

基于 Lasso 回归构建恙虫病合并脓毒症的列线图模型

刘 幸, 李畏娴, 朱 翔, 刘梦醒, 李 娜, 夏加伟, 张 乐, 武 彦, 李生浩
(云南省传染病临床医学中心/昆明市第三人民医院药学部, 云南昆明 650041)

[摘要] **目的** 基于 Lasso 回归建立恙虫病合并脓毒症的列线图(Nomogram)模型, 为恙虫病合并脓毒症的诊治提供参考。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2023 年 12 月昆明市第三人民医院收治的恙虫病患者作为研究对象 ($n = 235$), 其中恙虫病合并脓毒症患者作为实验组 ($n = 138$), 未合并脓毒症的恙虫病患者作为对照组 ($n = 97$), 利用 Lasso 回归筛选恙虫病合并脓毒症的影响因素, 并通过 Logistic 回归构建列线图模型, 使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线进行模型的效能评价, 并通过临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)进行临床效用分析。**结果** 通过 Logistic 回归的多因素分析结果显示: 年龄($OR = 1.039$, $95\%CI: 1.017 \sim 1.061$)、PLT($OR=0.995$, $95\%CI: 0.990 \sim 1.000$)、UA($OR=1.004$, $95\%CI: 1.001 \sim 1.008$)、IgA($OR=0.680$, $95\%CI: 0.472 \sim 0.979$)为恙虫病合并脓毒症的独立影响因素。ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.721($95\%CI: 0.656 \sim 0.786$, $P < 0.001$), 模型的灵敏度为 69.1%, 特异度为 63.1%。校准曲线提示该模型具有良好的 consistency, 临床决策曲线提示该模型具有较高的净收益值。**结论** 恙虫病患者伴随年龄和 UA 水平的提高及 PLT 和 IgA 水平的降低, 继发脓毒症的风险越高。

[关键词] 恙虫病; 脓毒症; 列线图模型

[中图分类号] R513 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)09 - 0035 - 07

Construction of a Nomogram Model of Tsutsugamushi Disease Complicated with Sepsis Based on Lasso Regression

LIU Xing, LI Weixian, ZHU Xiang, LIU Mengxing, LI Na, XIA Jiawei, ZHANG Le, WU Yan, LI Shenghao
(Yunnan Provincial Infectious Disease Clinical Medical Center/Dept.of Pharmacy, The 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To establish a nomogram model for tsutsugamushi disease complicated with sepsis based on Lasso regression, so as to provide a reference for the diagnosis and treatment of tsutsugamushi disease complicated with sepsis. **Methods** We selected patients with scrub typhus patients admitted to Kunming Third People's Hospital from June 2012 to December 2023 as the research subjects ($n = 235$), with scrub typhus patients patients with sepsis as the experimental group ($n = 138$) and scrub typhus patients patients without sepsis as the control group ($n = 97$), Lasso regression was used to screen the influencing factors of scrub typhus combined with sepsis, and a nomogram model was constructed through logistic regression. The effectiveness of the model was evaluated using receiver operating characteristic(ROC) curves and calibration curves, and clinical utility analysis was performed using decision curve analysis(DCA). **Results** The results of multivariate analysis through logistic regression showed: that age ($OR = 1.039$, $95\%CI: 1.017 \sim 1.061$), PLT ($OR = 0.995$, $95\%CI: 0.990 \sim 1.000$), UA ($OR = 1.004$, $95\%CI: 1.001 \sim 1.008$) and IgA ($OR = 0.680$, $95\%CI: 0.472 \sim 0.979$) were independent influencing factors of scrub typhus combined with sepsis. The area under the ROC curve (AUC) was 0.721 ($95\%CI:$

[收稿日期] 2024 - 03 - 22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82260408); 云南省教育厅科研基金资助项目(2024J0879); 昆明市卫健委卫生科研基金资助项目(2022-03-08-004)

[作者简介] 刘幸(1985~), 男, 云南昆明人, 医学硕士, 副教授, 主要从事临床药学相关的研究工作。

[通信作者] 武彦, E-mail: 310178762@qq.com; 李生浩, E-mail: 254914514@qq.com

0.656 ~ 0.786, $P < 0.001$), the sensitivity of the model was 69.1%, and the specificity was 63.1%. The calibration curve indicates that the model had good consistency, and the DCA indicated that the model had a high net benefit value. **Conclusion** Patients with scrub typhus are associated with increased age and UA levels and decreased PLT and IgA levels, and have a higher risk of secondary sepsis.

[**Key words**] Tsutsugamushi disease; Sepsis; Nomogram model

恙虫病(Tsutsugamushidisease)亦称丛林斑疹伤寒感染性疾病, 病因是由携带恙虫病东方体(*Orientia tsutsugamushi*)的恙螨幼虫叮咬人体表面而引起的疾病, 主要流行于东亚和东南亚地区。我国恙虫病的流行整体呈上升趋势, 云南省属于亚热带湿润气候, 为恙虫生长提供了良好的环境条件, 省内流行高峰地区为保山市、临沧市和德宏州。恙虫病临床表现多样, 以发热、皮疹、特异性焦痂和淋巴结肿大为主要特征, 具有隐匿性, 早期容易误诊。后期合并脓毒症后, 诊疗难度增大, 病死率增高。目前没有重症恙虫病的统一诊断标准, 为了探索重症恙虫病的影响因素, 本研究将脓毒症作为界定重症的标准。脓毒症是重症监护室的常见病, 全球每年死亡人数达 300 万, 病死率达 50%^[1]。为了寻找恙虫病合并脓毒症的早期预测工具, 本研究通过构建恙虫病合并脓毒症的列线图(Nomogram)模型, 为恙虫病的早诊早治提供有效的临床应用工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法, 选取 2012 年 6 月至 2023 年 12 月昆明市第三人民医院收治的恙病患者作为研究对象($n = 271$), 通过纳排标准共计纳入 235 例患者, 其中恙虫病合并脓症患者设为观察组($n = 138$); 恙虫病未合并脓症患者设为对照组($n = 97$)。该研究经过昆明市第三人民医院伦理委员会批准(2022060814)。

1.2 纳入标准

所有入组患者均符合恙虫病的诊断标准, 诊断依据参考《传染病学》(第 9 版)^[2]内容。(1)流行病学史: 患者发病前有农田或草地坐卧史;(2)临床表现: 高热、畏寒、溃疡或焦痂、皮疹、肌痛、肝脾肿大或淋巴结肿大等;(3)实验室检查: 外斐试验显示变形杆菌 OXk 凝集试验凝集效价 $\geq 1 : 160$;(4)临床高度怀疑恙虫病但未能确诊, 通过使用药物诊断性治疗后(四环素类、喹诺酮类、氯霉素、阿奇霉素), 体温在 3 d 内恢复正常; 具

有上述其中的 3 项即可做出临床诊断。观察组患者除了符合恙虫病诊断以外, 出院诊断还应符合脓毒症诊断标准^[3], 并且为首次入住 ICU。

1.3 排除标准^[4]

(1)临床资料不全者;(2)严重慢性基础疾病者;(3)孕产妇、病毒性肝炎感染者和 HIV 感染者;(4)年龄 < 18 岁者;(5)肿瘤患者;(6)住院时间 < 24 h 的患者。

1.4 纳入的主要变量

研究者经过系统培训, 经由 2 名研究者同时收集数据。从医院电子病例信息系统(hospital electronic case information system, HIS)中收集患者的诊疗信息, 患者的一般资料包括: 性别(Sex)、年龄(Age)、居住地、民族、婚姻状况、职业、发病时间(d)、临床症状、发现焦痂部位等。收集患者入院 24 h 内的实验室检查指标, 主要包括: 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、血沉(ESR)、电解质(K、Na、Cl、Ca、Mg、P)、白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEUT)、淋巴细胞(LYMPH)、嗜酸粒细胞(EOS)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞分布宽度(RDW-SD)、红细胞压积(HCT)、血小板(PLT)、平均血小板体积(mpv)、超敏 C 反应蛋白(hCRP)、降钙素原(PCT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、白球比(A/G)、前白蛋白(PA)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(CREA)、尿素(UREA)、尿酸(UA)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 E(IgE)、肌酸激酶(CK)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、高敏肌钙蛋白(TNT-HS)、CD45⁺淋巴细胞计数(CD45⁺)、CD4⁺T 细胞计数(CD4⁺)、CD8⁺T 细胞计数(CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-5(IL-5)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-

10(IL-10)、白介素-12(IL-12)、白介素-17(IL-17)、干扰素- α (IFN- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。缺失值的处理: 对于缺失值 $>30\%$ 的因子进行删除, 以上因子未出现缺失值 $>30\%$ 的情况; 对于缺失值 $\leq 30\%$ 的因子进行多重插补法填补缺失值, 缺失值 $\leq 30\%$ 的因子共计 12 个: IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 。数据清洗后共计得到 75 个因子, 成功建立数据库并进行统计分析。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。利用 Shapiro-Wilk 检验进行数据的正态分布分析, 当计量资料符合正态分布时, 以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)来表示, 采用独立样本 t 检验进行组间差异的分析; 当计量资料符合偏态分布时, 以“中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$]”表示, 使用 Mann-Whitney U 检验进行组间差异的分析。计数资料以“例(构成比或百分率, %)”描述, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行组间差异分析, 以上检验均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。对变量进行多重共线性检验, 以方差膨胀系数(VIF) >10 为变量间存在多重共线性。利用 R 4.3.0 语言“glmnet”包进行绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, Lasso)回归筛选变量, 利用二元 Logistic 回归构建列线图模型, 并使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评估模型的区分度和拟合度, 并通过临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)进行临床效用分析。

2 结果

2.1 患者的一般资料比较

根据纳排标准, 235 例恙病患者成功入组: 观察组 138 例(58.7%), 对照组 97 例(41.3%)。总体男性患者 137 例(58.3%), 女性患者 98 例(41.7%)。总体平均年龄(48.7 ± 14.8)岁, 年龄 ≥ 60 岁的患者共有 53 例(22.1%), 观察组患者年龄高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

235 例患者的临床表现中, 临床症状发生率 $>30\%$ 的症状包括: 发热、头痛、畏寒、乏力、肌痛、咳嗽。焦痂或溃疡的发生率为 100%, 焦痂发生部位举例见图 1。2 组患者间的性别、居住地、民族、婚姻、职业、发病时间、临床症状、发现焦痂和发生部位的比较, 差异均无统计学意

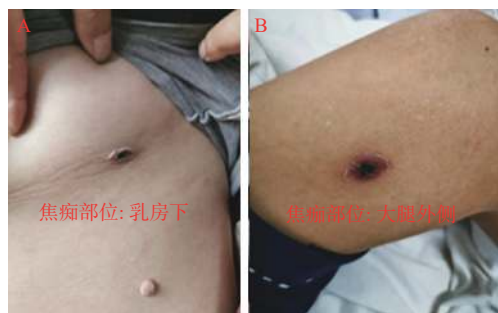


图 1 焦痂发生部位

Fig. 1 Location of scab occurrence

A: 焦痂发生在左乳房下; B: 焦痂发生在右大腿外侧。

义($P > 0.05$)。

在实验室检查指标中, 2 组患者间比较有统计学意义的指标有($P < 0.05$): K^+ 、ALT、IgA、IgG、IL-1 β 、IL-5, 见表 1, 其余实验室检查指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 Lasso 回归筛选变量

先使用方差膨胀系数(VIF)对 75 个因子进行多重共线性检验, 结果显示部分关键因子 VIF >10 , 提示因子间存在多重共线性关系。因此, 使用 Lasso 回归算法, 对因子进行筛选更为可靠, 见图 2。通过十折交叉验证法, 利用 Lasso 回归模型确定最佳惩罚项系数 λ , 并在 $\lambda + S\bar{x}$ 处筛选变量, 最终筛选出 12 个潜在的诊断因素, 分别为: sex、age、 K^+ 、ALB、UREA、UA、IgA、IL-2、IL-5、IL-6、IFN- γ 、PLT, 见图 3。将 12 个潜在变量纳入多因素 Logistic 回归进行分析。

2.3 恙虫病合并脓毒症的多因素分析

变量设置: 组别作为因变量(1 为观察组; 0 为对照组), sex(1 为男性, 0 为女性)、age、 K^+ 、ALB、UREA、UA、IgA、IL-2、IL-5、IL-6、IFN- γ 、PLT 作为自变量。Logistic 多因素分析显示, age、PLT、UA、IgA 是恙虫病合并脓毒症的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 2。恙虫病合并脓毒症的预测模型为: $\text{Logit}(P) = 0.038 \times \text{age} - 0.005 \times \text{PLT} + 0.004 \times \text{UA} - 0.386 \times \text{IgA} - 0.722$, 其中 P 为发生概率。

2.4 列线图模型的建立

根据恙虫病合并脓毒症的多因素模型结果, 通过列线图(Nomogram)形成模型的可视化。Nomogram 模型显示: 总分为每项指标所得分数的总和, 所得分数越高, 恙病患者发生脓毒症的概率越大, 见图 4。

2.5 列线图模型的效能评价

根据恙虫病合并脓毒症的多因素模型结果绘制 ROC 曲线, 结果显示: 模型的曲线下面积

表 1 2 组患者的一般资料比较 [n(%)/M(P25, P75)/ $\bar{x} \pm s$]Tab. 1 Comparison of general information between two groups of patients [n(%)/M(P25, P75)/ $\bar{x} \pm s$]

项目	样本总量(n=235)	观察组(n=138)	对照组(n=97)	t/ χ^2 /Z	P
年龄(岁)	48.7±14.8	50.9±14.7	46.5±14.6	t=2.352	0.019*
性别					
男性	137(58.3)	75(54.7)	62(63.9)	$\chi^2=2.146$	0.143
女性	98(41.7)	63(45.3)	35(36.1)		
居住地					
市区	100(42.6)	58(41.8)	42(43.1)	$\chi^2=0.037$	0.846
郊区	135(57.4)	80(58.2)	55(56.9)		
民族					
汉族	214(91.1)	122(88.1)	92(95.2)	$\chi^2=2.903$	0.088
其他族	21(8.9)	16(11.9)	5(4.8)		
婚姻					
已婚	217(92.3)	130(94.2)	87(89.7)	$\chi^2=1.639$	0.200
未婚	18(7.7)	8(5.8)	10(10.3)		
职业					
农民	157(66.8)	90(65.2)	67(69.1)	$\chi^2=0.382$	0.537
非农	78(33.2)	48(34.8)	30(30.9)		
发病时间(d)	14(9.5, 19.0)	14(10, 19.0)	14(9.0, 19.0)	Z=-0.445	0.656
发热	229(97.4)	135(97.8)	94(96.9)	$\chi^2=0.193$	0.660
头痛	138(58.7)	80(58.0)	58(59.8)	$\chi^2=0.078$	0.780
畏寒	139(59.1)	81(58.7)	58(59.8)	$\chi^2=0.028$	0.866
乏力	106(45.1)	62(44.9)	44(45.4)	$\chi^2=0.004$	0.948
肌痛	96(40.9)	56(40.6)	40(41.2)	$\chi^2=0.010$	0.919
咳嗽	80(34.0)	48(34.8)	32(33.0)	$\chi^2=0.082$	0.775
K ⁺ (mmol/L)	3.52±0.44	3.46±0.44	3.58±0.43	t=1.940	0.041*
ALT(U/L)	82.50(50.25, 126.0)	70(49, 112.5)	92(53, 137)	Z=-1.925	0.044*
IgA(g/L)	2.15(1.89, 2.17)	2.17(1.67, 2.20)	2.12(1.98, 2.37)	Z=-1.852	0.046*
IgG(g/L)	10.29(9.17, 10.97)	9.11(8.54, 11.23)	10.34(9.86, 11.45)	Z=-1.762	0.018*
IL-1 β (pg/mL)	24.49(17.54, 24.51)	23.12(22.15, 25.18)	25.42(18.88, 27.91)	Z=-1.281	0.020*
IL-5(pg/mL)	2.31(2.11, 2.81)	1.15(1.11, 2.61)	2.40(1.61, 2.87)	Z=-1.695	0.009*

*P < 0.05。

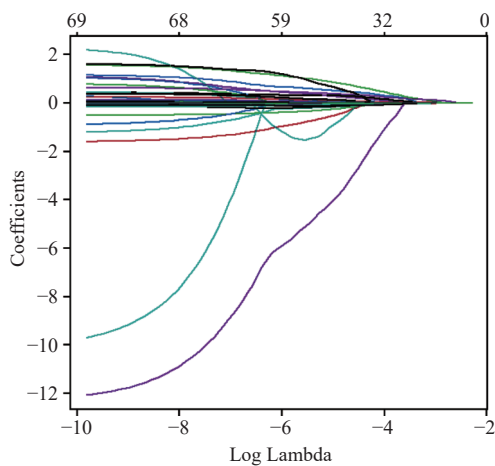


图 2 Lasso 回归系数路径

Fig. 2 Lasso regression coefficient path

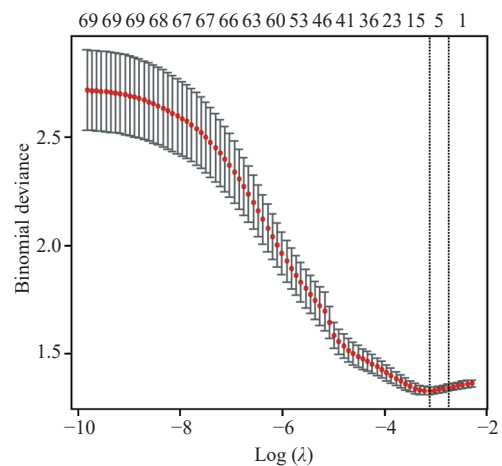


图 3 Lasso 回归交叉验证结果

Fig. 3 Lasso regression cross-validation results

表 2 恙虫病合并脓毒症的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of tsutsugamushi disease complicated with sepsis

指标	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
Age	0.038	0.011	12.584	<0.001*	1.039	1.017 ~ 1.061
PLT	-0.005	0.002	4.553	0.033*	0.995	0.990 ~ 1.000
UA	0.004	0.002	5.319	0.021*	1.004	1.001 ~ 1.008
IgA	-0.386	0.186	4.313	0.038*	0.680	0.472 ~ 0.979
IL-6	-0.004	0.002	2.627	0.105	0.996	0.991 ~ 1.001
IFN- γ	0.009	0.005	2.983	0.084	1.009	0.999 ~ 1.018
常量	-0.722	0.803	0.808	0.369	0.486	

*P < 0.05。

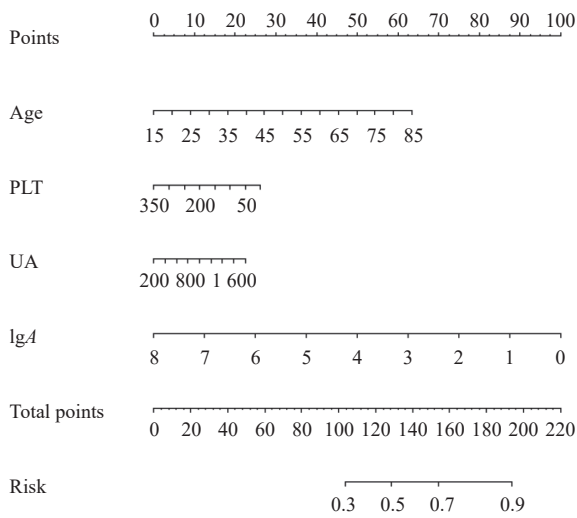


图 4 恙虫病合并脓毒症的列线图模型

Fig. 4 Nomogram model of tsutsugamushi disease with sepsis

(AUC)为0.721(95%CI: 0.656 ~ 0.786, P < 0.001)。准确度为 66.8%，敏感度为 69.1%，特异度为 63.1%，约登指数(Youden's index)为0.321。提示该模型的区分度较好，见图 5。

校准曲线结果显示，恙虫病合并脓毒症的多因素模型校准曲线与理想曲线(45° 直线)重合度高，Hosmer-Lemeshow 检验 $\chi^2 = 6.087$, P = 0.179, 拟合优度检验一致性较好，提示该模型具有良好的一致性，见图 6。

决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)结果显示，当 Nomogram 模型预测恙虫病合并脓毒症的概率阈值为 0.1 ~ 0.9 之间的净收益值较高，例如当概率阈值为 0.4 时，对应的损益比为 2 : 3，见图 7。

2.6 治疗和预后

在药物治疗方面，药物使用频次以多西环素

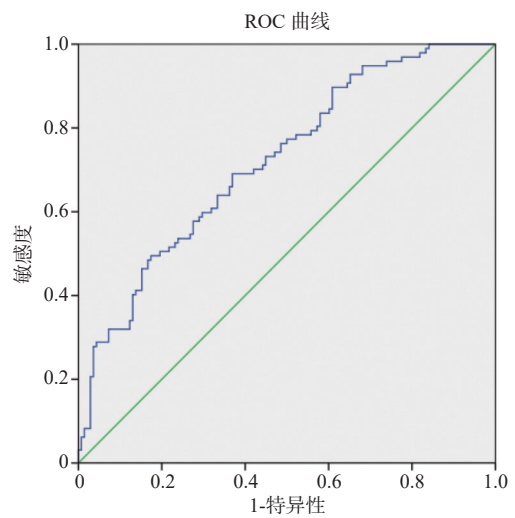


图 5 恙虫病合并脓毒症预测模型的 ROC 曲线

Fig. 5 ROC curve of the predictive model for tsutsugamushi disease combined with sepsis

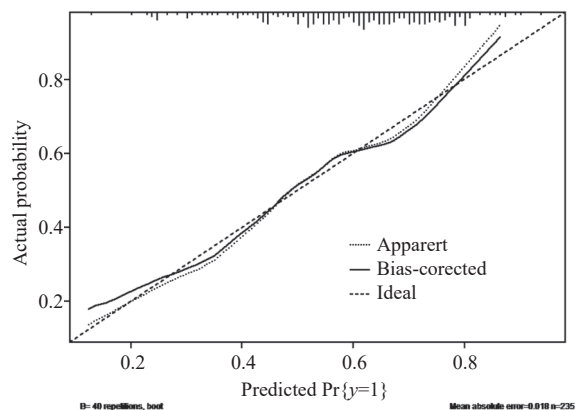


图 6 恙虫病合并脓毒症列线图模型的校准曲线

Fig. 6 Calibration curve of Nomogram model for tsutsugamushi disease combined with sepsis

和喹诺酮类药物居多。多西环素的药物使用频次为 78.3%，左氧氟沙星的药物使用频次为 63.8%，

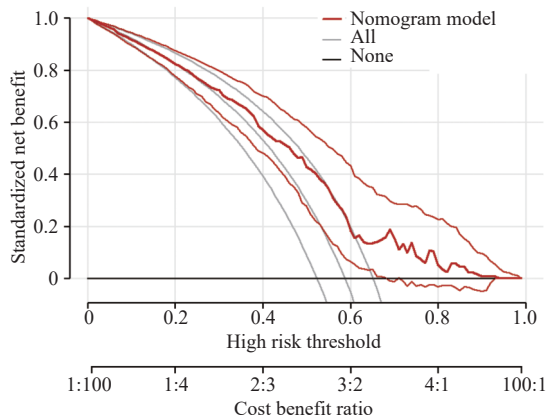


图 7 恙虫病合并脓毒症列线图模型的 DCA 曲线

Fig. 7 DCA curve of the nomogram model of tsutsugamushi disease combined with sepsis

莫西沙星的药物使用频次为 47.2%，阿奇霉素的药物使用频次为 42.9%，其中 2 联用药占比 66.8%。平均用药时间 10(7.0, 14.0) d，平均住院时间 14(9.5, 19.0) d。在 235 例恙虫病患者中，实验室诊断确诊仅 13 例(5.5%)，临床诊断确诊 222 例(94.5%)，其中 231 例(98.3%)治愈出院，4 例(1.7%)死亡。

3 讨论

目前恙虫病影响着全球 10 亿人口，累及造成 100 万余人死亡^[5]。1 项汇总了 10 a 我国恙虫病的流行病学调查研究显示^[6]，云南、广州和福建等地为全国的高发地区，发病高峰期与季节的温度、人群的年龄和职业等因素相关。在本研究中，农民占比 66.8%，居住地以郊县为主，占比 57.4%，其中以昆明市郊最多。男性患者占比 58.3%，汉族人群占比 91.1%，提示恙虫病的发病人群仍然以郊县农作人员为主。恙虫病的临床表现多见高热、寒战、淋巴结肿大、皮疹、焦痂或溃疡。其中焦痂是恙虫病最典型的特征，各国患者的焦痂阳性率不尽相同，韩国的焦痂阳性率为 46%~92%，中国台湾的焦痂阳性率为 10%^[7]，印度的焦痂阳性率为 17%^[8]。本研究的焦痂阳性率为 100%，全身各个部位均有可能发生，主要以阴潮味浓的部位为主。

恙虫病的药物治疗目前临床首选多西环素，本研究中治疗方案以多西环素为主，平均用药时间为 10(7.0, 14.0) d，2 联用药方案占比 66.8%，提示对于合并脓毒症的恙虫病患者，联合用药方案临床获益更多。

在本研究的预测模型中显示，恙虫病合并脓

毒症的独立影响因素包括：age、PLT、UA、IgA。Nomogram 模型可视化呈现了患病风险，随着患者年龄的增长和尿酸值的增高，合并脓毒症的风险越大；随着患者血小板值和免疫球蛋白 A 值的降低，合并脓毒症的风险亦越大。age 是脓毒症患者 30 d 生存的危险因素^[9]，也是评价恙虫病严重程度的预测因子^[10]。在本研究中，老年患者占比 22.1%，恙虫病患者随着年龄的增高，发生脓毒症的概率越高。PLT 的水平与恙虫病和脓毒症均有密切关系，重症恙虫患者的 PLT 水平更低^[4]。本研究结果显示，PLT 越低，恙虫病继发脓毒症的概率越大。PLT 降低与缺血后的延迟组织损伤有关，PLT 参与了脓毒症中组织损伤的发病机制，其中 PLT 的活化水平与脓毒症的严重程度直接相关^[11]。分析恙虫病导致 PLT 降低的原因可能是：立克次体主要侵袭宿主的血管内皮细胞和巨噬细胞，血管内皮受损消耗大量的 PLT，同时立克次体对抗巨噬细胞产生大量毒素，也会对血管内皮造成损害，从而导致恙虫患者的 PLT 降低^[12]。肾损伤在恙虫病患者中发病率较高，急性肾损伤是重症恙虫病的主要并发症之一，其损伤的机制为血容量不足和急性肾小管坏死^[13]。梁桐等^[4]的研究发现，重症恙虫患者的尿酸水平相较单纯恙虫病患者升高明显。该结论与本研究结果一致。有研究显示，高尿酸血症是恙虫病严重程度的标志物，恙虫病患者应在病程早期检测血清尿酸水平^[14]。恙虫病引起尿酸增高的原因包括^[15]：(1)恙虫病立克次体可以损伤血管内皮细胞，刺激蛋白水解酶，增加黄嘌呤转化为尿酸；(2)恙虫病血管炎增加组织细胞耗氧量，促使一磷酸腺苷(AMP)分解为次黄嘌呤和尿酸；(3)恙虫病立克次体能够损伤肾脏，减少尿酸排除。恙虫病和脓毒症均与免疫功能的改变密切相关。IgA 可以提高机体抗病毒和杀菌的能力，当恙虫病合并脓毒症时，IgA 过度消耗导致免疫水平更低^[16]。这与本研究结果一致：当 IgA 水平越低，恙虫病合并脓毒症的概率越高。1 项关于脓毒症的研究显示，患者输注 IgA 的混合制剂，可以显著提高生存率^[17]。

综上所述，本研究发现恙虫病合并脓毒症的患者具有年龄较大、血小板较低、尿酸较高、免疫功能低下的特征。该模型的建立有助于早期识别恙虫病合并脓毒症，提高治愈率，降低死亡风险。本研究也存在一定的不足：(1)样本量有限；(2)单中心的回顾性研究；(3)未对数据集拆分进行内部验证等。1 项仅有 78 例样本的印度研究结果

显示, 存在焦痂、急性呼吸窘迫综合征和格拉斯哥评分是恙虫病合并脓毒症的独立危险因素^[18]。这与本研究结果不尽相同, 因此, 为了探究更加准确的影响因素, 还需要更多样本的多中心研究支持。

[参考文献]

- [1] 王子文, 张林娜, 徐猛, 等. 肺部感染并发脓毒症患者入院 28 d 内死亡预测模型的构建 [J]. *山东医药*, 2023, 63(3): 37-43.
- [2] 李兰娟, 任红. 传染病学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 142-150.
- [3] Braun D. A retrospective review of the sepsis definition after publication of sepsis-3 [J]. *Am J Med*, 2019, 132(3): 382-384.
- [4] 梁桐, 刘莹, 李幼霞, 等. 恙虫病临床特征及重症危险因素分析 [J]. *中国热带医学*, 2023, 23(9): 961-965.
- [5] Luce-Fedrow A, Lehman M L, Kelly D J, et al. A review of scrub typhus (orientia tsutsugamushi and related organisms): Then, now, and tomorrow [J]. *Trop Med Infect Dis*, 2018, 17(1): 8-11.
- [6] 谢晓菲, 王高玉, 黄艺, 等. 中国恙虫病流行及临床研究进展 (2010-2020) [J]. *海南医学院学报*, 2023, 29(19): 1505-1509.
- [7] Lee N, Ip M, Wong B, et al. Risk factors associated with life-threatening rickettsial infections [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2008, 78(6): 973-978.
- [8] Bhargava A, Kaushik R, Kaushik R M, et al. Scrub typhus in uttarakhand & adjoining uttar pradesh: Seasonality, clinical presentations & predictors of mortality [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(6): 901-909.
- [9] Hou N, Li M, He L, et al. Predicting 30-days mortality for MIMIC-III patients with sepsis-3: A machine learning approach using XGboost [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 462-471.
- [10] Sharma R, Mahajan S K, Singh B, et al. Predictors of severity in scrub typhus [J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67(4): 35-38.
- [11] Zhang C, Shang X, Yuan Y, et al. Platelet-related parameters as potential biomarkers for the prognosis of sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(3): 133-140.
- [12] 路伟民, 杨小涛, 朱瑛, 等. 儿童恙虫病 175 例的临床特征及重症恙虫病危险因素 [J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(8): 72-80.
- [13] Verma S K, Gupta K K, Arya R K, et al. Clinical and biochemical profile of scrub typhus patients at a tertiary care hospital in Northern India [J]. *J Family Med Prim Care*, 2021, 10(3): 1459-1465.
- [14] Mahajan S K, Sharma R, Singh B. Is hyperuricemia a marker of severity of disease in Scrub typhus [J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 69(12): 11-12.
- [15] 王英, 李梅, 许汪斌, 等. 云南省 2017 至 2018 年重症恙虫病临床特征分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(8): 1018-1023.
- [16] 文芳, 司少魁. 醒脑静注射液联合乌司他丁、连续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者的疗效、免疫功能及血流动力学的影响 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2024, 24(1): 25-32.
- [17] Corona A, Richini G, Simoncini S, et al. Treating critically ill patients experiencing SARS-CoV-2 severe infection with IgM and IgA enriched IgG infusion [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(8): 930-941.
- [18] Bhattacharya P K, Murti V S, Jamil M, et al. Clinical profile and determinants of scrub typhus presenting with sepsis based on sepsis-3 criteria [J]. *J Vector Borne Dis*, 2020, 57(4): 307-313.