.848, respectively. The calibration curve and DCA confirmed that the model exhibited a satisfactory degree of clinical predictive efficacy. **Conclusion** The high levels of SII on admission are associated with increased risk of in-hospital death in patients with ARDS. The online nomogram constructed based on SII can early predict the in-hospital mortality of patients with ARDS, with high differentiation, accuracy and clinical practicability.

**Key words:** Acute respiratory distress syndrome; Systemic immune inflammation index; Nomogram; In-hospital mortality; Prediction model

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种由各种肺部损害 (如肺炎、误吸、溺水) 或非肺部损害 (如脓毒症、急性重症胰腺炎、创伤等) 引起的急性、弥漫性、炎症性肺损伤,以顽固性低氧血症为显著特征<sup>[1]</sup>。对 50 个国家的 459 例重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 进行的前瞻性研究发现,即使存在地域差异,ARDS 仍是全球范围内重要的公共卫生问题,总体死亡率可达 40%<sup>[2]</sup>。新型冠状病毒和流感病毒周期性大流行导致 ARDS 发病率上升,更加凸显了 ARDS 带来的相关挑战,包括高死亡率和缺乏有效的药物治疗<sup>[3]</sup>。借助简单而可靠的炎症指标或预测模型,早期掌握患者疾病的发展趋势和预后情况,把握治疗时机,及时调整治疗方案,可有效改善患者的器官功能状态和临床结局。

多种炎症细胞 (如中性粒细胞、淋巴细胞和调节性 T 细胞等) 的激活和炎症介质的释放在 ARDS 的发生和结局中发挥重要作用。炎症细胞的数量可以反映损伤的类型、严重程度、时间和其他因素<sup>[4-5]</sup>。已有研究表明,乳酸脱氢酶与白蛋白的比值 (lactate dehydrogenase-to-albumin ratio, LAR)<sup>[6]</sup>、单核细胞与淋巴细胞的比值 (monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)<sup>[7]</sup>、血小板与淋巴细胞的比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)<sup>[8]</sup>、红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW)<sup>[9]</sup> 等炎症指标可用于 ARDS 预后的判断。全身免疫炎症指数 (systemic immune inflammation index, SII) 是近年来备受关注的—种新型炎症指标。这一指标集成了中性粒细胞、血小板和淋巴细胞的特点,包括中性粒细胞反映的感染性或非感染性炎症、应激反应,血小板代表的止血、血栓形成、炎症反应,以及淋巴细胞体现的机体免疫防御能力,能较为全面地反

映机体的炎症免疫状态。在一些恶性肿瘤和炎症性疾病<sup>[10-14]</sup> 相关的预后研究中,SII 优于既往炎症指标,然而其与 ARDS 预后的相关性尚不清楚。本研究旨在分析 SII 对 ARDS 患者住院死亡率的预测价值,进一步探究影响 ARDS 患者短期预后的独立危险因素,并构建在线临床风险模型,为指导个体的治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

本研究为回顾性队列研究。选取 2022 年 12 月至 2023 年 9 月在山东大学齐鲁医院确诊并治疗的 273 例 ARDS 患者。纳入标准:符合 2023 年 ARDS 全球新定义<sup>[15]</sup>且年龄  $\geq 18$  岁,ICU 住院时间  $\geq 24$  h。排除标准:免疫功能缺陷、患有自身免疫性疾病 (13 例);患有如白血病、骨髓异常增生综合征等血液系统疾病 (7 例);长期服用免疫抑制剂、激素、抗凝类药物及经过放化疗治疗 (16 例);中途放弃治疗或临床资料不完整者 (18 例)。最终入组 219 例 ARDS 患者,根据患者住院期间的临床结局分为存活组 (124 例) 和死亡组 (95 例)。本研究已通过山东大学齐鲁医院伦理委员会批准 (伦理批件号: KYLL-202311-040)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 数据收集

通过查询患者入院病历、入院时检查检验结果等方式提取患者的资料,包括:年龄、性别、体质指数、病因、疾病类型、合并基础病种类、入院 24 h 内指标 (体温、平均收缩压、血压、心率、呼吸频率、血氧饱和度、动脉血气分析、血常规、肝肾功能、凝血功能、电解质、炎症指标)、机械通气方式、并发症、影

像学资料等。计算公式:  $SII = \text{外周血血小板计数} (\times 10^9/L) \times \text{中性粒细胞计数} (\times 10^9/L) / \text{淋巴细胞计数} (\times 10^9/L)$ 。

### 1.2.2 研究方法

使用 R 语言软件,按 3:1 的比例将研究对象随机分为训练组(165 例)和验证组(54 例)。采用 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价炎症指标预测价值,以曲线下面积和 95% 可信区间表示,根据约登指数选取各炎症指标对死亡率的最佳预测截断值,并计算该阈值预测死亡率的敏感性 & 特异性,ROC 曲线下面积比较采用 DeLong 法。以截断值为界,将整个人群分为高 SII 组和低 SII 组,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图,预后价值判断采用 log-rank 对数秩检验。ARDS 患者住院死亡率的危险因素评估采用单、多因素 Logistic 回归分析。根据多因素分析结果利用 R 软件中 rms、pROC、Hmisc、car and rmda 等程序包建模并绘制列线图,分别在训练组和验证组中采用 AUC、校准曲线、决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 对列线图模型进行预测性能的评价。

### 1.3 统计学处理

统计分析在 SPSS 25.0 和 R 4.2.3 中进行。计

量资料:① 符合正态分布,采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组之间比较采用独立样本  $t$  检验;② 不符合正态分布,应用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组之间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料采用频数 (%) 表示,两组之间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

共纳入 219 例 ARDS 患者,包括存活组 124 例、死亡组 95 例。其中,男 156 例 (71.23%),女 63 例 (28.77%)。肺源性 ARDS 占比 75.30%,COVID-19 肺炎在病因中占比最大 (53.50%)。与存活组相比,死亡组患者年龄更大,多合并慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病、脑血管疾病及恶性肿瘤,入院时一般生命体征更不平稳,呼吸频率更高、血氧饱和度及  $PaO_2/FiO_2$  更差 ( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。新型炎症指标 SII、PLR、MLR 及 LAR 在存活组和死亡组之间的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其中 SII、PLR、LAR 在死亡组中数据高于存活组,而 MLR 在死亡组中数据低于存活组,见表 2。

表 1 存活组与死亡组的基线资料分析

Table 1 Baseline data of the survival group and the death group

参数	总体 ( $n=219$ )	存活组 ( $n=124$ )	死亡组 ( $n=95$ )	$\chi^2/F/Z$	$P$
年龄/岁	69.00(58.00, 77.00)	66.00(51.50, 74.00)	73.00(65.00, 79.00)	4.05	<0.001
性别/ $n$ (%)				0.49	0.483
男	156(71.23)	86(69.35)	70(73.68)		
女	63(28.77)	38(30.65)	25(26.32)		
心率/(次/min)	94.00(80.00, 108.00)	95.00(77.25, 106.75)	92.00(80.00, 110.00)	0.43	0.668
呼吸频率/(次/min)	20.00(16.00, 24.00)	20.00(16.00, 22.75)	21.00(18.00, 25.00)	1.98	0.048
平均收缩压/mmHg	136.00(115.00, 155.00)	136.50(115.25, 156.75)	134.00(110.00, 151.00)	0.86	0.389
体温/ $^{\circ}C$	36.70(36.30, 37.30)	36.80(36.23, 37.40)	36.70(36.40, 37.10)	0.56	0.576
血氧饱和度/%	96.00(93.80, 98.00)	97.00(95.00, 99.00)	96.00(91.00, 98.00)	2.78	0.006
体质量指数	25.06(22.04, 27.99)	25.32(23.31, 27.76)	24.77(20.81, 28.06)	1.12	0.264
$PaO_2/FiO_2$	134.00(95.00, 196.97)	152.08(116.73, 211.88)	112.31(80.00, 170.00)	4.47	<0.001
基础疾病/ $n$ (%)					
慢性肺部疾病	36(16.40)	24(19.35)	12(12.63)	1.77	0.183
冠状动脉粥样硬化性心脏病	55(25.10)	37(29.84)	18(18.95)	4.33	0.065
高血压	107(48.90)	60(48.39)	47(49.47)	0.03	0.873
2 型糖尿病	74(33.80)	40(32.26)	34(35.79)	0.30	0.584
慢性肝脏疾病	82(37.40)	36(29.03)	46(48.42)	8.63	0.003
慢性肾脏疾病	61(27.90)	18(14.52)	43(45.26)	25.31	<0.001
脑血管疾病	54(24.70)	24(19.35)	30(31.58)	3.39	0.038
恶性肿瘤	23(10.50)	6(4.84)	17(17.89)	9.76	0.002
病因/ $n$ (%)				39.46	<0.001
COVID-19	115(52.51)	43(34.68)	72(75.79)		
细菌/真菌性肺炎	41(18.72)	34(27.42)	7(7.37)		

续表

参数	总体(n=219)	存活组(n=124)	死亡组(n=95)	$\chi^2/F/Z$	P
创伤/外科术后	42(19.18)	34(27.42)	8(8.42)		
吸入性肺炎	13(5.94)	9(7.26)	4(4.21)		
急性重症胰腺炎	8(3.65)	4(3.23)	4(4.21)		
类型/n(%)				10.88	0.001
肺源性	165(75.34)	83(66.94)	82(86.32)		
肺外源性	54(24.66)	41(33.06)	13(13.68)		
通气方式/n(%)				45.57	<0.001
直接有创	132(60.30)	79(63.71)	53(55.79)		
先无创后有创	47(21.50)	9(7.26)	38(40.00)		
持续无创	40(18.30)	36(29.03)	4(4.21)		
总住院时间/d	18(12, 25)	20(14, 28)	16(9, 22)	3.99	<0.001

表 2 存活组与死亡组的实验室指标

Table 2 Laboratory indexes in the survival group and the death group

参数	总体(n=219)	存活组(n=124)	死亡组(n=95)	F/Z	P
pH	7.45(7.39, 7.48)	7.46(7.41, 7.49)	7.44(7.35, 7.47)	2.62	0.01
乳酸/(mmol/L)	1.40(1.00, 2.20)	1.20(1.00, 2.03)	1.80(1.30, 2.50)	4.36	<0.01
葡萄糖/(mg/dL)	8.50(6.27, 12.12)	8.36(6.01, 11.68)	9.08(6.35, 13.48)	1.60	0.11
血红蛋白/(g/dL)	115.00(95.00, 131.00)	111.00(93.25, 131.00)	120.00(104.00, 130.00)	1.70	0.09
白细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	11.03(8.34, 14.50)	9.98(7.53, 13.00)	12.60(10.10, 15.92)	4.47	<0.01
中性粒细胞/( $\times 10^9/L$ )	9.83(7.20, 12.76)	8.53(6.13, 11.52)	11.32(8.94, 14.77)	4.77	<0.01
淋巴细胞/( $\times 10^9/L$ )	0.64(0.42, 1.02)	0.84(0.52, 1.22)	0.49(0.28, 0.72)	5.77	<0.01
血小板/( $\times 10^9/L$ )	179.00(136.00, 236.00)	184.50(142.50, 234.50)	162.00(127.00, 243.00)	1.05	0.29
单核细胞/( $\times 10^9/L$ )	0.44(0.27, 0.66)	0.47(0.30, 0.73)	0.35(0.23, 0.57)	2.54	0.01
肌酐/(mg/dL)	70.00(52.00, 103.00)	67.50(51.25, 87.25)	73.00(53.00, 125.00)	1.86	0.06
尿素氮/(mg/dL)	9.50(6.70, 14.80)	8.70(6.23, 13.53)	10.10(7.10, 16.30)	1.89	0.06
钠/(mmol/L)	140.00(135.00, 144.00)	140.00(137.00, 145.00)	137.00(134.00, 143.00)	2.48	0.01
钾/(mmol/L)	4.03(3.71, 4.43)	4.02(3.75, 4.38)	4.04(3.58, 4.52)	0.03	0.98
白蛋白/(g/L)	31.50(28.60, 34.50)	31.75(29.05, 35.08)	31.20(28.10, 34.00)	1.41	0.16
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	35.00(24.00, 56.00)	33.50(21.25, 50.00)	37.00(25.00, 57.00)	1.14	0.26
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	25.00(16.00, 47.00)	25.50(15.25, 51.00)	25.00(16.00, 42.00)	0.07	0.49
乳酸脱氢酶/(U/L)	416.00(311.00, 561.00)	362.00(282.00, 486.00)	495.50(379.25, 723.75)	4.60	<0.01
N 端脑钠肽前体/(pg/mL)	754.30(221.30, 2 104.00)	494.00(132.20, 2 043.50)	941.90(481.18, 2 282.25)	3.03	<0.01
降钙素原/(ng/mL)	0.29(0.12, 1.11)	0.30(0.10, 1.01)	0.29(0.14, 1.16)	1.05	0.30
CRP/(mg/L)	86.16(42.84, 146.49)	78.94(39.69, 128.76)	96.73(51.31, 163.91)	2.13	0.03
D-二聚体/(ng/mL)	2.38(1.33, 7.29)	2.34(1.23, 6.61)	2.45(1.47, 11.55)	1.46	0.15
纤维蛋白原/(g/L)	4.93±1.88	4.95±1.82	4.89±1.98	0.90	0.81
凝血酶原时间/s	13.90(12.40, 15.20)	13.30(12.00, 14.65)	14.40(12.80, 15.50)	2.56	0.01
活化部分凝血活酶时间/s	33.70(29.20, 39.60)	32.80(28.67, 38.82)	34.20(30.20, 42.10)	2.02	0.04
新型炎症指标					
SII/( $\times 10^9/L$ )	2 473.26(1 508.22, 5 077.44)	1 761.35(1 155.76, 3 081.35)	4 654.84(2 627.35, 6 500.00)	7.45	<0.01
PLR	281.16(179.34, 462.50)	199.97(142.62, 342.44)	370.54(250.75, 544.00)	5.79	<0.01
MLR	1.63(0.89, 2.36)	1.76(1.08, 2.53)	1.27(0.76, 2.18)	3.06	<0.01
LAR	12.81(8.83, 18.23)	11.29(7.83, 15.76)	14.81(11.16, 23.60)	4.08	<0.01
CAR	2.60(1.24, 4.51)	2.33(1.06, 4.02)	3.10(1.43, 5.47)	1.90	0.06
RDW/%	13.60(12.90, 14.30)	13.50(12.83, 14.20)	13.60(12.90, 14.30)	0.57	0.57

### 2.2 SII、PLR、MLR 等新型炎症指标的预测价值对比

ROC 分析结果显示, SII、PLR、MLR、LAR、CAR、RDW 的 AUC 分别为 0.79、0.73、0.69、0.66、0.58、0.52。SII 的 AUC 最大, 为 0.79(95%CI:0.73~0.85), 最佳截断值为  $3\ 096.60 \times 10^9/L$ , 其评估 ARDS

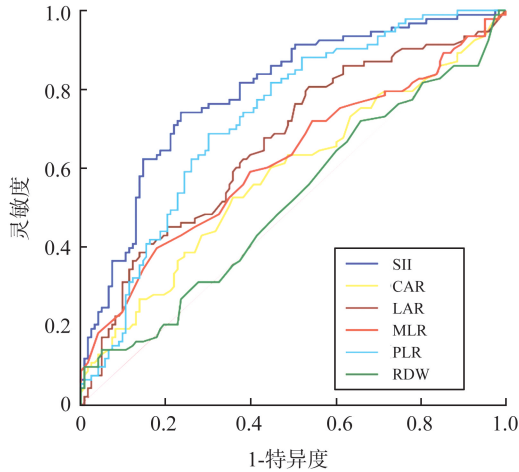


图1 SII 及其他新型炎症指标预测 ARDS 患者住院死亡率的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of SII and other new inflammatory markers to predict hospital mortality in patients with ARDS

患者住院死亡率的灵敏度为 73.70%, 特异度为 76.40%。见图 1、表 3。

Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验显示, 高 SII 组 ARDS 患者的住院死亡率明显高于低 SII 组, HR 值为 3.875(95%CI:2.558~5.870),  $P < 0.001$ 。见图 2。

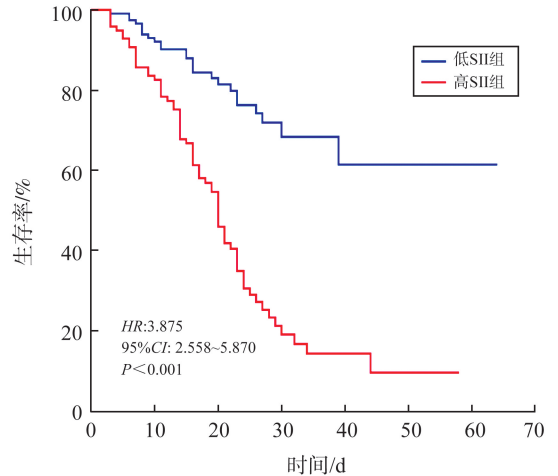


图2 入院时不同 SII 水平与 ARDS 患者住院死亡率的生存曲线

Figure 2 Survival curve between different SII levels on admission and in-hospital mortality of ARDS patients

表3 入院时 SII 及其他新型炎症指标预测 ARDS 患者住院死亡率的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of SII and other novel inflammatory markers on admission to predict in-hospital mortality in patients with ARDS

参数	AUC(95%CI)	灵敏度/%	特异度/%	最佳截断值	P
SII	0.79(0.73~0.85)	73.70	76.40	3 096.60	<0.001
PLR	0.73(0.66~0.79)	68.42	69.92	293.30	<0.001
MLR	0.69(0.54~0.70)	40.00	82.11	0.90	0.002
CAR	0.58(0.50~0.66)	51.58	64.23	3.00	0.049
LAR	0.66(0.59~0.74)	80.65	46.34	10.50	<0.001
RDW	0.52(0.44~0.60)	14.70	95.10	15.60	0.610

### 2.3 单因素及多因素 Logistic 回归分析

将训练组和验证组的基线资料进行对比, 结果显示随机划分出的训练组和验证组参数均衡可比, 所有分析因素在两组间的差异无统计学意义( $P$ 均>0.05), 表明随机划分的数据具有合理性。见表 4。训练组中, 结合临床意义, 将基线资料存活组和死亡组之间有差异的指标进行单因素分析, 结果显示年

龄、 $PaO_2/FiO_2$ 、白细胞计数、乳酸、血钠、SII、CRP、活化部分凝血活酶时间、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病、恶性肿瘤有统计学意义( $P$ 均<0.05)。进一步将单因素分析有统计学意义的变量纳入构建多因素 Logistic 回归方程, 得出年龄、CRP、SII、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病是影响 ARDS 患者住院死亡率的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

表4 训练组和验证组的基线资料比较

Table 4 Comparison of baseline data between the training group and the verification group

参数	训练组(n=165)	验证组(n=54)	P
年龄/岁	66.81±14.25	66.35±14.53	0.77
性别/n(%)			0.74
男	119(72.12)	37(68.52)	
女	46(27.88)	17(31.48)	
心率/(次/min)	93.81±22.65	99.24±19.44	0.07
呼吸频率/(次/min)	20.32±5.31	20.98±5.79	0.54
平均收缩压/mmHg	134.27±27.42	137.43±26.71	0.26
体温/℃	36.91±0.87	36.93±0.81	0.66

续表

参数	训练组 ( $n=165$ )	验证组 ( $n=54$ )	$P$
血氧饱和度/%	95.09±4.99	94.6±5.83	0.89
体质量指数	25.27±4.26	24.74±4.62	0.85
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	148.26±66.69	147.48±64.64	0.99
基础疾病/ $n$ (%)			
慢性肺部疾病	27(16.36)	9(16.67)	>0.999
冠状动脉粥样硬化性心脏病	41(24.85)	13(24.07)	>0.999
高血压	83(50.30)	24(44.47)	0.56
2型糖尿病	52(31.52)	22(40.74)	0.28
慢性肝脏疾病	64(38.79)	18(33.33)	0.58
慢性肾脏疾病	46(27.88)	15(27.78)	>0.999
脑血管疾病	38(23.03)	17(31.48)	0.29
恶性肿瘤	18(10.91)	5(9.26)	0.93
类型/ $n$ (%)			0.51
肺源性	122(73.94)	43(79.63)	
肺外源性	43(26.06)	11(20.37)	
实验室指标			
pH	7.43±0.10	7.42±0.10	0.67
乳酸/(mmol/L)	1.89±1.43	1.52±0.71	0.17
葡萄糖/(mg/dL)	9.57±4.61	10.34±5.21	0.40
血红蛋白/(g/dL)	112.71±23.51	112.78±24.67	0.70
白细胞计数/( $\times 10^9$ /L)	12.19±5.47	11.50±4.96	0.48
中性粒细胞/( $\times 10^9$ /L)	10.73±5.22	10.05±4.44	0.50
淋巴细胞/( $\times 10^9$ /L)	0.80±0.56	0.70±0.40	0.40
血小板/( $\times 10^9$ /L)	186.63±78.61	210.63±88.18	0.14
单核细胞/( $\times 10^9$ /L)	0.57±0.65	0.49±0.43	0.26
血肌酐/(mg/dL)	99.64±93.56	96.59±103.94	0.42
尿素氮/(mg/dL)	11.61±6.58	10.49±6.08	0.24
钠/(mmol/L)	139.24±8.01	139.89±7.67	0.93
钾/(mmol/L)	4.12±0.66	4.00±0.63	0.37
白蛋白/(g/L)	32.02±5.00	31.89±5.27	0.76
天门冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	78.78±238.00	229.54±1405.75	0.55
丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	74.10±220.89	119.48±654.04	0.06
乳酸脱氢酶/(U/L)	491.41±338.52	593.98±869.35	0.88
N端脑钠肽前体/(pg/mL)	2449.22±5194.4	2921.14±7052.78	0.71
降钙素原/(ng/mL)	2.50±9.22	3.20±14.10	0.18
CRP/(mg/L)	103.57±77.24	92.50±61.83	0.54
RDW/%	13.81±1.55	13.77±1.09	0.46
D-二聚体/(ng/mL)	8.25±16.08	6.84±11.64	0.56
纤维蛋白原/(g/L)	4.95±2.00	4.85±1.48	0.98
凝血酶原时间/s	14.34±3.65	14.10±4.05	0.09
活化部分凝血活酶时间/s	36.60±11.35	35.76±11.67	0.34

## 2.4 列线图预测模型的构建

将多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素(年龄、CRP、SII、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病)纳入列线图模型。通过列线图上的刻度值,可以获得每个指标所对应的值,将各项值相加即为总分,总分对应的预测概率即为 ARDS 患者住院死亡风险。为了促进列线图用户使用便捷性,实现列线

图动态化,本课题组开发制作了网页版列线图软件供使用(<https://lina-s6.shinyapps.io/DynNomapp/>),输入患者入院时相关临床信息即可获得对应的住院死亡风险,即在该列线图模型中,通过向上画一条垂直于变量轴的线对应各个变量到评分标尺上的得分,相加得出总分,再向下画一条垂直于风险轴的线,对应 ARDS 患者住院死亡风险。见图 3。

表5 ARDS 预后相关变量的单因素和多因素 Logistic 回归分析  
Table 5 Univariate and multivariate Logistic regression analyses of variables related to prognosis of ARDS

参数	单因素	多因素					
	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	<0.001 ***	0.001 **	0.077	0.020 1	3.82	1.079 6	1.040 5~1.126 2
肺源性 ARDS	0.010 *						
呼吸频率	0.050						
血氧饱和度	0.160						
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<0.001 ***						
乳酸	0.020 *						
白细胞计数	<0.001 ***						
血肌酐	0.130						
尿素氮	0.220						
钠	0.020 *						
乳酸脱氢酶	0.110						
N 端脑钠肽前体	0.440						
SII	<0.001 ***	<0.001 ***	0.001	0.000 1	4.42	1.000 4	1.000 2~1.000 6
CRP	<0.001 ***	0.003 **	0.009	0.003 0	3.01	1.015 4	1.003 4~1.015 4
凝血酶原时间	0.820						
活化部分凝血活酶时间	0.030 *						
冠状动脉粥样硬化性心脏病	0.070						
慢性肝脏疾病	<0.001 ***	0.002 **	1.380	0.454 4	3.04	3.972 4	1.668 9~10.028 9
慢性肾脏疾病	<0.001 ***	0.002 **	1.457	0.476 0	3.06	4.293 9	1.730 0~11.337 6
脑血管疾病	0.340						
恶性肿瘤	0.014 *						

注: \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ ; \*\*\* $P<0.001$ 。

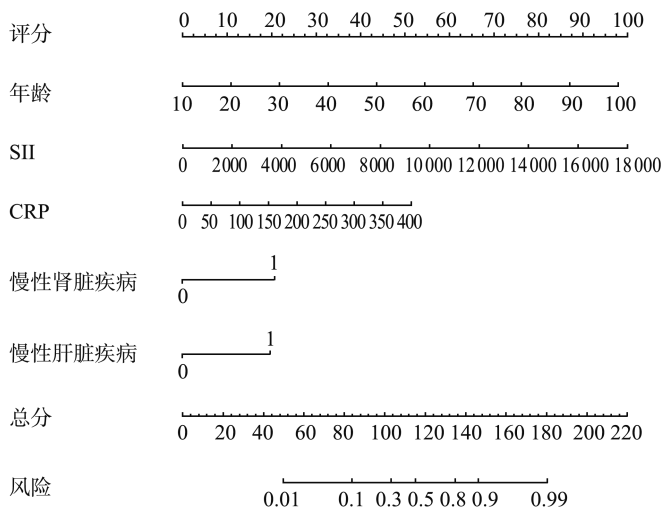


图3 预测 ARDS 患者住院死亡风险的列线图模型

Figure 3 A nomogram model for predicting the risk of in-hospital death in patients with ARDS

## 2.5 预测模型的验证

采用 ROC 曲线分析评估模型的预测效能, 训练组列线图预测模型的 AUC 为 0.876 (95% CI: 0.823~0.928), 验证组列线图预测模型的 AUC 为 0.848 (95% CI: 0.746~0.950), 表明列线图模型预测性能良好。训练组和验证组的校准曲线均表明, 列线图预测 ARDS 患者住院死亡的概率与实际概率十分接近, 模型在训练组和验证组的平均绝对误差

分别为 0.014、0.054, 提示该预测模型具有高准确度。DCA 提示训练组的阈值概率在 0.01~0.90 之间, 净受益值 > 0, 验证组在整个阈值概率范围内均具有更高的净效益值, 目前 ARDS 人群总体死亡率可达 40%, 当阈值概率在 0.00~0.40 之间时, 列线图的决策曲线在训练组及验证组均位于 None 线和 All 线的上方, 说明该模型在预测 ARDS 患者住院死亡率方面具有良好的临床实用性。见图 4~6。

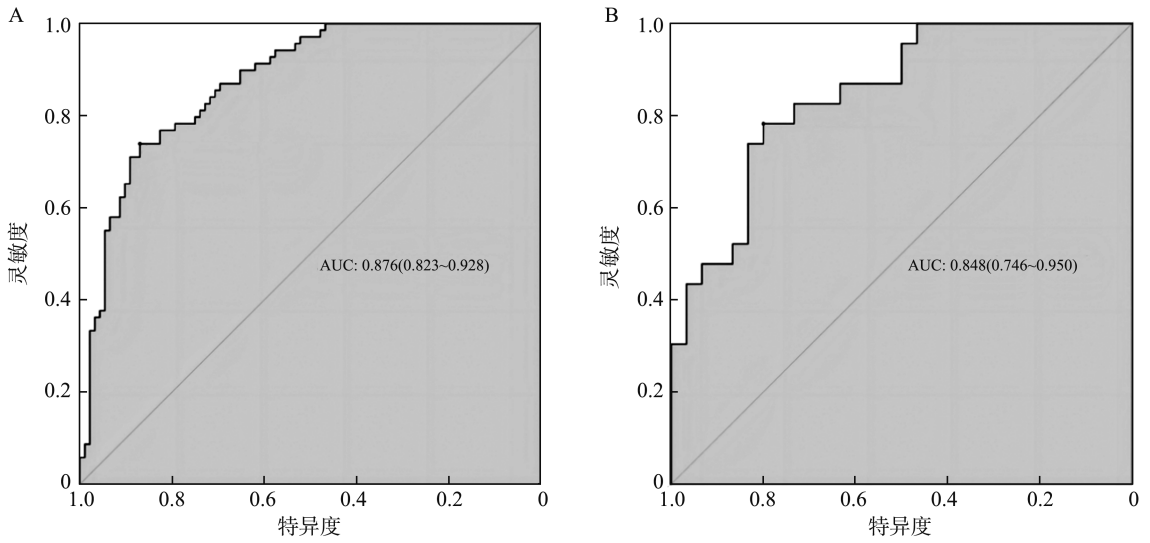


图4 列线图在训练组(A)和验证组(B)的ROC曲线分析

Figure 4 ROC curve analyses of the nomogram in the training group (A) and the verification group (B)

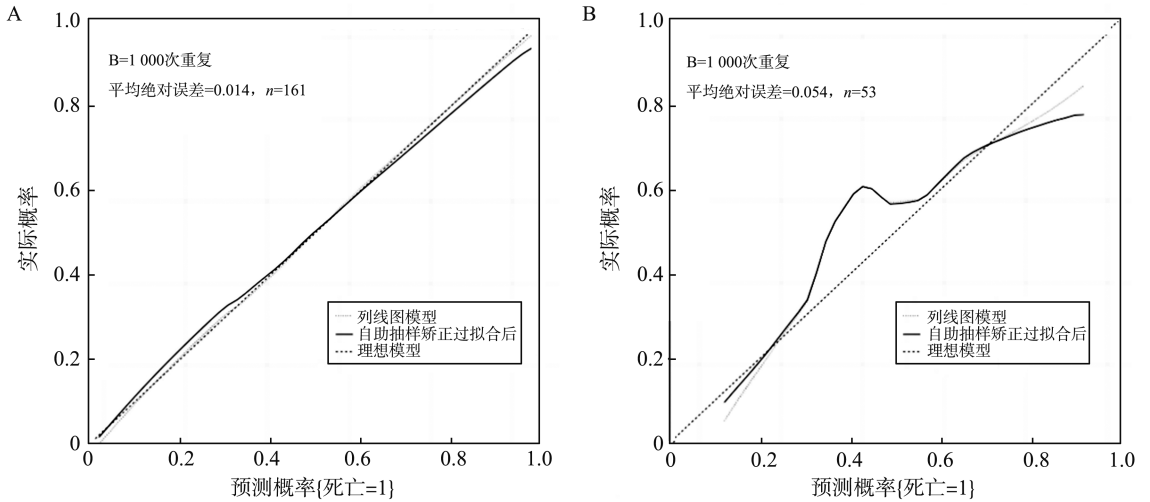


图5 列线图在训练组(A)和验证组(B)的校准曲线分析

Figure 5 The calibration curve analyses of the nomogram in the training group (A) and the verification group (B)

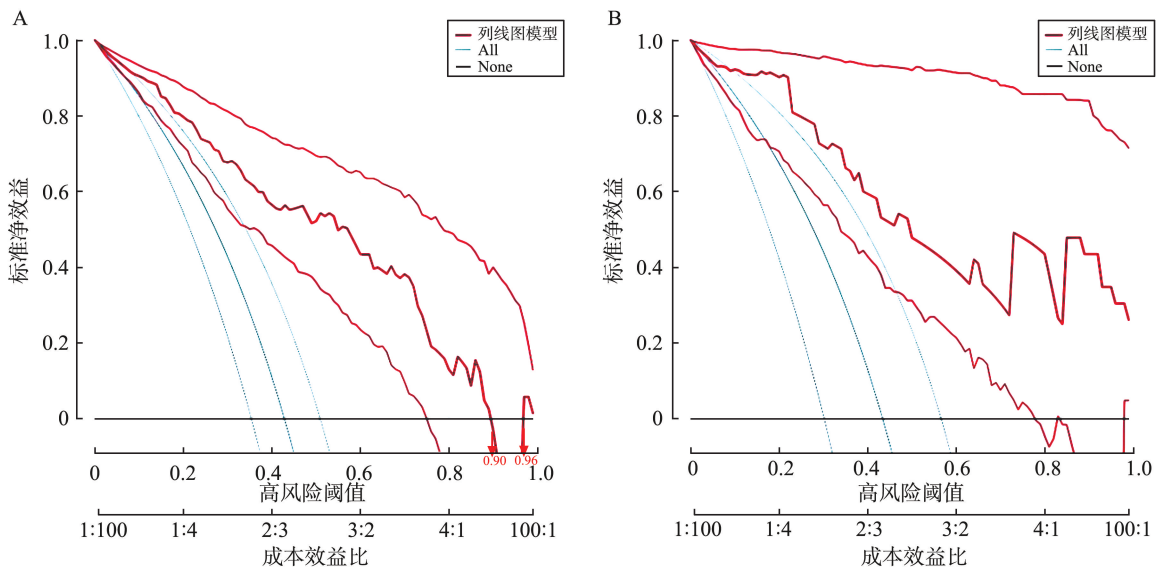


图6 列线图在训练组(A)和验证组(B)的决策曲线分析

Figure 6 The decision curve analyses of the nomogram in the training group (A) and the verification group (B)

### 3 讨论

研究表明,肺损伤主要是由肺内皮和上皮屏障的中性粒细胞依赖性和血小板依赖性损伤引起的,淋巴细胞可能在肺损伤的缓解中起作用<sup>[16]</sup>。ARDS发病早期,中性粒细胞是最先被招募到炎症部位的免疫细胞,提供了抵御微生物的第一道防线,但过度的募集和激活会导致周围组织受损和肺功能的进一步丧失。血小板参与ARDS的发病机制包括释放促炎介质激活内皮细胞,粘附到肺毛细血管内皮细胞导致微血栓形成,与中性粒细胞相互作用驱动炎症的发生和发展<sup>[17]</sup>。研究表明<sup>[18-19]</sup>,ARDS患者的炎症和凝血两个系统同时活化交互作用,与内皮损伤相关的全身炎症和凝血激活对ARDS的发展和预后不良具有预后价值。淋巴细胞在免疫调节、特异性免疫球蛋白的产生及针对靶细胞的杀伤作用等方面发挥重要作用,淋巴细胞计数可反映机体的免疫能力和防御功能<sup>[20]</sup>。因此,发病早期阶段,中性粒细胞、血小板增多和淋巴细胞减少联合作用有助于预测ARDS患者的临床预后。SII水平的升高主要是由于中性粒细胞、血小板计数的增加,以及炎症免疫反应引起的淋巴细胞计数的相对下降。前两者的增加反映了机体免疫途径的开放和免疫状态的激活,而“细胞因子风暴”这种过度的炎症反应则会导致组织和多器官受损,与ARDS患者的不良预后密切相关。

基于现有炎症和免疫预后指标的局限性,且为了更全面评估机体的炎症免疫状态,Hu等<sup>[21]</sup>将外周血淋巴细胞计数、中性粒细胞计数和血小板计数进行综合计算,首次提出SII的概念,通过回顾性分析与前瞻性队列相结合的方式,验证了SII是肝细胞癌术后患者预后不良的一个强有力的预测指标。SII作为整合指标,其变化可以反映全身炎症的严重程度。在对SII与恶性肿瘤、心脑血管系统疾病、消化系统疾病及炎症性疾病的相关性研究中,多数研究发现高SII可提示这些疾病预后不良,有助于早期识别疾病高危人群,这与本研究结果一致。入院时较高水平的SII与ARDS患者较高的住院死亡率密切相关,高SII可反映机体炎症状态升高、免疫反应较弱。而Tang等<sup>[22]</sup>对4 606例危重充血性心力衰竭患者的回顾性分析中,发现SII与危重充血性心力衰竭患者短期全因死亡率呈“U型”曲线关系,表明SII升高或降低均可能与疾病死亡率升高有关。Jia等<sup>[23]</sup>在研究SII对重症急性肾损伤患者的

预后价值中得到了类似的非线性关系。这一差异可能与研究对象的纳入标准不同有关。危重症患者常出现中性粒细胞减少症和血小板减少症,表明机体可能处于紊乱状态,出现严重炎症、免疫缺陷或骨髓抑制等问题,表现为低SII重症患者高死亡率。本研究首次探索了SII与ARDS预后的相关性,发现SII是一个比较强的ARDS独立预后指标,优于当前研究的PLR、MLR及LAR等其他新型炎症指标,且该指标为无创性、易获取、成本低,具有良好的应用前景。在当前危重症精准医疗的时代<sup>[24]</sup>,本研究结果也为ARDS治疗领域带来了新方向,中性粒细胞和血小板之间的相互作用可能是缓解炎症风暴的新的潜在靶点。

本研究还发现了影响ARDS患者住院死亡率的其他独立危险因素,包括高龄、高CRP、合并慢性肝脏疾病或合并慢性肾脏疾病。既往研究表明,衰老是自身免疫的一个重要风险因素,细胞免疫和体液免疫的缺陷程度随着年龄的增长而逐渐增加,高龄与ARDS患者死亡风险增加有关<sup>[25-27]</sup>。Killien等<sup>[28]</sup>在一项对不同年龄组创伤后ARDS的死亡风险的回顾性队列研究中发现,65岁及以上的患者死亡率最高,这也与老年人肺功能的特点相关,老年人胸壁顺应性下降、呼吸肌力量减弱,气体交换能力下降,气道保护能力较弱、撤机困难等,均可造成老年ARDS患者病死率偏高。CRP是肝脏产生的一种急性期炎症蛋白,可在多种情况下(如炎症、心血管疾病和感染等)升高。多项研究表明,血清CRP在COVID-19进展为ARDS的患者中显著升高,对其严重不良预后有一定价值<sup>[29-31]</sup>。一般来说,肝脏和肾脏可以通过清除细菌和调节炎症因子的代谢来防止组织和器官的损伤加重。然而,ICU患者接受血管加压药物支持治疗时,通过降低心输出量、增加血管阻力和门静脉压力,改变了肝脏血流动力学,对肝功能产生不利影响,减少门静脉和动脉血流可能导致急性肝损伤或胆汁淤积<sup>[32]</sup>,慢性肝病患者存在潜在肝损伤恶化风险<sup>[33]</sup>。此外,肝脏在调节与ARDS相关的细胞因子动力学方面起着核心作用<sup>[34]</sup>。肝功能不全可导致扩血管物质灭活障碍,引起肺小动脉扩张,肺内通气/血流比例失调,肺内分流增加,从而导致低氧血症,即为“肝肺综合征”。肾和肺之间则存在相互依赖的反馈机制,尽管这两个器官的主要作用不同,但它们彼此密切相关,自胎儿时期即可以通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和缓激肽途径介导酸碱平衡、血压和体液稳态等,这些相

互作用往往与疾病的发生和发展相关。在 ARDS 发病过程中,严重低氧血症通过血管活性肽如血管紧张素 II、内皮素和一氧化氮增加肾血管阻力,降低肾血流;高碳酸血症通过激活 RAAS 系统和去甲肾上腺素合成使肾血流量减少和肾小球滤过率降低,这些都与肾血流动力学改变有关。机械通气过程中高水平 PEEP 可能会损害或加重已经减少的肾脏灌注,进一步影响肾功能<sup>[35]</sup>。炎症、缺氧、淤血、药物等多种因素造成的肝肾损伤,会进一步增加肺部对感染的炎症反应,导致 ARDS 的死亡风险增加。

需注意的是,本研究为小样本单中心回顾性研究,缺乏对患者治疗方式,呼吸机参数的调整、激素的使用等因素的观察分析,这些因素均可能影响患者病情的进展。另外,不同研究的截断值受不同人群不同样本量影响而相差较大,需要进行更大量的研究来统计最佳截断值以更好地用于临床判断。

综上所述,入院时 SII 水平可早期评估 ARDS 患者的住院结局,基于年龄、CRP、SII、慢性肝脏疾病、慢性肾脏疾病 5 个简便、易获的常规参数构建的在线列线图模型具有良好的准确度、区分度和临床应用价值,有助于临床医生早期了解患者的疾病状况,预测疾病的发展趋势,为临床治疗方案的调整提供可靠的参考价值。

## 参考文献:

- [1] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319(7): 698-710.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398 ( 10300 ): 622-637.
- [4] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209: 52-58. doi: 10.1016/j.resp.2014.10.006.
- [5] Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, et al. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(3): 691-700.
- [6] Sipahioglu H, Onuk S. Lactate dehydrogenase/albumin ratio as a prognostic factor in severe acute respiratory distress syndrome cases associated with COVID-19 [J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2022, 101(38): e30759. doi:10.1097/md.0000000000030759.
- [7] Yang LJ, Gao C, Li FY, et al. Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective study [J]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 49. doi:10.1186/s40560-021-00564-6.
- [8] 吴薇,肖影,王健,等. CRP/Alb、NLR、PLR 联合检测对重症急性胰腺炎合并 ARDS 的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(9): 951-955.  
WU Wei, XIAO Ying, WANG Jian, et al. The predictive value of combined detection of CRP/Alb, NLR, and PLR in severe acute pancreatitis with ARDS[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2023, 22(9): 951-955.
- [9] Yu XS, Chen ZQ, Hu YF, et al. Red blood cell distribution width is associated with mortality risk in patients with acute respiratory distress syndrome based on the Berlin definition: a propensity score matched cohort study [J]. *Heart Lung*, 2020, 49(5): 641-645.
- [10] Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 ( 34 ): 6261-6272.
- [11] Jomrich G, Paireder M, Kristo I, et al. High systemic immune-inflammation index is an adverse prognostic factor for patients with gastroesophageal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2021, 273(3): 532-541.
- [12] Orhan AL, Şaylık F, Çiçek V, et al. Evaluating the systemic immune-inflammation index for in-hospital and long-term mortality in elderly non-ST-elevation myocardial infarction patients [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34(7): 1687-1695.
- [13] Ozer Balin S, Ozcan EC, Uğur K. A new inflammatory marker of clinical and diagnostic importance in diabetic foot infection: systemic immune-inflammation index [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022; 15347346221130817. doi:10.1177/15347346221130817.
- [14] Zhang D, Wang T, Dong X, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting the prognosis of critically ill patients with acute pancreatitis [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 4491-4498. doi:10.2147/ijgm.s314393.
- [15] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(1): 37-47.
- [16] Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 147-163. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130158.
- [17] Chen W, Janz DR, Bastarache JA, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respir-

- atory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(4): 801-807.
- [18] Livingstone SA, Wildi KS, Dalton HJ, et al. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 723217. doi:10.3389/fmed.2021.723217.
- [19] 李若寒, 李佳媚, 任佳佳, 等. 急性呼吸窘迫综合征中炎症和凝血的交互作用[J]. *中国急救医学*, 2023, 43(9): 752-756.
- LI Ruohan, LI Jiamei, REN Jiajia, et al. Cross talks between coagulation and inflammation in acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2023, 43(9): 752-756.
- [20] Venet F, Chung CS, Huang X, et al. Lymphocytes in the development of lung inflammation: a role for regulatory CD4+ T cells in indirect pulmonary lung injury [J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3472-3480.
- [21] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [22] Tang Y, Zeng X, Feng Y, et al. Association of systemic immune-inflammation index with short-term mortality of congestive heart failure: a retrospective cohort study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 753133. doi:10.3389/fcvm.2021.753133.
- [23] Jia L, Li C, Bi X, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index among critically ill patients with acute kidney injury: a retrospective cohort study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 3978. doi:10.3390/jcm11143978.
- [24] Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management [J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1157-1170.
- [25] Schultz MJ, Van Oosten PJ, HOL L. Mortality among elderly patients with COVID-19 ARDS – age still does matter [J]. *Pulmonology*, 2023, 29(5): 353-355.
- [26] 徐婷, 张存泰. 免疫衰老和老年营养 [J]. *中国临床保健杂志*, 2023, 26(4): 446-451.
- XU Ting, ZHANG Cuntai. Immunosenescence and malnutrition in elderly people [J]. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*, 2023, 26(4): 446-451.
- [27] Shu W, Guo S, Yang F, et al. Association between ARDS etiology and risk of noninvasive ventilation failure [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(2): 255-263.
- [28] Killien EY, Milis B, Vavilala MS, et al. Association between age and acute respiratory distress syndrome development and mortality following trauma [J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2019, 86(5): 844-852.
- [29] Huang I, Pranata R, Lim MA, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175.
- [30] Iwamura APD, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: a systematic review [J]. *Rev Med Virol*, 2021, 31(4): e2199. doi:10.1002/rmv.2199.
- [31] Xu GG, Yang YS, Du YZ, et al. Clinical pathway for early diagnosis of COVID-19: updates from experience to evidence-based practice [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59(1): 89-100.
- [32] Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, et al. Liver disease and coronavirus disease 2019: from pathogenesis to clinical care [J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 1088-1100.
- [33] Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6): 1336-1348.
- [34] Gacouin A, Locufier M, Uhel F, et al. Liver cirrhosis is independently associated with 90-day mortality in ARDS patients [J]. *Shock*, 2016, 45(1): 16-21.
- [35] Visconti L, Santoro D, Cernaro V, et al. Kidney-lung connections in acute and chronic diseases: current perspectives [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(3): 341-348.

(编辑:相峰)