

维持性血液透析患者衰弱发生风险预测模型的研究进展

The research progress of risk prediction models for the occurrence of frailty in maintenance hemodialysis patients

汪海洋¹, 陈司菀², 薛 痕^{2△}

WANG Hai-yang, CHEN Si-wan, XUE Hen

1. 川北医学院, 四川 南充 637100; 2. 四川省雅安市人民医院肾脏风湿免疫科, 雅安市高原医学重点实验室, 四川 雅安 625000

【摘要】 维持性血液透析患者由于肾功能严重受损, 常伴随诸如营养不良、心血管疾病、炎症等多种并发症, 这些因素共同作用导致血透患者易发生衰弱。衰弱不仅影响患者的生活质量, 还增加了不良事件发生率。因此, 维持性血液透析患者的早期衰弱筛查具有重要的临床意义。机器学习作为一种强大的数据分析新形式, 为这一问题的解决提供了新的途径。本文综述了维持性血液透析患者衰弱的研究现状及国内外相关风险预测模型的最新进展, 并展望了未来的研究方向和挑战。

【关键词】 衰弱; 维持性血液透析; 预测模型; 机器学习

【中图分类号】 R692.05 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0183-04

衰弱是一种在社会支持、炎症、营养及抑郁等多维因素共同影响下, 个体出现身体机能及生理储备能力下降的快速衰老的过程, 分为衰弱前期及衰弱期, 衰弱期患者具有很高的不良后果风险^[1]。衰弱的发展具有渐进性及一定的可逆性, 若针对早期衰弱个体采取积极干预, 可减缓或阻止诸如失能、生活质量下降及死亡之类的不良结局出现^[2]。由于尿毒症患者存在共病、氧化应激、贫血、血管钙化、骨量减少及晚期糖基化终末产物的堆积等异常因素, 机体处于加速衰老的长期炎症状态, 因此尿毒症患者合并衰弱的风险明显增加^[3]。尿毒症群体最常见的治疗方式是通过规律的维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)稳定机体的内环境。根据研究可知^[4,5], 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)人群中约 7% 的 1~4 期 CKD 患者、约 53.8% 的血液透析前 CKD 患者以及约 73% 的血透患者合并衰弱。由此可见, 相对于非透析 CKD 人群, 合并衰弱的情况在长期血透的患者中更为常见。目前, 人工智能(artificial intelligence, AI)^[6]得到了多个维度的飞速发展, 被广泛应用于医学成像、早期筛查、辅助诊断和医疗保健管理等领域, 目前, 利用临床大数据基于机器学习建立风险预测模型已成为研究热点, 本文将阐述 MHD 患者衰弱的研究现状及关于建立维持性血液透析患者衰弱风险预测模型的最新进展, 以期对未来相关研究提供参考。

1 MHD 患者衰弱的研究现状

1.1 MHD 患者衰弱的患病率及不良结局

衰弱作为一种动态的、可逆的综合征, 在全球范围内被认为是一个重要的公共卫生问题。衰弱在人的各生命阶段都有可能发生, 其总体患病率在 4% ~

59.1%^[7]。但相比健康人群, 同年龄段的 CKD 患者更容易出现衰弱症状, 根据 Li 等的 Meta 研究显示^[8], CKD 患者处于衰弱期的患病率为 38.1% (95% CI: 29.7 ~ 46.5), 处于衰弱期的患者与非衰弱人群相比, 有着更高的不良结局风险。与此相似, Lee 等^[9]的 Meta 分析表明, MHD 患者的衰弱总患病率为 46% (95% CI: 34.2 ~ 58.3), 且处于衰弱期的 MHD 患者的死亡风险高于非衰弱的 MHD 患者。此外, 研究显示 MHD 患者衰弱前期及衰弱期的患病率有所不同, Ye 等^[10]的一项横断面研究示 MHD 患者衰弱前期及衰弱期的患病率分别为 35.3% 和 43.3%, 处于衰弱前期的 MHD 患者基本上是中青年人群, 而衰弱期的 MHD 患者则大多数为老年人。CKD 患者随着慢性肾功能不全的进展更容易发生衰弱, MHD 患者衰弱前期或衰弱期的患病率均较高。MHD 患者出现衰弱会导致反复住院、跌倒等不良事件发生率明显增加, 严重影响其生活质量^[4,5]。

1.2 衰弱的筛查及评估工具

由于衰弱在肾病患者中较为常见, 专家共识^[7]建议衰弱的筛查及评估应作为慢性肾病患者的常规检查之一, 以帮助医护完善个体管理决策, 并且准确的评估个体衰弱情况有助于及时进行干预从而改善患者预后。查阅现有的资料可知, 人们已提出了超过 40 种筛查及评估衰弱程度的方法^[11], 而在肾脏疾病领域中^[10-12], 最常用的衰弱筛查及评估方法包括, Fried 衰弱表型(fried frailty phenotype, FFP)^[11]、简易衰弱量表(the frail scale, TFS)^[13]、临床衰弱量表(clinical frailty scale, CFS)^[14]等。但是, 采用不同工具评估, 结果可能出现差异, 不同的量表在其开发环境中具有自身独特的优势^[11,12]。因此, 目前尚缺乏一致认定的 MHD 患者衰弱的最佳筛查及评估工具。已有的研究表明^[15,16], 衰弱表型是目前最常用的衰弱筛查及

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2022YFS0589), 雅安市科技计划项目(卫生健康领域)(编号:2025-ZDYF-00026-KJ)

△通讯作者

评估工具,其作为一种具有高度特异性的主客观混合性衰弱评估方法,有助于判断 MHD 患者的衰弱程度^[11],而 CFS 和 SPPS 则更适用于评估 MHD 衰弱患者的预后^[17]。综合来看,目前虽已存在许多工具,但衰弱暂无诊断的“金标准”。由于缺乏国际共识,不同的国家及群体在识别和管理衰弱时采用了不同的衰弱判定标准和工具,这可能使实质上处于衰弱前期或衰弱状态的患者无法被及时识别,从而获得必需的医疗支持和及时的干预,导致可能影响干预措施的有效性^[16-18]。因此,开发出评估效能优异的衰弱筛查及评估方法是该领域的研究热点。

1.3 MHD 患者衰弱的影响因素 MHD 患者的衰弱与多种因素相关^[10,19],常规性风险因素主要为年龄、性别、多药口服、身体运动能力(如步速、握力)、体重指数、骨骼肌质量指数、收入与教育水平、家庭与社会支持水平及个人健康素养等^[19-21]。另外,尚有研究表明,透析与衰弱的发生发展密切相关,譬如透析年龄、透析时长、血透充分性及血管通路使用时间等要素为 MHD 衰弱的影响因素^[10],而充分透析则为衰弱的保护性因素^[22]。需要注意的是,MHD 患者有很高的共病风险^[10],心血管疾病、糖尿病、肌少症、骨质疏松症、外周血管疾病、抑郁症、睡眠障碍等合并症是 MHD 患者出现衰弱的重要的危险因素^[17,19]。此外,研究显示^[23-25],诸多生化指标可能成为 MHD 患者衰弱的候选标志物,如血肌酐、血红蛋白、血清白蛋白、血清铁、铁蛋白、转铁蛋白、血钙、25 羟维生素 D、血甲状腺旁腺激素、血全段甲状旁腺激素、C 反应蛋白、中性粒细胞淋巴细胞比和血小板淋巴细胞比、白介素-6 以及 III 型前胶原氨基端原肽与脑源性神经营养因子等可反映肌肉力量和身体机能的特殊标志物^[26,27]。

2 基于机器学习(mashing learning, ML)的 MHD 患者衰弱风险预测模型的研究进展

2.1 ML 的概念简述 AI 是一门对能接受感知、模仿智人思维并执行人类水平复杂任务的智能体的研究,包括经典编程和 ML^[27,28]。概率论与 ML 可以使智能体基于过去经验从输入的原始数据中完成学习并做出期望决策,常见方式为监督学习、无监督学习、半监督学习^[29]。ML 对大量数据进行剖析有助于医护发现疾病的早期痕迹,将其与临床诊疗结合后可辅助医生提升诊疗的准确性和效率。深度学习则是指使用了多层的、可调整的计算单元的 ML,它是研究人员受人脑结构和功能启发创造出的,可使用多层次的非线性信息构建具有隐藏层的深层神经网络架构,它能从巨量数据中获得高度复杂的函数,常用于有监督或无监督的特征分析、

分类和识别^[30,31]。

在医学研究中,经常使用多种传统的统计学方法对数据进行分析以得出结论,例如线性回归、方差分析等计算方法^[28]。但是,传统方式相较于预测,更侧重于进行推断性分析,并且其往往在处理大规模的、具有复杂关联性的数据时会表现欠佳,最终影响到结论的准确性,难以满足复杂的大数据研究对于兼并推断和预测的需求^[28]。相较于常规方式,ML 可灵活高效地分析具有复杂关系的大规模高维数据,并且其可在不完全理解潜在推论逻辑的情况下进行精准的结局预测,为临床研究提供了更强劲的数据处理方式^[28,29]。

2.2 基于逻辑回归建立的 MHD 患者衰弱风险预测模型

2.2.1 未进行验证的基于逻辑回归的维持性血液透析衰弱风险预测模型 李克佳等^[30]对 145 例 MHD 患者进行衰弱评估,通过单到多因素的逐步回归筛选出女性、独居、营养不佳、低血红蛋白水平、多病及自理能力差这 6 个因素进入逻辑回归(logistic regression, LR)算法建模,模型的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.940($P < 0.001$, 95%CI:0.886~0.973),Hosmer-Lemeshow 拟合程度则为($\chi^2 = 6.889$, $P = 0.549$),结果提示模型性能良好,但实验缺少内部验证环节,难以评估模型的可重复性^[31]。而张园等^[31]则考虑到人体成分可能对衰弱具有预测作用,经过逐步回归分析认为骨骼肌质量指数(skeletal muscle mass Index, SMI)是保护因素,基于 LR 建模后采用 ROC 曲线综合比较发现,SMI 联合白蛋白、营养不良-炎症及年龄因素对 MHD 人群合并衰弱的预测价值最高,但此模型也没有进行内部或者外部验证,其应用价值需要未来进一步的研究。

2.2.2 完成内部验证的基于逻辑回归的 MHD 衰弱风险预测模型 应金萍^[32]团队选择单中心的 876 例 MHD 患者以不同时段区分为建模组($n = 491$)及验证组($n = 385$),通过逐步回归选择了年龄、脑卒中病史、行动能力、C 反应蛋白、血清白蛋白及血肌酐作为影响因素来构建模型,并利用 Bootstrap 重采样 1000 次完成了内部验证。该实验两组得出的 AUC 分别为 0.955(95%CI:0.936~0.974)和 0.914(95%CI:0.882~0.946),提示该模型区分能力强,而 H-L 拟合优度分别为($\chi^2 = 5.667$, $P = 0.772$)和($\chi^2 = 44.085$, $P = 1.362$),表明模型具有良好的一致性^[32]。此实验的样本量较为充足,还选择了同一中心但不同时间段的队列作为验证组,模型效

能较佳。但一些研究^[33,34]认为模型开发过程中利用不同时段数据进行内部验证可能会出现时间效应影响模型性能,因此,开发者可能需要对模型中时空的影响进行数据分析及评估。

2.2.3 完成外部验证的基于逻辑回归的 MHD 衰弱风险预测模型 江山秀^[35]利用了多中心数据来完成模型的开发及外部验证,首先其确定了某中心的 320 例 MHD 患者作为数据集,并通过逐步回归筛选出年龄、共病、活动能力及社会支持作为因子来构建预测模型并评价其表现性能。其次,其选择了同省其他中心的 100 例 MHD 患者进行外部验证,两组的 AUC 分别为 0.893 (95% CI: 0.856 ~ 0.931) 和 0.865 (95% CI: 0.791 ~ 0.940), H-L 拟合优度分别为 $P=0.155$ 和 $P=0.502$ ^[35]。该实验完成了外部验证,并且结果显示模型的区分和泛化能力均良好。但该研究的不足之处除了缺少内部验证环节外,尚存在外部验证组的人数较少的问题。因为经验算法^[36]建议模型的外部验证集至少应拥有 100 例结局患者和 100 例非结局患者。由于最佳样本量的估算往往还受包括预测值分布情况等多种因素的影响,以及经验法在特殊场景中可能会表现不佳,因此,建议验证集尽量纳入多于经验法所估算出的样本量以避免对模型实际效能的高估^[34-36]。

2.3 基于 ML 建立的最佳 MHD 患者衰弱风险预测模型 2023 年汪丹丹等^[37]按 7 : 3 的比例将 485 例 MHD 患者随机分配至建模集与测试集,并将符合 FFP 量表中 3~5 个标准的患者判定为衰弱患者,余均归类为非衰弱期患者,应用 LR、决策树 (decision tree, DT) 和随机森林 (random forest, RF) 这 3 种 ML 算法进行综合筛选变量并建立模型,通过测试集重复开发及评估过程完成内部验证,结果提示 RF 模型表现最佳。同年 Lv 等^[38]按 8 : 2 的比例将 141 例 MHD 患者随机分至训练集和测试集,并将符合衰弱表型的衰弱前期和衰弱期标准的患者统一分类为衰弱结局。随后通过套索回归结合随机森林特征重要性 (variable importance, VIM) 增加了重要变量在筛选中的权重以助模型精简变量,且降低了过拟合风险,加强了变量与结局的相关性^[39,40]。最终选出年龄、血清镁、乳酸脱氢酶、共病及空腹血糖作为 MHD 患者衰弱的独立危险因素,并采用了诸如 LR、RF、朴素贝叶斯 (naive bayes, NB)、支持向量机 (support vector machine, SVM)、自适应提升 (adaptive boosting, Adaboost)、梯度提升决策树等多种算法建立预测模型,使用测试集数据完成内部验证^[40]。研究结论是基于 SVM、Adaboost 和 NB 的机器学习算法建立的模型具有较好的预测性能,但由

于 Lv 等纳入的队列规模较小,可能会影响模型的性能及稳定程度^[34-38]。上述两项研究均使用了多种 ML 算法进行同类型建模,但得到的最佳算法却不同,分析原因可能为:①选择的评估工具、特征筛选方式及处理数据的方法有所不同;②模型对结局的定义不同。

3 总结与展望

综上,仅仅使用少量的危险因素或生物标志物难以精准评估 MHD 患者的衰弱程度,目前衰弱领域缺乏公认的筛查及评估“金标准”^[11],也缺乏具备效能佳、可重复性高和泛化能力强等优点且适用于我国复杂临床实际情况的维持性血液透析患者衰弱风险预测模型。而且,越来越多的团队开始使用更适合大样本的 ML 或深度学习算法来构建模型,因此,数据质量及模型的开发和验证都需要被更好地规范。未来的研究人员可基于现有研究收集更大的、多中心的临床数据,并以更规范的流程来创建出更适合我国血液透析人群的早期衰弱预测模型。使用人工智能综合分析临床 (如影像、病历等) 及非临床数据 (如运动学器械采集的信息) 来评估个体衰弱程度是未来智能化医疗发展的方向^[41,42]。人工智能在辅助诊断、治疗和预后预测等领域的潜力巨大,开发出更值得信赖的算法和模型具有促进医疗智能化发展的重要意义,值得研究者们进一步挖掘其“冰山”下的价值。

【参考文献】

- [1] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): 146-156.
- [2] Kutner NG, Zhang R. Frailty as a dynamic process in a diverse cohort of older persons with dialysis-dependent CKD [J]. *Front Nephrol*, 2023, 3: 1031338.
- [3] Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, et al. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 68: 135-142.
- [4] Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. Significance of frailty among dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(11): 2960-2967.
- [5] Kennard A, Glasgow N, Rainsford S, et al. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature [J]. *Intern Med J*, 2022, 53(4): 465-472.
- [6] Russell SJ, Norvig P. Artificial intelligence, a modern approach [M]. 3rd edition. 北京:人民邮电出版社, 2010.
- [7] Gilardi F, Capanna A, Ferraro M, et al. Frailty screening and assessment tools: a review of characteristics and use in public health [J]. *Ann Ig*, 2018, 30(2): 128-139.
- [8] Li BH, Sang N, Zhang MY, et al. The prevalence and influencing factors of frailty in patients with chronic kidney disease: a systematic re-

- view and meta-analysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(2): 767-779.
- [9] Lee HJ, Son YJ. Prevalence and associated factors of frailty and mortality in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(7): 3471.
- [10] Ye L, Tang X, Zhang H, et al. Prevalence and risk factors of pre-frailty and frailty in maintenance haemodialysis patients in China: A cross-sectional Study [J]. *J Adv Nurs*, 2023, 79(9): 3522-3534.
- [11] Kennard AL, Rainsford S, Glasgow NJ, et al. Use of frailty assessment instruments in nephrology populations: a scoping review [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 449.
- [12] Zanotto T, Mercer TH, van der Linden ML, et al. Screening tools to expedite assessment of frailty in people receiving haemodialysis: a diagnostic accuracy study [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 411.
- [13] Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the edmonton frail scale [J]. *Age Ageing*, 2006, 35(5): 526-529.
- [14] Imamura K, Yamamoto S, Suzuki Y, et al. Comparison of the association between six different frailty scales and clinical events in patients on hemodialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(2): 455-462.
- [15] 张印恩,王键龙,于欢欢,等. 衰弱筛查工具和评估工具的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(8): 1243-1246.
- [16] 朱铮炜,张建军,曹惠婷,等. 维持性血液透析患者躯体衰弱测量工具及影响因素的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2024, 23(8): 612-615.
- [17] Deng Y, Sato N. Global frailty screening tools: Review and application of frailty screening tools from 2001 to 2023 [J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2024, 13(1): 1-11.
- [18] 吴淑琳,宋洁,肖萍,等. 维持性血液透析患者衰弱发生率及影响因素的系统评价[J]. *中华护理教育*, 2021, 18(4): 352-357.
- [19] Kimura H, Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, et al. Polypharmacy and frailty among hemodialysis patients [J]. *Nephron*, 2021, 145(6): 624-632.
- [20] Noori N, Sharma Parpia A, Lakhani R, et al. Frailty and the quality of life in hemodialysis patients: the importance of waist circumference [J]. *J Ren Nutr*, 2018, 28(2): 101-109.
- [21] Guo Y, Tian R, Ye P, et al. Frailty in older patients undergoing hemodialysis and its association with all-cause mortality: a prospective cohort study [J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17: 265-275.
- [22] Pereira A, Midão L, Almada M, et al. Pre-frailty and frailty in dialysis and pre-dialysis patients: a systematic review of clinical and biochemical markers [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9579.
- [23] 王凯,王蕊花. 老年维持性血液透析患者衰弱相关因素分析[J]. *中国血液净化*, 2020, 19(1): 12-16.
- [24] Wang J, Huang L, Xu M, et al. Study on the clinical implications of nlr and plr for diagnosing frailty in maintenance hemodialysis patients and their correlations with patient prognosis [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 1267200.
- [25] Miyazaki S, Iino N, Koda R, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2021, 21(1): 27-33.
- [26] Bzdok D, Altman N, Krzywinski M. Statistics versus machine learning [J]. *Nat Methods*, 2018, 15(4): 233-234.
- [27] Januschowski T, Gasthaus J, Wang Y, et al. Criteria for classifying forecasting methods [J]. *International Journal of Forecasting*, 2020, 36(1): 167-177.
- [28] Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, et al. Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(2): 14.
- [29] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436-444.
- [30] 李克佳,肖跃飞,胡军,等. 维持性血液透析患者衰弱风险预测模型的构建研究[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(4): 21.
- [31] 张园,张瑞丽,刘兰,等. 骨骼肌质量指数预测维持性血液透析病人衰弱的应用价值[J]. *护理研究*, 2023, 37(11): 2038-2042.
- [32] 应金萍,蔡根莲,陈玲琳,等. 维持性血液透析患者衰弱风险预测模型的构建及应用研究[J]. *中华急危重症护理杂志*, 2023, 4(10): 874-881.
- [33] 赵阳,范成,颜承初,等. 能源系统人工智能方法[M]. 北京:机械工业出版社, 2023.
- [34] Collins GS, Dhiman P, Ma J, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation [J]. *BMJ*, 2024, 384: e074819.
- [35] 江山秀. 维持性血液透析患者衰弱风险预测模型的构建[D]. 湖州:湖州师范学院, 2022.
- [36] Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, et al. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models [J]. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(5): 475-483.
- [37] 汪丹丹,姚佩斐,祝雪花. 3种机器学习算法对维持性血液透析病人衰弱风险预测性能比较[J]. *护理研究*, 2024, 38(1): 8-16.
- [38] Lv W, Liao H, Wang X, et al. A machine learning-based assistant tool for early frailty screening of patients receiving maintenance hemodialysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 56(1): 223-235.
- [39] Breiman L. Random forests, machine learning 45 [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001, 2: 199-228.
- [40] Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective [J]. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 2011, 73(3): 267-288.
- [41] Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1376-1386.
- [42] Velazquez-Diaz D, Arco JE, Ortiz A, et al. Use of artificial intelligence in the identification and diagnosis of frailty syndrome in older adults: scoping review [J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25: e47346.

(收稿日期:2024-12-06;修回日期:2025-03-10)

(本文编辑:林 贇)