

探讨CAR、NLR对脓毒症患者并发AKI的预测价值

林明江, 邢 柏, 童丽珍

海南医学院第二附属医院急诊科, 海南 海口

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月14日

摘 要

目的: 探讨C-反应蛋白与白蛋白比值(CAR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与脓毒症患者并发急性肾损伤(AKI)的相关性。方法: 基于美国重症监护医学信息-III (MIMIC-III)数据库, 提取脓毒症患者2310例作为训练集, 并根据是否发生AKI将患者分为AKI组和非AKI组。收集患者的一般资料、基础疾病、实验室指标等, 并根据入住重症监护病房(ICU)后24 h内血常规结果和血清C-反应蛋白、白蛋白水平计算CAR和NLR。应用单因素分析和多因素Logistic回归分析确定脓毒症患者并发AKI的独立预测因子, 并以此构建预测脓毒症患者并发AKI风险的列线图模型。分别通过ROC曲线、校准曲线和决策曲线对列线图模型进行评价。另外选取在海南医学院第二附属医院收治的458例脓毒症患者作为验证集对列线图预测模型进行外部验证。结果: CAR和NLR均是脓毒症患者并发AKI的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。列线图预测模型具有较好的区分度、一致性和临床实用性。结论: CAR、NLR与脓毒症患者并发AKI风险密切相关。

关键词

脓毒症, 急性肾损伤, C-反应蛋白与白蛋白比值, 中性粒细胞与淋巴细胞比值, 列线图

Exploring the Predictive Value of CAR and NLR in Patients with Sepsis Complicated with AKI

Mingjiang Lin, Bo Xing, Lizhen Tong

Emergency Department of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 14th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the relationship between C-reactive protein to albumin ratio (CAR), neu-

trophil to lymphocyte ratio (NLR) and acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis. Methods: Based on the American intensive care medical information-III (MIMIC-III) database, 2310 patients with sepsis were selected as the training set, and the patients were divided into AKI group and non-AKI group according to the occurrence of AKI. The general data, basic diseases and laboratory indexes of the patients were collected, and CAR and NLR were calculated according to the results of blood routine and the levels of serum C-reactive protein and albumin within 24 hours after admission to the intensive care unit (ICU). Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to determine the independent predictors of sepsis patients with AKI, and to build a nomogram model to predict the risk of sepsis patients with AKI. The nomogram model is evaluated by ROC curve, calibration curve and decision curve respectively. In addition, 458 patients with sepsis treated in the second affiliated Hospital of Hainan Medical College were selected as the verification set to validate the nomogram prediction model. **Results:** Both CAR and NLR were independent risk factors for AKI in patients with sepsis (All $P < 0.05$). The nomogram prediction model has good differentiation, consistency and clinical practicability. **Conclusion:** CAR and NLR are closely related to the risk of AKI in patients with sepsis.

Keywords

Sepsis, Acute Renal Injury, Ratio of C-Reactive Protein to Albumin, Ratio of Neutrophils to Lymphocytes, Diagram

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是感染导致宿主免疫反应失调的疾病,临床上以器官功能障碍为特征[1]。在脓毒症所致的器官功能障碍中最常见的是肾脏,有超过一半的脓毒症患者并发急性肾损伤(AKI),其死亡率常年居高不下[2]。为了降低脓毒症患者并发 AKI 的发病率,临床工作者急需有价值的生物标记物进行对脓毒症患者进行尽早评估,对预后不良的脓毒症患者及时干预。C-反应蛋白与白蛋白比值(CAR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与炎症程度相关,被作为脓毒症的预测指标[3]。本研究探讨 CAR、NLR 与脓毒症患者并发 AKI 的相关性,并在此基础上构建和验证预测脓毒症患者并发 AKI 风险的列线图模型。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

基于美国重症监护医学信息-III (MIMIC-III)数据库,提取符合研究标准的脓毒症患者 2310 例作为训练集,并根据是否发生 AKI 将患者分为 AKI 组($n = 770$)和非 AKI 组($n = 1540$),AKI 要符合诊断标准[4]。

2.1.1. 纳入标准

- ① ICU 住院时间 ≥ 24 h;
- ② 符合脓毒症 3.0 的诊断标准[5];
- ③ 年龄 ≥ 18 岁。

2.1.2. 排除标准

- ① 妊娠期或哺乳期妇女;
- ② 存在恶性肿瘤晚期的患者;
- ③ 肾移植患者、慢性肾功能不全患者;
- ④ 存在慢性器官功能障碍或已接受透析治疗的患者;
- ⑤ 肾后梗阻。

2.2. 收集资料

收集患者的年龄、性别、基础疾病,并根据入住重症监护病房后 24 h 内 NLR、CAR、血清降钙素原(PCT)、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)、血清乳酸(Lac)进行统计学分析。

2.3. 统计学方法

经 ROC 曲线分析 CAR、NLR 对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值分析,通过统计学比较脓毒症患者 AKI 组和非 AKI 组的基本信息和生物标记物,采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,将所有资料分成计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,将有统计学意义的单因素纳入二元 Logistic 回归分析,筛选出脓毒症患者合并 AKI 的独立预测因子构建列线图模型,并描绘 ROC 曲线、校准曲线及决策曲线对列线图模型进行评价,另外选取 2021 年 1 月~2022 年 10 月在海南医学院第二附属医院收治的 458 例脓毒症患者作为验证集对列线图模型进行外部验证。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. CAR、NLR 对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值分析

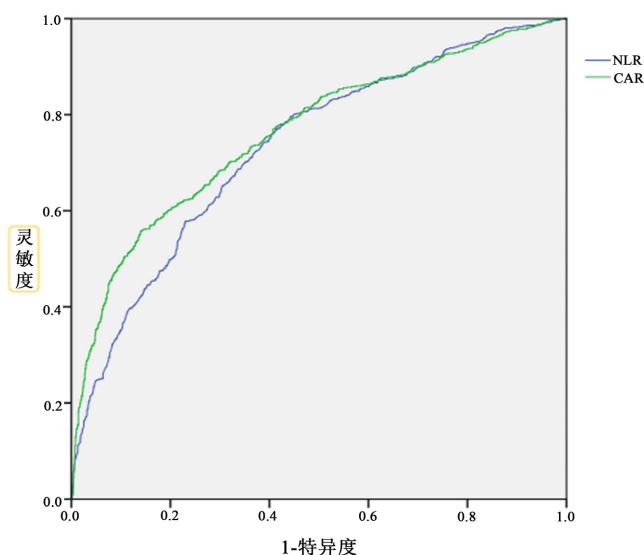
经 ROC 曲线分析, CAR 对脓毒症患者并发 AKI 的灵敏度为 86.0%, 特异度为 55.7%, 最佳临界值 2.79; NLR 脓毒症患者并发 AKI 的灵敏度为 77.1%, 特异度为 58.5%, 最佳临界值 5.42。见表 1、图 1。

Table 1. Predictive value of CAR and NLR in patients with sepsis complicated with AKI

表 1. CAR、NLR 对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值

指标	最佳临界值	AUC (95% CI)	P 值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
CAR	2.79	0.763 (0.741~0.784)	<0.001	86.0	55.7	0.418
NLR	5.42	0.732 (0.710~0.754)	<0.001	77.1	58.5	0.356

注: CAR: C-反应蛋白与白蛋白比值; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。



CAR: C-反应蛋白与白蛋白比值; NLR: 中性粒细胞与淋巴细胞比值。

Figure 1. ROC curve of CAR and NLR for predicting AKI in patients with sepsis

图 1. CAR、NLR 预测脓毒症患者并发 AKI 的 ROC 曲线

3.2. 影响脓毒症患者并发 AKI 的单因素分析

单因素分析结果显示, 年龄、糖尿病、慢性心衰、SOFA 评分、Lac、PCT、CAR、NLR 与训练集中脓毒症患者并发 AKI 有关(均 $P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Single factor analysis of AKI in patients with sepsis [cases (%)]

表 2. 脓毒症患者并发 AKI 的单因素分析[例(%)]

因素	<i>n</i>	AKI	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	1395	34.1	0.985	0.321
女	915	32.1		
年龄				
≥65 岁	1199	37.9	23.037	<0.001
<65 岁	1111	28.4		
高血压				
是	981	35.1	2.304	0.129
否	1329	32.1		
糖尿病				
是	669	38.1	9.696	0.002
否	1641	31.4		
慢性心衰				
是	379	38.3	4.949	0.026
否	1931	32.4		
冠心病				
是	181	33.0	1.199	0.274
否	2129	37.0		
脑血管疾病				
是	423	35.7	1.302	0.254
否	1887	32.8		
慢性阻塞性肺疾病				
是	458	35.6	1.309	0.253
否	1825	32.8		
SOFA 评分				
2~5 分	302	20.5	46.143	<0.001
6~9 分	1588	32.8		
≥10 分	420	44.5		
CAR				
<2.79	1667	20.5	442.743	<0.001
≥2.79	643	66.6		
NLR				
<5.42	1077	16.3	262.149	<0.001
≥5.42	1233	48.2		

Continued

PCT					
<2 ng/ml	628	29.8			
2~10 ng/ml	840	33.2	6.489	0.039	
>10 ng/ml	842	36.1			
Lac					
<4 mmol/L	1623	40.3			
≥4 mmol/L	687	30.4	21.480	<0.001	

注：SOFA 评分，序贯器官衰竭评分；PCT，降钙素原；Lac，乳酸。

3.3. 影响脓毒症患者并发 AKI 的多因素分析

以脓毒症患者是否并发 AKI 为因变量(赋值：否 = 0，是 = 1)，以表 2 中单因素分析具有统计学意义的变量为自变量，包括年龄 ≥ 65 岁(赋值：否 = 0，是 = 1)、糖尿病(赋值：否 = 0，是 = 1)、慢性心衰(赋值：否 = 0，是 = 1)、SOFA 评分(赋值：≥10 分 = 3，6~10 分 = 2，2~5 分 = 1，以 2~5 分为参照)、Lac ≥ 4 mmol/L(赋值：否 = 0，是 = 1)、PCT(赋值：>10 ng/ml = 3，2~10 ng/ml = 2，<2 ng/ml = 1，以 <2 ng/ml 为参照)、CAR ≥ 2.79(赋值：否 = 0，是 = 1)、NLR ≥ 5.39(赋值：否 = 0，是 = 1)，进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，年龄 ≥ 65 岁、糖尿病、SOFA 评分、Lac ≥ 4 mmol/L、CAR ≥ 2.79 和 NLR ≥ 5.42 均是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Logistic regression analysis of influencing AKI in patients with sepsis

表 3. 影响脓毒症患者并发 AKI 的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
年龄	0.539	0.112	23.215	<0.001	1.714 (1.377~2.134)
糖尿病	0.828	0.123	45.208	<0.001	2.290 (1.799~2.915)
慢性心衰	0.164	0.148	1.234	0.267	1.178 (0.882~1.574)
SOFA 评分					
2~5 分	-	-	58.724	<0.001	-
6~9 分	0.990	0.186	28.423	<0.001	2.690 (1.870~3.871)
≥10 分	1.652	0.217	58.210	<0.001	5.219 (3.414~7.979)
CAR ≥ 2.79	2.684	0.135	393.430	<0.001	14.638 (11.228~19.083)
NLR ≥ 5.42	2.121	0.131	261.565	<0.001	8.336 (6.447~10.779)
PCT					
<2 ng/ml	-	-	0.516	0.772	-
2~10 ng/ml	-0.079	0.142	0.310	0.578	0.924 (0.699~1.221)
>10 ng/ml	0.008	0.140	0.003	0.955	1.008 (0.766~1.326)
Lac ≥ 4 mmol/L	0.567	0.120	22.299	<0.001	1.763 (1.393~2.230)

3.4. 预测脓毒症患者并发 AKI 的列线图模型

基于影响脓毒症患者并发 AKI 的独立预测因子，通过 R 软件利用训练集数据建立预测脓毒症患者并发 AKI 风险列线图模型，见图 2。根据绘制出的列线图预测模型中，通过向上画一条垂直于变量轴线的直线可以将每个变量对应到列线图评分标尺上相应点，得到该变量的得分，计算出患者这些自变量对应点的总分，并将总分通过向下画一条垂直线可对应风险轴上的点，即相对应为脓毒症患者并发 AKI 风险的概率。

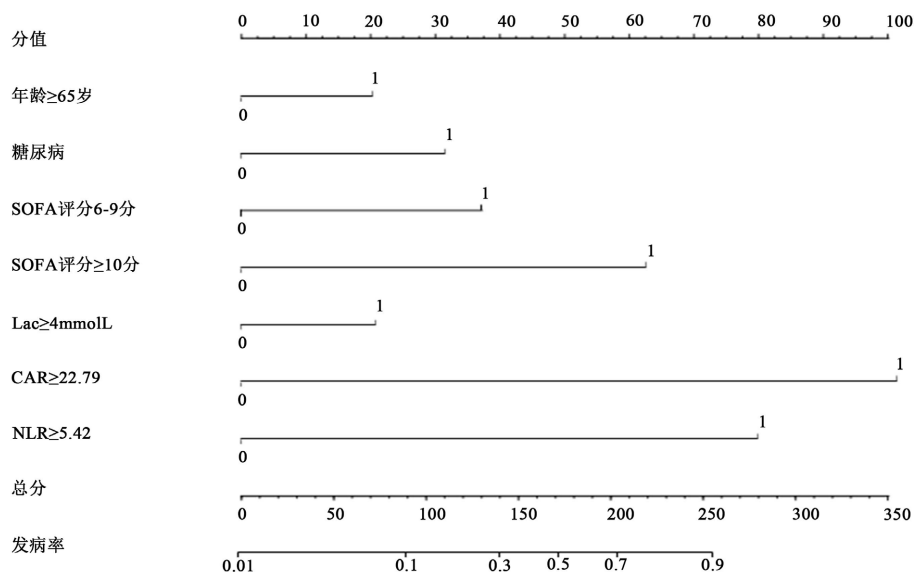


Figure 2. A nomogram model for predicting AKI in patients with sepsis
图 2. 预测脓毒症患者并发 AKI 的列线图模型

3.5. 脓症患者并发 AKI 风险列线图预测模型的验证 ROC

曲线分析结果显示，模型在训练集和验证集中的 AUC 分别为 0.849 (95% CI: 0.833~0.865)和 0.870 (95% CI: 0.836~0.905)，该列线图模型区分度良好，见图 3。校准曲线显示，模型在训练集和验证集中理想曲线和预测曲线的走势轨迹均基本一致，具有较好的一致性，见图 4。此外，本研究进一步通过绘制决策曲线评估该模型的临床实用性，在训练集和验证集中模型的阈值在 0.05~0.92 之间时，有临床获益优势，见图 5。

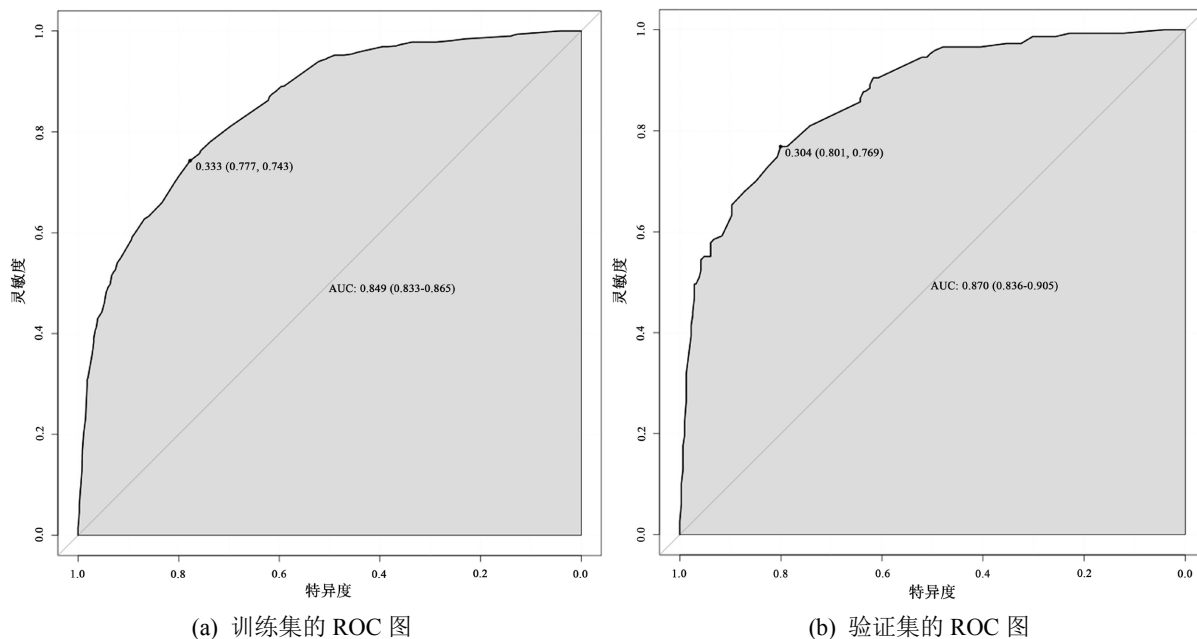


Figure 3. ROC curve of the nomogram model
图 3. 列线图模型的 ROC 曲线

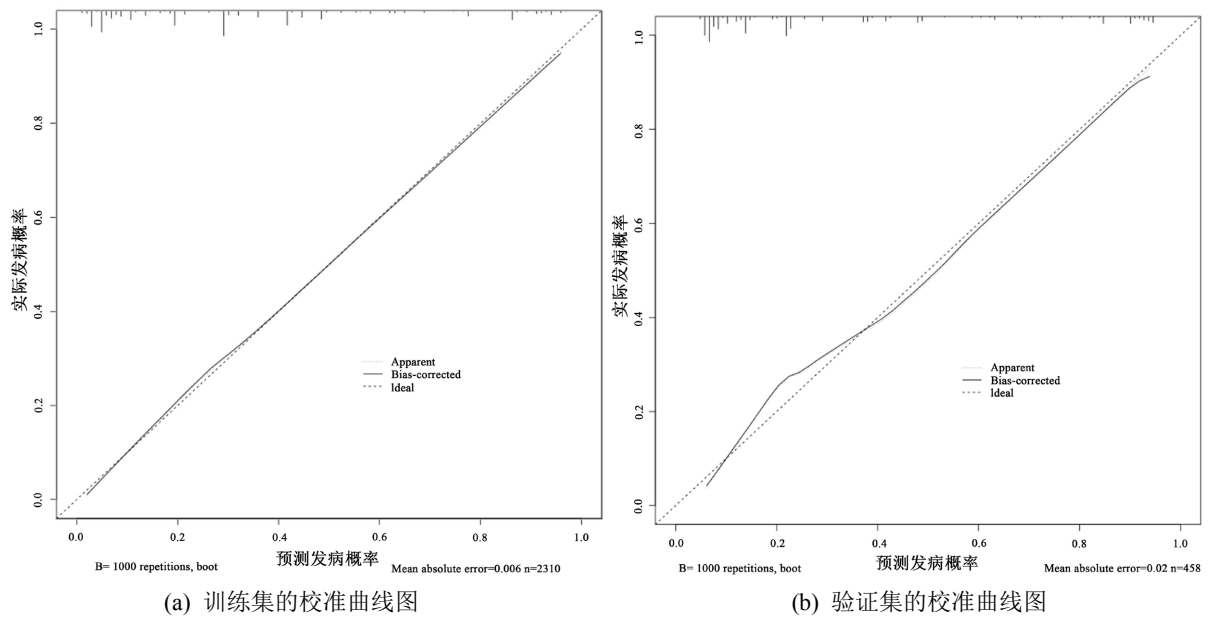


Figure 4. Calibration curve of the nomogram model
图 4. 列线图模型的校准曲线图

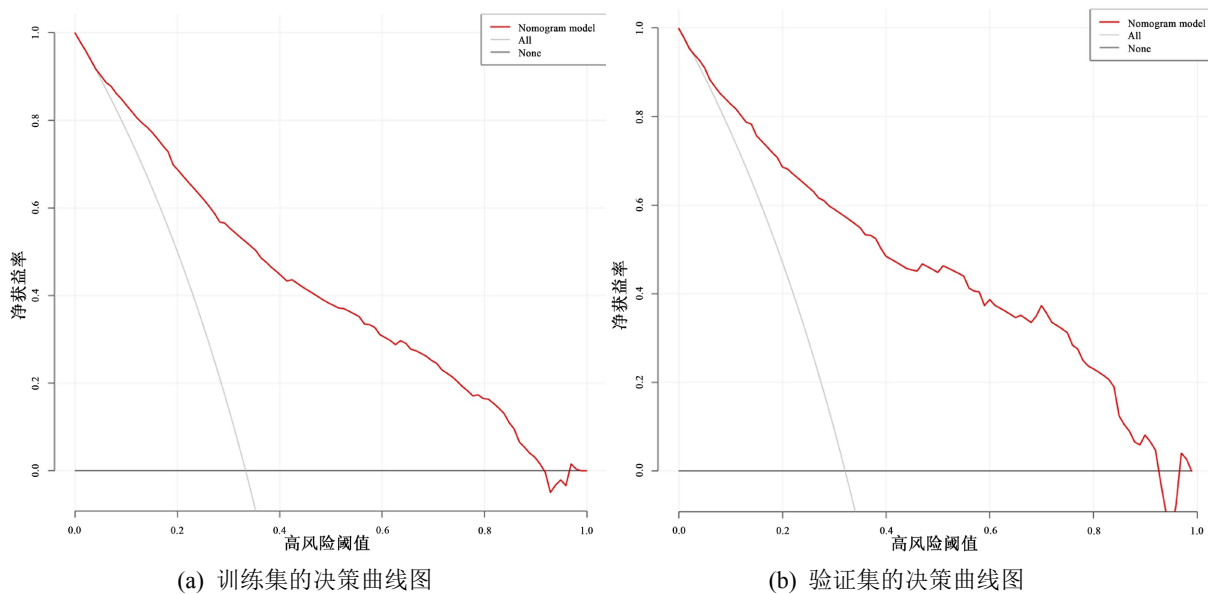


Figure 5. Decision curve of nomogram model
图 5. 列线图模型的决策曲线

4. 讨论

脓毒症是 ICU 工作者常遇到的疾病，脓毒症的并发症往往导致患者出现严重的预后不良。脓毒症易并发 AKI 的主要原因是感染致机体大量促炎因子的合成和释放以及炎症细胞的激活，增加氧自由基的产生和加重线粒体的损伤，致使肾细胞功能和代谢异常，诱发 AKI [6]。当脓毒症患者并发 AKI 时，肾功能已受到损伤出现严重的预后不良，因此早期预测以及尽早干预是降低脓毒症患者 AKI 发病率的有效方法。在脓毒症患者的肾功能出现不可逆转的损伤前，ICU 工作者急需有价值的预测指标进行早期评估。

较高的年龄是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, 高龄患者由于各器官功能和免疫功能减退, 易出现感染及并发器官功能障碍[7]。患有糖尿病是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, 由于糖尿病患者容易出现炎症反应损伤血管内皮以及线粒体功能障碍, 从而促进脓毒症并发 AKI 的损伤机制[8] [9]。本研究也发现较高的 SOFA 评分和 Lac 是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素, 与 Yue 等[10]和 Gong 等[11]研究结果一致。

较高的 CAR 和 NLR 是脓毒症患者并发 AKI 的独立危险因素。C 反应蛋白和白蛋白主要在肝脏合成, 在脓毒症患者的病情进展过程中, 肝脏将优先合成 C 反应蛋白, 而不是白蛋白, 而且脓毒症患者白蛋白的分解代谢加快, 因此 CAR 升高, 预示脓毒症患者预后不良[12]。脓毒症患者出现中性粒细胞数量增加和淋巴细胞数量减少, 故 NLR 升高, 可导致机体大量促炎因子合成和释放以及抑制炎症反应能力减弱, 加重脓毒症患者器官功能障碍[13]。

为了更好地预测脓毒症患者并发 AKI 的发病风险, 本研究将 logistics 回归模型中有统计学意义的独立预测因子构建列线图预测模型。本研究经过外部验证, 描绘 ROC 曲线、校准曲线和决策曲线, 列线图模型具有较好的区分度、一致性和临床实用性。在列线图中各个预测因子对脓毒症患者并发 AKI 的预测价值以分值来表示, ICU 工作者可根据脓毒症患者自身对应的危险因素的数值来评估 AKI 的发病风险, 对 AKI 发病风险较高的脓毒症患者尽早干预, 从而降低脓毒症并发 AKI 的发病率。

综上所述, CAR 和 NLR 对脓毒症患者并发 AKI 具有重要的预测价值, ICU 工作者可通过列线图预测模型, 对预后不良的脓毒症患者及时干预, 降低 AKI 的发病率。

参考文献

- [1] 邓林林, 张啸, 高仪, 等. miR-216a 调控 NF-KB 信号通路参与脓毒症急性肾损伤的机制[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(17): 2133-2137.
- [2] 李晓玲, 周文杰, 邓伟, 等. 凝血指标联合血清胱抑素 C 对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(1): 81-85.
- [3] 曾培歌. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值及 C 反应蛋白与白蛋白比值对脓毒症严重程度及预后的判断分析[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [4] Kellum, J.A. and Lameire, N. (2013) Diagnosis, Evaluation, and Management of Acute Kidney Injury: A KDIGO Summary (Part 1). *Critical Care*, 17, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
- [5] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [6] 康凌培, 李小悦, 张倩. 脓毒症相关急性肾损伤发病机制和新型生物标志物研究进展[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(6): 705-708.
- [7] 赵刚, 郁红萍, 张一凡. 降钙素原与 D-二聚体联合胱抑素 C 对老年脓毒症并急性肾损伤患者病情及预后评估的价值分析[J]. 吉林医学, 2022, 43(8): 2208-2211.
- [8] 李彦飞, 任克. 糖尿病基础上对比剂诱导急性肾损伤发生机制研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(1): 55-59.
- [9] 关毅鸣, 王丽妍, 刘文虎. 线粒体功能及其与急性肾损伤和糖尿病肾病的关系[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 5-8.
- [10] Yue, S., Li, S., Huang, X., et al. (2022) Machine Learning for the Prediction of Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis. *Journal of Translational Medicine*, 20, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03364-0>
- [11] Gong, C., Jiang, Y., Tang, Y., et al. (2022) Elevated Serum Lactic Acid Level Is an Independent Risk Factor for the Incidence and Mortality of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Chinese Critical Care Medicine*, 34, 714-720.
- [12] Sheng, S., Zhang, Y.H., Ma, H.K., et al. (2022) Albumin Levels Predict Mortality in Sepsis Patients with Acute Kidney Injury Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy: A Secondary Analysis Based on a Retrospective Cohort Study. *BMC Nephrology*, 23, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02629-y>
- [13] Xie, T., Xin, Q., Chen, R., et al. (2022) Clinical Value of Prognostic Nutritional Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prediction of the Development of Sepsis-Induced Kidney Injury. *Disease Markers*, 2022, Article ID: 1449758. <https://doi.org/10.1155/2022/1449758>