

儿童急性肾损伤临床亚表型的探索及其与预后的关系

冯恋^{1,2} 李敏³ 姜朕⁴ 陈娇⁵ 柏振江⁵ 李晓忠¹ 陆国平⁶ 李艳红¹

(1. 苏州大学附属儿童医院肾脏免疫科, 江苏苏州 215000; 2. 苏州大学附属无锡九院儿科, 江苏无锡 214061; 3. 安徽省儿童医院重症医学科, 安徽合肥 230002; 4. 徐州儿童医院重症医学科, 江苏徐州 221002; 5. 苏州大学附属儿童医院重症医学科, 江苏苏州 215000; 6. 复旦大学附属儿童医院重症医学科, 上海 201102)

[摘要] **目的** 探索儿童急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 临床亚表型 (sub-phenotype, SP) 的存在及其与临床结局的关系。**方法** 记录推导队列 ($n=650$) 和验证队列 ($n=177$) AKI 患儿入住儿科重症监护室 (pediatric intensive care unit, PICU) 首个 24 h 内的一般情况、实验室指标初始值。在推导队列中, 运用最小绝对收缩和选择算子筛选与病死相关的指标并用于二阶聚类以寻找 AKI 临床 SP。运用 logistic 回归简化分类模型, 采用受试者操作特征曲线评估简化后模型价值, 并应用于验证队列和推导+验证队列。以所有 AKI 患儿为研究对象, 分析各 SP 与临床结局的关系。**结果** 在推导队列中将筛选出的 20 个变量用于二阶聚类识别出 2 个 AKI 临床 SP (SP₁、SP₂), 即 SP₁ 组 ($n=536$) 和 SP₂ 组 ($n=114$)。包含 8 个指标 ($P<0.05$) 的简化分类模型鉴别 2 类 AKI 临床 SP 的曲线下面积为 0.965 ($P<0.001$)。验证队列聚类成 SP₁ 组 ($n=156$) 和 SP₂ 组 ($n=21$), 推导+验证队列聚类成 SP₁ 组 ($n=694$) 和 SP₂ 组 ($n=133$)。校正混杂因素后, SP₂ 组患儿入住 PICU 期间多器官功能障碍综合征的发生率及病死率显著高于 SP₁ 组 ($P<0.001$); SP₂ 与 PICU 28 d 内的死亡风险显著相关 ($P<0.001$)。**结论** 该研究建立了一个简单的分类模型并确定了 2 种具有不同临床特征及结局的 AKI 临床 SP, 其中 SP₂ 组患儿疾病严重程度更重, 临床预后更差。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (1): 47-54]

[关键词] 急性肾损伤; 临床亚表型; 多器官功能障碍综合征; 预后; 儿童

Clinical sub-phenotypes of acute kidney injury in children and their association with prognosis

FENG Lian, LI Min, JIANG Zhen, CHEN Jiao, BAI Zhen-Jiang, LI Xiao-Zhong, LU Guo-Ping, LI Yan-Hong. Department of Nephrology and Immunology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China (Li Y-H, Email: lyh072006@hotmail.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical sub-phenotype (SP) of pediatric acute kidney injury (AKI) and their association with clinical outcomes. **Methods** General status and initial values of laboratory markers within 24 hours after admission to the pediatric intensive care unit (PICU) were recorded for children with AKI in the derivation cohort ($n=650$) and the validation cohort ($n=177$). In the derivation cohort, a least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was used to identify death-related indicators, and a two-step cluster analysis was employed to obtain the clinical SP of AKI. A logistic regression analysis was used to develop a parsimonious classifier model with simplified metrics, and the area under the curve (AUC) was used to assess the value of this model. This model was then applied to the validation cohort and the combined derivation and validation cohort. The association between SPs and clinical outcomes was analyzed with all children with AKI as subjects. **Results** In the derivation cohort, two clinical SPs of AKI (SP₁ and SP₂) were identified by the two-step cluster analysis using the 20 variables screened by LASSO regression, namely SP₁ group ($n=536$) and SP₂ group ($n=114$). The simplified classifier model containing eight variables ($P<0.05$) had an AUC of 0.965 in identifying the two clinical SPs of AKI ($P<0.001$). The validation cohort was clustered into SP₁ group ($n=156$) and SP₂ group ($n=21$), and the combined derivation and

[收稿日期] 2024-08-13; [接受日期] 2024-11-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81971432); 江苏省科技项目重点研发计划项目 (BE2020660)。

[作者简介] 冯恋, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 李艳红, 女, 主任医师。Email: lyh072006@hotmail.com。

validation cohort was clustered into SP1 group ($n=694$) and SP2 group ($n=133$). After adjustment for confounding factors, compared with the SP1 group, the SP2 group had significantly higher incidence rates of multiple organ dysfunction syndrome and death during the PICU stay ($P<0.001$), and SP2 was significantly associated with the risk of death within 28 days after admission to the PICU ($P<0.001$). **Conclusions** This study establishes a parsimonious classifier model and identifies two clinical SPs of AKI with different clinical features and outcomes. The SP2 group has more severe disease and worse clinical prognosis. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 47-54]

Key words: Acute kidney injury; Clinical sub-phenotype; Multiple organ dysfunction syndrome; Prognosis; Child

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是一种高异质性综合征^[1-2]。目前研究认为 AKI 与多种危险因素、疾病调节因子相关, 并且不同病因和损伤程度均会使 AKI 发展轨迹呈现出很大差异^[3]。因此, 异质性 AKI 临床亚表型 (sub-phenotype, SP) 的研究具有重要意义。

临床 SP 是指某种表型中具有共同特征、危险因素、阳性生物标志物、治疗反应及死亡风险的特定子集, 根据 SP 的特点能够将不同 SP 患者区分开来^[1, 4]。针对成人, Bhatraju 等^[5]研究确定了2种不同的 AKI 临床 SP, 且2种 SP 在不良结局的风险、潜在病理生理及对抗利尿激素治疗的反应等方面均存在明显差异。然而异质性的儿童 AKI 中是否存在潜在未知的 SP, 目前尚未见报道。本研究旨在通过建立推导和验证多中心队列研究, 采用对临床指标进行聚类分析的方法探索儿童 AKI 临床 SP 的存在、分析儿童 AKI 临床 SP 和临床结局之间的关系, 并建立一个简化分类模型, 以便患儿入住儿科重症监护室 (pediatric intensive care unit, PICU) 后能够早期识别这些临床 SP。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为多中心回顾性队列研究, 由推导和验证构成。推导队列研究对象为2019年1月—2023年6月住苏州大学附属儿童医院 PICU 患儿; 验证队列研究对象为2020年9月—2021年2月住复旦大学附属儿童医院、安徽省儿童医院、徐州市儿童医院 PICU 患儿。纳入标准: (1) 年龄 >28 d 且 <18 岁; (2) 根据改善全球肾脏预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcome, KDIGO) 指南^[6]标准明确诊断为 AKI 的患儿。排除标准: (1) 先天性肾脏病; (2) 慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 3 期及以上者。本研究符合医学伦理标准, 并通过各个医院医学伦理委员会批准 (批准文号: 2024CS034)。

1.2 资料收集

基于文献理论及临床经验的指导, 选择与 AKI 患儿预后可能相关的指标。收集患儿入住 PICU 后首个 24 h 内所能获得的临床信息, 包括人口统计学变量 (4 维)、生命体征 (10 维) 和实验室指标初始值 (35 维)。记录患儿入住 PICU 后首个 24 h 内儿童序贯器官衰竭评估 (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA) 评分、第三代小儿死亡危险 (Pediatric Risk of Mortality III, PRISM III) 评分; 住 PICU 期间机械通气时间、血液净化和药物 (利尿剂、正性肌力药) 使用情况; 住 PICU 期间 AKI 分期、重度 AKI 比例、脓毒症、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、病死的发生情况。

pSOFA^[7] 和 PRISM III 评分^[8] 是根据患儿住 PICU 首个 24 h 内相关指标最差值进行计算以评估患儿疾病严重程度, 分值越高, 病情越重。AKI 根据 2012 年 KDIGO 诊疗指南进行诊断及分期^[6]。AKI 1 期定义为轻度 AKI, 2 期和 3 期定义为重度 AKI。脓毒症根据国际脓毒症生存指南进行诊断^[9]。MODS 是指机体同时或相继发生两个及以上器官功能损伤或衰竭的临床综合征。

1.3 临床结局

(1) 住 PICU 期间 MODS 发生率; (2) 住 PICU 期间发生的全因死亡或住 PICU 28 d 内的全因死亡。

1.4 统计学分析

运用 SPSS 26.0 和 R studio 处理数据, 运用 GraphPad Prism 8.0.2 绘图。符合正态分布的计量资料, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料, 以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。在推导队列中运用 Spearman 秩相关性分析评估缺失值分布和指标之间的相关性, 排除缺失值超过 30% 或高度相关的变量; 通过最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归筛选出与 AKI 患

儿病死相关的变量，并通过二阶聚类分析得到 AKI 临床 SP，根据施瓦兹贝叶斯准则（Bayesian information criterion, BIC）结果确定最佳聚类类别数。运用 logistic 回归分析评估指标与临床 SP 的关系从而减少纳入分类模型的指标。采用受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC 曲线）及曲线下面积（area under the curve, AUC）评价简化后指标对临床 SP 的预测能力。将简化后指标纳入验证队列和推导+验证队列中进行二阶聚类，设定聚类类别数与推导队列一致，绘制简化模型指标的标准化热图。以所有 AKI 患儿为研究对象，运用协方差分析、多因素 logistic 回归分析、多因素 Cox 回归分析分别评估不同 SP 患儿与 MODS、病死、住 PICU 28 d 内死亡风险的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

推导队列共 672 例 AKI 患儿，排除 1 例先天性肾脏病和 21 例 CKD 患儿，最终纳入 650 例 AKI 患儿，其中男性 385 例（59.2%），女性 265 例（40.8%），患儿中位年龄 48.0（10.9，124.3）个月，中位体重 16（9，33）kg。验证队列共 180 例 AKI 患儿，排除 3 例 CKD 患儿，最终纳入 177 例 AKI 患儿，其中男性 105 例（59.3%），女性 72 例（40.7%），患儿中位年龄 12.0（2.5，69.5）个月，中位体重 9.8（5.5，19.1）kg。

2.2 数据预处理

推导队列共纳入 49 个指标，排除高度相关性

后的 33 个指标中有 26 个指标存在缺失值，缺失占比均 $<20\%$ 。连续变量中身高和体重根据 0~18 岁儿童青少年身高、体重百分位数值表进行插补，其余存在缺失值的连续变量以该变量在数据集中的中位数进行插补，数据集插补前后差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

2.3 推导临床 SP 变量的筛选

在推导队列中，以 AKI 患儿住 PICU 期间病死为因变量，以预处理后的指标作为自变量，LASSO 回归最终筛选出 20 个变量。

2.4 临床 SP 的推导

将 LASSO 回归筛选出的 20 个指标纳入推导队列中进行二阶聚类。二阶聚类确定最优聚类数的依据是 BIC 值越小，BIC 变化的绝对值越大，测距比值越大则聚类效果越好。根据 BIC 结果（表 1），推导队列患儿的最佳聚类类别数为 2，得到 2 个 AKI 临床 SP 即 SP₁、SP₂。将推导队列患儿分为 SP_{推1} 组 536 例，SP_{推2} 组 114 例。筛选出的 20 个指标在不同 SP 间的比较见表 2。

表 1 推导队列二阶聚类 BIC 相关结果

聚类数目	BIC 值	BIC 变化量 ^a	测距比值 ^b
1	86 016.622	NA	NA
2	84 807.099	-1 209.523	2.643
3	84 510.605	-296.495	1.310
4	84 345.581	-165.023	1.148

注：[BIC] 施瓦兹贝叶斯准则；[NA] 不适用；a 示变化量基于表中先前的聚类数目；b 示距离测量比率基于当前聚类数目而不是先前聚类数目。

表 2 筛选出的 20 个指标在急性肾损伤亚表型间的比较 [M (P₂₅, P₇₅)]

指标	SP _{推1} 组 (n=536)	SP _{推2} 组 (n=114)	Z 值	P 值
T _{min} (°C)	36.6(36.3, 37.0)	36.3(36.0, 36.7)	-5.713	<0.001
体温最大值 (°C)	37.9(37.3, 38.8)	37.8(37.0, 38.5)	-2.006	0.045
心率最大值 (次/min)	152(128, 177)	146(127, 163)	-2.441	0.015
收缩压最大值 (mmHg)	112(97, 125)	113(93, 132)	-0.574	0.566
舒张压最小值 (mmHg)	55(45, 64)	42(30, 60)	-4.931	<0.001
呼吸频率最大值 (次/min)	36(30, 46)	33(27, 45)	-1.842	0.066
红细胞压积 (%)	32.4(25.8, 36.7)	27.5(20.6, 33.8)	-3.755	<0.001
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	228(91, 343)	8(46, 212)	-5.496	<0.001
Na ⁺ (mmol/L)	137(134, 139)	137(131, 141)	-0.498	0.618
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.06(0.99, 1.13)	0.99(0.88, 1.05)	-6.563	<0.001
LAC (mmol/L)	2.4(1.6, 3.8)	3.9(2.2, 10.9)	-4.979	<0.001
血糖 (mmol/L)	5.9(5.0, 7.8)	5.8(4.6, 8.4)	-0.581	0.561
ALB (g/L)	39.1(34.5, 42.8)	32.4(25.9, 37.9)	-8.157	<0.001

表 2 (续)

指标	SP _推 1 组 (n=536)	SP _推 2 组 (n=114)	Z 值	P 值
TBIL (μmol/L)	9.5(6.1, 12.3)	16.0(8.1, 77.8)	-6.182	<0.001
谷草转氨酶 (U/L)	48.0(30.0, 98.1)	266.2(64.8, 690.4)	-9.224	<0.001
Cr (μmol/L)	42.5(29.0, 62.8)	90.1(47.3, 156.2)	-8.759	<0.001
BUN (mmol/L)	5.1(3.5, 7.3)	9.9(5.7, 15.3)	-8.580	<0.001
cTnT (pg/mL)	15.0(5.2, 33.9)	20.9(13.7, 104.6)	-4.441	<0.001
APTT (s)	34.3(27.6, 41.9)	47.3 (34.9, 82.3)	-8.143	<0.001
D 二聚体 (μg/L)	1 665(530, 3 908)	3 960(1 638, 17 810)	-6.159	<0.001

注: [SP] 亚表型; [T_{min}] 体温最小值; [LAC] 乳酸; [ALB] 白蛋白; [TBIL] 总胆红素; [Cr] 肌酐; [BUN] 血尿素氮; [cTnT] 超敏肌钙蛋白 T; [APTT] 活化部分凝血活酶时间。

2.5 临床 SP 的简化

由于推导 SP 涉及的变量较多, 为进一步简化模型, 将表 2 中 $P<0.01$ 的变量与临床 SP 的结果进行单因素和多因素 logistic 回归分析。选择多因素 logistic 回归分析中具有统计学意义且回归系数不为 0 的变量作为简化后模型的指标。最终模型包含 8 个变量, 分别为体温最小值 (minimum body temperature, T_{min})、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、乳酸 (lactic acid, LAC)、白蛋白 (albumin, ALB)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、肌酐 (creatinine, Cr)、超敏肌钙蛋白 T (high-sensitivity troponin T, cTnT)。8 个指标联合预测 SP2 的 AUC 值为 0.965 (95%CI: 0.945~0.985, $P<0.001$); 灵敏度、特异度分别为 86.8% 和 96.8%。见图 1。

2.6 临床 SP 验证

将上述 8 个变量作为简化模型的指标在验证队列和推导+验证队列中进行二阶聚类。验证队列聚类成 2 类, SP_推 1 组 156 例, SP_推 2 组 21 例, 平均轮廓 0.4; 推导+验证队列聚类成 2 类, SP1 组 694 例, SP2 组 133 例, 平均轮廓 0.5, 见图 2。推导队列、验证队列及推导+验证队列各 SP 简化模型指标的临

床特点见图 3, 提示聚类效果稳健、可靠。

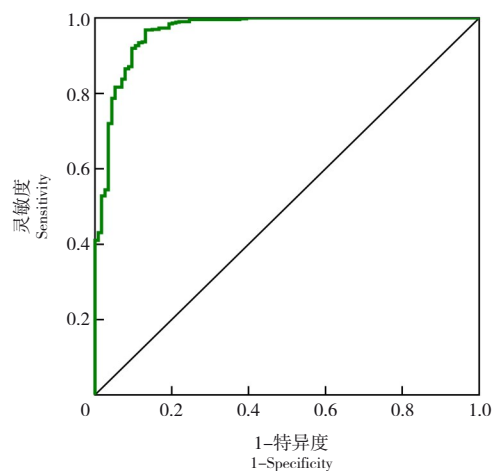


图 1 8 个指标联合预测 SP2 的 ROC 曲线

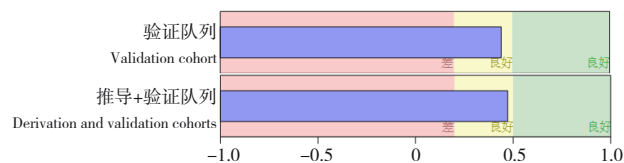


图 2 二阶聚类模型聚类质量 凝聚和分离的轮廓测量提示聚类效果稳健、可靠。

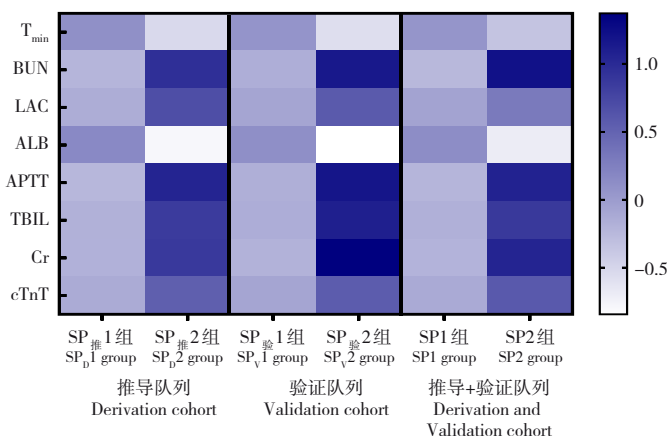


图3 急性肾损伤临床亚表型间临床指标热图 8个指标均进行标准化。[SP] 亚表型；[T_{min}] 体温最小值；[BUN] 血尿素氮；[LAC] 乳酸；[ALB] 白蛋白；[APTT] 活化部分凝血活酶时间；[TBIL] 总胆红素；[Cr] 肌酐；[cTnT] 超敏肌钙蛋白T。

2.7 临床SP与临床结局的关系

本部分将推导队列和验证队列共 827 例 AKI 患儿纳入研究，患儿的中位年龄 38.0（7.0，118.0）月，中位体重 14（8，30）kg，男性 480 例（59.3%）。通过二阶聚类将所有 AKI 患儿聚类成 2 个临床 SP，SP1 组 694 例，SP2 组 133 例。2 组间患

儿的体重、性别无明显差别（ $P>0.05$ ）。SP2 组患儿住 PICU 首个 24 h 内的 pSOFA 评分和 PRISM III 评分，住 PICU 期间机械通气、血液净化、利尿剂及正性肌力药的使用率，住 PICU 期间发生重度 AKI、脓毒症、MODS 的发生率和病死率均高于 SP1 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 3。

表3 亚表型 1 和亚表型 2 急性肾损伤患儿临床特征比较

指标	SP1 组 (n=694)	SP2 组 (n=133)	χ^2/Z 值	P 值
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 月]	33.0(6.0, 116.3)	57.0(4.5, 119.5)	-2.171	0.030
体重 [M (P ₂₅ , P ₇₅), kg]	13.9(7.0, 30.0)	17.0(10.0, 31.7)	-1.934	0.053
男性 [例(%)]	410(59.1)	68(51.1)	0.053	0.818
pSOFA 评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	4(2, 7)	10(6, 14)	-9.498	<0.001
PRISM III 评分 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 分]	8 (3, 14)	16(11, 25)	-9.821	<0.001
机械通气 [例(%)]	258(37.2)	84(63.2)	31.067	<0.001
血液净化 [例(%)]	119(17.1)	65(48.9)	64.938	<0.001
利尿剂 [例(%)]	419(60.4)	103(77.4)	13.696	<0.001
正性肌力药 [例(%)]	206(29.7)	84(63.2)	54.927	<0.001
AKI 分期 [例(%)]				
AKI 1 期	337(48.6)	13(9.8)	122.075	<0.001
AKI 2 期	167(24.1)	18(13.5)		
AKI 3 期	190(27.4)	102(76.7)		
重度 AKI [例(%)]	357(51.4)	120(90.2)	68.778	<0.001
脓毒症 [例(%)]	322(46.4)	83(62.4)	11.446	0.001
MODS [例(%)]	277(39.9)	102(76.7)	60.811	<0.001
PICU 病死 [例(%)]	145(20.9)	73(54.9)	66.442	<0.001

注：[SP] 亚表型；[pSOFA] 儿童序贯器官衰竭评估；[PRISM III] 第三代小儿死亡危险；[AKI] 急性肾损伤；[MODS] 多器官功能障碍综合征；[PICU] 儿科重症监护室。

在 AKI 患儿中，SP1 组和 SP2 组患儿住 PICU 期间 MODS 的发生率分别为 39.9% 和 76.7%，经协方

差分析校正年龄和 PRISM III 评分后，SP2 组 MODS 发生率仍显著高于 SP1 组（ $P=0.001$ ）。SP1 组和 SP2

组患儿住 PICU 期间的病死率分别为 20.9% 和 54.9%，通过 logistic 回归分析评估临床 SP 与病死之间的关系，在校正月龄和 PRISM III 评分后，SP2 仍与病死显著相关（校正 $OR=1.792$ ，95% CI : 1.089~2.949， $P=0.022$ ）。

以患儿住 PICU 第 28 天生存状况为研究终点，探讨不同临床 SP 与生存预后的关系。SP1 组和 SP2 组患儿住 PICU 28 d 内的病死率分别为 19.2% 和 52.6%，SP2 组 PICU 28 d 内病死率显著高于 SP1 组（ $P<0.001$ ），见图 4。多因素 Cox 回归分析结果显示在校正月龄和 PRISM III 评分后，SP2 与死亡风险仍显著相关（校正 $HR=1.894$ ，95% CI : 1.404~2.556， $P<0.001$ ）。

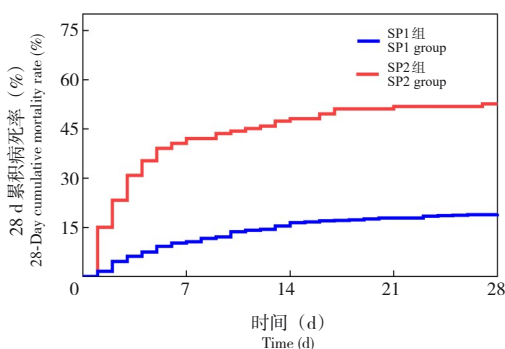


图 4 急性肾损伤临床亚表型患儿住 PICU 28 d 内累积病死率

3 讨论

AKI 是一种包含大量潜在病理生理学机制的综合征^[10]，其在生物学^[11-12]、恢复模式^[13]及后续预后^[14]等方面均表现出异质性。虽然目前 AKI 的定义增强了人们对 AKI 的临床认识，但将所有 AKI 人群合并在一起，可能会隐藏与临床结局更为密切相关的 SP 以及隐藏某些 AKI 人群独特的病理生理过程^[4]。根据精准医学的概念，识别与潜在生物学过程相关的 AKI 临床 SP 可能可以解析 AKI 表型的异质性^[5]。本研究通过二阶聚类分析 AKI 患儿住 PICU 首个 24 h 内的人口统计学变量、生命体征以及实验室指标，确定了 2 种不同的 AKI 临床 SP，并开发了一个简化分类模型，以期具有早期分类、早期识别和指导诊治的临床价值。

在过去几十年中，随着多组学研究的兴起和数据分析工具的更新；识别新的疾病亚群（亚表型）方面的研究也取得了极大的发展。大量有关疾病 SP 的研究使得人类对急性呼吸窘迫综合

征^[15]、脓毒症^[16]、AKI^[5, 14]等综合征的临床和生物学有了更深入的认识。在成人 AKI 临床 SP 的研究方面，Chaudhary 等^[17]通过机器学习法在脓毒症相关性 AKI 患者中发现了具有不同临床特点的 3 种临床 SP。2016 年 Bhatraju 等^[14]对 2 项前瞻性研究的数据集进行了二次分析并根据患者住重症监护室 72 h 内的血清 Cr 值变化轨迹确定了 2 种 AKI 临床 SP，即缓解和非缓解。2019 年 Bhatraju 等^[5]运用潜在类别分析对 2 个 AKI 重症患者群体的临床数据和血清生物标志物进行分析，确定了 2 种 AKI 临床 SP。2 种临床 SP 在临床和生物学特点、7 d 内肾功能不恢复、28 d 内病死的风险及对抗利尿激素治疗的反应等方面都存在明显差异。

目前有关儿童 AKI 临床 SP 的研究仍集中致病因素的分析，如肾毒性药物相关的 AKI、心脏手术相关的 AKI、脓毒症相关性的 AKI^[18]。在异质性儿童 AKI 临床 SP 研究中，本研究首次通过对 AKI 患儿住 PICU 首个 24 h 内的临床指标进行聚类分析，确定了 2 种具有不同临床特征和临床结局风险的新型 AKI 临床 SP。本研究首先在推导队列的患儿中进行二阶聚类从而确定了 AKI 临床 SP1 和 SP2。由于 AKI 临床 SP 推导涉及的指标较多，在临床实践中的实用性欠佳，我们运用 logistic 回归分析建立了一个简化的分类模型，以便患儿入住 PICU 后能够早期识别这些临床 SP。

本研究建立的简化分类模型包含 T_{min} 、BUN、LAC、ALB、APTT、TBIL、Cr、cTnT 共 8 个指标。Cr 和 BUN 是反映肾功能的重要指标；相较于轻度 AKI 患儿，重度 AKI 患儿的短期和长期预后均更差^[19-20]。在脓毒症相关性 AKI 的研究中，体温下降、APTT 延长是病死的独立危险因素^[21-22]。ALB 水平与 AKI 患者的全因病死率成负相关^[23]。LAC、TBIL 和 cTnT 的升高均已被证明与病死率相关^[24-26]。在推导队列中，8 个指标联合预测 AKI 临床 SP 的准确性很高（ $AUC=0.965$ ）。8 个指标纳入到验证队列和推导+验证队列的二阶聚类分析中进行验证，结果显示聚类模型均具有良好的聚类质量，这也显示了简化分类模型中 8 个指标在鉴定 AKI 临床 SP 的临床价值。

在临床工作中，临床医生根据 Cr 和 BUN 识别出 AKI 患儿。在此基础上，通过早期关注患儿体温、LAC、ALB、TBIL、APTT、cTnT 的水平进一步评估患儿是否为 AKI 临床 SP2。SP2 组患儿肾功能、肝功能、心肌酶谱、凝血功能等异常，提示

机体内环境的紊乱更加严重。同时, SP2 组患儿住 PICU 首个 24 h 内 pSOFA 评分、PRISM III 评分以及住 PICU 期间重度 AKI、脓毒症、MODS 的发生率和住 PICU 28 d 内的病死率均高于 SP1 组, 这表明 SP2 组的患儿疾病严重程度更重, 多器官功能障碍、病死风险更大。多项研究证实, 肾脏与肺、心脏、肝等器官存在相互作用^[27]; AKI 患者发生多器官功能障碍风险增加并且器官损伤的数量与病死率相关^[28]。

本研究开发的 AKI 简化分类模型可以在危重疾病过程的早期对 AKI 患儿的分诊和治疗提供依据。后续研究可在本研究的基础上测定参与细胞损伤、炎症反应的 AKI 相关生物标志物^[29]进一步探索 AKI 的病理生理学机制。在明确病理生理学机制后, 将简化分类模型应用于 AKI 患儿, 并确定不同 SP 患儿治疗反应的差异。儿童 AKI 临床 SP 能否成功转化为临床实践, 探索出对特定治疗显著获益的 AKI 临床 SP, 从而降低危重症综合征的发病率和死亡率, 有待进一步深入的基础与临床研究。

本研究存在一定的局限性。首先, 本研究虽发现了一个适用于临床的分类模型, 且运用多中心数据进行外部验证的效果良好, 但验证队列的病例数较少, 仍需要大量临床数据进一步验证。第二, 本研究未纳入与 AKI 相关的生物标志物进行聚类分析, 故无法探索不同临床 SP 在机制上的差异。但是我们利用早期所能获取的临床数据, 无需额外的检查, 就能协助临床医生便捷地早期识别各 SP 的临床特征和临床预后, 进而采取相应的措施。

本研究确定了 2 种不同临床特征和临床结局的 AKI 临床 SP 并制建立了一个简单的表型分类模型。AKI 临床 SP2 与 MODS、病死率独立相关, 且为 AKI 患儿入住 PICU 28 d 内死亡的独立危险因素。

作者贡献声明: 冯恋负责资料收集、数据分析、论文撰写; 李敏、姜朕、陈娇、柏振江负责数据收集; 李晓忠、陆国平负责研究设计和工作协调; 李艳红负责研究设计、数据分析、论文撰写。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(6): 631-643. PMID: 32526190. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
- [2] Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(8): 835-850. PMID: 34213593. PMCID: PMC8249842. DOI: 10.1007/s00134-021-06454-7.
- [3] Lazzareschi D, Mehta RL, Dember LM, et al. Overcoming barriers in the design and implementation of clinical trials for acute kidney injury: a report from the 2020 Kidney Disease Clinical Trialists meeting[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(4): 834-844. PMID: 35022767. PMCID: PMC10064977. DOI: 10.1093/ndt/gfac003.
- [4] Vaara ST, Bhatraju PK, Stanski NL, et al. Subphenotypes in acute kidney injury: a narrative review[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 251. PMID: 35986336. PMCID: PMC9389711. DOI: 10.1186/s13054-022-04121-x.
- [5] Bhatraju PK, Zelnick LR, Herting J, et al. Identification of acute kidney injury subphenotypes with differing molecular signatures and responses to vasopressin therapy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 863-872. PMID: 30334632. PMCID: PMC6444649. DOI: 10.1164/rccm.201807-1346OC.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184. PMID: 22890468. DOI: 10.1159/000339789.
- [7] Balamuth F, Scott HF, Weiss SL, et al. Validation of the pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of third international consensus definitions for sepsis and septic shock definitions in the pediatric emergency department[J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(7): 672-678. PMID: 35575803. PMCID: PMC9112137. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.1301.
- [8] Zhang L, Wu Y, Huang H, et al. Performance of PRISM III, PELOD-2, and P-MODS scores in two pediatric intensive care units in China[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 626165. PMID: 33996681. PMCID: PMC8113391. DOI: 10.3389/fped.2021.626165.
- [9] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(Suppl 1): 1-9. PMID: 32030528. DOI: 10.1007/s00134-019-05877-7.
- [10] Birkelo BC, Koyner JL, Ostermann M, et al. The road to precision medicine for acute kidney injury[J]. *Crit Care Med*, 2024, 52(7): 1127-1137. PMID: 38869385. PMCID: PMC11250999. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006328.
- [11] Feng Q, Yu X, Qiao Y, et al. Ferroptosis and acute kidney injury (AKI): molecular mechanisms and therapeutic potentials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858676. PMID: 35517803. PMCID: PMC9061968. DOI: 10.3389/fphar.2022.858676.
- [12] Tang C, Cai J, Yin XM, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 299-318. PMID: 33235391. PMCID: PMC8958893.

- DOI: 10.1038/s41581-020-00369-0.
- [13] Vijayan A, Abdel-Rahman EM, Liu KD, et al. Recovery after critical illness and acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(10): 1601-1609. PMID: 34462285. PMCID: PMC8499012. DOI: 10.2215/CJN.19601220.
- [14] Bhatraju PK, Mukherjee P, Robinson-Cohen C, et al. Acute kidney injury subphenotypes based on creatinine trajectory identifies patients at increased risk of death[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 372. PMID: 27852290. PMCID: PMC5112626. DOI: 10.1186/s13054-016-1546-4.
- [15] Bos LDJ, Scicluna BP, Ong DSY, et al. Understanding heterogeneity in biologic phenotypes of acute respiratory distress syndrome by leukocyte expression profiles[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(1): 42-50. PMID: 30645145. DOI: 10.1164/rccm.201809-1808OC.
- [16] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis[J]. JAMA, 2019, 321(20): 2003-2017. PMID: 31104070. PMCID: PMC6537818. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
- [17] Chaudhary K, Vaid A, Duffy Á, et al. Utilization of deep learning for subphenotype identification in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(11): 1557-1565. PMID: 33033164. PMCID: PMC7646246. DOI: 10.2215/CJN.09330819.
- [18] Gist KM, Fuhrman D, Stanski N, et al. Subphenotypes of acute kidney injury in children[J]. Curr Opin Crit Care, 2022, 28(6): 590-598. PMID: 36044290. PMCID: PMC9612688. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000986.
- [19] Hessey E, Perreault S, Dorais M, et al. Acute kidney injury in critically ill children and subsequent chronic kidney disease[J]. Can J Kidney Health Dis, 2019, 6: 2054358119880188. PMID: 31662875. PMCID: PMC6794652. DOI: 10.1177/2054358119880188.
- [20] Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults[J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 11-20. PMID: 27959707. PMCID: PMC5322803. DOI: 10.1056/NEJMoa1611391.
- [21] Gao T, Nong Z, Luo Y, et al. Machine learning-based prediction of in-hospital mortality for critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2316267. PMID: 38369749. PMCID: PMC10878338. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2316267.
- [22] 莫曼秋, 潘玲, 严官强, 等. 凝血指标与脓毒症相关急性肾损伤患者全因死亡的相关性分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(10): 758-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.10.006.
- [23] Yang K, Yang N, Sun W, et al. The association between albumin and mortality in patients with acute kidney injury: a retrospective observational study[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 332. PMID: 37946135. PMCID: PMC10636863. DOI: 10.1186/s12882-023-03323-x.
- [24] Morris KP, Kapetanstrataki M, Wilkins B, et al. Lactate, base excess, and the pediatric index of mortality: exploratory study of an international, multicenter dataset[J]. Pediatr Crit Care Med, 2022, 23(6): e268-e276. PMID: 35213411. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002904.
- [25] Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(4): 424-432. PMID: 26707029. DOI: 10.1002/ejhf.440.
- [26] Wei X, Min Y, Yu J, et al. The value of admission serological indicators for predicting 28-day mortality in intensive care patients with acute heart failure: construction and validation of a nomogram[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 741351. PMID: 34926602. PMCID: PMC8678052. DOI: 10.3389/fcvm.2021.741351.
- [27] Li X, Yuan F, Zhou L. Organ crosstalk in acute kidney injury: evidence and mechanisms[J]. J Clin Med, 2022, 11(22): 6637. PMID: 36431113. PMCID: PMC9693488. DOI: 10.3390/jcm11226637.
- [28] Matsuura R, Doi K, Rabb H. Acute kidney injury and distant organ dysfunction-network system analysis[J]. Kidney Int, 2023, 103(6): 1041-1055. PMID: 37030663. DOI: 10.1016/j.kint.2023.03.025.
- [29] Patel M, Gbadegesin RA. Update on prognosis driven classification of pediatric AKI[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 1039024. PMID: 36340722. PMCID: PMC9634036. DOI: 10.3389/fped.2022.1039024.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2025 中国当代儿科杂志)