

• 论著 •

血清镁对 ICU 心力衰竭患者病死率的影响： 基于 MIMIC-III 数据库的回顾性分析

马俊清¹ 张珊红¹ 侯衍全² 苗晓伟³ 张宏瑞¹ 宋祖军⁴¹ 西安秦皇医院老年病科, 西安 710600; ² 中国人民解放军总医院第八医学中心急诊科, 北京 100091; ³ 邯郸市第三医院(邯郸市眼科医院)屈光手术科, 邯郸 056001; ⁴ 西安市人民医院(西安市第四医院)急诊与重症病院, 西安 710199

通信作者: 宋祖军, Email: 1085899927@qq.com

【摘要】 目的 分析血清镁对入住重症监护病房(ICU)的心力衰竭患者 90 d 全因病死率的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法,数据源于美国重症监护医学信息数据库Ⅲ(MIMIC-Ⅲ),选择 2001 至 2012 年入住以色列女执事医疗中心 ICU 的心力衰竭患者。提取患者的人口学特征、合并症、首次生命体征和首次实验室检查数据,结局指标为入住 ICU 后 90 d 全因病死率。根据是否存在肾功能衰竭将患者分为非肾衰组和肾衰组。采用单因素 Logistic 回归分析各潜在的混杂因子与 90 d 全因病死率的关系;采用多因素 Logistic 回归分析血清镁与 90 d 全因病死率的独立效应。进一步采用阈值效应分析确定血尿素氮(BUN)拐点值(530 mg/L),并通过交互作用分析 BUN 对血清镁与 90 d 全因病死率关系的影响。**结果** 共纳入 1 162 例 ICU 心力衰竭患者,其中非肾衰组 695 例,肾衰组 467 例;死亡 317 例(占 27.3%)。单因素分析显示,肾衰组血清镁与死亡风险存在显著关联[优势比(OR)=1.994,95% 置信区间(95%CI)为 1.223~3.252, $P<0.05$],非肾衰组关联不显著(OR=1.098,95%CI 为 0.700~1.722, $P>0.05$)。多因素分析显示,在调整所有被选择的混杂因素后,肾衰组血清镁与死亡风险无显著关联(OR=1.053,95%CI 为 0.519~2.132, $P>0.05$),非肾衰组血清镁显示出保护效应(OR=0.460,95%CI 为 0.239~0.885, $P<0.05$)。BUN 与血清镁的交互作用分析显示,在调整所有被选择的混杂因素后,非肾衰组 BUN 与血清镁之间存在交互作用(交互 P 值 <0.05),其中高 BUN 亚组血清镁与死亡风险存在显著关联(OR=0.082,95%CI 为 0.016~0.406, $P<0.05$),低 BUN 亚组血清镁与死亡风险无显著关联(OR=0.946,95%CI 为 0.466~1.918, $P>0.05$);肾衰组 BUN 与血清镁之间无交互作用(交互 P 值 >0.05),其中高 BUN 亚组和低 BUN 亚组的血清镁与死亡风险均无显著关联(均 $P>0.05$)。**结论** 肾功能状态和 BUN 水平对血清镁与入住 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的关系有明显影响。随着血清镁水平升高,非肾衰高 BUN 患者的病死率显著下降;血清镁水平对非肾衰低 BUN 患者的病死率无显著影响。在肾衰患者中,无论 BUN 水平高低,病死率随血清镁水平均无显著变化。

【关键词】 血清镁; 心力衰竭; 病死率; 重症监护病房

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250122-00053

Effect of serum magnesium on mortality in intensive care unit patients with heart failure: a retrospective analysis based on the MIMIC-III database

Ma Junqing¹, Zhang ShanHong¹, Hou Yanquan², Miao Xiaowei³, Zhang Hongrui¹, Song Zujun⁴¹Department of Geriatrics, Xi'an Qinhuang Hospital, Xi'an 710600, China; ²Department of Emergency, the Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China; ³Department of Refractive Surgery, the Third Hospital of Handan City (Handan Eye Hospital), Handan 056001, China; ⁴Emergency and Critical Care Hospital, Xi'an People's Hospital (the Fourth Hospital), Xi'an 710199, China

Corresponding author: Song Zujun, Email: 1085899927@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the effect of serum magnesium on 90-day all-cause mortality in heart failure patients admitted to the intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective cohort study was conducted using data from the Medical Information Mart for Intensive Care-III (MIMIC-III) database. Heart failure patients admitted to the ICU of Beth Israel Deaconess Medical Center between 2001 and 2012 were selected. Demographic characteristics, comorbidities, initial vital signs, and laboratory data were extracted. The outcome measure was 90-day all-cause mortality after ICU admission. Patients were divided into non-renal failure and renal failure groups based on the presence of renal failure. Univariate Logistic regression was used to analyze the relationship between potential confounding factors and the 90-day all-cause mortality. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent effect of serum magnesium on the 90-day all-cause mortality. A threshold effect analysis identified an inflection point for blood urea nitrogen (BUN) at 530 mg/L, and an interaction analysis examined the effect of BUN on the relationship between serum magnesium and the 90-day all-cause mortality. **Results** A total of 1 162 ICU patients with heart failure were included, among which 695 were in the non-renal failure group and 467 in the renal failure group; 317 patients died

(27.3%). Univariate analysis showed that serum magnesium was significantly associated with mortality in the renal failure group [odds ratio (OR) = 1.994, 95% confidence interval (95%CI) was 1.223–3.252, $P < 0.05$], but not in the non-renal failure group (OR = 1.098, 95%CI was 0.700–1.722, $P > 0.05$). Multivariate analysis showed that after adjusting for all selected confounding factors, serum magnesium was not significantly associated with mortality in the renal failure group (OR = 1.053, 95%CI was 0.519–2.132, $P > 0.05$), while in the non-renal failure group, serum magnesium showed a protective effect (OR = 0.460, 95%CI was 0.239–0.885, $P < 0.05$). The interaction analysis between BUN and serum magnesium showed that after adjusting for all selected confounding factors, there was an interaction between BUN and serum magnesium in the non-renal failure group (interaction P values were < 0.05), with a significant association between serum magnesium and mortality in the high BUN subgroup (OR = 0.082, 95%CI was 0.016–0.406, $P < 0.05$), but no significant association in the low BUN subgroup (OR = 0.946, 95%CI was 0.466–1.918, $P > 0.05$); there was no interaction between BUN and serum magnesium in the renal failure group (interaction P values were > 0.05), and there was no significant association between serum magnesium and mortality in both the high BUN subgroup and the low BUN subgroup (all $P > 0.05$). **Conclusions** Renal function and BUN levels significantly modify the relationship between serum magnesium and 90-day all-cause mortality in heart failure patients admitted to the ICU. The mortality significantly decreases with the increase of serum magnesium in non-renal failure patients with high BUN, while the mortality shows no significant change with serum magnesium concentration in non-renal failure with low BUN. In renal failure patients, no significant change in mortality occurs with varying serum magnesium concentration, regardless of BUN levels.

【Key words】 Serum magnesium; Heart failure; Mortality; Intensive care unit

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250122-00053

心力衰竭是心肌梗死、心肌炎等多种心脏疾病晚期的共同临床结局,是大多数心血管疾病的最终阶段。随着生活方式的改变和人口老龄化的发展,心力衰竭的发病率呈逐年升高趋势,住院率和再住院率大幅增长^[1-3]。由于无有效的治疗手段,发展成重症或危重症的比例也明显升高,给家庭、社会、医疗带来了沉重的负担^[2,4]。心力衰竭患者的预后很差,近 30 年来生存率并未显著升高。据统计,急性失代偿心力衰竭患者住院病死率为 4%~6%,出院后 3 个月内病死率或再住院率达 10%~30%,而 3 个月~5 年内的病死率达 40%~50%^[3]。因此,积极研究影响心力衰竭患者预后的因素并采取有效的干预措施,阻止或延缓病情发展,对提高患者生存质量和生存率具有重要意义。影响心力衰竭患者预后的因素很多,包括年龄、高血压、糖尿病、脑利钠肽、白蛋白、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、电解质改变等。其中,血清镁对心力衰竭患者预后的影响也有较多报道,但研究结果并不一致,甚至相反^[5-9]。因此有必要对血清镁与心力衰竭患者不良预后的关系进行进一步深入研究。本研究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),深入探讨血清镁对入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的心力衰竭患者预后的影响,旨在为临床治疗和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源:本研究数据来源于 MIMIC-Ⅲ 数据库,该数据库是一个开源、大型、单中心数据集,包

括 2001 至 2012 年 40 000 余例入住贝斯以色列女执事医疗中心 ICU 的危重症患者。MIMIC-Ⅲ 数据库中的患者均进行了隐私化处理,并对全球免费开放,得到了贝斯以色列女执事医疗中心和麻省理工学院机构审查委员会批准。任何签署数据使用协议并完成“保护人类受试者”培训的研究者,均可通过 PhysioNet 平台申请访问权限,并在获批后使用该数据库。

1.2 研究对象:选择 MIMIC-Ⅲ 数据库中 2001 至 2012 年入住 ICU 的心力衰竭患者。

1.2.1 纳入标准:① 第一诊断为心力衰竭,急诊入院并入住 ICU;② 年龄 >18 岁。

1.2.2 排除标准:① 非急诊入院;② 非首次心力衰竭入院;③ 血清镁值缺失。

1.3 数据提取及分组:在获得 MIMIC-Ⅲ 数据库使用权限后,从网站下载数据集(包括 26 个 CSV 表格),安装 PostgreSQL 数据管理系统,并安装 Navicat Premium 对数据库进行管理。编写结构化查询语言(structured query language, SQL)代码对 MIMIC-Ⅲ 数据库进行检索和提取数据。提取的数据包括:① 人口学特征:性别、年龄、入住 ICU 时间、死亡时间等;② 合并症:心律失常、瓣膜病、高血压、糖尿病、慢性肺疾病、肾功能衰竭;③ 首次生命体征:心率、呼吸频率、血压等;④ 首次实验室检查:血红蛋白、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)、血小板计数(platelet count, PLT)、Cr、BUN、血糖、血清钠、血清钾、血清钙、血清镁、阴离子间隙(anion

gap, AG)。本研究提取的数据构成一个回顾性队列,队列的结局指标是入住 ICU 后 90 d 全因病死率。根据是否存在肾功能衰竭将患者分为非肾衰组 and 肾衰组。

1.4 统计学分析:使用 SPSS 20.0、Empower(R) 和 R 软件对数据进行统计学分析。呈正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的定量资料以中位数(四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。定性资料以例数(百分数)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素 Logistic 回归分析各潜在的混杂因素与 90 d 全因病死率的关系;采用多因素 Logistic 回归分析血清镁与 90 d 全因病死率的独立效应。协变量(混杂因素)采取如下筛选方法:单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量,在基本回归模型(自变量仅包括血清镁)中引进协变量时或在完整回归模型(自变量包括所有潜在的混杂因素)中删除协变量时对血清镁的回归系数影响 $> 10\%$ 的变量,并排除方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF) ≥ 5 的协变量。通过平滑曲线拟合描绘血清镁与 90 d 全因病死率的关系。多因素 Logistic 回归分析显示 BUN 对血清镁的回归系数有较大影响,阈值和饱和效应分析显示 BUN 与 90 d 全因病死率关系的拐点值为 530 mg/L,根据该拐点将患者分为低 BUN 亚组 (< 530 mg/L) 与高 BUN 亚组 (≥ 530 mg/L),并进一步分析 BUN 与血清镁的交互作用对 90 d 全因病死率的影响。最后,以基于链式方程的多重插补法对缺失数据进行插补并生成 5 套数据,分别分析 BUN 对血清镁与 90 d 全因病死率关系的交互作用,并计算合并后的优势比(odds ratio, OR)。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 心力衰竭患者人群特征:共 1 162 例患者纳入分析,患者筛选流程见图 1。其中,男性 639 例,女性 523 例;年龄 (73.2 ± 14.0) 岁;非肾衰 695 例,肾衰 467 例;死亡 317 例(占 27.3%)。肾衰组与非肾衰组间的性别、瓣膜病、高血压、糖尿病、心率、收缩压、血红蛋白、WBC、RDW、PLT、Cr、BUN、葡萄糖、血清钾、血清钙、血清镁、AG、90 d 病死率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$; 表 1)。

2.2 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的单因素分析:单因素分析显示(表 2),总人群血清镁升高与死亡风险增加相关($P < 0.05$);然而,在分层分析中,肾衰组血清镁与死亡风险存在显著关联($P < 0.05$),非肾衰组关联不显著($P > 0.05$)。未调整混杂因素时,心力衰竭患者血清镁与 90 d 全因病死率的平滑曲线拟合关系见图 2。

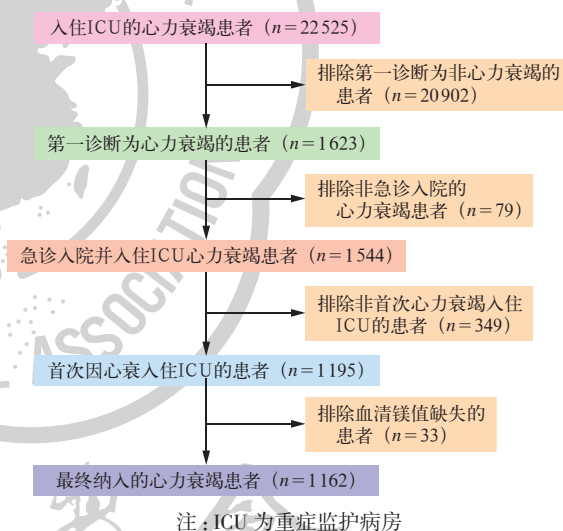
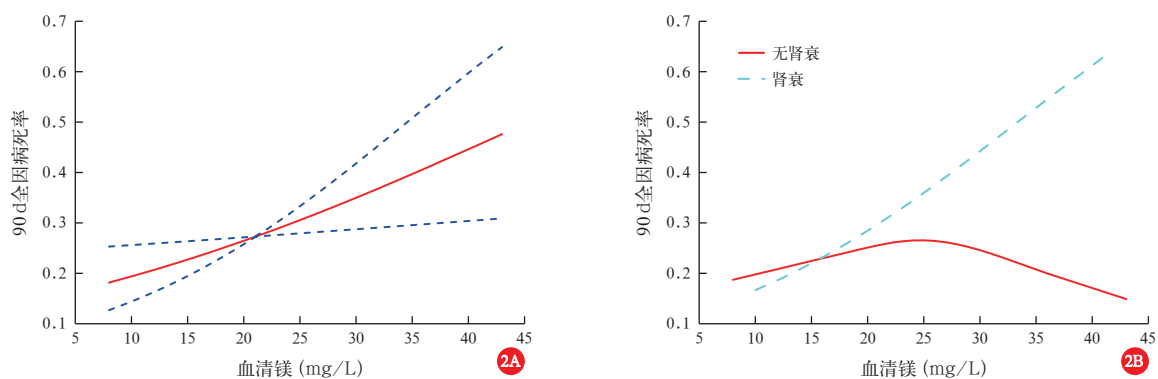


图1 血清镁对 ICU 心力衰竭患者病死率的影响研究的患者筛选流程图



注: A 为未分层, B 为以肾衰分层; ICU 为重症监护病房

图2 未调整混杂因素时血清镁与 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的平滑曲线拟合关系

表 1 是否存在肾功能衰竭两组 ICU 心力衰竭患者的人群特征资料比较

指标	总人群	非肾衰组	肾衰组	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	639(55.0)(1 162)	348(50.1)(695)	291(62.3)(467)	16.909	<0.001
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.2 ± 14.0(1 162)	72.9 ± 14.6(695)	73.7 ± 13.1(467)	-0.903	0.367
心律失常[例(%)]	754(64.9)(1 162)	463(66.6)(695)	291(62.3)(467)	2.273	0.132
瓣膜病[例(%)]	424(36.5)(1 162)	271(39.0)(695)	153(32.8)(467)	4.679	0.031
高血压[例(%)]	749(64.5)(1 162)	354(50.9)(695)	395(84.6)(467)	138.030	<0.001
慢性肺疾病[例(%)]	481(41.4)(1 162)	294(42.3)(695)	187(40.0)(467)	0.588	0.443
糖尿病[例(%)]	505(43.5)(1 162)	265(38.1)(695)	240(51.4)(467)	19.994	<0.001
肾衰竭[例(%)]	467(40.2)(1 162)				
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	86.1 ± 19.0(1 152)	88.3 ± 20.0(691)	82.9 ± 16.9(461)	4.750	<0.001
呼吸频率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	20.7 ± 6.1(1 149)	20.8 ± 6.3(688)	20.4 ± 5.8(461)	1.154	0.249
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	120.6 ± 25.5(1 150)	117.5 ± 23.8(689)	125.3 ± 27.2(461)	-5.127	<0.001
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	113.6 ± 21.0(1 159)	117.3 ± 21.2(694)	108.0 ± 19.5(465)	7.503	<0.001
WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	9.70(7.10, 13.30)(1 156)	9.90(7.30, 13.50)(692)	9.35(6.90, 12.93)(464)	-2.294	0.022
RDW(%, $\bar{x} \pm s$)	15.90 ± 2.05(1 157)	15.57 ± 2.00(693)	16.39 ± 2.02(464)	-6.815	<0.001
PLT [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	227.00(174.00, 296.00)(1 158)	233.00(182.00, 299.00)(693)	212.00(168.00, 285.00)(465)	-2.689	0.007
Cr[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	15.0(11.0, 24.0)(1 162)	12.0(9.0, 16.0)(695)	23.0(17.0, 36.0)(467)	-20.676	<0.001
BUN[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	340.0(230.0, 550.0)(1 162)	270.0(190.0, 400.0)(695)	500.0(340.0, 740.0)(467)	-15.712	<0.001
葡萄糖[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1 330.0 (1 070.0, 1 847.5)(1 162)	1 360.0 (1 090.0, 1 860.0)(695)	1 280.0 (1 030.0, 1 830.0)(467)	-2.332	0.020
血清钠(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	137.56 ± 5.19(1 162)	137.67 ± 5.13(695)	137.40 ± 5.28(467)	0.849	0.396
血清钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.53 ± 0.93(1 162)	4.44 ± 0.85(695)	4.66 ± 1.03(467)	-4.066	<0.001
血清钙(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	87.6 ± 6.6(1 133)	87.2 ± 6.3(670)	88.2 ± 7.0(463)	-2.597	0.010
血清镁(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	21.1 ± 3.9(1 162)	20.7 ± 3.8(695)	21.6 ± 4.1(467)	-3.964	<0.001
AG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.11 ± 4.14(1 159)	15.46 ± 4.09(693)	17.08 ± 4.02(466)	-6.673	<0.001
90 d 死亡[例(%)]	317(27.3)(1 162)	173(24.9)(695)	144(30.8)(467)	4.973	0.026

注:括号内为病例数;ICU 为重症监护病房,WBC 为白细胞计数,RDW 为红细胞分布宽度,PLT 为血小板计数,Cr 为肌酐,BUN 为血尿素氮,AG 为阴离子间隙;1 mmHg=0.133 kPa;空白代表无此项

表 2 影响 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的单因素分析

指标	总人群			非肾衰组			肾衰组		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
血清镁	1.497	1.083 ~ 2.069	0.015	1.098	0.700 ~ 1.722	0.685	1.994	1.223 ~ 3.252	0.006
女性	0.621	0.476 ~ 0.810	<0.001	0.749	0.530 ~ 1.058	0.101	0.504	0.328 ~ 0.774	0.002
年龄	1.045	1.033 ~ 1.056	<0.001	1.046	1.030 ~ 1.061	<0.001	1.044	1.025 ~ 1.062	<0.001
心律失常	1.689	1.271 ~ 2.245	<0.001	1.650	1.122 ~ 2.428	0.011	1.804	1.180 ~ 2.757	0.006
瓣膜病	1.303	1.000 ~ 1.698	0.050	1.273	0.898 ~ 1.805	0.175	1.419	0.940 ~ 2.141	0.096
高血压	0.871	0.667 ~ 1.139	0.313	0.667	0.471 ~ 0.942	0.022	1.016	0.589 ~ 1.752	0.955
慢性肺疾病	0.996	0.766 ~ 1.295	0.977	0.963	0.680 ~ 1.365	0.834	1.057	0.709 ~ 1.578	0.784
糖尿病	0.887	0.683 ~ 1.152	0.369	0.821	0.573 ~ 1.176	0.282	0.886	0.598 ~ 1.313	0.547
肾衰竭	1.345	1.036 ~ 1.746	0.026						
心率	1.006	0.999 ~ 1.013	0.102	1.007	0.998 ~ 1.015	0.130	1.007	0.996 ~ 1.019	0.210
呼吸频率	1.032	1.011 ~ 1.054	0.003	1.045	1.017 ~ 1.074	0.001	1.016	0.983 ~ 1.051	0.351
收缩压	0.982	0.976 ~ 0.987	<0.001	0.986	0.978 ~ 0.993	<0.001	0.975	0.967 ~ 0.983	<0.001
血红蛋白	0.959	0.901 ~ 1.021	0.191	0.936	0.862 ~ 1.017	0.117	1.032	0.934 ~ 1.141	0.535
WBC	1.022	0.998 ~ 1.045	0.070	1.039	1.010 ~ 1.068	0.008	0.990	0.948 ~ 1.034	0.651
RDW	1.172	1.101 ~ 1.246	<0.001	1.171	1.078 ~ 1.272	<0.001	1.152	1.045 ~ 1.269	0.004
PLT	0.999	0.998 ~ 1.000	0.090	1.000	0.998 ~ 1.001	0.639	0.998	0.996 ~ 1.000	0.056
Cr	1.051	0.979 ~ 1.128	0.171	1.483	1.190 ~ 1.849	<0.001	0.952	0.866 ~ 1.047	0.310
BUN	1.019	1.014 ~ 1.024	<0.001	1.024	1.016 ~ 1.032	<0.001	1.019	1.011 ~ 1.026	<0.001
葡萄糖	1.000	0.999 ~ 1.002	0.824	1.001	0.999 ~ 1.003	0.425	0.999	0.997 ~ 1.002	0.658
血清钠	0.969	0.945 ~ 0.993	0.010	0.965	0.934 ~ 0.996	0.029	0.975	0.940 ~ 1.012	0.185
血清钾	1.007	0.876 ~ 1.157	0.926	1.079	0.884 ~ 1.317	0.454	0.909	0.744 ~ 1.110	0.348
血清钙	0.756	0.619 ~ 0.924	0.006	0.660	0.496 ~ 0.878	0.004	0.842	0.634 ~ 1.120	0.237
AG	1.036	1.004 ~ 1.068	0.026	1.039	0.997 ~ 1.082	0.071	1.018	0.970 ~ 1.069	0.470

注:ICU 为重症监护病房,WBC 为白细胞计数,RDW 为红细胞分布宽度,PLT 为血小板计数,Cr 为肌酐,BUN 为血尿素氮,AG 为阴离子间隙,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间;空白代表无此项

2.3 血清镁对心力衰竭患者 90 d 全因病死率的多因素分析：多因素分析显示(表 3),总人群调整混杂因素后血清镁与死亡风险的关联不再显著(均 $P>0.05$)；然而,在分层分析中,非肾衰组调整混杂因素后血清镁显示出保护效应(均 $P<0.05$),肾衰组调整混杂因素后血清镁与死亡风险无显著关联(均 $P>0.05$)。进一步分析显示(表 3),当在模型 I 和模型 II 的调整混杂因素中去除 BUN 后,血清镁的 OR 值和 P 值均发生较大变化,提示 BUN 可能是重要的混杂或效应修饰因子。在调整不同混杂因素情况

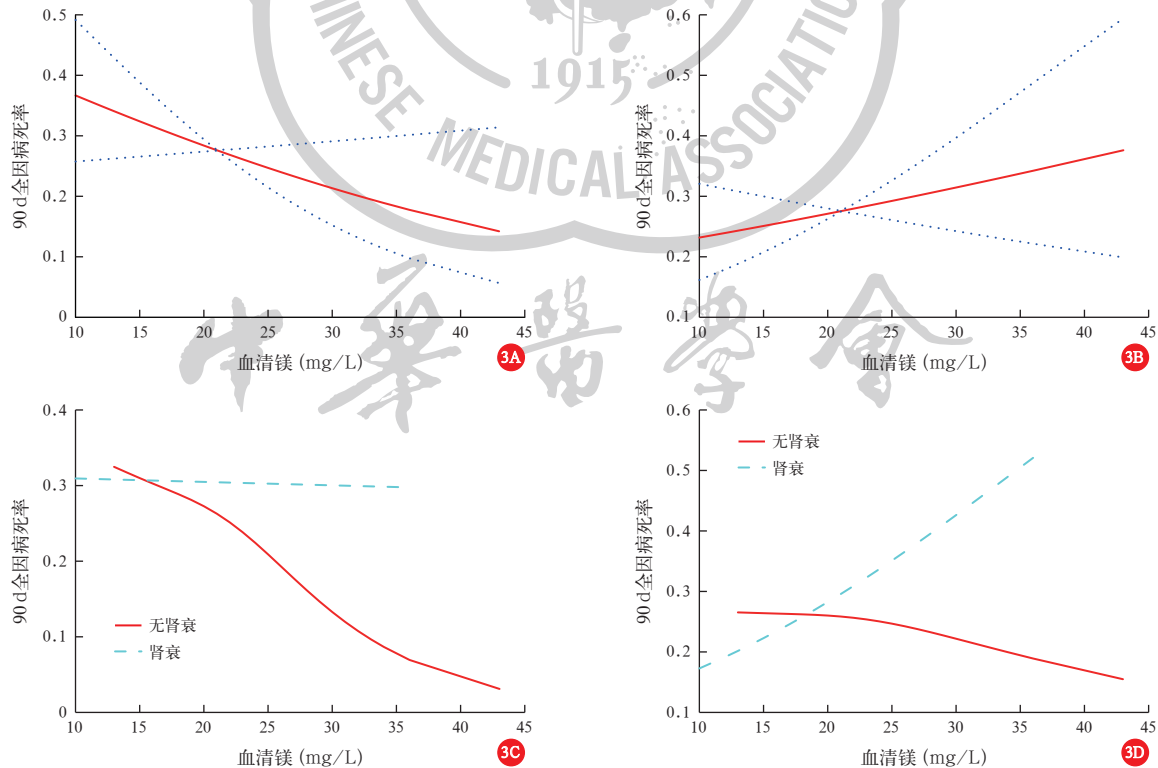
下,心力衰竭患者血清镁与 90 d 全因病死率的平滑曲线拟合关系见图 3。

2.4 BUN 与血清镁的交互作用对心力衰竭患者 90 d 全因病死率的影响：BUN 与血清镁的交互作用分析显示(表 4),总人群 BUN 与血清镁之间无交互作用,模型 0、模型 I 和模型 II 的交互 P 值均 >0.05 ,其中高 BUN 亚组和低 BUN 亚组的血清镁与死亡风险均无显著关联(均 $P>0.05$)；非肾衰组 BUN 与血清镁之间存在交互作用,模型 0、模型 I 和模型 II 的交互 P 值均 <0.05 ,其中高 BUN 亚组血清镁与死亡

表 3 血清镁对 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率影响的多因素分析

模型	总人群			非肾衰组			肾衰组		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
模型 0	1.497	1.083 ~ 2.069	0.015	1.098	0.700 ~ 1.722	0.685	1.994	1.223 ~ 3.252	0.006
模型 I	0.693	0.443 ~ 1.084	0.108	0.487	0.261 ~ 0.908	0.024	0.984	0.496 ~ 1.953	0.964
模型 I ^a	1.285	0.869 ~ 1.899	0.209	0.910	0.530 ~ 1.562	0.731	1.917	1.050 ~ 3.500	0.034
模型 II	0.684	0.431 ~ 1.088	0.109	0.460	0.239 ~ 0.885	0.020	1.053	0.519 ~ 2.132	0.887
模型 II ^a	1.233	0.823 ~ 1.848	0.309	0.848	0.480 ~ 1.499	0.572	1.893	1.015 ~ 3.530	0.045

注：^a在相应模型调整混杂因素中去除血尿素氮(BUN)后得出的结果；模型 0 为未调整模型；模型 I 调整了年龄、心律失常、瓣膜病、心率、收缩压、红细胞分布宽度(RDW)、血清钾、血清钙、BUN(总人群中还调整了肾衰)；模型 II 调整了性别、年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、白细胞计数(WBC)、RDW、血小板计数(PLT)、血清钠、血清钾、血清钙、阴离子间隙(AG)、BUN(总人群中还调整了肾衰)；ICU 为重症监护病房,OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间



注：A 调整了混杂因素性别、年龄、心律失常、瓣膜病、肾衰、心率、呼吸频率、收缩压、白细胞计数(WBC)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、血尿素氮(BUN)、血清钠、血清钾、血清钙、阴离子间隙(AG)；B 调整的混杂因素不包括 BUN,其余同图 A 调整项；C 为以是否肾衰为分层因子的平滑拟合曲线,调整混杂因素同图 A(但不包括肾衰)；D 为以是否肾衰为分层因子的平滑拟合曲线,调整的混杂因素不包括 BUN,其余同图 C 调整项；ICU 为重症监护病房

图 3 调整混杂因素后血清镁与 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的平滑拟合曲线

风险存在显著关联($P<0.05$),低 BUN 亚组血清镁与死亡风险无显著关联($P>0.05$);肾衰组 BUN 与血清镁之间无交互作用,模型 0、模型 I 和模型 II 的交互 P 值均 >0.05 ,其中高 BUN 亚组和低 BUN 亚组的血清镁与死亡风险均无显著关联(均 $P>0.05$)。对数据进行多重插补后,合并计算的低 BUN 亚组、高 BUN 亚组的 OR 值和 P 值,与未插补的原始数据

的结果相似(表 4)。按 BUN 分层后的心力衰竭患者血清镁与 90 d 全因病死率关系的平滑拟合曲线见图 4。

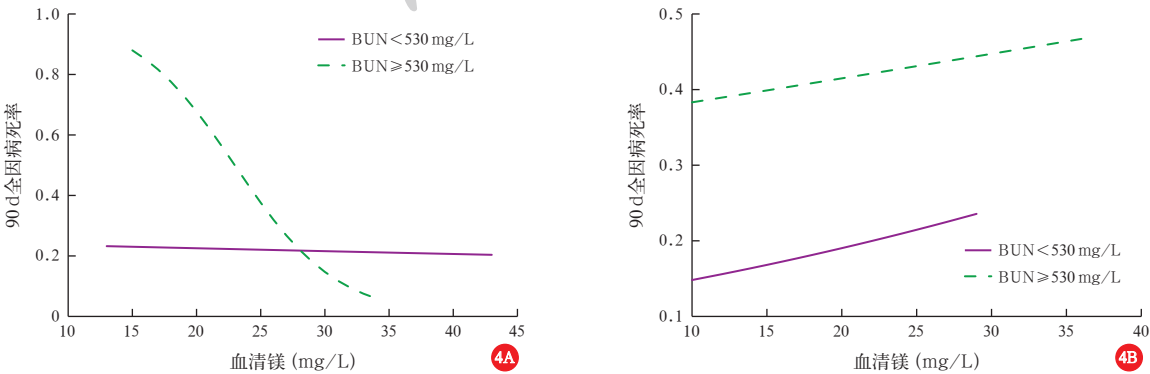
3 讨论

心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末阶段,预后不佳。影响心力衰竭患者预后的因素很多,其中血清镁对心力衰竭预后的影响尚无确定性结

表 4 BUN 与血清镁的交互作用对 ICU 心力衰竭患者 90 d 全因病死率的影响

模型	低 BUN 亚组 (<530 mg/L)			高 BUN 亚组 (≥530 mg/L)			交互 P 值
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值	
总人群							
模型 0	1.084	0.663 ~ 1.774	0.748	0.834	0.503 ~ 1.382	0.481	0.467
模型 I	1.047	0.590 ~ 1.860	0.875	0.654	0.350 ~ 1.223	0.184	0.275
模型 I ^a	0.967	0.554 ~ 1.689	0.907	0.718	0.396 ~ 1.300	0.273	
模型 II	1.063	0.581 ~ 1.946	0.842	0.652	0.341 ~ 1.248	0.197	0.281
模型 II ^a	0.965	0.544 ~ 1.710	0.902	0.697	0.379 ~ 1.280	0.245	
非肾衰组							
模型 0	0.978	0.557 ~ 1.718	0.938	0.299	0.105 ~ 0.851	0.024	0.046
模型 I	0.948	0.487 ~ 1.843	0.874	0.190	0.050 ~ 0.716	0.014	0.028
模型 I ^a	0.881	0.464 ~ 1.671	0.697	0.186	0.048 ~ 0.715	0.014	
模型 II	0.946	0.466 ~ 1.918	0.877	0.082	0.016 ~ 0.406	0.002	0.004
模型 II ^a	0.868	0.448 ~ 1.679	0.673	0.108	0.024 ~ 0.484	0.004	
肾衰组							
模型 0	1.563	0.549 ~ 4.452	0.401	1.196	0.660 ~ 2.167	0.555	0.662
模型 I	1.333	0.382 ~ 4.650	0.652	1.085	0.509 ~ 2.314	0.832	0.783
模型 I ^a	1.190	0.346 ~ 4.091	0.782	1.214	0.596 ~ 2.476	0.593	
模型 II	1.352	0.354 ~ 5.169	0.659	1.142	0.525 ~ 2.483	0.738	0.831
模型 II ^a	1.207	0.328 ~ 4.443	0.777	1.252	0.606 ~ 2.583	0.544	

注:模型 0 为未调整模型;模型 I 调整了年龄、心律失常、瓣膜病、心率、收缩压、红细胞分布宽度(RDW)、血清钾、血清钙(总人群中还调整了肾衰),以及年龄、心率、RDW、血清钾、血清钙(总人群中还包括肾衰)与血尿素氮(BUN)的交互作用项;模型 II 调整了性别、年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、白细胞计数(WBC)、RDW、血小板计数(PLT)、血清钠、血清钾、血清钙、阴离子间隙(AG)(总人群中还调整了肾衰),以及年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、WBC、RDW、PLT、血清钠、血清钾、血清钙、AG(总人群中还包括肾衰)与 BUN 的交互作用项;模型 I^a(多重插补)中调整了年龄、心律失常、瓣膜病、心率、收缩压、RDW、血清钾、血清钙(总人群中还调整了肾衰),以及年龄、心律失常、心率、血清钾、血清钙(总人群中还包括肾衰)与 BUN 的交互作用项;模型 II^a(多重插补)调整了性别、年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、WBC、RDW、PLT、血清钠、血清钾、血清钙、AG(总人群中还调整了肾衰),以及年龄、心律失常、心率、呼吸频率、收缩压、WBC、血清钾、血清钙、AG(总人群中还包括肾衰)与 BUN 的交互作用项;ICU 为重症监护病房, OR 为优势比,95%CI 为 95% 置信区间



注:A 为非肾衰组,B 为肾衰组;调整的混杂因素包括性别、年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、白细胞计数(WBC)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、血清钠、血清钾、血清钙、阴离子间隙(AG),以及年龄、心律失常、瓣膜病、心率、呼吸频率、收缩压、WBC、RDW、PLT、血清钠、血清钾、血清钙、AG 与血尿素氮(BUN)的交互作用项;ICU 为重症监护病房

图 4 BUN 为分层因子的 ICU 心力衰竭患者血清镁与 90 d 全因病死率关系的平滑拟合曲线

论,有研究显示低血清镁与心力衰竭不良预后相关^[5-6, 10-12],也有研究显示血清镁对心力衰竭预后无影响^[7, 13],甚至有研究得出相反的结果^[8-9, 14-17]。其原因可能包括但不限于:纳入的人群不同、研究方法不同、结局指标不同、研究过程存在各种偏倚等,本研究结果支持不同人群中(如是否肾衰、BUN 水平等)血清镁对心力衰竭预后的影响也不尽相同。

本研究纳入的基于 MIMIC-III 数据库的心力衰竭患者均是急诊入院并入住 ICU 的重症患者,总病死率为 27.3%,远高于其他报道结果^[13, 18]。许多研究证实,肾功能状态是影响心力衰竭患者死亡(或不良预后)的重要因素^[19-23]。本研究也显示,肾衰组的病死率显著高于非肾衰组;在调整混杂后,非肾衰组随着血清镁升高病死率显著降低,与许多研究报道一致^[5-6, 11, 18];而肾衰组血清镁变化对患者的预后无显著影响。其原因可能在于其不同的病理生理机制,非肾衰患者血清镁通过肾脏正常调节(无肾损伤)或镁排泄分数的代偿性增加(肾损伤早期),使血清镁保持在正常或边缘升高的相对稳定状态,一定范围内血清镁水平的升高可降低病死率,这与 Leenders 和 Vervloet^[24]报道一致。当发展到肾衰阶段,镁排泄分数的补偿性增加不足以代偿肾小球滤过率下降导致的镁潴留,从而导致血清镁水平的升高^[25]。此类患者虽血清镁水平高,但血清镁变化对病死率无影响,表明肾衰患者血清镁水平的升高不仅不能起到保护作用,而且还可能产生一定的毒副作用。

然而,进一步分析显示,BUN 水平对血清镁与 90 d 全因病死率的关系有明显的影响。在非肾衰组和肾衰组调整的混杂因素中去除 BUN 后,OR 值发生了显著变化,提示由表 3 模型 II 得出的结论不够准确。为此,进一步将患者分为低 BUN 亚组和高 BUN 亚组。交互作用检验显示,在非肾衰组,BUN 与血清镁间存在交互作用,在非肾衰的高 BUN 人群中随着血清镁水平的升高病死率显著下降,在非肾衰的低 BUN 人群中血清镁水平变化对病死率无显著影响;而在肾衰组,BUN 与血清镁间无交互作用,无论 BUN 水平高低,病死率随血清镁水平均无显著变化。可见,在不同的人群中,血清镁对心力衰竭患者 90 d 全因病死率的影响不尽相同。

上述分析表明,肾功能状态、BUN 水平均对心力衰竭患者血清镁与预后的关系有明显的影响。Cr 和 BUN 作为衡量肾功能的重要指标,以 Cr 更为准

确,BUN 受肾外因素的影响较大^[26-27],但也提示 BUN 承载着更多独立于肾功能之外的信息。结合 BUN/Cr 比值有助于区分肾性因素(肾实质损害)和肾外因素[神经内分泌机制和体内代谢状态的改变(如负氮平衡、消化道出血、蛋白质过剩等)]导致的 BUN 升高^[26-28]。本研究显示,在非肾衰的心力衰竭患者中,Cr 和 BUN 水平均较低,与肾衰组比较差异显著,但 BUN/Cr 比值为 22.50(17.50, 28.44),显著高于肾衰组[20.87(14.80, 28.14)]。进一步分析显示,在非肾衰的低 BUN 组,Cr 和 BUN 水平均较低,分别为 11.0(9.0, 14.0)mg/L、250.0(180.0, 330.0)mg/L, BUN/Cr 比值相对较高,为 21.43(16.92, 26.36),提示 BUN 升高主要与有效循环血量减少及神经内分泌激活相关。非肾衰的低 BUN 组患者血清镁保持在相对较低水平 $[(20.2 \pm 3.4) \text{ mg/L}]$,病死率较低(22.0%),调整混杂后血清镁的变化与病死率无显著关系,可能反映其整体病情较轻,代谢紊乱不严重,一定范围内的低血镁(正常范围内或边缘降低)尚不足以对病死率造成显著的影响。相反,在非肾衰的高 BUN 组,Cr 和 BUN 水平分别为 23.0(18.0, 28.8)mg/L、710.0(592.5, 852.5)mg/L,且 BUN/Cr 比值高达 32.08(27.06, 39.86),均显著高于非肾衰的低 BUN 组。提示肾功能损害相对较重(尚未达肾衰的程度)并伴随显著肾外因素的作用^[26-29]。非肾衰的高 BUN 组血清镁高达 $(24.0 \pm 4.3) \text{ mg/L}$,病死率为 43.6%。值得注意的是,随着血清镁水平的升高病死率却显著下降,可能与镁离子在维持代谢稳定、心肾保护及抗心律失常等方面发挥积极作用有关^[25, 30]。

本研究显示,在肾衰的心力衰竭患者中,Cr 和 BUN 水平均显著升高,但 BUN/Cr 比值并未明显升高,为 20.87(14.80, 28.14),提示神经内分泌机制对尿素重吸收的作用因肾功能严重受损而减弱。进一步分析显示,在肾衰的高 BUN 组,Cr 和 BUN 水平分别为 30.0(23.0, 43.0)mg/L、750.0(630.0, 930.0)mg/L,且 BUN/Cr 比值达 24.82(18.86, 32.50),血清镁达 $(23.1 \pm 4.5) \text{ mg/L}$,病死率高达 43.1%。然而,其病死率与血清镁的变化无显著关系,原因可能与机体内环境紊乱严重^[29]、镁的潜在毒性或肾功能损害的主导作用有关。在肾衰的低 BUN 组,尽管 Cr 和 BUN 水平均明显升高,分别为 18.0(14.0, 26.0)mg/L、340.0(280.0, 410.0)mg/L,但均显著低于肾衰的高 BUN 组,且 BUN/Cr 比值不升高,为 17.42(12.02, 22.50);同时也有较低的血清镁水平 $[(20.3 \pm 3.1) \text{ mg/L}]$,病死

率不高(19.4%)且与血清镁变化无关,推测可能与采取透析、利尿等治疗,内环境紊乱较轻,机体代谢状态较好等因素有关。综上所述,BUN与血清镁的相互作用对心力衰竭预后具有重要影响,其机制涉及肾功能状态及肾外病理生理过程,具体路径仍需深入探讨。

本研究存在一些缺点与不足。首先,在多元回归分析中,尽管对混杂因素进行了充分的筛选和调整,但仍然存在已知或未知的未被收集的潜在混杂因素,从而可能对结果造成一定影响。其次,本研究基于入住ICU时测定的血清镁进行分析,未考虑住院期间利尿剂的使用、电解质的补充等对结果的潜在影响。第三,作为一项基于MIMIC-III数据库的单中心回顾性研究,研究结论外推性存在局限,需通过多中心前瞻性研究加以验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 马俊清:数据提取、统计学分析、论文撰写;张珊红、苗晓伟:数据结果解读、论文撰写;侯衍全、张宏瑞:数据结果解读、论文修改、相关材料支持;宋祖军:研究设计、研究指导、论文修改

参考文献

- [1] Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults [J]. *Heart Fail Clin*, 2017, 13 (3): 417–426. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.
- [2] McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure [J]. *Heart*, 2000, 83 (5): 596–602. DOI: 10.1136/heart.83.5.596.
- [3] Abidin A, Anker SD, Butler J, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8 (6): 4444–4453. DOI: 10.1002/ehf2.13646.
- [4] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118 (17): 3272–3287. DOI: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: *Cardiovasc Res*, 2023, 119 (6): 1453. DOI: 10.1093/cvr/cvad026.
- [5] Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 136 (3): 270–277. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.05.006.
- [6] Nishihara T, Yamamoto E, Sueta D, et al. Clinical significance of serum magnesium levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (38): e17069. DOI: 10.1097/MD.00000000000017069.
- [7] Negrea L, DeLozino SJ, Janes JL, et al. Serum magnesium and cardiovascular outcomes and mortality in CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) [J]. *Kidney Med*, 2021, 3 (2): 183–192. e1. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.10.010.
- [8] Angkananard T, Anothaisintawee T, Eursiriwan S, et al. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (50): e5406. DOI: 10.1097/MD.0000000000005406.
- [9] Corbi C, Acanfora D, Iannuzzi GL, et al. Hypermagnesemia predicts mortality in elderly with congestive heart disease: relationship with laxative and antacid use [J]. *Rejuvenation Res*, 2008, 11 (1): 129–138. DOI: 10.1089/rej.2007.0583.
- [10] Cohen N, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R, et al. Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation [J]. *Heart*, 2003, 89 (4): 411–416. DOI: 10.1136/heart.89.4.411.
- [11] 张丽娟,余志敏,郑雅芬,等.镁与心血管疾病死亡率队列研究的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(4):392–396,402. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.04.03.
- [12] Kanbay M, Yilmaz MI, Apetrii M, et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36 (3): 228–237. DOI: 10.1159/000341868.
- [13] EVEREST Trial Investigators. Relation of serum magnesium levels and postdischarge outcomes in patients hospitalized for heart failure (from the EVEREST Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (11): 1763–1769. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.020.
- [14] Galán Carrillo I, Vega A, Goicoechea M, et al. Impact of serum magnesium levels on kidney and cardiovascular prognosis and mortality in CKD patients [J]. *J Ren Nutr*, 2021, 31 (5): 494–502. DOI: 10.1053/j.jrn.2020.09.004.
- [15] Naksuk N, Hu T, Krittanawong C, et al. Association of serum magnesium on mortality in patients admitted to the intensive cardiac care unit [J]. *Am J Med*, 2017, 130 (2): 229. e5–229. e13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.08.033.
- [16] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Qian Q. Dysmagnesemia in hospitalized patients: prevalence and prognostic importance [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (8): 1001–1010. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.04.023.
- [17] Cidade-Rodríguez C, Cunha FM, Elias C, et al. The prognostic impact of magnesium in acute heart failure is different according to the presence of diabetes mellitus [J]. *Porto Biomed J*, 2022, 7 (6): e197. DOI: 10.1097/j.pbj.0000000000000197.
- [18] 胡振,张新超.低镁血症与老年急性心力衰竭90天不良预后的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2018,17(6):438–441. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.098.
- [19] Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (8): 1593–1600. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.040.
- [20] Formiga F, Moreno-Gonzalez R, Chivite D, et al. Clinical characteristics and one-year mortality according to admission renal function in patients with a first acute heart failure hospitalization [J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 37 (2): 159–165. DOI: 10.1016/j.repc.2017.06.020.
- [21] Jenkins R, Mandarano L, Gugathas S, et al. Impaired renal function affects clinical outcomes and management of patients with heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4 (4): 576–584. DOI: 10.1002/ehf2.12185.
- [22] Ferreira JP, Chouhied T, Nazeyrollas P, et al. Practical management of concomitant acute heart failure and worsening renal function in the emergency department [J]. *Eur J Emerg Med*, 2018, 25 (4): 229–236. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000505.
- [23] Mayer O Jr, Bruthans J, Bilková S, et al. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for heart failure [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2024, 49 (1): 48–59. DOI: 10.1159/000535901.
- [24] Leenders NHJ, Vervloet MG. Magnesium: a magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (2): 455. DOI: 10.3390/nu11020455.
- [25] 赖玮婧,江玉波,王少清.镁与慢性肾脏病患者心血管疾病关系的研究进展[J].四川医学,2020,41(11):1196–1199. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2020.11.021.
- [26] Brisco MA, Coca SG, Chen J, et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (2): 233–239. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAIL.112.968230.
- [27] Shiba N. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute heart failure patients [J]. *Circ J*, 2015, 79 (7): 1446–1467. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0542.
- [28] 陈博,熊茂明,孟翔凌.危重症病人临床营养支持应注意的若干问题[J].2016,23(4):247–251. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2016.04.014.
- [29] 颜秀侠.危重症内环境紊乱的研究进展[J].中国医学创新,2014,11(13):150–153. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.13.051.
- [30] 龙孟团,朱晓宇,魏雪娇,等.镁对慢性肾脏病及其主要并发症的作用研究进展[J].临床肾脏病杂志,2021,21(12):1033–1040. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2021.12.012.

(收稿日期:2025-01-22)

(本文编辑:张耘菲)