

机器学习在脓毒症相关性急性肾损伤中应用的研究进展

苏钦越 陈雨薇 陈薇薇 陈影 陈尔真

上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科, 上海 200025

通信作者: 陈尔真, Email: chenerzhen@hotmail.com

【摘要】 脓毒症相关性急性肾损伤 (SA-AKI) 是脓毒症的常见并发症, 发病率较高, 且与患者的不良预后密切相关, 但目前针对 SA-AKI 诊断滞后, 且无特异性治疗手段, 给 SA-AKI 的系统化管理带来困难。机器学习技术可以基于海量的临床数据构建模型, 并根据模型预测结果来辅助临床决策, 尽管目前还面临可解释性差等诸多挑战, 但在 SA-SKI 风险预测、影像学诊断、亚型鉴定和预后评估等方面已显现出临床应用价值。本文在简要介绍机器学习的基础上, 对机器学习在 SA-AKI 诊疗中的应用现状、局限性及未来发展方向等方面进行综述, 探讨机器学习技术在医疗领域深入应用的可能性, 从而促进精准医疗和智慧医疗的发展。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 脓毒症相关性急性肾损伤; 机器学习; 人工智能

基金项目: 上海申康医院发展中心临床三年行动计划重大临床研究项目 (SHDC2020CR1028B); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC22021304)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220711-00646

Advances on machine learning applications in sepsis associated-acute kidney injury

Su Qinyue, Chen Yuwei, Chen Weiwei, Chen Ying, Chen Erzhen

Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Chen Erzhen, Email: chenerzhen@hotmail.com

【Abstract】 Sepsis associated-acute kidney injury (SA-AKI) is a common complication of sepsis, which has a high incidence and is closely related to a poor prognosis. However, delayed diagnosis and non-specific treatments make it difficult to systematically manage SA-AKI. Based on massive clinical data, machine learning could build prediction models, which provide alarms and suggestions for the clinical decision support system. Although there are still many challenges such as poor interpretability, it has shown clinical application value in SA-SKI risk prediction, imaging diagnosis, subtype identification, prognosis assessment, and so on. Based on a brief introduction of machine learning, this article reviews the application, limitations, and future directions of machine learning in the diagnosis and treatment of SA-AKI, and explores the possibility of machine learning in the medical field, in order to promote the development of precision medicine and intelligent medicine.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Sepsis associated-acute kidney injury; Machine learning; Artificial intelligence

Fund program: Major Clinical Research Project of the Clinical Three-year Action Plan of Shanghai Shenkang Hospital Development Center (SHDC2020CR1028B); Shanghai Shenkang Hospital Development Center Clinical Science and Technology Innovation Project (SHDC22021304)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220711-00646

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 而急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 是脓毒症常见并发症之一, 表现为血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 水平升高或尿量减少^[2]。既往研究表明, 26% ~ 50% 的脓毒症患者并发 AKI^[3-7], 并发 AKI 的脓毒症患者病死率高达 38.2% ~ 70.2%^[8], 是非脓毒症致 AKI 患者的 3 ~ 5 倍^[9]。脓毒症相关性急性肾损伤 (sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI) 可延长脓毒症患者住院时间, 增加不良预后的发生风险, 加重社会经济负担。然而, 由于 SA-AKI 的病理生理机制不清及疾病的高度异质性, 目前仍存在诊断滞后、特异性治疗手段缺乏等问题^[10]。机器学习具有强大的数据分析与处理能力, 可从大量复杂的医疗数据中学习规律并进行自动化归纳推理, 从而构建具有良好泛化能力的数据模型, 可应用于 SA-AKI 的风险预测、影像学诊断、亚型鉴定及预后评估等方面, 有望为 SA-AKI 的智能化诊疗提供新思路。

1 机器学习概述

机器学习是人工智能的核心, 本质上是一门能自动构建出数据模型并处理数据之间复杂关系的技术。基于海量的电子病历数据 (electronic healthy record, EHR), 机器学习技术可以根据分类、回归和聚类任务要求建立相应数据模型, 在相关特征指标与相关结局之间建立联系, 并对未来事件作出预测, 向临床工作者提供相关警报和建议, 从而辅助临床决策^[11]。这种数据预测模型的构建分为数据预处理、特征提取、算法选择和评估验证四步。首先需要对原始 EHR 进行筛选、清洗等预处理, 再筛选出人口统计学、病史信息、影像学信息和相关实验室指标等对结局变量具有显著效应的特征指标, 根据数据集特征和实际临床问题选择最合适的机器学习算法, 最后绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 使用 ROC 曲线下面积 (area under the ROC curve, AUC) 来描述模型的预测效能, 并对模

型效能进行内部或外部验证。

构建机器学习预测模型的关键在于选择算法,目前用于医疗领域的常见算法包括逻辑回归(Logistic regression, LR)、支持向量机(support vector machines, SVM)、决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forests, RF)、朴素贝叶斯(naïve bayes, NB)、极限梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)、K-均值聚类(K-means algorithm, KMA)、K-近邻(K-nearest neighbor, KNN)、深度学习(deep learning, DL)和人工神经网络(artificial neural network, ANN)等,这些算法具有各自的原理和应用特点(表1)^[12-15]。与传统的统计学方法相比,这些机器学习算法具有处理大型复杂数据的能力,允许许多临床变量和非线性预测,可以避免变量之间多重共线性的影响,还可以对数字、语音信号和影像等多种类型的临床数据进行多角度分析^[16],极大地完善了临床数据的分析和使用方式。这些优势在一定程度上弥补了传统统计学方法的不足,已在疾病风险预测、诊断、危险分层及预后评估等领域得到应用,成为支持临床决策的重要辅助手段^[17]。

2 机器学习在 SA-AKI 诊疗中的应用

2.1 机器学习对 SA-AKI 的早期预测

SA-AKI 的早期预测为其治疗提供了一个关键的时间窗口,可以防止肾功能持续恶化,而风险预测模型的构建就是实现早期预测的基础和关键^[18]。既往已有研究者基于患者年龄、性别、基线肾功能、基础疾病、用药史和治疗手段等相关临床特征,通过 LR 算法或在此基础上绘制列线图建立了 SA-AKI 风险预测模型,

对 SA-AKI 高危患者进行早期预测识别,从而辅助临床医生进行一级预防、病情监测和早期干预,改善脓毒症患者的护理和预后(表2)^[19-25]。然而,尽管这些 LR 模型和列线图模型操作简单且可解释性强,模型中的每个特征也都可通过线性部分的系数来评估其对结果的影响程度,但其分类精度不高,且纳入影响因素之间有潜在共线性的风险,可能影响模型的预测效能^[26]。为此, Yue 等^[27]基于美国重症监护医学信息数据库Ⅲ(Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅲ, MIMIC-Ⅲ)中 3 176 例脓毒症危重患者的数据,分别构建了 LR、KNN、SVM、DT、RF、ANN、XGBoost 7 个机器学习模型,并与序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)和简化急性生理学评分Ⅱ(simplified acute physiology score Ⅱ, SAPS Ⅱ)两个传统评分系统模型的预测效能进行比较,结果显示,机器学习模型可成为预测 SA-AKI 的另一可靠工具,其中 XGBoost 模型在鉴别、校准和临床应用方面的预测效能最佳(AUC 为 0.817),可帮助临床医生识别高危患者,早期实施干预措施以降低病死率,并确定了尿量、机械通气、体质量指数(body mass index, BMI)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、Scr 和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等变量是脓症患者进展为 AKI 的危险因素。从经典的 LR 分析、DT 分析等算法^[28],到新兴的 ANN 算法,机器学习已逐渐用于 SA-AKI 风险预测模型的构建。然而,目前尚缺乏充分的证据证明机器学习算

表 1 医学领域中常用机器学习算法的特征及应用^[12-15]

算法分类	原理	优势	不足	应用
LR	二元因变量的建模,将自变量拟合到 logit 函数中,预测结局事件的发生概率	计算简单,可解释性强	不能处理大量变量,容易导致结果欠拟合	用于预测标志物的挖掘、发病风险和预后预测
SVM	把训练样本转化为 N 维空间中的点,再用直线或平面分割训练集,对未知样本结局进行二分类	分离数据提高了分类的敏感度和特异度,降低了误分类率	对缺失数据敏感,配置复杂,训练后的分类器难以解释	用于具有许多变量或维度的复杂数据,如疾病监测、分类
DT	利用树状结构将数据进行分类	可视化呈现分类过程,易于理解和解释	可能会过度拟合模型,导致测试集效能较差	用于分类和回归问题,如疾病预测、辅助诊断
RF	基于互相独立的 DT,对每个 DT 进行判断并分类,最终通过投票得出预测结果	预测准确率较高,对异常值和噪声具有较好的容忍度,不容易出现过拟合	大量 DT 使算法速度慢,对实时预测无效	用于分类和回归问题,如疾病预测、辅助诊断
NB	基于概率推理的图形化网络,具有最高后验概率的分类为预测结果	纳入参数少、适用于大样本量训练集,且结果易于解释	先验概率取决于假设,可能导致模型预测效能不佳	用于医疗诊断、治疗规划等方面
XGBoost	在数据上构建多个弱评估器,汇总所有弱评估器的建模结果,以实现回归或分类	可以高效灵活地处理缺失数据	运算时间较长	用于回归和分类问题,如临床结局的预测
KMA	无监督学习的聚类算法,随机选取初始聚类中心,计算每个对象与各聚类中心之间的距离,再把每个对象分配给最近的聚类中心	简单、快速,处理大数据集时算法保持可伸缩性和高效性	K 值难以确定,需要不断对样本进行分类调整,时间成本高	用于迭代求解的聚类分析,如疾病亚型的鉴定
KNN	有监督学习的分类算法,将新输入数据的特征与样本集中数据对应的特征进行比较,提取与样本最相似的数据进行分类	理论简单,易理解、精度高	计算复杂,存在样本不平衡问题	用于临床结局分类问题
DL	在传统 ANN 的基础上,模仿人脑机制形成有多层感知器、循环、卷积的神经网络	可深入挖掘数据内部潜在规律,并进行自我学习和纠正错误	需要对数据进行大量运算和存储	用于疾病诊断、药物研发、医学影像的分析
ANN	根据训练样本输入层和输出层的特征,调整计算层函数,并建立模型	数据处理能力强,可对数据进行联想和记忆	需要大量参数数据,模型训练时间长且难以解释	用于分类和回归,如疾病预测和预后评估

注:LR 为逻辑回归,SVM 为支持向量机,DT 为决策树,RF 为随机森林,NB 为朴素贝叶斯,XGBoost 为极限梯度提升,KMA 为 K-均值聚类,KNN 为 K-近邻,DL 为深度学习,ANN 为人工神经网络



表 2 SA-AKI 风险预测模型相关研究内容及成果

文献	例数 (例)	研究 类型	研究 方法	特征指标	局限性	外部 预测能力 验证 (AUC)
Zhou 等 ^[19]	2 617	回顾性 研究	多因素 Logistic 回归分析	年龄≥60 岁、高血压/冠心病、糖尿病、慢性 肾病、心力衰竭、COPD、SAP、低血压、 低蛋白血症、乳酸酸中毒、ICU 住院时间、 Hb、2 个及以上器官功能衰竭	定义 AKI 时未考虑尿量；特征指标中 缺乏药物使用情况、疾病严重 程度评分	无 0.857
Fan 等 ^[20]	15 726	回顾性 研究	多因素 Logistic 回归分析	糖尿病、慢性肾病、心力衰竭、慢性肝病、 高碳酸血症、高血糖、低 pH 值、凝血时间 延长、低血压和高乳酸血症	基线 SCr 水平难以确定；定义 AKI 时 未考虑尿量；使用多重插补技术处理 缺失数据可能导致模型准确性下降	无 0.711
Deng 等 ^[21]	2 917	回顾性 研究	列线图	BUN、补液量、乳酸、体质量、血 Cl ⁻ 、 体温和年龄	仅预测入 ICU 后 24 h 内 SA-AKI 的 发生风险，未进行时间序列分析； 未考虑相关新型生物标志物	无 0.800
Xie 等 ^[22]	251	前瞻性 研究	多因素 Logistic 回归分析	血浆 ATⅢ、性别、SCr 和 BUN	研究中脓毒症患者的感染源主要为肺部 和腹部感染，且年龄较大，病情较重	有 0.986
Yang 等 ^[23]	2 871	回顾性 研究	多因素 Logistic 回归分析	ICU 住院时间、基线 SCr、血糖、贫血 和血管活性药物	模型中未包含新型生物标志物；使用 中位数插补和多重插补技术处理 缺失数据可能导致模型准确性下降	无 0.752
Ma 等 ^[24]	358	前瞻性 研究	列线图	SCr、sCysC、血管升压药、SOFA 评分 和尿 NAG	sCysC 与 SCr 之间存在显著但较弱的 相关性；未考虑肾毒素暴露情况	无 0.830
Yue 等 ^[25]	2 415	回顾性 研究	列线图	性别、种族、充血性心力衰竭、糖尿病、肥胖、 SAPS II 评分、血管紧张素转换酶抑制剂 或血管紧张素受体阻滞剂、胆红素、SCr、 BUN 和机械通气	模型基于美国人口构建，推广性有限； 多重插补技术处理缺失数据可能导致 模型准确性下降；未考虑相关新型 生物标志物	无 0.756

注：SA-AKI 为脓毒症相关性急性肾损伤，AUC 为受试者工作特征曲线下面积，COPD 为慢性阻塞性肺疾病，SAP 为重症急性胰腺炎，ICU 为重症监护病房，Hb 为血红蛋白，AKI 为急性肾损伤，SCr 为血清肌酐，BUN 为血尿素氮，ATⅢ为抗凝血酶Ⅲ，sCysC 为血清胱抑素 C，SOFA 为序贯器官衰竭评分，NAG 为 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶，SAPS II 为简化急性生理学评分 II

法预测 SA-AKI 的效能优于传统的 LR 算法和列线图，未来还需基于更大样本人群构建 SA-AKI 的机器学习预测模型，并在前瞻性临床研究中验证其预测效能。

2.2 机器学习辅助 SA-AKI 的影像学诊断：目前诊断 SA-AKI 仍是根据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 提出的 AKI 诊断标准，仅基于 SCr 水平和尿量等晚期非特异性标志物的诊断可能导致 SA-AKI 诊疗滞后^[29]，仍需其他辅助诊断手段的补充。随着影像学检查发展成熟，超声影像学作为一种无创检查手段在 SA-AKI 的辅助诊断中表现良好，但仅靠临床工作者肉眼识别诊断通常难以从信息量巨大的超声影像中获得精准的医疗信息。卷积神经网络作为一种 DL 算法可以将图像数据转化为视觉病理特征，提取肉眼无法直接捕捉到的信息特征并获得更精准的疾病信息，从而辅助临床影像学诊断^[30]。Lv 和 Huang^[31]对重度 SA-AKI 患者超声图像数据进行挖掘分析，建立了密集卷积网络 (dense convolutional network 121, DenseNet121)、谷歌起始网络 (google inception net, GoogLeNet) 和残差网络 (microsoft residual network, ResNet) 3 个卷积神经网络模型，对 SA-AKI 进行影像学诊断，并将诊断结果与专业影像医生的人工诊断结果进行比较，结果显示，3 个卷积神经网络模型诊断结果的准确性和敏感度均显著高于专业医生的诊断结果，其诊断效能亦较高 (DenseNet121 模型 AUC 为 0.927，GoogLeNet 模型 AUC 为 0.915，ResNet 模型 AUC 为 0.923)，且均显著高于专业医生的诊断结果 (AUC 为 0.896)，表明卷

积神经网络这种智能化的图像处理技术可提高临床工作效率，在 SA-AKI 影像学诊断中有较好的应用前景。尽管近年来卷积神经网络算法已广泛应用于放射学、组织学和视网膜病变等多个医疗领域的图像处理，并且其图像诊断能力已被证明可达到专业医师级的水平，有助于提高疾病诊疗的准确性和可重复性^[32-34]；然而，卷积神经网络算法在 SA-AKI 影像学诊断中的应用尚处于起步阶段，目前仅在单中心、小样本人群中开展研究，未来还需在多中心、大样本人群中进一步研究，从而验证卷积神经网络等机器学习算法在处理影像学图像中的应用价值，为 SA-AKI 的影像学诊断提供参考。

2.3 机器学习对 SA-AKI 疾病亚型的鉴定：SA-AKI 的高度异质性一直是精准医疗发展的障碍，而对患者的 EHR 进行聚类分析可根据疾病不同的病理生理学机制和宿主反应鉴定疾病亚型，识别对治疗反应不同的亚型患者群体，有益于在临床试验中进行预测富集和针对其亚型实施精准治疗。潜在类别分析 (latent class analysis, LCA) 和 KMA 是目前鉴定疾病亚型的常用聚类算法，已在脓毒症^[35]和 AKI^[36]等异质性疾病的亚型鉴定中得到应用。Wiersema 等^[37]在 301 例 SA-AKI 患者中进行了一项前瞻性研究，筛选患者进入重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 时的相关特征指标，使用 LCA 算法来构建预测模型，将患者划分为亚型 1 和亚型 2，结果显示，亚型 2 患者的肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP)、中性粒细胞弹性蛋白酶 2 (neutrophil elastase 2, NE2) 和蛋白酶 3 (proteinase 3, PRN3) 等指标均较亚型 1 患者显

著升高,且患者第 5 天肾功能恢复情况更差,90 d 病死率更高,表明不同亚型 SA-AKI 患者在临床特征和疾病预后方面均存在差异。此外,Chaudhary 等^[38]基于 MIMIC-III 数据库中的资料开展了回顾性观察研究,整合了实验室变量、生命体征和合并症等特征指标,通过 KMA 算法从原始输入数据中逐步提取更高层次的特征,最后识别出 3 种预后不同的 SA-AKI 亚型。该研究者发现,这 3 种亚型在入院前合并症、实验室检测值和预后等方面均存在显著差异,其中亚型 3 作为最高风险类型,其院前合并肝病的概率较亚型 1 和亚型 2 更高,肾功能参数更差,更容易出现急性肾小管坏死,更需要血管升压药和肾脏透析治疗,且病死率更高。这些研究证实了机器学习技术可发挥聚类功能,根据反映疾病发病机制和治疗反应的相关特征指标对 SA-AKI 的疾病亚型进行分类鉴定,有助于临床工作者对疾病发病机制的理解并积极探索新的治疗靶点。尽管已有研究者基于机器学习算法对 SA-AKI 的亚型进行鉴定以期实现精准诊疗,但遗憾的是,目前尚缺乏根据亚型鉴定结果实施精准治疗并验证其疗效的临床对照研究。

2.4 机器学习对 SA-AKI 结局转归的预测:SA-AKI 与较高的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)和死亡风险相关^[39],早期识别并适时启动干预措施对于改善患者预后至关重要,而急性肾脏病(acute kidney disease,AKD)阶段是重要的时间干预窗口^[40]。He 等^[41]基于 ICU 中 SA-AKI 患者的临床数据纳入了相关临床变量,分别使用递归神经网络、DT 和 LR 算法构建了机器学习模型来预测 AKD 的发生,结果显示,这些模型均能较准确地预测 AKD 的发生(递归神经网络模型 AUC 为 1.000,DT 模型 AUC 为 0.954,LR 模型 AUC 为 0.728),其中递归神经网络模型的预测效能最好,能在早期识别有 AKD 风险的患者,并及时采取干预措施以阻止疾病进展为 CKD,避免不良临床结局的发生。此外,AKI 的持续状态是影响 SA-AKI 患者临床结局的另一重要因素。一项前瞻性队列研究显示,暂时型 AKI 患者占 SA-AKI 患者总数的 18.4%,而持续型 AKI 患者占 81.6%;与暂时型 AKI 相比,持续型 AKI 患者的预后更差,短期和长期病死率更高^[42]。为基于更大数据集对临床结局进行智能化预测,Luo 等^[43]整合了 EHR 中的人口统计学、常规测量值和干预措施等特征指标,分别使用 LR、RF、SVM、ANN 和 XGBoost 机器学习算法构建了 5 种模型预测 SA-AKI 患者 AKI 的持续状态,并对这些模型的预测效能进行了比较,结果表明,ANN 模型和 LR 模型在测试集中的预测效能最好(AUC 均为 0.760);为了进一步提高模型的实用性和可解释性,该研究者利用机器学习算法筛选出与持续型 AKI 最相关的 14 个特征指标,并构建了更简化的风险预测模型,其敏感度和特异度可达 63%、76%(AUC 为 0.760);最后,该研究者基于这个简化模型建立了可自动计算 SA-AKI 患者进展为持续型 AKI 风险的计算器,用于疾病风险分层和个体化治疗。尽管这些机器学习模型在回顾性研究中均表现出良好的预测效能,但尚缺乏前瞻性研究将这些预测模型集成到临床工作流程中,进而对 SA-AKI 的相关

结局进行预测并验证,未来还需更高质量的证据来证明患者的临床结局是否可以得到改善。

3 前景与挑战

机器学习在 SA-AKI 应用中表现出广泛前景的同时,也面临挑战。首先,临床决策支持系统必须具有可解释性、可理解性和透明度,才会得到临床医护人员的支持和使用。然而,目前机器学习在 SA-AKI 中的应用通常是“黑箱”的,缺乏可解释性和透明度,限制了在临床实践中的应用,未来沙普利加和解释法(Shapley additive explanation, SHAP)有望实现机器学习的可视化,增强可解释性^[44]。其次,单中心的回顾性研究面临样本量不足、EHR 质量低及缺乏外部数据集验证等挑战,未来还需基于更高质量的临床数据开展前瞻性研究,对模型改善患者预后的能力进行评估验证。再次,机器学习模型的效能是可变的,取决于模型中算法的选择及特征变量的纳入。然而,目前我们对机器学习算法和特征变量的研究有限,未来还需要人工智能领域与医学领域的跨学科合作,以解决机器学习的技术问题,并不断纳入更新的特征变量以提高模型的稳健性和准确性。最后,机器学习模型只有与电子预警系统相结合并集成到临床工作流程中,才有可能真正优化 SA-AKI 诊疗,实现系统化管理。然而,由于机器学习模型的复杂性和电子预警系统应用的争议性,将模型与电子预警系统结合并集成到临床工作流程中尚存争议,且具有挑战性^[45]。因此,为最大程度地发挥机器学习的临床应用价值,未来还需在提升机器学习模型工作效能的同时,对电子预警系统的安全性和有效性进行更严格的评估。

4 小结

尽管仍处于初步探索阶段且面临可解释性差等诸多挑战,但机器学习作为一种数据挖掘分析技术,在 SA-SKI 风险预测、影像学诊断、亚型鉴定和预后评估等方面的应用均存在巨大的理论研究及临床应用价值。随着医疗大数据时代的到来和算法的不断优化,机器学习在 SA-AKI 诊疗中的应用将是未来的研究方向,可帮助临床工作者采取及时有效的、系统化、个体化诊疗策略,促进精准医疗和智慧医疗的发展,对于防治 SA-AKI 和改善患者预后具有重要临床意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. Kidney Int, 2019, 96 (5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [3] Bagshaw SM, George C, Bellomo R, et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation [J]. Crit Care, 2008, 12 (2): R47. DOI: 10.1186/cc6863.
- [4] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2 (3): 431-439. DOI: 10.2215/CJN.03681106.
- [5] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (2): 344-353. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.

- [6] Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian prospective hospital renal outcome survey on acute kidney injury (NEIPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 (3): 418-425. DOI: 10.2215/CJN.03361006.
- [7] Kolhe NV, Stevens PE, Crowe AV, et al. Case mix, outcome and activity for patients with severe acute kidney injury during the first 24 hours after admission to an adult, general critical care unit: application of predictive models from a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme database [J]. *Crit Care*, 2008, 12 Suppl 1: S2. DOI: 10.1186/cc7003.
- [8] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 816-828. DOI: 10.1007/s00134-017-4755-7.
- [9] Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 281-287. DOI: 10.1164/rccm.201505-0995OC.
- [10] 曾世永, 林锦乐, 张文武. 脓毒症致急性肾损伤的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (7): 703-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.07.018.
- [11] Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (5): e262-e273. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30149-4.
- [12] Asadi S, Roshan S, Kattan MW. Random forest swarm optimization-based for heart diseases diagnosis [J]. *J Biomed Inform*, 2021, 115: 103690. DOI: 10.1016/j.jbi.2021.103690.
- [13] Song X, Liu XY, Liu F, et al. Comparison of machine learning and logistic regression models in predicting acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Med Inform*, 2021, 151: 104484. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2021.104484.
- [14] Steardo L Jr, Carbone EA, de Filippis R, et al. Application of support vector machine on fMRI data as biomarkers in schizophrenia diagnosis: a systematic review [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 588. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00588.
- [15] Wang XW, Lin XH, Dang XC. Supervised learning in spiking neural networks: a review of algorithms and evaluations [J]. *Neural Netw*, 2020, 125: 258-280. DOI: 10.1016/j.neunet.2020.02.011.
- [16] Chen M, Hao YX, Hwang K, et al. Disease prediction by machine learning over big data from healthcare communities [J]. *IEEE Access*, 2017, 5: 8869-8879. DOI: 10.1109/ACCESS.2017.2694446.
- [17] Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care [J]. *JAMA*, 2018, 319 (13): 1317-1318. DOI: 10.1001/jama.2017.18391.
- [18] 冯芳, 陈宇, 陈伟, 等. 基于危险因素分层的急性肾损伤早期预警模型联合血液灌流在脓毒症患者中的应用: 一项前瞻性观察性先导性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (7): 814-818. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200326-00239.
- [19] Zhou JJ, Bai YJ, Wang X, et al. A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients [J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (6): 947-956. DOI: 10.1007/s40620-019-00625-y.
- [20] Fan CY, Ding X, Song YL. A new prediction model for acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (2): 1772-1778. DOI: 10.21037/apm-20-1117.
- [21] Deng FX, Peng ML, Li J, et al. Nomogram to predict the risk of septic acute kidney injury in the first 24 h of admission: an analysis of intensive care unit data [J]. *Ren Fail*, 2020, 42 (1): 428-436. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1761832.
- [22] Xie Y, Zhang Y, Tian R, et al. A prediction model of sepsis-associated acute kidney injury based on antithrombin III [J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21 (1): 89-100. DOI: 10.1007/s10238-020-00656-x.
- [23] Yang SL, Su TT, Huang LN, et al. A novel risk-predicted nomogram for sepsis associated-acute kidney injury among critically ill patients [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22 (1): 173. DOI: 10.1186/s12882-021-02379-x.
- [24] Ma JC, Deng YJ, Lao HY, et al. A nomogram incorporating functional and tubular damage biomarkers to predict the risk of acute kidney injury for septic patients [J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22 (1): 176. DOI: 10.1186/s12882-021-02388-w.
- [25] Yue SR, Li SS, Huang XY, et al. Construction and validation of a risk prediction model for acute kidney injury in patients suffering from septic shock [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 9367873. DOI: 10.1155/2022/9367873.
- [26] Bayman EO, Dexter F. Multicollinearity in logistic regression models [J]. *Anesth Analg*, 2021, 133 (2): 362-365. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005593.
- [27] Yue SR, Li SS, Huang XY, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury in patients with sepsis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1): 215. DOI: 10.1186/s12967-022-03364-0.
- [28] 池锐彬, 梁美华, 邹启明, 等. 基于生物标志物预测重症患者急性肾损伤决策树模型的构建和验证研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200509-00371.
- [29] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. *BMJ*, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [30] Cai JR, Nash WT, Okusa MD. Ultrasound for the treatment of acute kidney injury and other inflammatory conditions: a promising path toward noninvasive neuroimmune regulation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319 (1): F125-F138. DOI: 10.1152/ajprenal.00145.2020.
- [31] Lv Y, Huang ZJ. Account of deep learning-based ultrasonic image feature in the diagnosis of severe sepsis complicated with acute kidney injury [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 8158634. DOI: 10.1155/2022/8158634.
- [32] Nam JG, Park S, Hwang EJ, et al. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs [J]. *Radiology*, 2019, 290 (1): 218-228. DOI: 10.1148/radiol.2018180237.
- [33] Sjöding MW, Taylor D, Motyka J, et al. Deep learning to detect acute respiratory distress syndrome on chest radiographs: a retrospective study with external validation [J]. *Lancet Digit Health*, 2021, 3 (6): e340-e348. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00056-X.
- [34] Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs [J]. *JAMA*, 2016, 316 (22): 2402-2410. DOI: 10.1001/jama.2016.17216.
- [35] Qin YD, Kernan KF, Fan ZJ, et al. Machine learning derivation of four computable 24-h pediatric sepsis phenotypes to facilitate enrollment in early personalized anti-inflammatory clinical trials [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 128. DOI: 10.1186/s13054-022-03977-3.
- [36] 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. DOI: 10.1164/rccm.201807-1346OC.
- [37] Wiersema R, Jukarainen S, Vaara ST, et al. Two subphenotypes of septic acute kidney injury are associated with different 90-day mortality and renal recovery [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 150. DOI: 10.1186/s13054-020-02866-x.
- [38] Chaudhary K, Vaid A, Duffy A, 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. DOI: 10.2215/CJN.09330819.
- [39] Chua HR, Wong WK, Ong VH, et al. Extended mortality and chronic kidney disease after septic acute kidney injury [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (6): 527-535. DOI: 10.1177/0885066618764617.
- [40] Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (4): 241-257. DOI: 10.1038/nrneph.2017.2.
- [41] He JW, Lin J, Duan ML. Application of machine learning to predict acute kidney disease in patients with sepsis associated acute kidney injury [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 792974. DOI: 10.3389/fmed.2021.792974.
- [42] Uhel F, Peters-Sengers H, Falahi F, et al. Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1576-1589. DOI: 10.1007/s00134-020-06119-x.
- [43] Luo XQ, Yan P, Zhang NY, et al. Machine learning for early discrimination between transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 20269. DOI: 10.1038/s41598-021-99840-6.
- [44] Rodríguez-Pérez R, Bajorath J. Interpretation of machine learning models using Shapley values: application to compound potency and multi-target activity predictions [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2020, 34 (10): 1013-1026. DOI: 10.1007/s10822-020-00314-0.
- [45] Wilson FP, Martin M, Yamamoto Y, et al. Electronic health record alerts for acute kidney injury: multicenter, randomized clinical trial [J]. *BMJ*, 2021, 372: m4786. DOI: 10.1136/bmj.m4786.

(收稿日期: 2022-07-11)

