

## · 心血管重症 ·

## 院外心脏骤停患者生存率预测模型的系统评价

王海珍<sup>1</sup> 程鹏飞<sup>1</sup> 杨旻斐<sup>1</sup> 卢骁<sup>1</sup> 徐善祥<sup>1</sup> 金静芬<sup>2</sup><sup>1</sup>浙江大学医学院附属第二医院急诊科, 杭州 310052; <sup>2</sup>浙江大学医学院附属第二医院护理部, 杭州 310009

通信作者: 金静芬, Email: zrzjzkh1@zju.edu.cn

**【摘要】目的** 系统评价院外心脏骤停 (OHCA) 患者生存率相关预测模型。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Elsevier、Web of Science、Springer、Ovid、中国知网、万方及中国生物医学文献数据库中有关 OHCA 患者生存率的预测模型, 检索时限从建库至 2022 年 2 月 28 日。2 名研究者独立筛选文献和数据提取, 并采用 PROBAST 工具对纳入文献进行质量评价。**结果** 最终纳入 17 项研究, 共计 24 个相关预测模型, 其中以 OHCA 患者出院存活率作为结局指标的预测模型的频次最高 ( $n=13$ ), 其次为 30 d 或 1 个月生存率 ( $n=8$ ) 和 1 年生存率 ( $n=3$ )。9 项研究对构建的模型进行内部验证, 2 项研究进行了外部验证, 1 项研究采用时间验证。纳入模型的 AUC 范围在 0.664~0.97 之间, Meta 分析显示, 合并后 AUC 值为 0.845 (95%CI:0.813~0.876)。所有模型适用性较好, 但偏倚风险较高, 主要由于不当的缺失值处理、变量筛选、缺乏外部验证、模型性能评估及过度拟合等方面信息不足。**结论** 当前预测模型性能差异性较大, 偏倚风险高。未来研究可对现有模型进一步优化和外部验证, 并建议规范化构建适用于我国 OHCA 患者中远期生存率的预测模型。

**【关键词】** 院外心脏骤停; 生存率; 预测模型; 系统评价**基金项目:** 浙江大学医学院附属第二医院护理部 2022 年科研项目 (2022-02)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.07.008

院外心脏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) 一直以来都是全世界范围内重大的公共卫生问题, 虽然经过不懈的努力, 社会急救培训和院前急救系统不断地普及和完善, 但患者的生存率仍旧不甚理想<sup>[1]</sup>。据美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 最新统计报告<sup>[2]</sup>和欧洲复苏委员会 (European Resuscitation Council, ERC) 更新指南<sup>[3]</sup>显示, 美国和欧洲国家的成人 OHCA 患者的平均出院存活率分别为 9.0% 和 8.0%; 而在我国, 这一数字则下降至仅为 1.6%<sup>[4]</sup>。尽管院内采用先进的体外膜肺氧合技术 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 可以最大限度改善患者结局, 然而鉴于医疗资源的可及性, 难以实现需求患者的全面覆盖, 并且向生存概率不确定的患者强行提供治疗, 不仅会额外增加患者的医疗费用, 更可能被认定为不道德的医疗行为, 使医护人员陷入道德困境<sup>[5-6]</sup>。因此, 准确的生存预测模型不仅可以帮助临床医护人员识别可预防的复苏失败, 动态评估 OHCA 患者的生存概率, 而且可作为一种重要有效的参考工具来辅助临床决策和指导医疗资源的合理配置<sup>[7-8]</sup>。近年来, 国内外学者已围绕 OHCA 患者生存率构建多项预测模型, 但由于相关研究在文献质量、模型性能、预测因子及适用范围等方面存在较多差异。因此, 本研究旨在对目前关于 OHCA 生存率预测模型的研究

系统性评价, 为临床医护人员选择合适的预测模型提供参考, 同时为未来相关模型的构建和优化提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 方案注册

本研究的系统评价方案在开始前已在 PROSPERO 中公开注册 (CRD42022331873)。

### 1.2 检索策略

检索中国知网、万方数据、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、PubMed、Embase、Elsevier、Cochrane Library、Springer、Web of Science、Ovid 等数据库中有关 OHCA 患者生存率的预测模型文献, 检索时限为建库至 2023 年 2 月 28 日。中文数据库检索式为 (“院外心脏骤停” OR “院前心脏骤停” OR “心脏骤停” OR “心搏骤停” OR “心跳骤停” OR “心脏停搏” OR “猝死” OR “OHCA” OR “CA”) AND (“生存状态” OR “生存率” OR “存活率” OR “预后” OR “出院生存”) AND (“预测” OR “预测模型” OR “预测因素”)。英文数据库, 采用主题词与关键词结合的方式进行检索。检索式以 Pubmed 为例: (“survival rate” [MeSH] OR “discharge survival rate” [Title/Abstract]) AND (“heart arrest” [MeSH] OR “cardiopulmonary resuscitation” [MeSH])

OR “cardiac arrest” [Title/Abstract] OR “out-of-hospital cardiac Arrest” [Title/Abstract]) AND (“predict\*” [Title/Abstract] OR “risk prediction” [Title/Abstract] OR “risk score” [Title/Abstract] OR “risk assessment” [Title/Abstract] OR “model” [Title/Abstract])。)

### 1.3 文献的纳入标准与排除标准

纳入标准：①研究对象为年龄 $\geq 18$ 岁 OHCA 患者；②研究内容为 OHCA 患者存活相关预测模型的构建；③研究类型为队列研究、病例对照研究或横断面研究。排除标准：①仅为影响因素研究，没有构建预测模型；②缺乏模型性能主要指标的报告；③动物模型或细胞和分子水平研究；④会议摘要、灰色文献等非正式发表或无法获取全文的文献；⑤中英文以外语种的文献；⑥模型包含的预测变量 $< 2$ 个。

### 1.4 文献筛选与资料提取

根据既定的检索策略对各中外数据库检索，并基于 Noteexpress 文献管理软件去重，然后 2 名经过循证研究培训的成员根据文献检索结果分别进行两轮文献筛选，即包括通过阅读标题和摘要进行初筛，及阅读全文进行复筛，发生分歧时寻求第三方意见以达成共识。确定纳入文献后，本研究遵循预测模型研究系统评价的关键评估和数据提取清单（critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies, CHARMS）<sup>[9]</sup>对纳入文献进行资料提取。提取内容主要包括文献发表年份、国家（或地区）、研究设计类型、研究对象、资料来源、生存率、预测结果、样本量、缺失值数量及处理、候选预测因子数量、变量筛选方法、建立模型的方法、验证模型的方法、模型性能、最终预测因子、模型适用性与局限性等。

### 1.5 偏倚风险与适用性评估

本研究采用 Cochrane 推荐的预测模型研究的偏倚风险评估工具 (prediction model risk of bias assessment tool, PROBAST)<sup>[10]</sup>评估纳入文献的偏倚风险和适用性。其中偏倚风险评估包括研究对象、预测因子、结果和统计分析四个方面的评估，适用性评估主要依据研究对象、预测因子及结果进行判断。当原始研究相关信息缺失时，将以电子邮件联系通信作者的方式获取更多信息，以便能够对“偏倚风险”评估做出合理的判断。

### 1.6 统计学方法

根据纳入研究报告的模型 AUC 和 95%CI 计算标准误差，并采用 MedCalc 18.2.1 软件对纳入模型的 AUC 进行 Meta 分析。Q 检验和  $I^2$  统计量用于评估不同模型间的异质性，采用亚组分析探究异质性来源，亚组分析包括结局指标和模型构建方法。若各研究间异质性较大 ( $I^2 > 50\%$ )，则采用随机效应模型进行合并分析。若各研究间异质性较小 ( $I^2 \leq 50\%$ )，采用固定效应模型进行合并分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选及结果

通过数据库检索和手工追溯参考文献共检索到相关文献 4 217 篇，经过筛选后，纳入符合标准的文献共计 17 篇，其中英文文献 16 篇，中文文献 1 篇。文献筛选流程图见图 1。

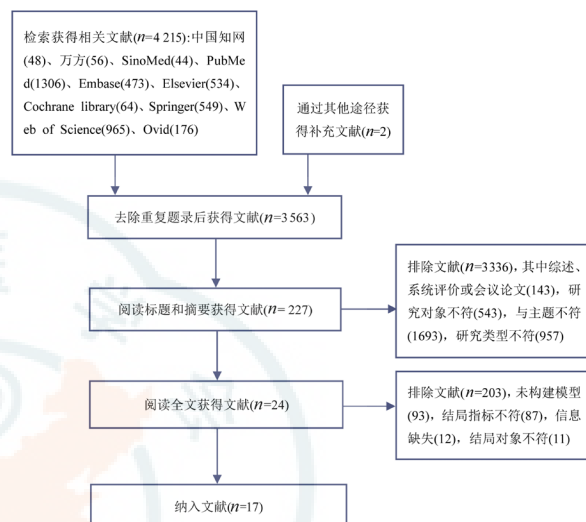


图 1 文献筛选流程图

### 2.2 纳入文献基本特征

最终纳入 17 项研究<sup>[11-27]</sup>中包括 4 项前瞻性队列研究<sup>[13,14,17,21]</sup>，11 项回顾性队列研究<sup>[11,12,15,16,18,19,22-25,27]</sup>，1 项回顾性横断面研究<sup>[20]</sup>和 1 项回归性病例对照研究<sup>[26]</sup>。按照数据来源，11 项<sup>[12,14,15,17,19,23,25,26]</sup>来自亚洲国家和地区，5 项<sup>[13,16,18,24,27]</sup>来自欧洲国家，1 项<sup>[11]</sup>来自北美洲。11 项研究<sup>[11,13,17-20,22-26]</sup>将出院存活率作为结局指标，7 项研究<sup>[12,14-16,22,25,27]</sup>以 30 d 或 1 个月生存率作为结局指标，2 项研究<sup>[13,21]</sup>以出院后 1 年生存率作为结局指标。纳入文献的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入模型的基本情况

纳入各研究的模型建立的样本量为 108~113 126 例，各研究候选预测变量数为 5~393 个。在模型构建方面，9 项<sup>[11-13,16-18,20,24,26]</sup>研究主要应用 Logistic 回归建立预测模型，1 项<sup>[15]</sup>应用 Cox 回归，7 项<sup>[14,19,21-23,25,27]</sup>应用机器学习算法。其中 Sladjana 等<sup>[13]</sup>在研究中分别以出院存活率和出院后 1 年存活率为结局指标构建预测模型，Seki 等<sup>[21]</sup>分别基于随机森林构建了仅有院前危险因素和同时包括院前院内危险因素的预测模型，Cheng 等<sup>[22]</sup>则在研究中基于三种不同的机器学习算法分别以出院存活率和住院 30 d 存活率为结局指标构建 6 个相关模型。在模型验证方面，9 项<sup>[16-19, 21-23, 25, 27]</sup>研究对模型进行内部验证，2 项<sup>[11, 14]</sup>研究进行了外部验证，1 项<sup>[24]</sup>研究采用时间验证。对于预测模型的评价指标的报告，15 项<sup>[11-14, 16-25, 27]</sup>研究报告了模型的受试者工作特征曲线下面积 AUC，AUC 范围在 0.664~0.97，1 项<sup>[26]</sup>研究采用 C-指数评价模型的区分度。此

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	发表年份	国家	研究设计	数据来源	生存率 (%)	结局指标
Valenzuela 等 <sup>[11]</sup>	1997	美国	回顾性队列研究	亚利桑那州图森市和华盛顿州金县地区	18(Tucson)、33(King)	出院生存率
Nishiuchi 等 <sup>[12]</sup>	2008	日本	回顾性队列研究	大阪市 Utstein 项目数据库	19.6	1 个月生存率
Sladjana 等 <sup>[13]</sup>	2011	塞尔维亚	前瞻性队列研究	塞尔维亚 4 个城市的 EMS	11.3 <sup>a</sup> 、10 <sup>b</sup>	出院生存率、出院后 1 年生存率
Goto 等 <sup>[14]</sup>	2013	日本	前瞻性队列研究	日本消防与灾难管理局	4.2	1 个月生存率
Ishikawa 等 <sup>[15]</sup>	2013	日本	回顾性队列研究	日本某医院急诊科与监护室	4.53	1 个月生存率
Aschauer 等 <sup>[16]</sup>	2014	奥地利	回顾性队列研究	维也纳某医院急诊科	28.42	30 d 生存率
Lee 等 <sup>[17]</sup>	2017	韩国	前瞻性队列研究	韩国高丽大学医学部急诊科	18.9	出院生存率
Pasquier 等 <sup>[18]</sup>	2018	瑞士	回顾性队列研究	洛桑大学附属医院和锡安医院	37	出院生存率
Kwon 等 <sup>[19]</sup>	2019	韩国	回顾性队列研究	KOHCAR	19.78	出院存活率
Navab 等 <sup>[20]</sup>	2019	伊朗	横断面回顾性研究	伊朗哈马丹省 EMS 服务中心	4.1	出院存活率
Seki 等 <sup>[21]</sup>	2019	日本	前瞻性队列研究	日本急诊学会关东地区分会 (SOS-KANTO)	6.35(Tr)、4.27 (Te)	出院后 1 年生存率
Cheng 等 <sup>[22]</sup>	2021	中国	回顾性队列研究	台湾南部一家医疗中心	20.2 <sup>a</sup> 、23.2 <sup>c</sup>	出院存活率、30 d 存活率
Kim 等 <sup>[23]</sup>	2021	韩国	回顾性队列研究	KOHCAR	5	出院存活率
Ji 等 <sup>[24]</sup>	2021	英国	回顾性队列研究	7 个 NHS 救护车服务中心	8.1(Tr)、8.7(V)	出院生存率
Wong 等 <sup>[25]</sup>	2022	新加坡	回顾性队列研究	PAROS	14.3	出院存活率
杨风梅等 <sup>[26]</sup>	2022	中国	病例对照研究	沧州市中心医院	37.96	出院存活率
Hessulf 等 <sup>[27]</sup>	2023	瑞典	回顾性队列研究	瑞典心肺复苏登记处	12	1 个月存活率

注：EMS 为院前急救系统；OHCA 为院外心脏骤停；KOHCAR 为韩国院外心脏骤停登记处；NHS 为英国国家医疗服务体系；PAROS 为泛亚洲复苏结局登记处；Tucson 为图森市生存率，King 为金县生存率；Tr 为训练集数据生存率，V 为验证集数据生存率，Te 为测试集数据生存率；<sup>a</sup> 为出院存活率，<sup>b</sup> 为 1 年存活率，<sup>c</sup> 为 30 d 存活率

外，11 项<sup>[11, 13, 15, 17-20, 22, 25-27]</sup> 研究报告了模型的敏感度和特异性等评价指标，8 项<sup>[11, 12, 17, 21, 23, 24, 26, 27]</sup> 研究对防止模型过度拟合的校准方法进行了详细说明。见表 2。

## 2.4 纳入模型中的预测因子

在 13 项<sup>[11, 13, 17-20, 22-26]</sup> 以 OHCA 患者出院存活率作为结局指标的预测模型中，出现频率最高的预测因子分别为初始心律、年龄、旁观者 CPR、性别、病因、骤停时被目击、CPR 持续时间等。在 8 项<sup>[12, 14-16, 22, 25, 27]</sup> 以 30 d 或 1 个月生存率作为结局指标的预测模型中，出现频率最多的预测因子依次为年龄、肾上腺素、院前 ROSC、初始心律、性别、病因、旁观者 CPR、骤停时被目击、血清 K 离子等。3 项<sup>[13, 21]</sup> 以出院后 1 年生存率作为结局指标的研究中，主要预测因子包括初始心律、瞳孔对光反应、年龄、旁观者 CPR、骤停时被目击、4 min 内 CPR、急诊科除颤等。见表 2。

## 2.5 偏倚风险与适用性评价

2.5.1 与研究对象有关的偏倚 在纳入的所有研究中，与研究对象有关的偏倚主要来自于数据来源方面。根据 PROBAST 对预测模型低偏倚风险的认证，数据来源必须为前瞻性队列研究、注册数据库或数据集<sup>[10]</sup>，本研究 11 项<sup>[11-14, 17, 19, 21, 23-25, 27]</sup> 研究符合标准，而其余 6 项<sup>[15, 16, 18, 20, 22, 26]</sup> 的数据来源为非数据库的回顾性队列研究、横断面研究或病例对照研究，因而被评为高偏倚风险。

2.5.2 与预测因子有关的偏倚 3 项研究<sup>[13, 14, 21]</sup> 在纳入潜在预测因子的范畴很广，尽可能涵盖包括人口学特征、医疗史、实验室指标及其他指标，保证所有预测因子的信息在

在模型应用的时点均可取，因而被评为低偏倚风险。14 项<sup>[11, 12, 15-20, 22-27]</sup> 研究由于纳入潜在指标较少，多数研究仅纳入院前急救的相关指标，此外部分研究为回顾性研究，预测因子在结局发生之后测量，测量过程容易受到已发生结局的影响，偏倚风险较高。

2.5.3 与结果有关的偏倚 所有纳入的研究在结果领域的评价均为低偏倚。

2.5.4 与统计分析有关的偏倚 纳入的研究均为预测模型开发的研究，其样本量要求每个变量所对应的事件发生数 (the number of events per variable, EVP) 应  $\geq 20$ <sup>[10]</sup>，2 项研究由于样本量不满足该要求被评价为“否”。在缺失值处理方面，多数研究采用直接删除的方面，只有 3 项<sup>[18, 21, 27]</sup> 研究详细报告了采用恰当的方法对缺失值进行多重插补或算法估计。此外，9 项<sup>[13-18, 20, 24, 26]</sup> 研究采取基于单因素分析结果筛选预测因子同样是高偏倚的做法。在模型的性能评估方面，8 项<sup>[11, 12, 17, 21, 23, 24, 26, 27]</sup> 研究采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、Cox 校准、Brier 分数、校准图、超参数优化等多种方法评估模型的校准度和拟合情况；而其余研究则信息不足。在 9 项<sup>[16-19, 21-23, 25, 27]</sup> 进行内部验证的模型中，4 项<sup>[16, 21, 22, 27]</sup> 研究仅采用随机拆分验证法，5 项<sup>[17-19, 23, 25]</sup> 研究采用 Bootstrap 验证法。所有模型的整体偏倚风险汇总见图 2。(各领域偏倚风险条目评价结果见附件 1)

2.5.5 适用性评价 经过对纳入研究的进行适用性评价，所有研究在研究对象、预测因子、结果 3 个方面都有相对较好的适用性，具体适用条件和局限性见表 2、表 3。

表 2 纳入预测模型基本特征及预测因子

纳入文献	样本量	缺失值处理	候选变量数	变量筛选	建模方法	验模方法	模型性能			最终预测因子	适用性与局限性
							AUC/C 指数	校准方法	其他指标		
Valenzuela 等 <sup>[11]</sup>	1 872	未报告	5	逐步选择法	LR	外部验证	0.664 0.541 <sup>a</sup>	HL 检验	敏感度 80.6% 特异度 63.9%	骤停至 CPR 干预的间隔时间、骤停至除颤的间隔时间	适用于 18 岁以上初始心律为室颤的患者，外部验证欠佳
Nishiuchi 等 <sup>[12]</sup>	1 028	0.2%~0.7% 数据被排除	10	逐步选择法	LR	未验证	0.738	HL 检验	未报告	年龄、性别、第一目击者类别、从呼叫救护车至救护人员实施 CPR 的间隔时间、从呼叫救护车至除颤的间隔时间、从实施 CPR 至送至医院的时间	适用于 18 岁以上初始心律为室颤或无脉性室速的 OHCA 患者，缺乏模型验证
Sladjana 等 <sup>[13]</sup>	591	未报告	7	单因素分析	LR	未验证	0.882 <sup>b</sup> 0.913 <sup>d</sup>	未报告	特异度 96.13% <sup>b</sup> 敏感度 41.89% <sup>b</sup> 特异度 96.80% <sup>c</sup> 敏感度 42.37% <sup>c</sup>	旁观者 CPR、骤停时被目击、可除颤心律、4 min 内 CPR、瞳孔对光反应、病因	适用于 18 岁以上的 OHCA 患者，但有效性有待进一步验证
Goto 等 <sup>[14]</sup>	113 126	838 例被排除	10	单因素分析	DT	外部验证	0.85 0.88 <sup>a</sup>	未报告	未报告	年龄、骤停时被目击、初始心律、骤停时被 EMS 目击	适用成人非创伤性 OHCA 患者，变量筛选存在高偏倚风险
Ishikawa 等 <sup>[15]</sup>	750	未报告	25	单因素分析后多因素分析	Cox	未验证	未报告	未报告	敏感度 88.6% 特异度 97.6%	骤停时被目击、初始心律、病因、旁观者 CPR、院前 ROSC、瞳孔对光反应、入院时 GCS、动脉血气中 PH 值、血清 K 离子、C 反应蛋白	在年轻患者中适用性好，但在 70 岁以上老年人群中预测效果差
Aschauer 等 <sup>[16]</sup>	1 932	未报告	21	单因素分析后多因素分析	LR	内部验证	0.827 0.810 <sup>a</sup>	未报告	未报告	年龄、除颤、使用肾上腺素、从骤停到 ROSC 的间隔时间	适用性较好，但缺乏必要的外部验证
Lee 等 <sup>[17]</sup>	111	生化标本数据缺失直接排除	37	单因素分析后多因素分析	LR	内部验证	0.875 0.862 <sup>a</sup>	HL 检验	敏感度 85.7% 特异度 82.2%	年龄、初始心律、CPR 持续时间、ECPR 前 ROSC	适用于进行 ECPR 的成人 OHCA 患者，但样本量较少，且缺乏外部验证
Pasquier 等 <sup>[18]</sup>	286	采用 MICE 算法估算	9	单因素分析后多因素分析	LR	内部验证	0.895 0.866 <sup>a</sup>	未报告	敏感度 76% 特异度 85%	年龄、性别、入院时核心温度、血清 K 离子、CPR 持续时间、低体温发生原因	适用于由于低体温诱发的 OHCA 患者，但缺乏外部验证
Kwon 等 <sup>[19]</sup>	36 190	605 例排除	14	排除可能存在不准确的时间变量后纳入可用的所用变量	DL	内部验证	0.901 0.928 <sup>a</sup>	未报告	敏感度 95.1% 特异度 79.7% PPV:38.9% NPV:99.2%	年龄、性别、骤停时被目击、院前初始心律、病因、抵达医院时的心律、在急诊科实现 ROSC 时间、在急诊科实现 ROSC、创伤、OHCA 发生位置	适用于预测 ROSC 成功的 OHCA 患者出院生存率，需进一步在不同国家进行外部验证
Navab 等 <sup>[20]</sup>	3 214	230 例直接排除	11	单因素分析后多因素分析	LR	未验证	0.772	未报告	特异度 77.1%	年龄、CPR 持续时间、心脏病史、旁观者 CPR、初始心律、从呼叫救护车至救护人员实施 CPR 的间隔时间	适用于成人 OHCA 患者，但缺乏模型验证
Seki 等 <sup>[21]</sup>	16 452	多重插补进行估算	35 (院前) 53 (院前+院内)	按照基尼系数重要性的反向秩和评估变量，筛选最具有预测价值的 5 个变量	RF	内部验证	0.943 (院前) 0.958 (院前+院内)	进行超参数优化、避免模型的过度拟合	未报告	【院前】急诊科除颤、年龄、EMS 抵达前 ROSC、院前初始心律、EMS 转运中实现 ROSC 【院前+院内】EMS 转运中实现 ROSC、瞳孔对光反应、脉搏、自主呼吸、抵达急诊科时的心律	两种模型均适用于患者成人 OHCA 患者出院时的 1 年生存率预测，但模型的预测结果不能作为目前停止复苏的依据，缺乏外部验证
Cheng 等 <sup>[22]</sup>	1 071	5 例被排除	42	根据变量重要性及其对平均精度的影响进行逐步特征选择，并按重要性对结果排名	LR、SVM、XGB	内部验证	【LR】 0.776 <sup>b</sup> 0.732 <sup>c</sup> 【SVM】 0.749 <sup>b</sup> 0.725 <sup>c</sup> 【XGB】 0.866 <sup>b</sup> 0.831 <sup>c</sup>	未报告	【LR】 敏感度：78.0% <sup>b</sup> 76.2% <sup>c</sup> 特异度：63.7% <sup>b</sup> 57.9% <sup>d</sup> PPV：34.5% <sup>b</sup> 35.4% <sup>d</sup> 【SVM】 敏感度：72.0% <sup>b</sup> 59.3% <sup>d</sup> 特异度：74.0% <sup>b</sup> 69.2% <sup>d</sup> PPV：40.4% <sup>b</sup> 、 36.8% <sup>d</sup>	【LR】PCI、糖尿病、血红蛋白、肌钙蛋白 I、痴呆、CCI 查尔森合并症指数、使用去甲肾上腺素、肝硬化、低血钾、肿瘤转移 【SVM】肌钙蛋白 I、CCI、痴呆、酮症酸中毒、PCI、使用去甲肾上腺素、ECMO、肺栓塞、使用胺碘酮、气胸、肿瘤转移、酸中毒	适用于 ROSC 后入住 ICU 的 OHCA 成人患者，三个模型均缺乏外部验证。

(接表 2)

纳入文献	样本量	缺失值处理	候选变量数	变量筛选	建模方法	验模方法	模型性能			最终预测因子	适用性与局限性
							AUC/C 指数	校准方法	其他指标		
Kim 等 <sup>[23]</sup>	49 699	17 870 例被排除	21	未筛选	LightGBM	内部验证	0.734~0.800	调整防止过度拟合的重要参数范围	【XGB】敏感度：84.0% <sup>b</sup> 74.5% <sup>d</sup> 特异度：86.2% <sup>b</sup> 82.5% <sup>d</sup> PPV：60.0% <sup>b</sup> 83.1% <sup>d</sup>	【XGB】肌钙蛋白 I、肾上腺素用量、心衰、PCI、使用胺碘酮、使用钙剂、痴呆、使用碳酸氢钠、中性粒细胞、恶性肿瘤、急性心肌梗死	该模型可预测位置、病因、骤停时被目击、OHCA 患者每分钟旁观者 CPR、院前 CPR 的临床结局，排除患者发生 OHCA 时的行为、除数过多且缺院前初始心律、院前除颤、乏外部验证
Ji 等 <sup>[24]</sup>	34 606	10 272 例排除	8	单因素分析后多因素分析	LR	时间验证	0.85 0.87 <sup>†</sup>	HL 检验 Cox 校准 Brier 分数	未报告	年龄、性别、旁观者 CPR、病因、初始心律	适用于成人患者，模型纳入潜在变量少
Wong 等 <sup>[25]</sup>	5 970	2 例被排除	14	按重要性排名纳入前 3 个变量	RF	内部验证	0.87	未报告	【得分 ≥ 8 分】 敏感度：50.9% 特异度：95.10% PPV：63.00% NPV：92.30%	院前 ROSC、初始心律、年龄、	适用于 OHCA 患者，但人为排除与时间相关的变量，缺乏必要的外部验证
杨风梅等 <sup>[26]</sup>	108	未报告	17	单因素分析后多因素分析	LR	未验证	0.88 (C 指数)	HL 检验 校准图	敏感度：92.7% 特异度：71.6%	初始心律、旁观者 CPR、无复流时间、肾上腺素用量	适用于 18 岁以上非创伤性且未接受 E CPR 治疗 OHCA 患者，缺少模型验证
Hessulf 等 <sup>[27]</sup>	55 615	非参数方法填补缺失值	393	按重要性排名，纳入排名前 20 的变量构建模型	XGB	内部验证	0.97	校准图	敏感度：95% 特异度：89% PPV：52% NPV：99%	抵达医院时 ROSC、急救员抵达时的呼吸、肾上腺素、年龄、初始心律、骤停至急救员到达时间、骤停至启动 EMS 时间、急救车交通部验证	不适用于已经抵达时的呼吸、肾上腺素、ROSC 或意识清醒的患者，且需要前瞻性数据进行外部验证

注：AUC 为受试者工作特征曲线下面积；<sup>a</sup> 为验证数据集结果；HL 检验为 Hosmer-Lemeshow 检验；LR 为 Logistic 回归模型；DT 为决策树模型；Cox 为 Cox 回归模型；DL 为深度学习算法；RF 为随机森林；XGB 为极限梯度提升算法；LightGBM 为轻量级梯度提升机算法；SVM 为支持向量机；CPR 为心肺复苏；EMS 为院前急救系统；BLS 为基础生命支持；ACLS 为高级生命支持；<sup>b</sup> 为出院，<sup>c</sup> 为 1 年，<sup>d</sup> 为 30 d/1 个月；PPV 为阳性预测值，NPV 为阴性预测值

## 2.6 Meta 分析结果

2.6.1 AUC 的 Meta 分析 Nishiuchi 等<sup>[12]</sup> 和 Ishikawa 等<sup>[15]</sup> 研究由于 AUC 和 95%CI 数据报告存在缺失，因此无法进行 Meta 分析，予以排除。对余下 22 组模型数据进行 Meta 分析，异质性检验显示各模型间异质性较大 ( $P < 0.0001$ ,  $I^2 = 99.67\%$ )，故采用随机效应模型，合并后 AUC 为 0.845 (95%CI: 0.813~0.876)。见图 3。

2.6.2 亚组分析 亚组分析结果显示，1 年生存率和出院存活率的预测模型的区分能力相较于 30 d/1 个月生存率更好，采用机器学习算法构建模型的合并 AUC 大于传统 Logistic 回归构建的模型。亚组分析中，1 年生存率预测模型组的  $I^2$  较其他组有所降低，提示不同结局指标可能是异质性来源之一。亚组分析结果见表 4。(亚组分析中各模型权重及森林图见附件 2)

## 3 讨论

### 3.1 预测模型整体情况

纳入的 24 项有关 OHCA 患者生存率预测模型的 AUC 为 0.664~0.970，进一步 Meta 分析显示，合并后的 AUC 为

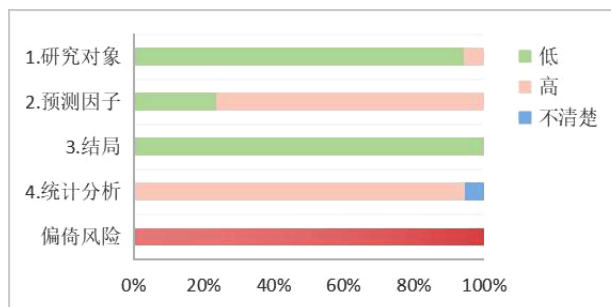


图 2 偏倚风险整体汇总图

表 3 预测模型偏倚风险评价结果 (PROBAST 评价结果)

纳入研究	偏倚风险				适用性			总体	
	研究对象	预测因子	结局	统计分析	研究对象	预测因子	结局	偏倚风险	适用性
Valenzuela 等 <sup>[11]</sup>	+	-	+	?	+	+	+	-	+
Nishiuchi 等 <sup>[12]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Sladjana 等 <sup>[13]</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Goto 等 <sup>[14]</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Ishikawa 等 <sup>[15]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Aschauer 等 <sup>[16]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Lee 等 <sup>[17]</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Pasquier 等 <sup>[18]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Kwon 等 <sup>[19]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Navab 等 <sup>[20]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Seki 等 <sup>[21]</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Cheng 等 <sup>[22]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Kim 等 <sup>[23]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Ji 等 <sup>[24]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Wong 等 <sup>[25]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+
杨风梅等 <sup>[26]</sup>	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Hessulf 等 <sup>[27]</sup>	+	-	+	-	+	+	+	-	+

注：“+”表示偏倚风险低/适用性高，“-”表示偏倚风险高/适用性低，“?”表示不清楚

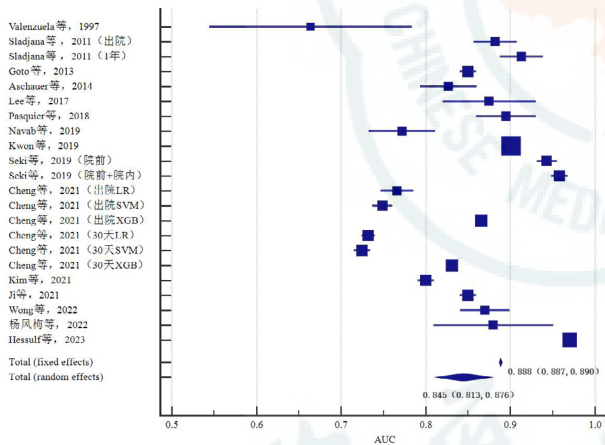


图 3 合并 AUC 的 Meta 分析森林图

表 4 亚组分析

亚组	预测模型数量	AUC (95%CI)	I <sup>2</sup> %	Z 值	P 值
全部模型	22	0.845(0.813~0.876)	99.67	52.851	<0.001
结局指标					
出院生存率	13	0.834(0.802~0.866)	99.09	51.102	<0.001
30 d/1 个月生存率	6	0.823(0.756~0.889)	99.89	24.411	<0.001
1 年生存率	3	0.942(0.923~0.960)	83.20	100.940	<0.001
建模方法					
Logistic 回归	11	0.828(0.788~0.868)	98.21	40.744	<0.001
机器学习	11	0.860(0.815~0.906)	99.77	36.892	<0.001

0.845, 表明当前这一领域的预测模型整体区分度良好, 但不同模型间的差异仍然较大, 因此医疗人员在模型的应用选择上应保持谨慎。此外, 基于 PROBAST 评估发现, 本研究所有纳入的模型均存在高偏倚风险, 主要偏倚原因在

于潜在预测因子纳入较少、样本量不足、缺失值处理不当、变量筛选方法不合理、缺乏模型验证、模型性能评估及过度拟合等方面的信息不足。OHCA 患者生存率预测模型的潜在预测因子应尽可能纳入多方面指标, 部分研究由于数据来源中的信息较少或主观时间相关因素难以精确统计而放弃院前指标和时间相关因素, 导致最终纳入模型的预测因子较少, 偏倚风险较高<sup>[15]</sup>。在缺失值处理方面, 除 Pasquier 等<sup>[18]</sup> 和 Seki 等<sup>[21]</sup> 采用 R 软件 MICE 算法进行多重插补, 以及 Hessulf 等<sup>[27]</sup> 结合随机森林和预测均值匹配的非参数方法来填补缺失值之外, 多数回顾性研究因为患者在急性期去世后大部分生化标本数据缺失, 采取直接排除缺失值的处理方式, 这种做法可导致有效信息的遗漏、降低模型预测的准确性及造成分析结果的偏倚性<sup>[28]</sup>。9 项<sup>[13-18,20,24,26]</sup> 研究采取基于单因素分析结果筛选预测因子, 但由于单因素分析无法识别混杂因素和考量变量间的交互作用, 因而在模型的开发中被认定为偏倚风险高<sup>[28]</sup>。多数模型开发研究缺少必要的内部验证和外部验证, 未能对模型性能和模型拟合相关指标进行详细报告。这不仅增加研究本身的偏倚风险, 而且会降低模型本身性能的可信性, 影响医疗人员对该模型的判断和选择倾向, 更进一步削弱了模型的泛化能力, 无法保证模型在其他国家或地区, 不同社会背景的下的预测效果<sup>[28]</sup>。综上可知, 纳入的所有模型均存在不同程度的偏倚和不足, 未来关于 OHCA 患者生存率预测模型的开发建议严格遵循 PROBAST 的规范要求, 注重模型开发过程中的细节和必要的模型验证, 以提高模型的性能和降低模型的偏倚风险。

### 3.2 机器学习算法与传统 Logistic 回归的比较

针对机器学习算法与传统 Logistic 回归的比较目前仍存在争议, 并且尚未形成共识。既往的证据<sup>[29-30]</sup> 表明, 基于机器学习算法构建的心脏骤停早期预测模型和 OHCA 神经系统预后预测模型可以更准确地预测心脏骤停的发生和 OHCA 后神经功能结局, 而且 AUC 普遍高于基于传统 Logistic 回归所构建的模型。在本研究中, 对基于机器学习算法和 Logistic 回归构建模型分别进行 Meta 分析, 结果显示合并后 AUC 分别为 0.860 和 0.828, 与上述结论保持一致。然而, 由于本研究未进一步分析两者之间差异是否具有统计学意义, 因此无法判断基于机器学习算法构建的模型是否优于传统 Logistic 回归。Lo 等<sup>[31]</sup> 曾为比较机器学习算法与传统 Logistic 回归对非创伤性 OHCA 患者 ROSC 的预测效果, 分别构建随机森林模型、多层感知器和 Logistic 回归模型, 结果显示基于机器学习算法构建的两种模型仅在模型的校准性能表现更好, 而在模型的区分能力上并未优于 Logistic 回归模型。当然, 两者的比较除了模型的预测能力外, 也需要关注模型的实际应用和临床推广。不同于传统 Logistic 模型可作为简单的分类器, 直接反映各预测因素的

权重,机器学习算法构建的复杂模型缺乏可解释性,即所谓的“黑盒效应”,这使得应用者难以理解变量间的真实关系<sup>[29]</sup>。由于预测模型的可解释性直接反映了如何将技术转化为临床实践,尤其在高风险的临床决策中使用不可解释的模型存在争议,机器学习算法的这一弊端可能阻碍其在临床中的应用与推广<sup>[31]</sup>。此外,更多学者逐渐担忧因为机器学习算法的复杂性和内在关系的不确定性可能会在临床实际应用中存在网络安全隐患和算法导致的各类不可预知的歧视风险<sup>[32]</sup>。

### 3.3 未来预测模型的建议

根据本研究结果可知,目前以 1 年生存率作为结局指标的预测模型相对较少,且仅有的 1 项以中国大陆患者为研究对象的列线图研究<sup>[26]</sup>,其结局指标为出院存活率,因此提示今后国内学者在构建基于我国人群的相关预测模型时可适当延长随访时间,关注出院患者的中远期生存率,填补国内相关预测模型研究的空白。此外,尽管 Utstein Resuscitation Registry 工作组的报告中,ROSC 作为生存事件认定是核心要素十分重要,是成功复苏的有效指标,但短暂的 ROSC 无法确保患者可生存至出院甚至更久,仅仅将实现 ROSC 这一预测指标等同于患者被救治存活的结局在学术和临床方面仍存在争议<sup>[33]</sup>,因此本研究排除了仅预测 ROSC 的预测模型,但不可否认 ROSC 作为预测 OHCA 患者中远期生存率依然是重要的因素,因而围绕 ROSC 预测模型开展相关研究十分必要。值得强调的是,病死率对于 OHCA 的生存率具有反向预测的作用,病死率预测模型可以帮助临床医生以一种易于理解、客观的方式向家属解释预后,为家属争取更多的心理缓冲期,同时可避免过度的侵入性医疗操作,维护患者最后的尊严<sup>[34-35]</sup>。但目前诸如难治性心脏骤停的病死率和出院后复发心脏骤停的病死率等相关预测模型的研究仍然较少,值得更多关注。

### 3.4 局限性

首先,由于纳入模型在数据来源、研究设计、结局指标、建模方法、验证方法等诸多方面存在差异导致本研究中 Meta 分析异质性较大,且异质性来源未能被完全解释;其次,鉴于部分纳入研究未能详尽报告所有模型性能指标,因此本研究仅对 AUC 这一主要指标进行合并分析,未对敏感度、特异性及其他指标进行 Meta 分析;最后,本研究仅纳入中文和英文的研究,可能导致其他语种发表的相关模型被忽略。

综上所述,本研究包含了 24 个 OHCA 患者生存率预测模型,模型整体性能和适用性良好,但模型间差异性较大,且所有模型偏倚风险较高。因此,在选择应用之前,仍需要根据实际情况对现有模型进一步优化和外部验证,并建议规范化构建适用于我国 OHCA 患者中远期生存率的预测模型。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王海珍:循证方案设计及文章撰写;程鹏飞 杨旻斐:文献检索与质量评价;卢骁:数据收集与分析;徐善祥 金静芬:论文指导及修改

本文附录请登录中华急诊网(www.cem.org.cn)浏览(Html 格式全文)

### 参 考 文 献

- [1] Hou L, Wang YM, Wang WL. Optimization of the pre-hospital rescue system for out-of-hospital cardiac arrest in China[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(3): 52-55. DOI: 10.46234/cedew2022.008.
- [2] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2022, 145(8): e153-e639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.
- [3] Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European resuscitation council guidelines 2021: executive summary[J]. Resuscitation, 2021, 161: 1-60. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003.
- [4] Shao F, Li HB, Ma SK, et al. Outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in Beijing: a 5-year cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2021, 11(4): e041917. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041917.
- [5] Dalle Ave AL, Shaw DM, Gardiner D. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) assisted cardiopulmonary resuscitation or uncontrolled donation after the circulatory determination of death following out-of-hospital refractory cardiac arrest—an ethical analysis of an unresolved clinical dilemma[J]. Resuscitation, 2016, 108: 87-94. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.003.
- [6] Worku E, Gill D, Brodie D, et al. Provision of ECPR during COVID-19: evidence, equity, and ethical dilemmas[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 462. DOI: 10.1186/s13054-020-03172-2.
- [7] Gue YX, Adatia K, Kanji R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review of current risk scores to predict survival[J]. Am Heart J, 2021, 234: 31-41. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.12.011.
- [8] 王军红, 马青变. 院外心脏骤停预测模型研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(3):414-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.030
- [9] Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist[J]. PLoS Med, 2014, 11(10): e1001744. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001744.
- [10] Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): W1-W33. DOI: 10.7326/M18-1377.
- [11] Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model[J]. Circulation, 1997, 96(10): 3308-3313. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3308.

- [12] Nishiuchi T, Hayashino Y, Fukuhara S, et al. Survival rate and factors associated with 1-month survival of witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin with ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: the Utstein Osaka project[J]. *Resuscitation*, 2008, 78(3): 307-313. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.04.001.
- [13] Sladjana A. A prediction survival model for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitations[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(2): 223.e11-223.e18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.06.001.
- [14] Goto Y, Maeda T, Goto Y. Decision-tree model for predicting outcomes after out-of-hospital cardiac arrest in the emergency department[J]. *Crit Care*, 2013, 17(4): R133. DOI: 10.1186/cc12812.
- [15] Ishikawa S, Niwano S, Imaki R, et al. Usefulness of a simple prognostication score in prediction of the prognoses of patients with out-of-hospital cardiac arrests[J]. *Int Heart J*, 2013, 54(6): 362-370. DOI: 10.1536/ihj.54.362.
- [16] Aschauer S, Dorffner G, Sterz F, et al. A prediction tool for initial out-of-hospital cardiac arrest survivors[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(9): 1225-1231. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.06.007.
- [17] Lee SW, Han KS, Park JS, et al. Prognostic indicators of survival and survival prediction model following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with sudden refractory cardiac arrest[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 87. DOI: 10.1186/s13613-017-0309-y.
- [18] Pasquier M, Hugli O, Paal P et al. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: the HOPE score[J]. *Resuscitation*, 2018, 126: 58-64. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.02.026.
- [19] Kwon JM, Jeon KH, Kim HM, et al. Deep-learning-based out-of-hospital cardiac arrest prognostic system to predict clinical outcomes[J]. *Resuscitation*, 2019, 139: 84-91. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.04.007.
- [20] Navab E, Esmaceli M, Poorkhorshidi N, et al. Predictors of out of hospital cardiac arrest outcomes in pre-hospital settings; a retrospective cross-sectional study[J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2019, 7(1): 36.
- [21] Seki T, Tamura T, Suzuki M, et al. Outcome prediction of out-of-hospital cardiac arrest with presumed cardiac aetiology using an advanced machine learning technique[J]. *Resuscitation*, 2019, 141: 128-135. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.06.006.
- [22] Cheng CY, Chiu IM, Zeng WH, et al. Machine learning models for survival and neurological outcome prediction of out-of-hospital cardiac arrest patients[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9590131. DOI: 10.1155/2021/9590131.
- [23] Kim JW, Ha J, Kim T, et al. Developing a time-adaptive prediction model for out-of-hospital cardiac arrest: nationwide cohort study in Korea[J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(7): e28361. DOI: 10.2196/28361.
- [24] Ji C, Brown TP, Booth SJ, et al. Risk prediction models for out-of-hospital cardiac arrest outcomes in England[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2021, 7(2): 198-207. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa019.
- [25] Wong XY, Ang YK, Li KQ, et al. Development and validation of the SARICA score to predict survival after return of spontaneous circulation in out of hospital cardiac arrest using an interpretable machine learning framework[J]. *Resuscitation*, 2022, 170: 126-133. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.11.029.
- [26] 杨风梅, 冯顺易, 王文杰, 等. 院外心脏骤停患者出院存活危险因素与列线图预测模型构建[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(12):1034-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.12.003
- [27] Hessulf F, Bhatt DL, Engdahl J, et al. Predicting survival and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest using machine learning: the SCARS model[J]. *EBioMedicine*, 2023, 89: 104464. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104464.
- [28] 陈香萍, 张奕, 庄一渝, 等. PROBAST: 诊断或预后多因素预测模型研究偏倚风险的评估工具[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(6): 737-744. DOI: 10.7507/1672-2531.201910087.
- [29] 吴秋硕, 陆宗庆, 刘瑜, 等. 机器学习应用于心脏骤停早期预测模型的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(8): 942-952. DOI: 10.7507/1672-2531.202103082.
- [30] 郑萍, 刘宁. 机器学习应用于院外心脏骤停神经系统预后预测模型的系统评价[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(9):1172-1180.
- [31] Lo YH, Siu YCA. Predicting survived events in nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest: a comparison study on machine learning and regression models[J]. *J Emerg Med*, 2021, 61(6): 683-694. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.07.058.
- [32] Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead[J]. *Nat Mach Intell*, 2019, 1(5): 206-215. DOI: 10.1038/s42256-019-0048-x.
- [33] Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation[J]. *Circulation*, 2015, 132(13): 1286-1300. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001144.
- [34] Gustaf, Hellsén, . Predicting recurrent cardiac arrest in individuals surviving Out-of-Hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2023, 184: 109678. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.109678.
- [35] Goto Y, Funada A, Maeda T, et al. Termination-of-resuscitation rule in the emergency department for patients with refractory out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide, population-based observational study[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 137. DOI: 10.1186/s13054-022-03999-x.

(收稿日期: 2023-04-11)

(本文编辑: 张斯龙)