

# 建立一种用于动态预测脓毒症患者 诱发 PICS 的机器学习方法

华东理工大学

白栋栋 成昊南 黄海骅 霍松泽

## 摘要

PICS 会导致脓毒症患者长期死亡率增加，因而适当地预测患者诱发 PICS 的几率尤为重要。本研究通过开发和验证机器学习模型，以动态预测重症脓毒症患者的 PICS 风险为目的，基于 eICU 协作研究数据库（eICU CRD），开发并验证机器学习模型。通过数据分析，在最终提取的 100,308 条数据中，有 3866 条数据为正例，即 3.85% 的数据所对应的患者诱发了 PICS。我们训练了完整模型和紧凑模型，能够动态预测脓毒症患者诱发 PICS 的风险，优于传统的 logistic 回归，并且其中紧凑模型明显在临床上更加可行、更加易用。为了方便使用，还开发了 H5 网页用于便捷预测患者发生 PICS 的概率，是本研究的创新之处。

**关键词：**脓毒症，PICS，eICU，机器学习，Catboost 模型

# 目录

<b>1</b>	<b>项目背景</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>材料和方法</b>	<b>3</b>
2.1	数据来源 . . . . .	3
2.2	选择数据 . . . . .	3
2.3	研究方法 . . . . .	3
<b>3</b>	<b>模型结果</b>	<b>6</b>
3.1	基准特征 . . . . .	6
3.2	模型比较 . . . . .	7
3.3	完整模型与紧凑模型 . . . . .	7
3.4	性能分析 . . . . .	9
3.5	模型解释 . . . . .	9
3.6	H5预测工具 . . . . .	10
<b>4</b>	<b>结论</b>	<b>11</b>

# 1 项目背景

脓毒症是宿主应对感染出现炎症反应失调引起的器官功能损伤，表现为危及生命的一组临床综合征。脓毒症患者的病死率较高，是感染引起患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。而脓毒症将会诱发 PICS（持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征），这是部分患者在度过脓毒症急性期乃至出院后，仍处于慢性持续炎症、免疫功能抑制以及高分解代谢状态的症状。PICS 早期即具有明显的炎症反应和免疫抑制反应，后来转化为持续性炎症和免疫抑制状态，出现进行性的器官损伤以及持续的肌肉质量丧失、伤口愈合不良和呼吸机依赖等，且还会导致器官功能障碍，生活质量下降，可能需要长期的医疗监护<sup>[2]</sup>。所以，若可以帮助临床上及时、准确地预测可能发生的 PICS 状况，并及时采取相应治疗手段，可减轻病患痛苦，增加患者痊愈的概率。

PICS 概念自 2012 年提出以后，其诊断标准经过 2015 年及 2017 年的改进，目前包括以下 4 个方面：

- （1）ICU 住院天数  $\geq 14$  天；
- （2）持续的炎症反应：C 反应蛋白  $\geq 150$  mg/L，视黄醇结合蛋白  $< 10$  mg/L；
- （3）免疫抑制：淋巴细胞计数  $\leq 0.80 \times 10^9$  /L；
- （4）分解代谢：血清白蛋白  $< 30$  g/L，肌酐/身高指数  $< 80\%$ ，住院期间体重下降  $> 10\%$  或身体质量指数  $< 18$  kg/m<sup>2</sup>。

尽管这些临床标志物不是对炎症、免疫抑制或分解代谢的直接测量，但其方便获取，可以作为重症监护室医务人员评估患者临床状况的依据<sup>[3]</sup>。除了以降钙素原、C 反应蛋白和白介素-6等传统生物标志物作为疾病评估和预后的指标外，近年关于 microRNAs 作为生物标志物用于组织损伤、炎症等多种疾病的研究也成为热点。microRNA 参与了脓毒症后炎症反应及内皮细胞功能调节，可用于判断脓毒症后所处阶段，进而有利于评估 PICS

患者的预后。目前已被证实，可用于评估预后的 microRNAs 包括 miR-146a、miR-125b 及 miRNA-155 等<sup>[4]</sup>。同时，亦有研究采用 APACHE-II 评分、住 ICU 时间、CD4+/CD8+ 比值、机械通气 4 项独立危险因素构建的预测模型，预测脓毒症患者 PICS 的发生情况<sup>[5]</sup>。

## 2 材料和方法

### 2.1 数据来源

我们主要基于一个大型重症监护数据库进行了这项研究，这个数据库是 eICU 协作研究数据库 (eICU-Collaborative Research Database, eICU-CRD)。该数据库由美国麻省理工学院和飞利浦医疗保健公司联合提供，是包含了 200 多家医院的 335 个监护室中，20 多万条患者医学信息的数据集<sup>[6]</sup>。而它的 2.0 版本则涵盖了 2014 年至 2015 年全美 208 家医院入住重症监护病房的 139,367 名患者的常规数据，共 200,859 条住院记录。两位作者访问了这个数据库，并负责数据提取处理，为后续开展研究做准备。

### 2.2 选择数据

统计病人在脓毒症住院期间的临床和测试变量，对于一些具有多个测量值的变量，估计其平均值。为了预测 PICS，我们收集了 57 个变量，包括患者的特征（年龄、性别、种族和住院类型）、生命体征（呼吸频率、血压、心率、血氧和体温）、测试数据（血气、常规血液分析、肝功能、肾功能和凝血特征）、输血量（红细胞、血小板和新鲜冷冻血浆）和尿量。

### 2.3 研究方法

如图 1 所示，我们的模型在患者被诊断为脓毒症的每一天，基于上述 57 个变量生成一个连续的预测评分。评分评估第二天发生 PICS 的风险。当日已达到 PICS 标准的病人不进行预测，当患者从 PICS 状态恢复后，如

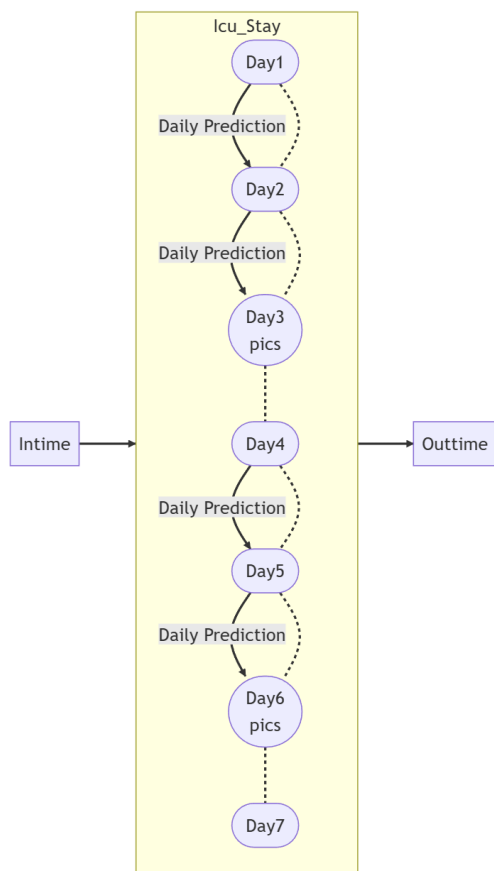


图 1: 动态预测 PICS 示意图

果患者仍然患有脓毒症，我们的模型将重新开始预测他们第二天发生 PICS 的风险。

如图 2 所示，我们初步比较了 14 种开源的模型训练后的预测表现，训练过程采用十折交叉验证。在每折验证集上计算准确度和受试者工作特征曲线下面积（AUC），并将其汇总以评估每种模型，选择精度最高、AUC 值最大的算法。随后利用贝叶斯优化算法对模型进行细粒度超参数调整，该算法是一种高效的约束全局优化工具，使用 `bayes_opt` 开源工具包的函数实现。优化后的模型为本研究预测 PICS 的最佳模型，将其作为我们的完整模型。

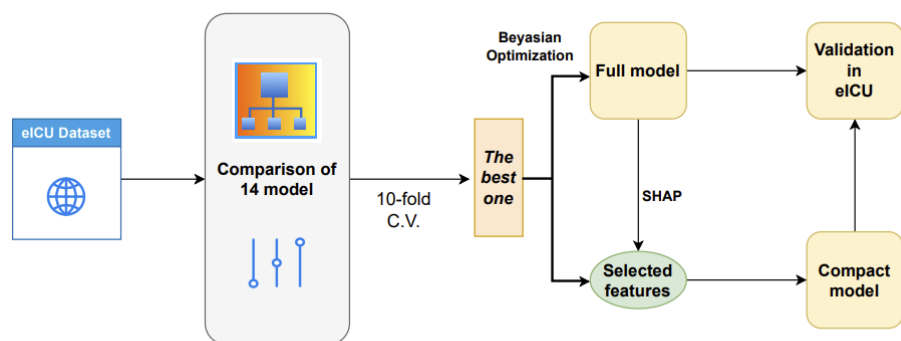


图 2: 模型训练流程图

变量对 PICS 预测的影响是使用 Python 的拓展包 SHAP 来测量的，该开源包使用基于验证集的博弈论方法评估每个特征的重要性。我们选择了 15 个非常重要且在临床环境中尽可能容易收集的变量，然后基于所选变量训练一个紧凑的模型用于 PICS 预测，虽然该模型不如完整模型准确，但在临床中可能更实用。

### 3 模型结果

#### 3.1 基准特征

从 eICU 数据库中提取出 100,308 条数据，包含 17,729 名不同的脓毒症患者。其中，3,866 (3.85%) 条数据为正例，96,442 (96.15%) 条数据为反例。

如表 1 所示，经过比较，正例数据拥有更长的 ICU 入住天数、更少的血浆蛋白、更少的淋巴细胞数目、更高的心率、更高的呼吸频率、更少的血清总蛋白、更低的红细胞比容、更少的肌酸酐、更高的白细胞计数、更多的血小板、更低的平均动脉压。

指标名称	正例平均值	反例平均值	单位
ICU入住天数	21.067	10.852	天
血浆蛋白	2.109	2.520	g/dL
淋巴细胞数目	9.931	12.473	%
心率	93.337	88.458	次/分钟
呼吸频率	21.814	21.019	次/分钟
血清总蛋白	5.578	5.928	g/dL
红细胞比容	27.808	29.888	$\times 10^3$ K/mcL
肌酸酐	1.489	1.610	mg/dL
白细胞计数	13.218	12.189	$\times 10^3$ K/mcL
血小板	260.259	226.342	$\times 10^3$ K/mcL
平均动脉压	79.727	82.055	mmHg

表 1: 正反例基准特征比较 ( $p < 0.001$ )



排名	模型名称	平均准确率	平均AUC <sup>1</sup>
1	CatBoost	0.996( $\pm 0.001$ )	0.996( $\pm 0.001$ )
2	Light Gradient Boosting	0.995( $\pm 0.001$ )	0.996( $\pm 0.001$ )
3	Extreme Gradient Boosting	0.995( $\pm 0.001$ )	0.994( $\pm 0.002$ )
4	Hist Gradient Boosting	0.994( $\pm 0.002$ )	0.996( $\pm 0.002$ )
5	Ada Boost	0.993( $\pm 0.002$ )	0.995( $\pm 0.002$ )
6	Decision Tree	0.989( $\pm 0.002$ )	0.949( $\pm 0.013$ )
7	Multi-Layer Perceptron	0.982( $\pm 0.004$ )	0.975( $\pm 0.008$ )
8	SVM (RBF Kernel)	0.973( $\pm 0.003$ )	0.957( $\pm 0.011$ )
9	Logistic	0.966( $\pm 0.007$ )	0.956( $\pm 0.012$ )
10	Extra Trees	0.961( $\pm 0.006$ )	0.977( $\pm 0.006$ )
11	Naive Bayes	0.961( $\pm 0.006$ )	0.689( $\pm 0.034$ )
12	Ridge	0.961( $\pm 0.007$ )	0.952( $\pm 0.013$ )
13	Linear Discriminant Analysis	0.961( $\pm 0.010$ )	0.952( $\pm 0.013$ )
14	K-Nearest Neighbours	0.951( $\pm 0.006$ )	0.544( $\pm 0.025$ )

<sup>1</sup> AUC: Area Under Curve, 接受者操作特性曲线下与坐标轴围成的面积。

表 2: 14种模型的交叉验证结果比较（按平均准确率排序）

## 3.2 模型比较

用提取出的数据训练预测模型，各种模型的交叉验证结果如表 2 所示。Logistic 回归表现良好（平均准确率：0.966，平均 AUC：0.956），而集成学习方法拥有更高的平均准确率和平均 AUC。其中，CatBoost 的预测结果最好（平均准确率：0.996，平均 AUC：0.996），故选择 CatBoost 进入下一步。

## 3.3 完整模型与紧凑模型

根据预测结果比较，选择含 57 个输入变量的 CatBoost 模型为完整模型。计算完整模型中各变量的平均 SHAP 值，结果如图 3 所示。此摘要图展示了各个变量对预测结果的影响情况分布。例如，ICU 入住天数（offset）对结果影响明显，且 ICU 入住天数越长，发生 ICU 综合症的概率

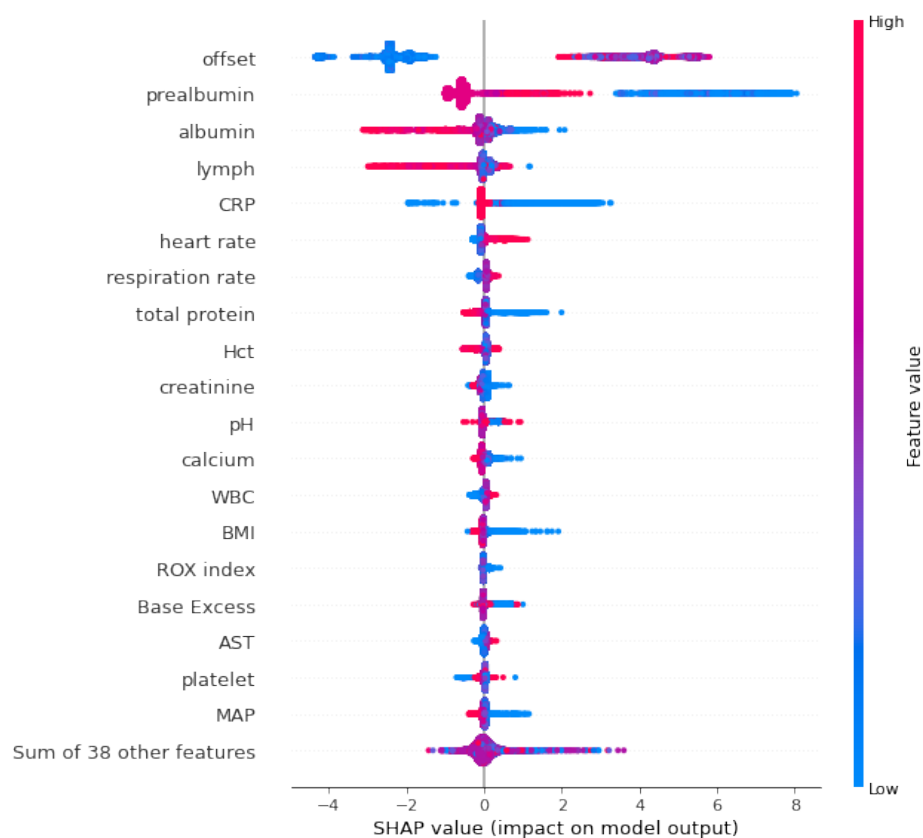


图 3: 完整模型中各变量的平均 SHAP 值比较

越大。

根据变量的平均 SHAP 值大小和数据获取的难易程度，选择了 15 个变量作为输入，建立更加易于使用的紧凑模型。使用默认超参数的紧凑模型平均 AUC 为 90.219%。用贝叶斯优化调整超参数后，紧凑模型平均 AUC 达到了 90.682%，同时平均准确率为 96.120%。虽然预测结果的得分略低于完整模型，但是紧凑模型明显在临床上更加可行、更加易用。

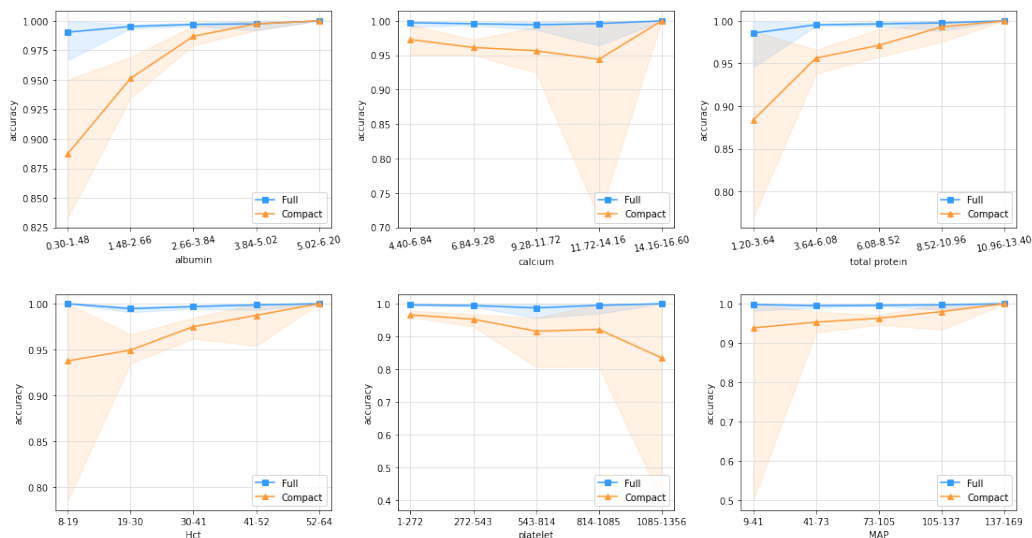


图 4: 模型性能分析

### 3.4 性能分析

如图 4 所示，完整模型和紧凑模型在各种指标的不同范围下都表现良好。当某个指标出现明显的异常值时，模型可以非常敏锐地察觉到并给出十分准确的预测结果。

### 3.5 模型解释

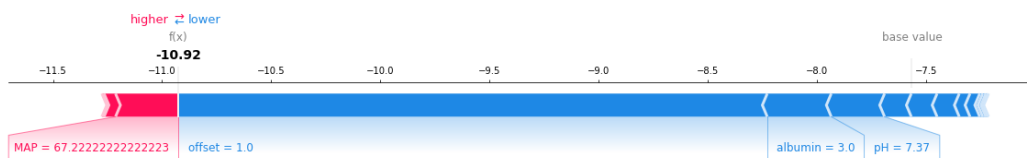


图 5: 个例（A）中主要变量的 SHAP 值

图 3 从整体上展示了各个变量对于预测结果的影响情况，同时也展现了模型对输入变量变化的灵敏性。而图 5 和图 6 展示了两个个例（主）变量的 SHAP 值。图中红色条和蓝色条分别表示危险因素和安全因素，它们

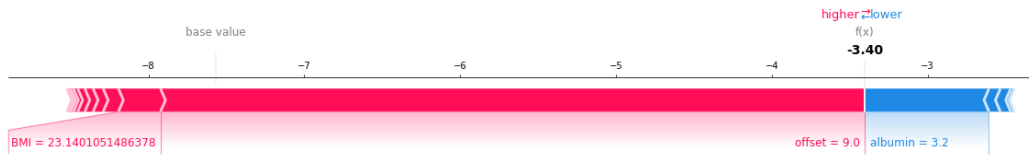


图 6: 个例（B）中主要变量的 SHAP 值

共同作用决定了最终的结果。如图 5，在个例（A）中，虽然患者的平均动脉压偏低，但是其 ICU 入住天数很短、血浆蛋白较多、pH 值也良好，所以模型准确预测了患者次日无 ICU 综合症风险。又如图 6，在个例（B）中，虽然患者的血浆蛋白较多，但是其 ICU 入住天数较长、身体质量指数（BMI）偏低，所以模型准确预测了患者次日的 ICU 综合症。

### 3.6 H5预测工具

为了方便临床上对上述紧凑模型的测试，开发了一款预测脓毒症患者诱发 ICU 综合症的 H5 应用。只需在表单中输入指标数值，然后点击“提交”，就可以获得紧凑模型对患者次日发生 ICU 综合症概率的预测。目前应用已部署在此网址上：<http://1.15.185.22/sepsis-pics-tool/>。

## 4 结论

总之,本研究比对了 14 种模型的交叉验证结果,认为 CatBoost 模型最适合本课题,且基于 CatBoost 训练了一个完整模型与一个紧凑模型。其中,完整模型预测相对更精确,而紧凑模型在临床上更加简易实用,二者均可以比较准确预测脓毒症患者次日诱发 PICS 的风险。

## 参考文献

- [1] 王锦权,金朋.脓毒症患者病情及预后评估的临床意义[J].安徽医学,2022,43(08):869-872.
- [2] 韩雪妹,王日兴.脓毒症相关持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的研究进展[J].感染、炎症、修复,2021,22(03):171-174.
- [3] 李盼,马莉.持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征发病机制及诊疗的新进展[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2020,6(03):318-321.
- [4] 杨蓉,王鹏,屈文静.脓毒症患者继发持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的影响因素及预测模型构建[J].海南医学,2021,32(17):2182-2185.
- [5] 周倩钰.基于eICU数据库急性胰腺炎严重程度及预后预测指标的研究[D].华中科技大学,2022.DOI:10.27157/d.cnki.ghzku.2022.005907.
- [6] Pollard Tom J;;Johnson Alistair E W;;Raffa Jesse D;;Celi Leo A;;Mark Roger G;;Badawi Omar. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. [J].Scientific data,2018(1).