

·论 著·

# 基于炎症指标和 SOFA 评分的列线图模型对急性胰腺炎患者预后的预测价值：一项单中心回顾性研究

朱珠 施于国 张国强 刘玉菁 龚江波

**[摘要]** 目的 探讨联合序贯器官功能衰竭(SOFA)评分、红细胞分布宽度(RDW)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)对急性胰腺炎(AP)患者预后的预测能力和危险分层能力。方法 纳入重症监护医学数据集-Ⅲ(MIMIC-Ⅲ)数据库中诊断为AP的462例患者进行分析。通过logistic回归分析筛选危险变量并构建列线图模型,同时通过区分度、校准度和改进能力对列线图模型进行评估。最后依据列线图模型的评分将患者分为低危组、中危组、高危组,采用Kaplan-Meier生存曲线分析各组患者28d的生存情况。结果 多因素logistic回归分析显示,SOFA评分增加,RDW增加,NLR $\geq$ 5.4和PLR $<$ 74.8是AP患者28d病死率的危险因素(OR分别=1.18、1.22、3.46、2.85, $P$ 均 $<$ 0.05)。列线图模型预测AP患者28d死亡的AUC为0.76(95%CI 0.70~0.82),明显高于单独SOFA评分(0.71,95%CI 0.64~0.78, $P$  $<$ 0.05),也明显高于SOFA评分联合RDW(0.73,95%CI 0.66~0.80, $P$  $<$ 0.05)。同时列线图模型具有较好改进度,其净重新分类指数(NRI)为15.43%,综合判别改善指数(IDI)为4.82%。基于列线图模型的评分的危险分层提示高危组(总分 $>$ 129分)患者的28d病死率最高( $P$  $<$ 0.05)。结论 基于SOFA、NLR、PLR和RDW构建了一个简单、易获取且可靠的列线图模型,对AP患者具有较好的预后预测和危险分层能力。

**[关键词]** 红细胞分布宽度; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 序贯器官功能衰竭; 列线图; 急性胰腺炎

**Predictive value of nomogram model based on inflammatory parameters and SOFA score in the prognosis of patients with acute pancreatitis: An observation cohort study** ZHU Zhu, SHI Yuguo, ZHANG Guoqiang, et al. Department of General Surgery, The Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215000, China.

**[Abstract]** **Objective** To explore the prognostic value of SOFA score, inflammation-based markers including red blood cell distribution width (RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) on the prognosis of patient with acute pancreatitis. **Methods** This was a retrospective study based on the medical information mart for intensive care Ⅲ database, including 462 patients diagnosed acute pancreatitis based on ICD-9 code. Logistic regression analysis was used to develop a predictive nomogram, and the nomogram model was evaluated though calibration, discrimination, clinical usefulness and classification. The patients were divided into low-risk group, medium-risk group, and high-risk group according to the score of the nomogram model. Kaplan-Meier survival curve was performed to analyze 28-day survival situation in different groups. **Results** Multivariate analysis revealed that the increasing SOFA score, increasing RDW, NLR $\geq$ 5.4 and PLR $<$ 74.8 were risk factors of 28-day mortality (OR=1.18, 1.22, 3.46, 2.85,  $P$  $<$ 0.05). The nomogram showed a better discrimination than SOFA score and SOFA score combined with RDW, the AUC were 0.76, 0.71, 0.73, respectively. The nomogram showed a better classification with 15.43% of NRI, 4.82% of IDI. The 28-day mortality in high risk group whose total score $>$ 129 was significantly higher than other groups ( $P$  $<$ 0.05). **Conclusion** The nomogram based on SOFA, NLR, PLR and RDW has a good prognosis prediction and risk stratification ability for AP patients.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.004.003

作者单位: 215000 江苏苏州, 苏州科技城医院、南京医科大学附属苏州科技城医院普外二科

通讯作者: 龚江波, Email: gzzq2005.ok@163.com

**[Key words]** red blood cell distribution width; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; SOFA; nomogram; acute pancreatitis

目前临床用于评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者的预后评分系统仍存在一定争议<sup>[1,2]</sup>,序贯性器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)是目前临床针对重症患者应用广泛的病情严重程度及预后评分系统,临床常用的炎症标志物包括红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)<sup>[3]</sup>、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)<sup>[4,5]</sup>、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)<sup>[5,6]</sup>。本次研究通过SOFA、RDW、PLR、NLR构建列线图模型,同时评估列线图模型对AP患者的预后预测和危险分层能力。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本次研究为基于重症监护医学数据集-Ⅲ(medical information mart for intensive Care-Ⅲ, MIMIC-Ⅲ)数据库<sup>[7]</sup>的回顾性观察性研究, MIMIC-Ⅲ是由麻省理工学院计算生理学实验室联合美国贝斯以色列迪康医学中心的数据库,其中包含了>60000次住院相关的数据,包括人口统计学、生命体征、实验室测试、药物等指标。本次研究纳入MIMIC-Ⅲ数据库中符合AP诊断标准的患者(2002~2012年),诊断标准依据ICD-9编码。排除标准为:①年龄<18岁;②住院时间<24 h;③关键数据存在缺失值和异常值,异常值定义为数值超过平均值±3 SD的范围<sup>[7]</sup>,对于缺失大于25%的予删除,对缺失小于25%的进行多重插补。对于多次住院的患者,本次研究只纳入第一次住院信息进行分析。

### 1.2 数据提取

利用结构化程序语言(structured query language, SQL)对数据进行提取,包括患者的年龄、性别、入院24 h内的血常规指标(包括白细胞、血小板、淋巴细胞、中性粒细胞、RDW)、生化指标(包括胆红素、血肌酐、脂肪酶及淀粉酶)、血气分析指标(包括氧合指数和血乳酸水平)、使用机械通气和血管活性药物的比例以及患者入院24 h内的SOFA评分。

### 1.3 研究流程

MIMIC-Ⅲ数据库一共有53 423人

次入院记录,排除14 826条重复记录后纳入38 597名患者。依据ICD-9编码筛选出782名AP患者,排除年龄<18岁,住院时间<24 h,存在异常值和缺失值后,共入组462名AP患者。同时提取患者28 d的生存情况。按28 d生存情况,分为28 d生存组(397例)和28 d死亡组(65例)。

将SOFA评分、RDW、PLR、NLR纳入logistic回归分析,对于无统计学差异的指标,将连续变量依据预测28 d死亡的最佳截断值转换为分类变量,并再次纳入多因素分析,采用赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)和Cox & Snell R<sup>2</sup>评估logistic回归分析的拟合度。将有统计学差异的变量构建列线图模型,并通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)用来评估模型的区分度,并与单独的SOFA评分进行比较;通过将28 d死亡风险分成:低风险(<0.2)、中风险(0.2~0.4)和高风险(>0.4)来计算净重新分类指数(net reclassification index, NRI)和综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI),评估列线图模型的改进能力。最后依据列线图模型的评分将患者分为低危、中危和高危,比较不同风险患者的28 d病死率。

### 1.4 统计学方法

采用RStudio 1.2.5019完成统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用两独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用Mann-Whitney检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,并采用Log-rank法进行检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 28 d生存组和28 d死亡组的基线资料比较见表1

由表1可见,28 d生存组的年龄、RDW、SOFA评分、胆红素水平、PLR<74.8占比以及使用血管活性药物的比例均低于28 d死亡组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-4.49、-3.57、-5.26、-3.31,  $\chi^2$ 分别=4.62、5.69,  $P$ 均<0.05)。

表1 两组患者的基线资料比较

指标	28 d生存组(n=397)	28 d死亡组(n=65)
年龄/岁	57(45,71) *	67(57,81)
性别(男/女)	189/208	30/35
白细胞/ $\times 10^9/L$	13.22 (8.72, 17.55)	15.14 (9.24, 20.40)
血小板/ $\times 10^9/L$	206.00 (145.00, 277.00)	170.00 (102.00, 258.00)
RDW/%	14.42 (13.62, 15.42) *	15.10 (14.30, 17.40)
NLR	10.34 (5.41, 17.85)	11.19(6.67, 19.83)
NLR<5.4占比/例(%)	101 (25.44)	10 (15.48)
NLR $\geq$ 5.4占比/例(%)	296 (74.56)	55 (84.62)
PLR	212.82 (128.82, 337.13)	187.22 (102.43, 325.24)
PLR<74.8占比/例(%)	41 (10.33) *	16 (24.62)
PLR $\geq$ 74.8占比/例(%)	356 (89.67)	49 (75.38)
SOFA 评分/分	5(3,8) *	9(5,11)
胆红素/mg/dl	1.12 (0.55, 2.71) *	1.95 (0.85, 5.08)
血肌酐/mg/dl	1.05 (0.75, 1.75)	1.15 (0.85, 2.00)
淀粉酶/IU/L	186.54 (67.42, 470.65)	214.54(80.32, 462.13)
脂肪酶/IU/L	193.54(57.45, 695.61)	251.12 (66.12, 540.34)
机械通气/例(%)	193 (48.61)	39 (60.00)
使用血管活性药物/例(%)	51(12.85) *	18 (27.69)
氧合指数/mmHg	210.12 (152.69, 290.52)	191.83 (145.42, 248.08)
血乳酸	1.70(1.10, 2.80)	2.10 (1.40, 3.50)

注: \*:与28 d死亡组比较,  $P < 0.05$ 。

2.2 多因素 logistic 回归分析 SOFA 评分和炎症指标与 28 d 病死率的相关性见表 2

表2 多因素 logistic 回归分析 SOFA 评分和炎症指标与 28 d 病死率的相关性

影响因素	OR	95%CI	P
SOFA	1.18	1.11 ~ 1.27	<0.05
NLR	1.01	0.97 ~ 1.04	>0.05
NLR<5.4	1	Reference	-
NLR $\geq$ 5.4	3.46	1.54 ~ 8.64	<0.05
PLR	1.00	1.00 ~ 1.00	>0.05
PLR $\geq$ 74.8	1	Reference	-
PLR<74.8	2.85	1.30 ~ 6.25	<0.05
RDW	1.22	1.07 ~ 1.39	<0.05

由表2可见, SOFA 评分增加, RDW 增加, NLR $\geq$ 5.4 和 PLR<74.8 是 AP 患者 28 d 病死率的危险因素。

2.3 列线图模型见图 1

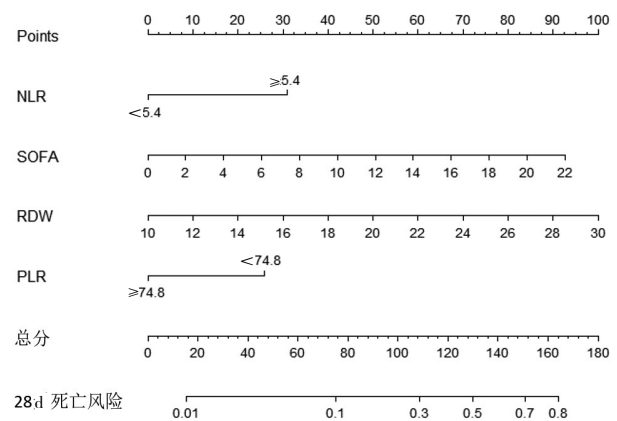


图1 基于SOFA评分、NLR、PLR和RDW的28 d病死率的预测模型

由图1可见, 根据上述危险因素构建列线图模型, 对每一项危险因素进行单独赋分, 模型总分= (4.21 $\times$ SOFA 评分) + (5 $\times$ RDW - 50) + 30.9 (NLR $\geq$

5.4) + 25.9 (PLR <74.8)。

2.4 列线图模型的评价见图2

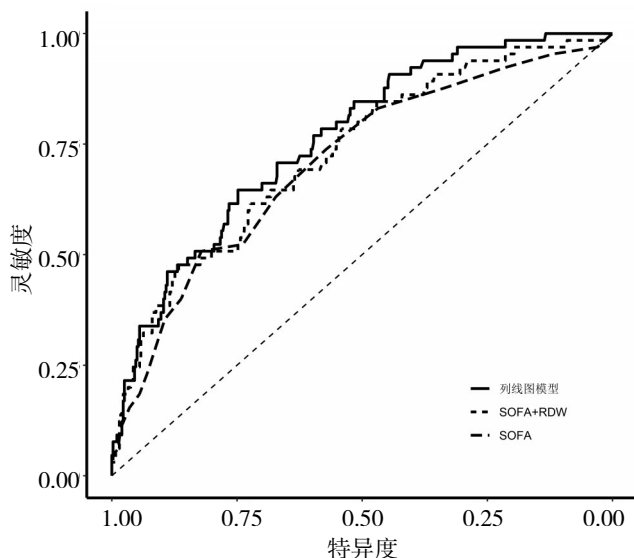


图2 列线图模型、SOFA评分联合RDW、单独SOFA评分对AP患者28 d病死率的预测AUC图

由图2可见,列线图模型预测AP患者28 d死亡的AUC为0.76(95%CI 0.70~0.82),与单独SOFA评分[0.71(95%CI 0.64~0.78)]及SOFA评分联合RDW[0.73(95%CI 0.66~0.80)]比较,列线图模型预测价值明显提高。

净重分类分析显示列线图模型的NRI为15.43%,IDI为4.82%,列线图模型能精确地识别高风险患者,具有较好改进度。

2.5 基于列线图模型的危險分层见图3

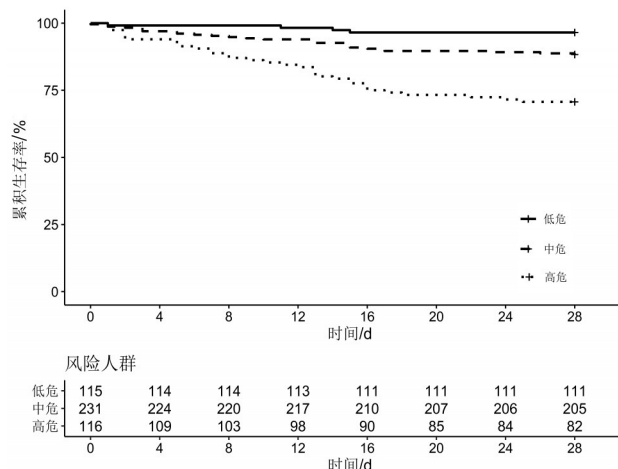


图3 基于列线图评分的不同风险患者28 d生存曲线

由图3可见,462例患者的中位列线图模型总分为113(97,129)分,基于列线图模型评分将患者分三组:低危组(总分<97分)有115例,28 d病死4例,

病死率为3.48%;中危组(总分97~129分)有231例,28 d病死26例,病死率为11.25%;高危组(总分>129分)有116例,28 d病死34例,病死率为29.31%。采用Log-rank检验显示高危组病死率最高(P<0.05)。

3 讨论

列线图是一种可视化的预后预测工具,通过对每一个危险因素依据其危险程度进行危险度赋分,对患者的预后进行评估<sup>[8]</sup>。本次研究通过构建列线图模型改良SOFA评分来预测AP患者的28 d病死率,模型指标获取便捷、可靠,同时具有较好的区分度和校准度。基于列线图评分的危险分层有助于临床早期精准识别高风险AP患者,给予及时有效的治疗。

AP的严重程度不同,其病情进展及结局也不同。目前指南及文献将伴有持续的器官功能衰竭的AP定义为重症急性胰腺炎,其中“持续”定义为>48 h,器官功能衰竭定义为改良Marshall评分≥2分<sup>[9]</sup>。该评分系统一方面需要入院48 h后进行评估,可能延迟早期的干预治疗;另一方面只对循环、呼吸、肾脏三个脏器功能进行评估,区分度较差。SOFA评分是脓毒症诊断及预后评估的重要评分系统<sup>[10]</sup>,近年来研究同样发现SOFA评分在AP预后的评估中有重要意义,其预测价值可能优于Ranson评分和APACHE II评分等,Azab等<sup>[11]</sup>报道对于重症急性胰腺炎患者,SOFA≥11分预测患者ICU病死率的AUC为0.837。本次研究同样发现SOFA评分增加是AP患者28 d死亡的危险因素,其预测AP患者28 d死亡的AUC为0.71。这可能与患者的不均一性、不同的结局指标等有关。

本次研究中尽管28 d生存组与28 d死亡组NLR和PLR无明显差异,但进一步研究发现NLR≥5.4和PLR<74.8是AP患者28 d病死率的危险因素。这与既往的研究基本一致。Li等<sup>[12]</sup>通过对AP患者的一项回顾性研究发现,NLR>11.3是预测AP患者发生重症急性胰腺炎的OR值为3.707(95%CI 2.173~6.326,P<0.05),而NLR>16.64预测AP患者90 d总体死亡的HR为13.13(95%CI 5.04~34.205,P<0.05)。Zhou等<sup>[13]</sup>发现死亡组的PLR明显高于生存组,预测28 d死亡的AUC为0.693。研究结果的不一致可能与AP的严重程度不一致、病例数量、不同的观察终点等有关,NLR和PLR在AP中的预测价值仍有待于进一步研究。

RDW 是反映外周血红细胞体积一致性的参数,与多种疾病包括 AP 的预后密切相关。Jiang 等<sup>[14]</sup>同样对 MIMIC-III 中 AP 的患者进行分析,发现 RDW 升高预测 30 d 死亡的 HR 为 1.355 (95%CI 1.020 ~ 1.747,  $P < 0.05$ ),且明显优于其他炎症指标包括 NLR、PLR 等。与上述研究一致,本次研究发现 RDW 增加预测 28 d 死亡的 OR 为 1.22 (95%CI 1.07 ~ 1.39,  $P < 0.05$ ),同样优于 NLR、PLR 等指标。

本次研究首次通过列线图模型,增加对 NLR、PLR 和 RDW 的评估来改良 SOFA 模型,同时利用校准曲线、NRI 和 IDI 等参数进一步评估列线图模型对急性胰腺患者预后预测的可靠性和改进能力,并在列线图的基础上,构建新的危险分层。但本次研究仍存在以下不足:首先,本次研究是基于公共数据库的一项单中心回顾性研究,AP 的诊断依据 ICD-9 编码,且由于数据缺失不能对 AP 按照亚特兰大标准进行严重程度分级;其次,NLR、PLR 和 RDW 尽管是目前临床常用的炎症状态指标,但单一的数值不能反映全身炎症状态和变化情况,有关上述炎症指标的动态变化与 AP 预后的关系仍需要进一步研究;最后,对于 SOFA 评分、NLR、PLR 和 RDW,本次选取的是入院后 24 h 内的平均值,其最大值、最小值与预后的相关性仍不清楚。

综上所述,对于 AP 患者,本次研究基于 SOFA、NLR、PLR 和 RDW 构建了一个简单、易获取且可靠的列线图模型和新的危险分层。

#### 参考文献

- 1 Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study[J]. Gut, 2008, 57(12): 1698-1703.
- 2 Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis[J]. Lancet, 1989, 2(8656): 201-205.
- 3 Tee YS, Fang HY, Kuo IM, et al. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis[J]. Medicine, 2018, 97(7): e9654.
- 4 Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: Management of acute pancreatitis[J]. Can J Surg, 2016, 59(2): 128-140.
- 5 Cho SK, Jung S, Lee KJ, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 18.
- 6 Kim CH, Park JT, Kim EJ, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock[J]. Crit Care, 2013, 17(6): R282.
- 7 Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, et al. MIMIC-III, a freely accessible critical care database[J]. Sci Data, 2016, 3(4): 32-35.
- 8 Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet, 2015, 16(4): e173-180.
- 9 James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours[J]. Curr Opin Gastroen, 2018, 34(5): 330-335.
- 10 Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis[J]. Gastroenterol, 2019, 156(7): 2008-2023.
- 11 Azab B, Shah N, Akerman M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. J Thromb thrombol, 2012, 34(3): 326-334.
- 12 Li Y, Zhao Y, Feng L, et al. Comparison of the prognostic values of inflammation markers in patients with acute pancreatitis: A retrospective cohort study[J]. BMJ, 2017, 7(3): e013206.
- 13 Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study[J]. Medicine, 2019, 98(16): e15275.
- 14 Jiang X, Su Z, Wang Y, et al. Prognostic nomogram for acute pancreatitis patients: An analysis of publicly electronic healthcare records in intensive care unit[J]. J Crit Care, 2019, 50(5): 213-220.

(收稿日期 2020-01-18)

(本文编辑 蔡华波)