XXXX DOI:

法洛四联症患儿一期根治术后ICU延长滞留的早期Nomogram预测模型:建立与内部验证

饶 敏,朱俊明,吕向妮
(空军军医大学第一附属医院心血管外科,西安 710032)

【摘 要】目的:探讨法洛四联症(tetralogy of Fallot,TOF)患儿一期根治术后重症监护室(intensive care unit,ICU)延长滞留的预测因素,并建立ICU入室时的术后早期风险预测模型。**方法:**采用单中心回顾性队列设计,连续筛选研究期间接受TOF外科治疗的患儿783例,排除不符合纳入标准或符合排除标准者343例及术后ICU滞留时间或住院结局无法确认者19例,最终纳入421例。参考既往研究并结合本中心术后ICU管理流程,将术后ICU滞留时间≥72 h预先定义为主要结局;次要结局包括ICU滞留时间≥96 h和住院期间死亡,并以"住院期间死亡或ICU滞留时间≥72 h"作为敏感性分析的复合结局。预测时点设定为患儿完成手术并进入ICU时。将10个预先设定的候选预测变量同时纳入L_2惩罚logistic回归,惩罚参数通过交叉验证确定,并根据惩罚后系数和重新校准截距绘制nomogram。采用5次重复嵌套5折交叉验证和500次bootstrap评价模型的判别能力、总体预测误差及校准表现。**结果:**421例患儿中,142例发生ICU延长滞留,发生率为33.7%。L_2惩罚logistic回归显示,手术时体重增加与ICU延长滞留概率降低相关[比值比(odds ratio,OR)=0.83,95%置信区间(confidence interval,CI)为0.73~0.95];到达手术室前已行气管插管[*OR*=2.36,95%CI=1.18~4.88]、体外循环时间延长[每增加10 min,*OR*=1.12,95%CI=1.03~1.22]、ICU入室乳酸升高[每增加1 mmol/L,*OR*=1.41,95%CI=1.08~1.88]、ICU入室血管活性药物-正性肌力药物评分升高[每增加5分,*OR*=1.72,95%CI=1.23~2.52]及离开手术室前经食管超声心动图评估的残余病变等级升高[每升高1级,*OR*=1.29,95%CI=1.02~1.63]与ICU延长滞留概率升高相关。模型表观受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve,AUC)为0.736;重复嵌套交叉验证AUC为0.707(95%CI=0.653~0.759),Brier评分为0.196,校准截距为0.036(95%CI=-0.263~0.366),校准斜率为1.057(95%CI=0.750~1.425)。敏感性复合结局模型的重复嵌套交叉验证AUC为0.701(95%CI=0.647~0.754)。**结论:**基于ICU入室时可获得的信息建立的L_2惩罚logistic回归模型在内部验证中显示出中等判别能力,但仍存在不确定性。该模型应定位为探索性的ICU入室时术后早期风险预测工具。由于预测时点为ICU入室时,该模型不能支持术前决策或术前ICU资源安排;在完成独立时间验证或外部验证前,也不应据此调整监护强度或作出临床决策。

【关键词】法洛四联症;一期根治术;重症监护室;重症监护;危险因素;列线图nomogram
【中图分类号】R114 **【文献标志码】**A

Development and internal validation of an early postoperative nomogram for predicting prolonged intensive care unit stay after primary complete repair of tetralogy of Fallot in children

Rao Min, Zhu Junming, Lü Xiangni
(*Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate predictors of prolonged intensive care unit (ICU) stay after primary complete repair of tetralogy of Fallot in children and develop an early postoperative risk prediction model for use at ICU admission. ***Methods*:** This single-center retrospective cohort study consecutively screened 783 children who underwent surgical treatment for tetralogy of Fallot during the study period. Of these, 343 were excluded because they did not meet the inclusion criteria or met the exclusion criteria, and 19 were excluded because their postoperative ICU stay or in-hospital outcome could not be ascertained. The final analysis included 421 children. Based on previous studies and the postoperative ICU management pathway at our center, an ICU stay of ≥72 h was prespecified as the primary outcome. Secondary outcomes included an ICU stay of ≥96 h and in-hospital mortality. A composite outcome of in-hospital mortality or an ICU stay of ≥72 h was evaluated in a sensitivity analysis. The prediction time point was defined as ICU admission after completion

作者介绍:饶 敏,Email:yuhanlei22041@163.com,
研究方向:法洛四联症治疗及后期康复。
通信作者:吕向妮,Email:Xjyy112233@163.com。
基金项目:国家科技重大专项资助项目(编号:2023ZD0504400)。

of surgery. Ten prespecified candidate predictors were simultaneously entered into an L_2-penalized logistic regression model, with the penalty parameter selected by cross-validation. A nomogram was constructed using the penalized coefficients and recalibration intercept. Model discrimination, overall prediction error, and calibration were evaluated using five repeated runs of nested five-fold cross-validation and 500 bootstrap resamples. ***Results***: Of the 421 children, 142 experienced a prolonged ICU stay, corresponding to an incidence of 33.7%. L_2-penalized logistic regression showed that greater weight at surgery was associated with a lower probability of prolonged ICU stay (odds ratio [*OR*]=0.83, 95%CI=0.73-0.95). Endotracheal intubation before arrival in the operating room (*OR*=2.36, 95%CI=1.18-4.88), longer cardiopulmonary bypass time (per 10-min increase: *OR*=1.12, 95%CI=1.03-1.22), higher lactate concentration at ICU admission (per 1 mmol/L increase: *OR*=1.41, 95%CI=1.08-1.88), higher vasoactive-inotropic score at ICU admission (per 5-point increase: *OR*=1.72, 95%CI=1.23-2.52), and a higher grade of residual lesions assessed by transesophageal echocardiography before leaving the operating room (per 1-grade increase: *OR*=1.29, 95%CI: 1.02-1.63) were associated with a higher probability of prolonged ICU stay. The apparent area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.736 for the model. The AUC of repeated nested cross-validation was 0.707 (95%CI=0.653-0.759), with a Brier score of 0.196, a calibration intercept of 0.036 (95%CI: -0.263 to 0.366), and a calibration slope of 1.057 (95%CI=0.750-1.425). For the sensitivity analysis model using the composite outcome, the AUC of repeated nested cross-validation was 0.701 (95%CI=0.647-0.754). ***Conclusion***: The L_2-penalized logistic regression model based on information available at ICU admission demonstrated moderate discrimination during internal validation, although uncertainty remained. The model should be regarded as an exploratory early postoperative risk prediction tool for use at ICU admission. Because the prediction time point is ICU admission, the model does not support preoperative decision-making or preoperative ICU resource planning. Until independent temporal or external validation has been completed, the model should not be used to adjust monitoring intensity or guide clinical decision-making.

【Key words】tetralogy of Fallot; primary complete repair; intensive care unit; intensive care; risk factor; nomogram

法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)是常见的发绀型先天性心脏病,其典型解剖特征包括室间隔缺损、主动脉骑跨、右心室流出道梗阻及继发性右心室肥厚,部分患儿还可伴有肺动脉分支狭窄、右位主动脉弓[1]。TOF约占全部先天性心脏病的7%~10%,全球出生患病率约为3/10 000~6/10 000活产儿[2]。随着外科技术、体外循环技术及围术期管理水平的提高,在解剖和临床条件允许的情况下,一期完整根治术已成为TOF患儿的主要治疗策略,患儿早期生存率得到明显改善[3]。然而,部分患儿术后仍需较长时间的机械通气和重症监护。重症监护室(intensive care unit, ICU)滞留时间既与患儿术前状态、TOF解剖严重程度、手术复杂性及残余病变有关,也可能受到拔管策略、转出标准和ICU管理流程的影响。因此,ICU延长滞留是1项兼具疾病严重程度和医疗管理特征的复合结局。其预测模型的临床解释及跨中心适用性需要谨慎评价。

既往研究表明,较小的手术年龄、较低的手术时体质量、较重的术前病情、肺动脉发育不良、较长的体外循环及主动脉阻断时间以及残余病变等,可能与TOF根治术后ICU滞留时间或住院时间延长有关[4-6]。但不同研究在纳入人群、结局定义和围术期管理策略方面存在明显差异,且现有研究多关注术后总住院时间、机械通气时间或复合终点。既往虽有研究建立TOF患儿住院并发症预测列线图(nomogram),但其研究对象主要为年龄较大的患儿,结局定义和预测时点也与患儿一期根治术后ICU延长滞留不同,因而难以直接应用于本研究人群[7]。此外,部分模型样本量有限,未充分纳入手术时体重、TOF解剖特征及术后残余病变等重要信息,过拟合及外部可推广性不足仍值得关注。

体外循环时间、术中是否使用肾上腺素、离开手术室前经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)评估的残余病变等级,以及ICU入室时乳酸和血管活性药物-正性肌力药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS),均需在手术结束或ICU入室初始评估后获得。因此,本研究将预测时点设定为患儿完成手术、转入ICU并获得首次入室评估资料时,采用L_2惩罚logistic回归构建ICU滞留时间≥72 h的术后早期预测模型,并通过重复嵌套交叉验证和bootstrap进行内部验证,最终以nomogram形式呈现。本研究旨在探讨ICU入室时与术后ICU延长滞留相关的预测因素,为后续独立时间验证和外部验证提供基础,而不将内部验证结果直接解释为术前预测或临床决策依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用单中心回顾性队列设计，连续筛选2020年1月至2026年5月于空军军医大学第一附属医院接受TOF外科治疗的患儿。资料来源包括医院电子病历系统、手术麻醉信息系统、超声影像系统及重症监护记录系统。纳入标准：年龄>28 d且<1岁；经超声心动图、心脏计算机断层扫描（computed tomography，CT）或术中探查明确诊断为TOF；首次接受TOF一期完整根治术；术后转入ICU继续监护和治疗。排除标准：既往接受过体肺分流术、中央分流术、分期手术或其他姑息性手术；既往接受过TOF根治术或本次未实施一期完整根治术；合并需同期矫治的复杂心脏畸形或不符合预设TOF定义；合并重大非心脏畸形或同期接受其他重大手术；术前存在未控制感染或重要脏器严重功能障碍；术后ICU转入、转出时间或住院结局无法确认，因而不能判断主要结局或敏感性复合结局。研究期间共筛选接受TOF外科治疗的患儿783例。其中，排除既往接受姑息或分期手术、再次接受根治术以及未实施一期完整根治术或仅接受其他术式者204例，包括既往接受姑息或分期手术或再次接受根治术者128例，以及未实施一期完整根治术或仅接受其他术式者76例。另排除139例，包括合并复杂心脏畸形或不符合预设TOF定义者83例、合并重大非心脏畸形或同期接受重大手术者31例，以及术前存在未控制感染或严重重要脏器功能障碍者25例。按照上述标准共排除343例，剩余440例；进一步排除术后ICU滞留时间或住院结局无法确认者19例，最终纳入421例。ICU滞留时间定义为从患儿实际转入ICU至转出ICU的时间，其中<72 h者279例（66.3%），≥72 h者142例（33.7%）。病例筛选过程见图1。本研究已通过我院伦理审查（审批号：KY20260604-F-1）。

1.2 资料收集

所有资料均以患儿首次接受TOF一期完整根治术住院期间的记录为准。基线及术前资料包括性别、手术时年龄、手术时体质量、术前住院时间、术前脉搏血氧饱和度（peripheral oxygen saturation，SpO_2）、TOF解剖特征、Nakata指数、McGoon比值、右心室流出道（right ventricular outflow tract，RVOT）峰值压差及到达手术室前是否已行气管插管。手术时体重取术前最近一次测量值，术前SpO_2取进入手术室前最近一次稳定状态下的记录值。“到达手术室前已行气管插管”指到达手术室时气管导管已在位，不包括麻醉诱导后的常规插管。手术相关资料包括手术方式、体外循环时间、主动脉阻断时间、手术室内是否拔管、术中是否吸入一氧化氮及血管活性药物使用情况。手术方式按右心室流出道重建方式分为以下互斥类型：跨瓣环补片修复、无右心室切开修复、非跨瓣环补片修复和其他修复。“术中使用肾上腺素”定义为自麻醉诱导开始至患儿离开手术室前，麻醉记录中有至少1次肾上腺素静脉给药记录，包括静脉推注或持续输注。记录离开手术室前TEE评估的右心室功能及残余病变等级；残余病变分为无残余病变、轻度、中度和重度，多项异常并存时取最高等级。ICU入室指标包括转入ICU后首次动脉血气分析测得的乳酸水平，以及入室时各类血管活性药物的输注剂量，并据此计算ICU入室时的VIS。

1.3 预测时点，候选预测变量及相关定义

预测时点设定为患儿完成手术、转入ICU并获得首次ICU入室评估资料时。术后ICU滞留时间定义为从患儿实际转入ICU至转出ICU的时间，并换算为小时。既往研究曾采用ICU滞留>3 d作为延长滞留的界值[5,8]，结合本中心以术后72 h为阶段性评估节点的管理流程，本研究在模型分析前将ICU滞留时间≥72 h定义为主要结局。次要结局为ICU滞留时间≥96 h和住院期间死亡，并以“住院期间死亡或ICU滞留时间≥72 h”作为敏感性复合结局。候选预测变量的确定

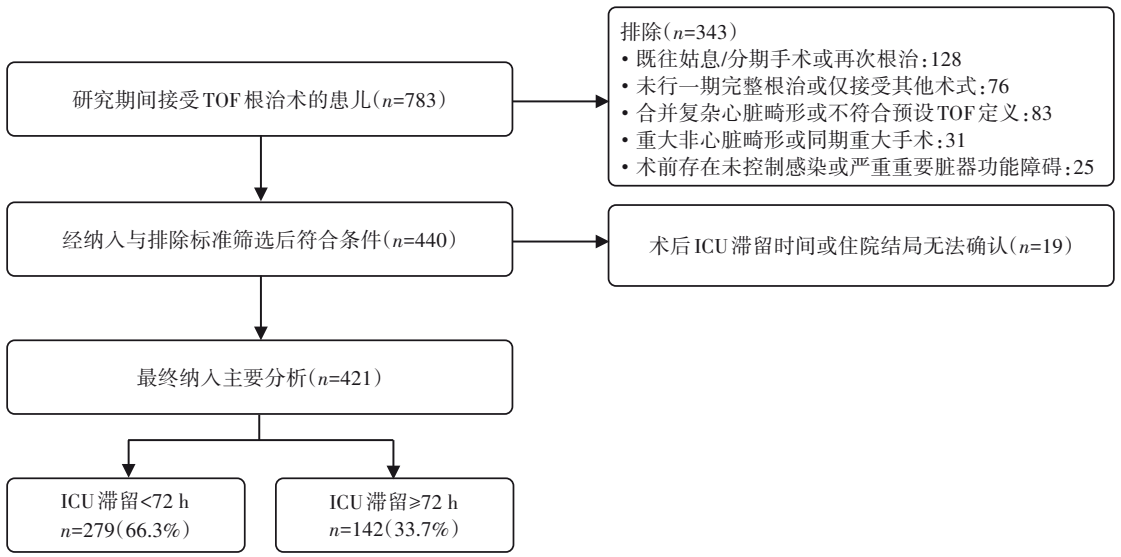


图1 法洛四联症根治术患儿的病例筛选流程

综合考虑既往研究证据、临床合理性、ICU入室预测时点前的可获得性及模型参数数量，并在结局建模前完成。10个候选变量分别覆盖术前生理储备与病情稳定性（手术时体质量、术前SpO_2和到达手术室前已行气管插管）、TOF解剖严重程度（McGoon比值和RVOT峰值压差）、术中操作及循环负荷（体外循环时间和术中是否使用肾上腺素）以及术毕早期循环与解剖状态（ICU入室时乳酸、ICU入室时VIS和离开手术室前TEE残余病变等级）。McGoon比值为左、右肺动脉直径之和与膈肌水平降主动脉直径之比；Nakata指数为左、右肺动脉横截面积之和除以体表面积。两者均反映肺动脉发育，主要模型预先采用McGoon比值，Nakata指数仅用于总体描述，不与McGoon比值同时纳入主要模型。RVOT峰值压差取术前超声测量值。离开手术室前采用TEE评估残余病变，并按严重程度分为无残余病变、轻度、中度和重度。

1.4 统计学分析

采用Python 3.12及scikit-learn 1.8.0进行统计分析。连续变量以中位数（第25百分位数，第75百分位数）[$M_d(P_{25},P_{75})$]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；分类变量以频数和百分比表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法。10个预设候选变量同时纳入L_2惩罚logistic回归，各候选变量的缺失比例均为0%，未因预测变量缺失而排除病例，也未进行缺失值插补。采用5次重复嵌套5折交叉验证评价模型的内部有效性。每次外层划分中，仅使用外层训练集完成连续变量的标准化，并在内层5折交叉验证中依据对数损失选择惩罚参数，随后在外层验证集中获得样本外预测概率。报告受试者工作特征曲线下面积（area under the receiver operating characteristic curve，AUC）、Brier评分、校准截距及校准斜率。上述指标的95%置信区间（confidence interval，CI）采用2 000次病例层面的非参数bootstrap估计。另进行500次bootstrap，用于模型表现的乐观度校正及惩罚回归系数百分位数法95%CI的估计。敏感性复合结局采用与主要模型相同的建模及验证方法，其模型评价指标的95%CI采用1 000次非参数bootstrap估计。根据内部验证校准斜率的点估计确定附加整体收缩因子：校准斜率< 1时，按该斜率进一步收缩惩罚后系数；校准斜率≥1时，附加整体收缩因子取1.000，不反向放大系数。确定最终系数后，在完整开发队列中再校准截距，并据此绘制nomogram。校准图基于病例层面的交叉验证样本外预测概率按十分位数分组，显示平均预测概率、实际发生率及Wilson 95%CI，同时按实际结局展示预测概率分布。所有检验均为双侧，检验水准α=0.05；惩罚回归结果主要依据比值比（odds ratio，OR）及bootstrap 95%CI进行解释。

2 结 果

2.1 研究对象

共纳入421例患儿，其中男性245例（58.2%），手术时年龄为148（113～184）d，手术时体质量为5.78（5.06~6.66）kg。到达手术室前已行气管插管29例（6.9%），术中使用肾上腺素44例（10.5%）；中、重度TEE残余病变共34例（8.1%）。10个候选预测变量均无缺失。ICU滞留时间≥72 h者142例（33.7%），≥96 h者72例（17.1%），住院期间死亡4例（1.0%），敏感性复合结局发生144例（34.2%）。见表1。

表1 研究对象的总体基线特征与结局[n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

变量	总例数
男性	245（58.2）
手术年龄（d）	148（113~184）
手术时体质量（kg）	5.78（5.06~6.66）
术前SpO_2（%）	85.9（82.7~89.2）
Nakata指数（mm^2/m^2）	256.3（217.1~293.9）
McGoon比值	1.90（1.65~2.05）
RVOT峰值压差（mmHg）	75.6（61.8～89.5）
跨瓣环补片修复	206（48.9）
到达手术室前已行气管插管	29（6.9）
体外循环时间（min）	89.8（75.7~102.9）
主动脉阻断时间（min）	55.6（45.0~66.0）
术中使用肾上腺素	44（10.5）
ICU入室乳酸（mmol/L）	1.50（1.05~1.95）
离开手术室前TEE残余病变等级	
无明显残余病变	308（73.2）
轻度	79（18.8）
中度	27（6.4）
重度	7（1.7）
ICU入室VIS	3.6（2.2~5.4）
ICU滞留时间（h）	47.9（35.0~82.3）
ICU滞留≥72 h	142（33.7）
ICU滞留≥96 h	72（17.1）
住院期间死亡	4（1.0）
住院期间死亡或ICU滞留≥72 h（敏感性复合结局）	144（34.2）

2.2 延长ICU滞留组与非延长组围术期资料比较

与ICU滞留时间<72 h组相比，≥72 h组手术时体质量、术前SpO_2和McGoon比值较低，RVOT峰值压差、体外循环时间、主动脉阻断时间、ICU入室乳酸及VIS较高（均P<0.05）；到达手术室前已行气管插管、术中使用肾上腺素及中重度TEE残余病变的比例亦较高（均P<0.05）。≥72 h组手术室内拔管比例较低（P<0.05）。见表2。

2.3 L_2惩罚logistic回归结果

完成内部验证后，采用全样本重新拟合最终L_2惩罚logistic回归模型，交叉验证选择的逆正则化参数C为0.0398，全部10个预设候选变量均保留。手术时体重较高与ICU滞留时间≥72 h的发生可能性较低相关。到达手术室前已行气管插管、体外循环时间较长、ICU入室时乳酸及VIS较高，以及离开手术室前TEE残余病变等级较高，均与结局发生可能性的升高相关（表3、图2）。

表2 延长ICU滞留组与非延长组基线及围术期特征[n,%;M_d(P_{25},P_{75})]

变量	< 72 h(n=279)	≥72 h(n=142)	P值
男性	166(59.5)	79(55.6)	0.512
手术年龄(d)	149(116~188)	145(108~179)	0.099
手术时体质量(kg)	5.86(5.17~6.84)	5.43(4.72~6.22)	<0.001
术前SpO_2(%)	86.3(83.2~89.6)	85.0(81.4~88.9)	0.024
Nakata指数(mm^2/m^2)	258.1(221.8~292.6)	254.9(210.1~294.9)	0.612
McGoon比值	1.94(1.68~2.08)	1.83(1.59~2.03)	0.019
RVOT峰值压差(mmHg)	72.8(61.5~87.5)	81.7(63.7~95.9)	0.006
体外循环时间(min)	84.9(70.7~98.6)	94.7(83.5~111.2)	<0.001
主动脉阻断时间(min)	52.7(43.2~61.6)	60.1(51.5~70.7)	<0.001
ICU入室乳酸(mmol/L)	1.35(0.99~1.84)	1.71(1.26~2.30)	<0.001
ICU入室VIS	3.2(1.8~4.7)	4.7(2.8~6.4)	<0.001
跨瓣环补片修复	127(45.5)	79(55.6)	0.063
到达手术室前已行气管插管	10(3.6)	19(13.4)	<0.001
手术室内拔管	113(40.5)	37(26.1)	0.005
术中使用肾上腺素	20(7.2)	24(16.9)	0.004
中重度残余病变	15(5.4)	19(13.4)	0.008

表3 ICU滞留≥72 h的L_2惩罚logistic回归

预测变量	β	OR	bootstrap 95%CI
手术时体质量(每1 kg)	−0.182	0.834	0.727~0.954
术前SpO_2(每5%)	0.019	1.019	0.839~1.241
McGoon比值(每0.1)	0.018	1.018	0.960~1.089
RVOT峰值压差(每10 mmHg)	0.043	1.044	0.960~1.141
到达手术室前已行气管插管(是 vs. 否)	0.861	2.365	1.176~4.884
体外循环时间(每10 min)	0.112	1.118	1.031~1.220
术中使用肾上腺素(是 vs. 否)	0.212	1.236	0.696~2.094
ICU入室乳酸(每1 mmol/L)	0.347	1.414	1.082~1.882
ICU入室VIS(每5分)	0.542	1.720	1.226~2.517
离开手术室前TEE残余病变等级(每升高1级)	0.254	1.289	1.018~1.628

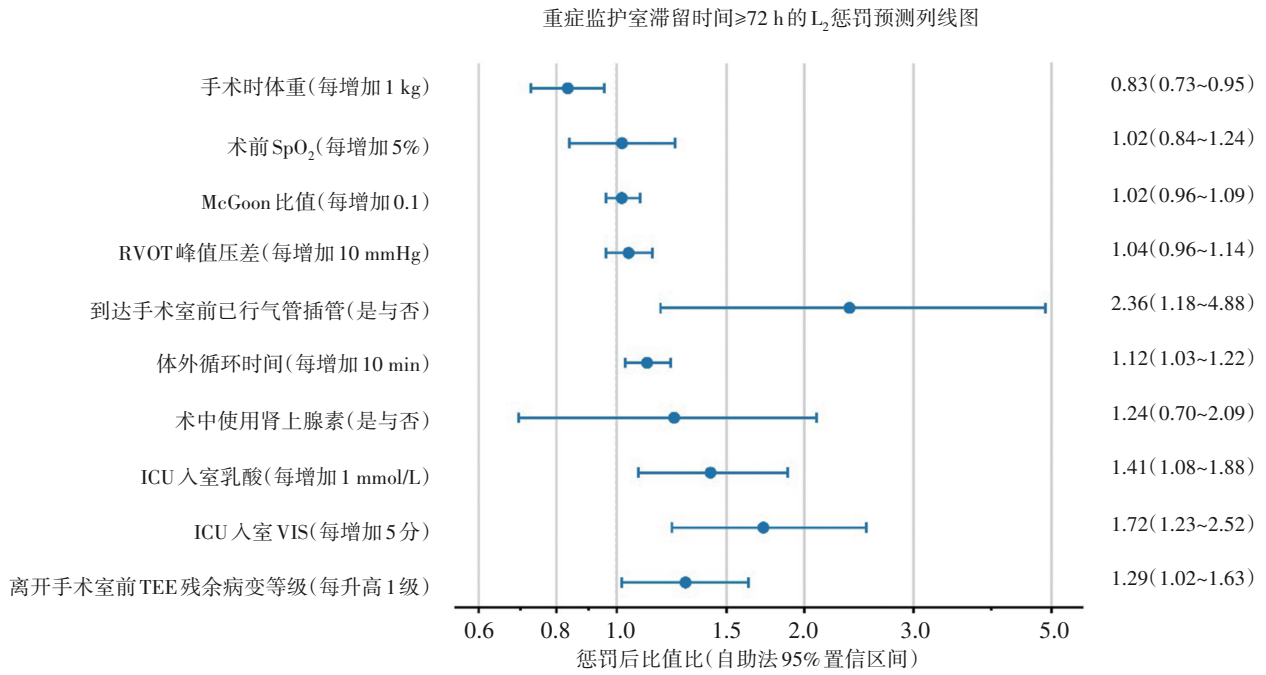


图2 L_2惩罚logistic回归预测法洛四联症一期根治术后ICU延长滞留的森林图

2.4 nomogram模型建立与内部验证

将10个预设候选变量同时纳入L_2惩罚logistic回归。主要模型的表观AUC为0.736；重复嵌套5折交叉验证的AUC为0.707（95%CI=0.653~0.759），较表观值下降0.029，Brier评分为0.196。交叉验证校准截距为0.036（95%CI=−0.263~0.366），校准斜率为1.057（95%CI=0.750~1.425）。由于校准斜率点估计≥1，按照预设分析方案，不再对惩罚后系数进行附加整体收缩，附加整体收缩因子取1.000。在固定惩罚后系数的基础上重新估计截距，最终再校准截距为−2.805，并据此绘制nomogram（图3）。模型的判别能力和内部校准结果见表4及图4。

2.5 次要结局、敏感性分析与风险分布

ICU滞留时间≥96 h者72例（17.1%），住院期间死亡4例（1.0%）。将住院期间死亡与ICU滞留时间≥72 h合并后，敏感性复合结局发生144例（34.2%）；其重复嵌套交叉验证的AUC为0.701（95%CI=0.647~0.754），Brier评分为0.198，校准截距为0.036，校准斜率为1.058，整体结果与主要模型相近。见图5。

表4 nomogram模型的建立与内部验证

验证方式	AUC（95%CI）	Brier	校准截距（95%CI）	校准斜率（95%CI）
表观（再校准前，全样本）	0.736	0.188	0.118	1.188
重复嵌套5折交叉验证（5次）	0.707（0.653~0.759）	0.196	0.036（−0.263~0.366）	1.057（0.750~1.425）
500次bootstrap乐观度校正	0.712	0.197	–	–

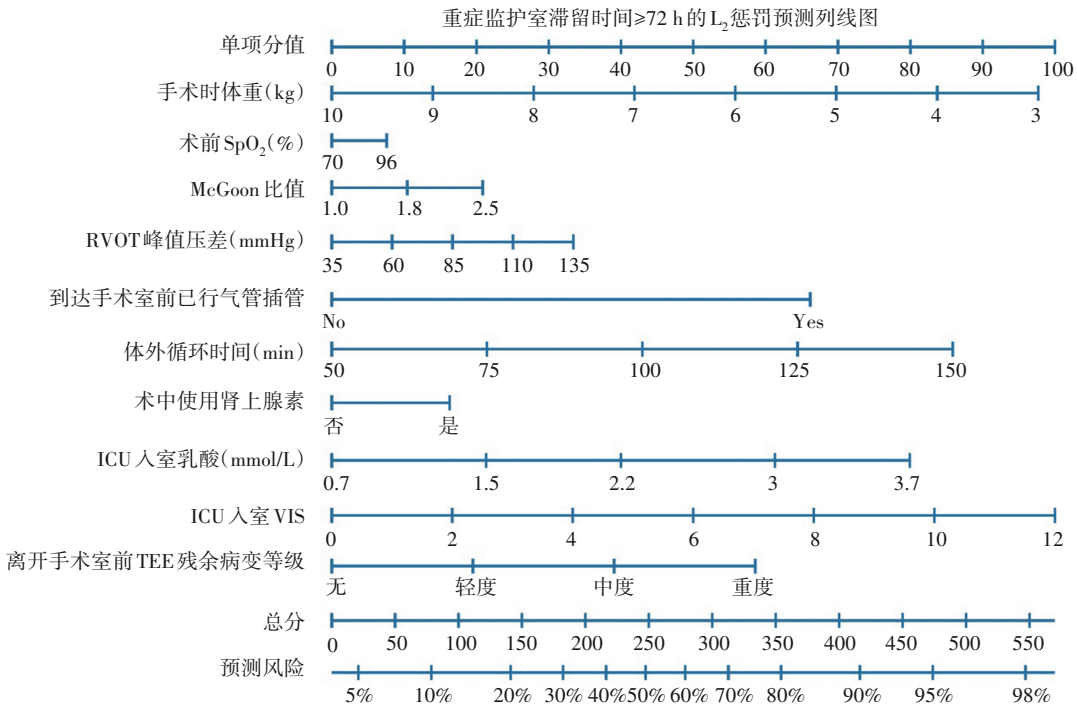
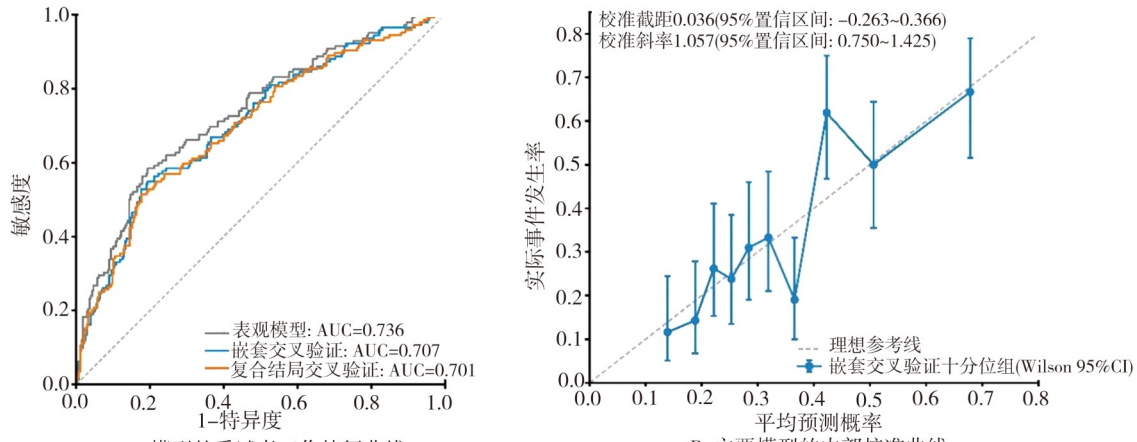


图3 基于L_2惩罚logistic回归的法洛四联症一期根治术后ICU延长滞留nomogram



A. 模型的受试者工作特征曲线　　B. 主要模型的内部校准曲线

图4 ICU入室时L_2惩罚logistic回归模型的判别能力与内部校准

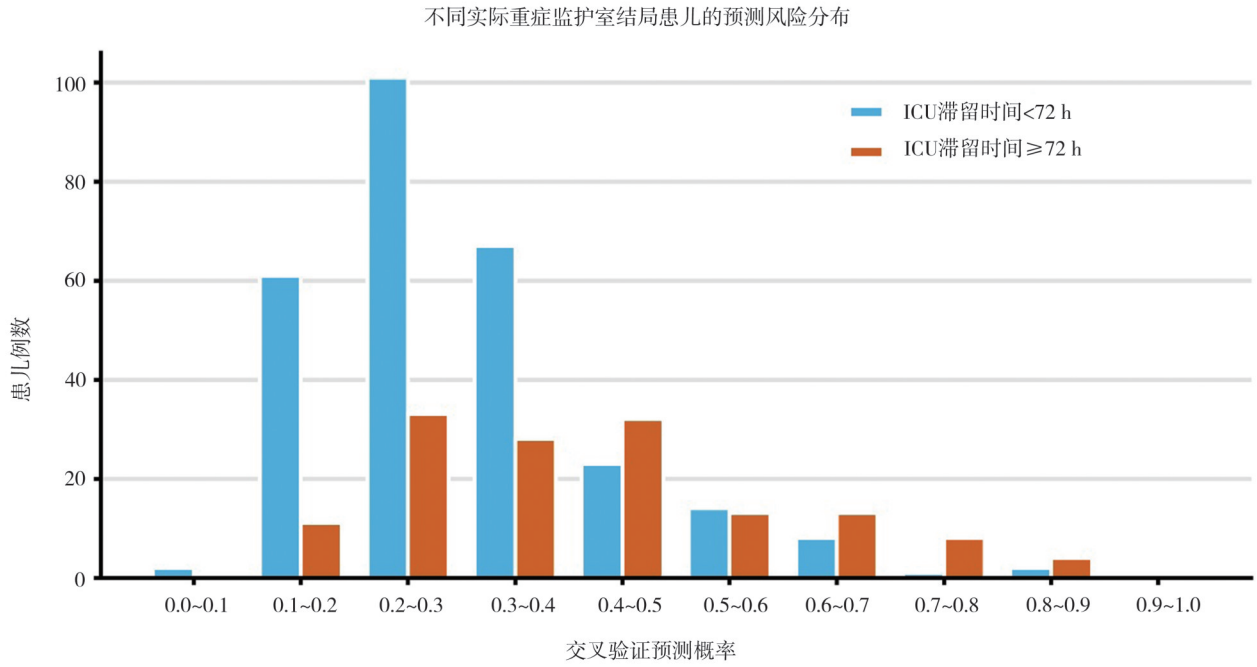


图5 按实际ICU结局分层的交叉验证预测概率分布

3 讨 论

本研究将预测时点设定为患儿完成手术并进入ICU时，并采用L_2惩罚logistic回归纳入10个预设候选变量。结果显示，手术时体质量增加与ICU滞留时间≥72 h概率降低相关，而到达手术室前已行气管插管、体外循环时间延长、ICU入室时乳酸及VIS升高、TEE残余病变等级升高与结局概率增加相关。这些结果提示，TOF患儿术后早期恢复可能受到患儿生理储备、术前病情、手术负荷、术后循环支持需求及残余病变的共同影响。

本研究在模型分析前将ICU滞留时间≥72 h定义为主要结局。既往TOF根治术研究曾以ICU滞留时间超过3 d定义延长滞留，儿童先天性心脏病术后研究亦采用3 d作为常规与延长ICU滞留的界值[5,8]。这些研究为采用3 d界值提供了依据，但ICU转出还会受到病区床位、机械通气和镇静策略及中心管理流程影响。因此，72 h并非适用于所有中心的通用界值。

手术时体重在惩罚模型中与ICU延长滞留概率呈负向关联。既往TOF研究显示，较低的手术时体重与ICU延长滞留或术后住院时间延长有关，但不同研究在调整其他围术期因素后结果并不完全一致。Kesumarini D等[5]报道，较小年龄、较低体质量、营养状态不佳及残余病变与TOF术后机械通气或ICU延长滞留有关；Adesanya AM等[4]亦发现年龄、体质量、手术紧急程度及体外循环时间与术后住院时间相关。因此，本研究结果支持将手术时体重作为风险预测因素，但不能据此推断单纯增加体质量即可降低术后风险。

到达手术室前已行气管插管与延长滞留概率升高相关。该变量明确指患儿到达手术室时气管导管已经在位，不包括麻醉诱导后的常规气管插管。其更可能是严重低氧、呼吸循环不稳定或术前支持需求增加的替代指标，而非ICU延长滞留的直接原因。既往儿童心脏手术研究也发现，术前机械通气与ICU延长滞留有关[8]。但本研究术前插管病例相对较少，其效应估计的置信区间较宽，仍需在更大样本中验证。

体外循环时间延长与ICU延长滞留概率升高相关。体外循环时间既可能反映解剖矫治和手术操作的复杂程度，也可能代表更大的围术期炎症、缺血再灌注损伤及心肌损伤负荷。既往研究报道，体外循环时间及主动脉阻断时间与TOF术后住院时间增加有关[4]。但也有研究未发现其与ICU延长滞留存在明确的调整后关联[5]。这种差异可能与患儿

年龄、手术复杂程度、结局定义及中心管理策略的不同有关。本研究因体外循环时间与主动脉阻断时间高度相关，仅将前者纳入主要模型，以减少重复信息及共线性影响。

ICU入室时乳酸和VIS均反映术毕早期生理状态。乳酸升高可能与氧供需失衡、组织灌注不足、体外循环及儿茶酚胺使用等多种因素有关。既往儿童心脏手术研究显示，体外循环后乳酸升高与ICU延长滞留及术后严重不良事件相关[9]。VIS反映维持循环所需的药物支持强度；多中心研究发现，术后较高VIS与机械通气时间延长、ICU延长滞留及不良结局有关[10]。但既往研究多采用术后一定时间内的最高VIS，本研究仅采用ICU入室时单一时间点的VIS，虽可较早获得，却更易受短时波动影响。需要强调的是，乳酸和VIS均仅取ICU入室时单一时间点，其数值可能受到采血时点、体外循环和血管活性药物方案等因素影响。因此，两者更适合作为术毕病情严重程度的预测指标，不能据此推断乳酸升高或血管活性药物治疗本身导致ICU延长滞留。

术中使用肾上腺素在本研究惩罚模型中的置信区间跨越1，未显示稳定的额外预测贡献。这可能是因为该变量仅记录是否使用，未反映剂量和持续时间，而且其信息可能已部分包含在ICU入室时VIS中。因此，不宜继续将“术中使用肾上腺素”表述为确定的独立危险因素。后续研究可进一步记录累积剂量、使用时间及VIS的动态变化，以评价血管活性药物暴露与病情严重程度的相对作用。

TEE残余病变等级升高与ICU延长滞留概率增加相关。多中心前瞻性研究显示，先天性心脏病术后重大残余病变与更长的ICU滞留时间及住院时间和更多不良事件有关，其中包括TOF根治术患儿[11]。本研究将残余病变按无残余病变、轻度、中度和重度进行有序编码，使模型纳入了重要的术毕解剖信息。但该分级来源于临床超声报告，尚未完全采用标准化残余病变评分（residual lesion score），可能存在观察者间差异，后续研究应进行统一判定和重复性评价。

术前SpO_2、McGoon比值、RVOT峰值压差及术中使用肾上腺素的bootstrap区间均跨越1，提示其在当前数据中未提供明确的额外预测信息。但L_2惩罚logistic回归保留了全部预设变量，因此不能将上述结果解释为这些指标与结局完全无关。例如，既往研究发现较低术前SpO_2与TOF术后机械通气时间及ICU延长滞留有关[12]。本研究中相关效应减弱，可能与纳入人群年龄范围较窄、结局定义不同，以及模型同时纳入术中指标和ICU入室时指标有关。

既往研究已建立TOF患儿住院并发症及术后低心排血量综合征预测模型，但其研究对象、预测时点和结局与本研究不同[7,13]。本研究nomogram是10个变量L_2惩罚logistic回归模型的图形化表达，而不是仅由bootstrap区间未跨越1的6个变量重新建立的模型。由于乳酸水平、VIS、体外循环时间和TEE残余病变只能在手术结束时获得，该模型应明确定位为“ICU入室时术后早期预测模型”，不能用于术前决策或术前ICU资源规划。

模型表观AUC为0.736，重复嵌套交叉验证的AUC为0.707，提示模型具有中等判别能力，同时存在一定的乐观度。交叉验证校准截距为0.036、校准斜率为1.057，点估计未显示明显的系统性过度预测或预测概率过于极端；但校准斜率95%CI为0.750~1.425，且部分概率分组的置信区间较宽，说明校准表现仍存在不确定性。Brier评分和校准结果应与AUC共同解释，不能仅依据表观AUC或Hosmer-Lemeshow检验判断模型性能[14-15]。

敏感性复合结局模型的交叉验证的AUC为0.701，与主要模型接近，但这仍属于同一队列内的敏感性分析，不能替代独立验证。同样，预测概率分布图仅用于展示2类患儿预测概率的重叠程度，不能作为模型性能的独立证据。

本研究存在若干局限。首先，本研究为单中心回顾性研究，病例筛选、缺失资料及非随机化测量可能引入选择偏倚和测量偏倚；若最终分析数据并非来源于可追溯的真实连续病例，则全部效应估计仅具有方法学示范意义，不能用于临床推断。其次，ICU滞留时间受中心转出标准和管理流程影响，其在其他机构的适用性可能有限。第三，尽管采用L_2惩罚回归和重复嵌套交叉验证降低过拟合风险，部分效应估计值及校准指标的置信区间仍较宽。第四，术前插管病例较少，TEE残余病变分级尚未完全标准化；乳酸和VIS仅取ICU入室时单一时间

点，主要模型也未纳入标准化定量右心室功能指标、乳酸清除率及VIS动态变化。最后，本研究仅完成内部验证，仍需在独立时间队列或多中心人群中进行外部验证，以评价模型的可推广性和潜在临床价值[16-17]。

综上，手术时体质量、到达手术室前已行气管插管、体外循环时间、ICU入室时乳酸、ICU入室时VIS及离开手术室前TEE残余病变等级为ICU滞留时间≥72 h提供了不同方面的预测信息。基于上述信息建立的L_2惩罚logistic回归模型在内部验证中表现出中等判别能力，校准点估计尚可但仍存在不确定性。因此，该nomogram应被视为探索性的ICU入室时术后早期风险预测工具；在完成独立时间验证或外部验证并明确相应临床干预阈值前，不应据此调整监护强度、决定ICU转出或进行ICU资源配置。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 饶敏：研究构思与方案设计、临床资料收集与整理、统计分析、论文初稿撰写；朱俊明：病例筛选、临床资料收集、数据核查及研究实施；吕向妮：研究方案设计、方法学指导、研究质量控制、论文审阅与修改及研究监督

参 考 文 献

[1] Horenstein MS, Diaz-Frias J, Guillaume M. Tetralogy of Fallot[M]// StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. [2026-10-14]. https://www.statpearls.com/articlelibrary/viewarticle/25473/.

[2] Gagliardi MF, Micaglio E, Micheletti A, et al. Tetralogy of Fallot: genetic, epigenetic and clinical insights into a multifactorial congenital heart disease[J]. Genes (Basel), 2026, 17(2): 181.

[3] 宋海龙，张会军. 2种术式一期根治法洛四联症中期效果对比分析[J]. 河北医科大学学报，2023，44(8)：905-909，914.
Song HL, Zhang HJ. Comparative analysis of mid-term outcomes of one-stage complete repair of tetralogy of Fallot with two surgical procedures[J]. J Hebei Med Univ, 2023, 44(8): 905-909, 914.

[4] Adesanya AM, Best KE, Coats L, et al. Predictors of post-operative hospital length of stay following complete repair of tetralogy of Fallot in a pediatric cohort in the North of England[J]. Pediatr Cardiol, 2024, 45(1): 92-99.

[5] Kesumarini D, Widyastuti Y, Boom CE, et al. Risk factors associated with prolonged mechanical ventilation and length of stay after repair of tetralogy of Fallot[J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2024, 15(1): 81-88.

[6] Mercer-Rosa L, Elci OU, DeCost G, et al. Predictors of length of hospital stay after complete repair for tetralogy of Fallot: a prospective cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(11): e008719.

[7] Liu H, Zheng SQ, Li XY, et al. Derivation and validation of a nomogram to predict in-hospital complications in children with tetralogy of Fallot repaired at an older age[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(21): e013388.

[8] Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, et al. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(1): 179-184.

[9] Kanazawa T, Egi M, Shimizu K, et al. Intraoperative change of lactate level is associated with postoperative outcomes in pediatric cardiac surgery patients: retrospective observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 29.

[10] Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(6): 529-537.

[11] Nathan M, Levine JC, Van Rompay MI, et al. Impact of major residual lesions on outcomes after surgery for congenital heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(19): 2382-2394.

[12] Wu X, An R, Luo QP, et al. Effect of preoperative pulse oximeter oxygen saturation on postoperative prolonged mechanical ventilation in patients with tetralogy of Fallot[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 967240.

[13] Song YA, Wen C, Pan Y, et al. Development and validation of a predictive model for low cardiac output syndrome after surgical repair of tetralogy of Fallot[J]. Transl Pediatr, 2023, 12(6): 1110-1120.

[14] 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.

[15] Efthimiou O, Seo M, Chalkou K, et al. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide[J]. BMJ, 2024, 386: e078276.

[16] Riley RD, Archer L, Snell KIE, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 2): how to undertake an external validation study [J]. BMJ, 2024, 384: e074820.

[17] Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods[J]. BMJ, 2024, 385: e078378.

（收稿：2026-07-14；修回：2026-09-17；录用：2026-09-20）

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

饶敏，朱俊明，吕向妮. 法洛四联症患儿一期根治术后ICU延长滞留的早期Nomogram预测模型：建立与内部验证[J]. 重庆医科大学学报，XXXX，XX(XX)：1-9.