

白蛋白输注与急性肾损伤患者预后的关系： 基于 MIMIC-IV 数据库的回顾性研究

章新元 庄燕 戴林峰 张海东 陈秋华 聂清芳

南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

通信作者: 庄燕, Email: athena2004112@163.com

【摘要】 目的 评估白蛋白(Alb)输注对急性肾损伤(AKI)患者预后的影响。**方法** 回顾分析美国重症监护医学信息数据库Ⅳ(MIMIC-Ⅳ)中重症监护病房(ICU)内 AKI 患者的临床数据,包括人口统计学资料、急性生理学评分Ⅲ(APSⅢ)、合并症、生命体征、实验室指标、治疗情况、ICU 住院时间及结局指标。主要观察指标为 ICU 病死率。根据是否接受 Alb 治疗,将 AKI 患者分为 Alb 输注组和 Alb 未输注组。采用多重插补对缺失数据进行处理,并剔除缺失超过 30% 的变量。为确保结果稳定,采用倾向性评分匹配(PSM)及逆概率加权(IPW)对结果进行矫正。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归模型评估输注 Alb 对 AKI 患者 ICU 生存率的影响。基于患者的年龄、性别、合并症进行亚组分析,评估 Alb 对不同患者亚群的预后效应。**结果** 共纳入 6 390 例 AKI 患者,其中 Alb 输注组 1 721 例,Alb 未输注组 4 669 例。Cox 回归模型调整关键协变量后,与 Alb 未输注组比较,Alb 输注组患者年龄明显更小,APSⅢ评分、血管活性药物及连续性肾脏替代治疗(CRRT)的使用比例、脓毒症比例、心率、呼吸频率、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、乳酸(Lac)及动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)水平明显更高,高血压、心肌梗死和充血性心力衰竭比例及血压、尿量、血小板计数(PLT)、Alb 水平明显更低。针对原始数据的单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示,Alb 输注组死亡风险明显低于 Alb 未输注组[风险比(HR)=0.69, 95%CI 为 0.60~0.80, 均 $P<0.05$];经 PSM 和 IPW 处理后的结果与原始数据趋势保持一致(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,Alb 输注组 ICU 住院期间累积生存率显著高于 Alb 未输注组(24.48% 比 12.17%, Log-Rank 检验: $\chi^2=74.26$, $P<0.05$)。亚组分析显示,对于使用血管活性药物、合并脓毒症及不存在肝脏疾病合并症的 AKI 患者,Alb 输注具有更显著的生存获益。**结论** Alb 输注可降低 AKI 患者的 ICU 死亡风险。

【关键词】 急性肾损伤; 白蛋白; 重症监护; 预后

基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目(MS2021008);江苏省中医重点专科建设项目(2023-5);国家中医药管理局“西学中”骨干人才培养项目(2019-44)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230901-00723

Association between albumin treatment and the prognosis of acute kidney injury patients: a retrospective study based on the MIMIC-Ⅳ database

Zhang Xinyuan, Zhuang Yan, Dai Linfeng, Zhang Haidong, Chen Qiuhua, Nie Qingfang

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhuang Yan, Email: athena2004112@163.com

【Abstract】 Objective To assess the impact of albumin (Alb) administration on the prognosis of patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** Clinical data of AKI patients in the intensive care unit (ICU) were retrospectively analyzed from the American Medical Information Mart of Intensive Care-Ⅳ(MIMIC-Ⅳ), including demographic data, acute physiology scoreⅢ(APSⅢ), comorbidities, vital signs, laboratory indicators, treatment status, ICU length of stay, and outcome indicators. The main outcome measure is ICU mortality. AKI patients were divided into Alb infusion group and Alb non infusion group based on whether they received Alb treatment. Multiple imputation was used to process missing data and eliminate variables that missing more than 30%. To ensure the stability of the results, propensity score matching (PSM) and inverse probability weighting (IPW) were used to correct the results. Using Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional hazards regression model to evaluate the effect of Alb infusion on ICU survival rate in AKI patients. Perform subgroup analysis based on patient age, gender, and comorbidities to evaluate the prognostic effects of Alb on different patient subgroups. **Results** A total of 6 390 AKI patients were included, including 1 721 in the Alb infusion group and 4 669 in the Alb non infusion group. After adjusting for key covariates in the Cox regression model, compared with the Alb non infusion group, patients in the Alb infusion group were significantly younger in age, with APSⅢ score, proportion of vasoactive drugs and continuous renal replacement therapy (CRRT) use, sepsis proportion, heart rate, respiratory frequency, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine (Cr), lactic acid (Lac), and arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) levels significantly higher. The proportion of hypertension, myocardial infarction, and congestive heart failure, as well as blood pressure, urine output, platelet count

(PLT), and Alb levels were significantly lower. The results of univariate and multivariate Cox regression analysis on the raw data showed that the risk of death in the Alb infusion group was significantly lower than that in the Alb non infusion group [hazard ratio (HR) = 0.69, 95% confidence interval (95%CI) was 0.60–0.80, all $P < 0.05$]. The results after propensity score matching (PSM) and inverse probability weighting (IPW) processing are consistent with the original data trend (both $P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the cumulative survival rate during ICU stay in the Alb infusion group was significantly higher than that in the Alb non infusion group (24.48% vs. 12.17%, Log-Rank test: $\chi^2 = 74.26$, $P < 0.05$). Subgroup analysis shows that Alb infusion has a more significant survival benefit for AKI patients who use vasoactive drugs, have concurrent sepsis, and do not have liver disease. **Conclusions** Albumin infusion can decrease the ICU mortality of AKI patients.

【Key words】 Acute kidney injury; Albumin; Intensive care unit; Prognosis

Fund program: Science and Technology Program of Bureau of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Jiangsu Province of China (MS2021008); Specialty Program of Bureau of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Jiangsu Province of China (2023–5); National Administration of Traditional Chinese Medicine "Learning Traditional Chinese Medicine by Western Medicine Doctors" Key Talent Training Program (2019–44)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20230901–00723

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种临床上常见的危重疾病,其主要特征是肾小球滤过率迅速下降,导致代谢产物在体内积聚和电解质紊乱^[1]。AKI可能的病因包括严重感染、药物反应、创伤和肾脏缺血。研究显示,约35%重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院患者存在AKI,是多器官功能障碍综合征的表现之一^[2]。随肾损伤程度加重,AKI患者住院病死率可从20.9%增至56.8%^[3]。

白蛋白(albumin, Alb)是肝脏合成的血浆蛋白,约占胶体渗透压的90%,对维持细胞内外间隙的液体平衡具有重要作用^[4]。此外,Alb在药物和维生素、氨基酸等营养物质的运输以及免疫调节等方面也具有关键作用。近年来,Alb输注在AKI治疗中的潜在益处受到了广泛关注。有研究显示,Alb的补充可能有助于改善肾功能、降低尿蛋白的丢失并减缓肾脏的进一步损害,从而提高ICU患者的生存率^[5]。其主要机制包括:Alb作为胶体渗透剂维持液体平衡,降低组织水肿,并通过其抗氧化及抗炎属性降低AKI的氧化应激和炎症反应,进而减轻肾脏损伤^[6]。另外有研究表明,在血液透析中给予Alb可以改善患者血流动力学的稳定性,提高患者的总体安全性^[7]。与此相反,有研究显示,补充Alb可对患者肾功能恢复产生不利影响,且增加了不良事件的发生^[8]。据此,本研究评估Alb输注对AKI患者生存率的影响,旨在为临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源与数据获取:本研究使用的数据来源美国重症监护医学信息数据库IV(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV),该数据库为美国麻省理工学院计算生理学实验室、贝斯以色列迪康医学中心以及飞利浦医疗共同发布的

开放的重症医学数据库^[9],包括2008至2019年约25万例住院患者的详细医疗记录。

1.2 患者纳入及排除标准:纳入MIMIC-IV数据库中被诊断为AKI的ICU患者,诊断标准参照国际疾病分类(international classification of diseases, ICD-9、ICD-10)。如果患者曾多次入住ICU,则仅考虑选择首次入住ICU的信息。排除年龄<18岁或住院时间<48 h的患者。

1.3 数据提取:①人口统计学资料:年龄、性别;②临床信息:急性生理学评分Ⅲ(acute physiology score Ⅲ, APS Ⅲ)、是否输注Alb、是否使用血管活性药物、是否行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)以及ICU住院时间;③主要合并症:脓毒症、心肌梗死、心力衰竭(心衰)、高血压、脑血管疾病、慢性肺疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、糖尿病(伴或不伴并发症)和恶性肿瘤;④生命体征:心率、血压、呼吸频率、体温、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)及ICU首日24 h总尿量;⑤实验室指标:白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil proportion, NEU%)、淋巴细胞比例(lymphocyte proportion, LYM%)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、阴离子间隙(anion gap, AG)、血乳酸(blood lactic acid, Lac)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、Alb、血糖(glucose, Glu)和肌

酐(creatinine, Cr); ⑥ 结局指标:ICU 存活情况。其中实验室指标取患者入 ICU 后第 1 次检测结果,生命体征取 ICU 首日最差值,尿量为 ICU 首日总量。

1.4 伦理学: 本研究所纳入数据均来自 MIMIC-IV 数据库,所有患者的相关信息均为匿名,且已进行去标识处理,无需获得知情同意;本研究为数据的再分析,非原始研究,符合免除审查条件。研究者已完成相关合作机构培训课程,同时通过了保护人类研究参与者考试(证书编号:41970450),并获得该数据库的下载及使用权^[10]。

1.5 统计学分析: 使用 R 4.3.1 软件和 Python 3.12 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。

使用 R 软件的“mice”包对具有缺失值的变量进行多重插补。考虑到数据可靠性,对于缺失值超过 30% 的变量进行剔除。采用 Pearson 相关系数来确定自变量之间的相关性,剔除变量系数 >0.6 的强相关变量。在进行数据分组前,采用随机森林法构建 Cox 生存分析模型评价各变量的重要性,以确认 Alb 治疗是否为重要影响变量。进行调整协变量 Cox 回归分析时,采用方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)评估变量之间的多重共线性,当变量 $VIF > 5$ 时被认为存在显著的多重共线性并从多因素 Cox 回归模型中剔除。分别采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM; 1:1 的最近邻匹配,并设置卡尺宽度为 0.05)和基于倾向性评分的逆概率加权(inverse probability weighting, IPW; 患者的权重是其倾向得分的逆概率)对数据进行处理,进一步调整潜在的混杂因素^[11]。使用向后逐步回归法筛选模型混杂因素,构建单因素和多因素 Cox 回归模型进一步评估 Alb 输注对 AKI 患者预后的影响。采用 Kaplan-Meier 生存曲线计算 ICU 患者累积生存率,在生存分析中处理删失数据(如 ICU 出院或随访终止)时,患者在删失发生前仍计入风险人群,但在删失时间点后不再贡献生存时间,采用 Log-Rank 检验评估 Alb 输注对 AKI 患者 ICU 病死率的影响。基于患者的年龄、性别和其他合并症进行亚组划分,并进行亚组间的交互作用分析,以评估 Alb 对不同患者亚组的预后效应。双侧检验, $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据处理结果: 通过多重插补对数据进行处理,结果显示, Alb、NEU%、LYM%、ALT、TBil、AST 数据缺失值过多予以剔除。Pearson 检验表明,除 ALT 和 AST 外,其他变量的相关系数均 <0.6 ,故仅剔除 ALT 和 AST 两个变量。其他变量的 VIF 检验表明变量间不存在多重共线性。

2.2 患者预后影响因素分析: 采用随机森林法构建 Cox 生存分析模型评估预后影响因素及重要性,结果显示,脓毒症、是否使用血管活性药物、是否行 CRRT、是否接受 Alb 输注、APSⅢ评分、PaO₂、PLT、AST 等为 AKI 患者预后的重要影响变量(图 1)。



注: AKI 为急性肾损伤, ICU 为重症监护病房, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, Alb 为白蛋白, APSⅢ 为急性生理学评分Ⅲ, PaO₂ 为动脉血氧分压, PLT 为血小板计数, AST 为天冬氨酸转氨酶, Cr 为肌酐, WBC 为白细胞计数, TBil 为总胆红素, AG 为阴离子间隙, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, Lac 为血乳酸, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, Glu 为血糖, NEU% 为中性粒细胞比例, INR 为国际标准化比值, LYM% 为淋巴细胞比例, Alb 为白蛋白, ALT 为丙氨酸转氨酶, PT 为凝血酶原时间, Hb 为血红蛋白

图 1 基于随机森林法的 AKI 患者 ICU 死亡预测变量重要性分析

2.3 Alb 输注组与未输注组患者基线资料比较: 纳入的 6 390 例 AKI 患者中, 4 669 例未输注 Alb, 而

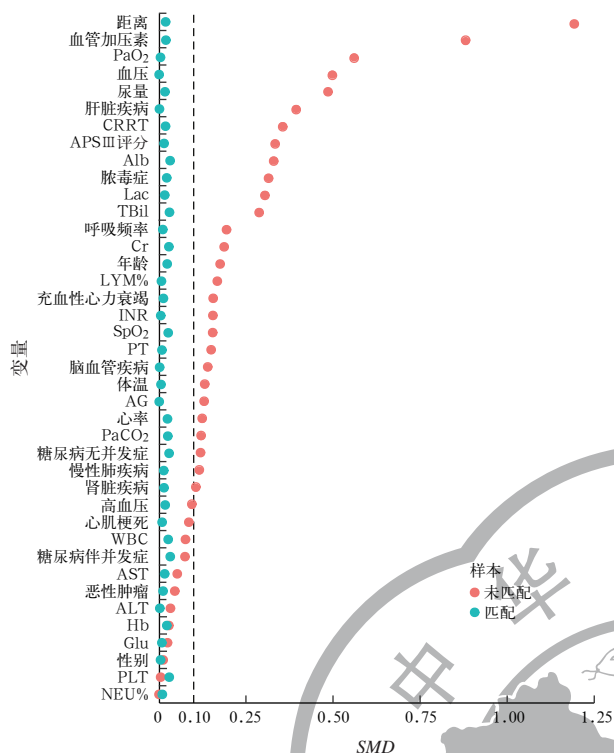
1 721 例输注 Alb。Cox 回归模型调整关键协变量后,与 Alb 未输注组比较,Alb 输注组患者年龄明显更小,APSⅢ评分、血管活性药物及 CRRT 的使用比例、脓毒症比例、心率、呼吸频率、AST、ALT、Lac 及 PaCO₂ 水平明显更高,高血压、心肌梗死和充血性

心衰比例及血压、尿量、PLT、Alb、Cr 水平明显更低(均 $P<0.05$;表 1)。采用 PSM 和 IPW 处理数据后,两组间的基线特征差异得到显著改善,所有变量标准化均数差(standardized mean difference, SMD)均无显著差异(表 1;图 2)。

表 1 ICU 内 Alb 输注组与未输注组 AKI 患者的一般资料比较

指标	原始人群				PSM 人群			
	Alb 输注组 (<i>n</i> =1 721)	Alb 未输注组 (<i>n</i> =4 669)	<i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	Alb 输注组 (<i>n</i> =1 721)	Alb 未输注组 (<i>n</i> =1 721)	<i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	66(56, 76)	70(58, 81)	6.026	<0.001	66(56, 76)	68(55, 79)	1.523	0.012
男性〔例(%)〕	1 030(59.8)	2 766(59.2)	0.192	0.661	1 030(59.8)	1 055(61.3)	0.760	0.383
APSⅢ评分〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	59(46, 78)	52(41, 67)	-12.055	<0.001	59(46, 78)	59(46, 75)	-1.134	0.257
血管活性药物〔例(%)〕	1 396(81.1)	2 178(46.6)	606.092	<0.001	1 396(81.1)	1 300(75.5)	15.772	<0.001
CRRT〔例(%)〕	377(21.9)	336(7.2)	274.468	<0.001	377(21.9)	248(14.4)	32.533	<0.001
并发症〔例(%)〕								
脓毒症	1 409(81.9)	3 256(69.7)	93.952	<0.001	1 409(81.9)	1 393(80.9)	0.491	0.483
心肌梗死	400(23.2)	1 255(26.9)	8.668	0.003	400(23.2)	436(25.3)	2.048	0.152
充血性心力衰竭	652(37.9)	2 122(45.4)	29.285	<0.001	652(37.9)	717(41.7)	5.124	0.024
高血压	1 284(74.6)	3 676(78.7)	12.314	<0.001	1 284(74.6)	1 301(75.6)	0.449	0.443
脑血管疾病	260(15.1)	940(20.1)	20.820	<0.001	260(15.1)	275(16.0)	0.498	0.480
慢性肺疾病	490(28.5)	1 574(33.7)	20.820	<0.001	490(28.5)	490(28.5)	0.000	>0.999
肝脏疾病	590(34.3)	727(15.6)	15.789	<0.001	590(34.3)	483(28.1)	15.503	<0.001
肾脏疾病	626(36.4)	1 937(41.5)	269.077	<0.001	626(36.4)	648(37.7)	0.603	0.437
糖尿病伴并发症	269(15.6)	857(18.4)	6.431	0.011	269(15.6)	276(16.0)	0.107	0.744
糖尿病无并发症	515(29.9)	1 653(35.4)	16.841	<0.001	515(29.9)	549(31.9)	1.573	0.210
恶性肿瘤	327(19.0)	971(20.8)	0.037	0.113	327(19.0)	359(20.9)	1.864	0.172
生命体征〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕								
心率(次/min)	86(78, 99)	86(74, 98)	4.349	<0.001	86(78, 99)	87(76, 101)	-0.459	0.786
血压(mmHg)	72(68, 78)	76(70, 84)	16.264	<0.001	72(68, 78)	74(69, 80)	5.392	<0.001
呼吸频率(次/min)	18.9(16.6, 22.1)	19.9(17.5, 23.0)	6.908	<0.001	18.9(16.6, 22.1)	19.5(17.2, 22.8)	3.415	<0.001
体温(℃)	36.81(36.52, 37.03)	36.83(36.58, 37.13)	4.384	<0.001	36.75(36.49, 37.07)	36.82(36.53, 37.19)	2.179	<0.001
血氧饱和度	0.97(0.96, 0.99)	0.97(0.95, 0.98)	-5.805	<0.001	0.97(0.96, 0.99)	0.97(0.96, 0.99)	-0.804	0.361
尿量(mL)	1 041(589, 1 648)	1 425(804, 2 295)	13.948	<0.001	1 040(588, 1 640)	1 145(607, 1 775)	2.316	0.021
实验室指标〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕								
WBC($\times 10^9/L$)	9.8(6.8, 13.7)	9.9(7.0, 13.9)	1.651	<0.001	9.8(6.8, 13.6)	9.8(7.0, 13.7)	0.314	0.424
NEU%	0.74(0.72, 0.81)	0.74(0.71, 0.81)	0.019	0.089	0.77(0.66, 0.86)	0.77(0.66, 0.86)	0.799	0.992
LYM%	0.14(0.07, 0.23)	0.13(0.07, 0.22)	1.640	0.715	0.90(0.54, 1.46)	0.96(0.55, 1.52)	0.314	0.131
Hb(g/L)	87.0(74.5, 100.0)	99.0(83.0, 116.0)	1.025	0.149	94.0(80.0, 111.0)	95.0(80.0, 112.0)	0.601	0.573
PLT($\times 10^9/L$)	120(76, 178)	175(122, 238)	-0.029	<0.001	159(105, 229)	161(108, 228)	0.482	0.630
AG(mEq/L)	12.0(9.0, 15.0)	12.5(10.0, 15.5)	6.737	<0.001	12.0(9.0, 15.0)	12.5(10.0, 15.0)	3.345	<0.001
Lac(mmol/L)	1.50(1.10, 2.20)	1.50(1.10, 2.10)	-14.401	<0.001	2.35(1.65, 3.75)	2.15(1.45, 3.35)	-5.170	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	33(29, 37)	35(30, 41)	4.007	0.005	40(36, 45)	41(35, 46)	0.268	0.982
PaO ₂ (mmHg)	71(45, 93)	54(37, 84)	-20.860	<0.001	162(94, 239)	133(88, 208)	-6.026	<0.001
INR	1.30(1.10, 1.60)	1.20(1.10, 1.50)	-15.287	<0.001	1.45(1.25, 1.85)	1.35(1.20, 1.75)	-6.320	<0.001
PT(s)	31(27, 37)	29(26, 34)	-11.541	<0.001	36(30, 49)	34(29, 47)	-4.566	<0.001
AST(U/L)	61(31, 160)	42(24, 103)	-8.945	<0.001	64(32, 173)	60(30, 190)	-0.577	0.564
ALT(U/L)	32(17, 78)	29(16, 71)	-1.663	0.006	33(18, 81)	38(20, 107)	4.107	<0.001
TBil(mg/L)	13(6, 40)	6(4, 11)	-14.395	0.108	10(5, 29)	8(4, 15)	-8.575	<0.001
Alb(g/L)	27.0(22.0, 33.0)	31.0(27.0, 36.0)	11.867	<0.001	29.0(24.5, 34.0)	30.0(26.0, 35.0)	4.248	<0.001
Glu(mg/L)	1 330(1 170, 1 580)	1 390(1 150, 1 790)	4.644	<0.001	1 330(1 170, 1 580)	1 410(1 180, 1 820)	5.732	<0.001
Cr(g/L)	13.00(9.00, 18.00)	13.00(10.00, 20.00)	4.634	<0.001	14.50(10.50, 20.50)	15.00(11.50, 21.50)	3.431	<0.001
ICU 住院时间〔d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	6.04(3.33, 11.54)	3.75(2.70, 6.33)	-19.093	<0.001	4.29(2.92, 7.75)	4.29(2.92, 7.75)	-10.511	<0.001
ICU 病死率〔%(例)〕	20.57(354)	20.30(948)	0.055	0.815	20.57(354)	19.52(336)	0.587	0.443

注: ICU 为重症监护病房, Alb 为白蛋白, AKI 为急性肾损伤, PSM 为倾向性评分匹配, APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, WBC 为白细胞计数, NEU% 为中性粒细胞比例, LYM% 为淋巴细胞比例, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, AG 为阴离子间隙, Lac 为血乳酸, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, PaO₂ 为动脉血氧分压, INR 为国际标准化比值, PT 为凝血酶原时间, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, Glu 为血糖, Cr 为肌酐; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa



注: Alb 为白蛋白, AKI 为急性肾损伤, PSM 为倾向性评分匹配, PaO₂ 为动脉血氧分压, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, APS III 为急性生理学评分 III, Lac 为血乳酸, TBil 为总胆红素, Cr 为肌酐, LYM% 为淋巴细胞比例, INR 为国际标准化比值, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, PT 为凝血酶原时间, AG 为阴离子间隙, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, WBC 为白细胞计数, AST 为天冬氨酸转氨酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, Hb 为血红蛋白, Glu 为血糖, PLT 为血小板计数, NEU% 为中性粒细胞比例, SMD 为标准化的均数差

图2 Alb 输注组与未输注组 AKI 患者 PSM 差异结果

2.4 单因素及多因素 Cox 回归分析(表 2):针对原始数据的单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示, Alb 输注组死亡风险明显低于 Alb 未输注组(均 $P < 0.05$); 经 PSM 和 IPW 处理后的结果与原始数据趋势保持一致(均 $P < 0.05$)。

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析(图 3):针对原始数据的 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, Alb 输注组患者 ICU 住院期间累积生存率明显高于 Alb

表 2 AKI 患者输注 Alb 与 ICU 死亡风险的单因素和多因素 Cox 回归分析

人群	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	调整后 HR 值(95%CI)	P 值
原始人群	0.58(0.51~0.66)	<0.001	0.69(0.60~0.80)	<0.001
PSM 人群	0.73(0.61~0.83)	<0.001	0.70(0.59~0.82)	<0.001
IPW 人群	0.60(0.50~0.72)	<0.001	0.73(0.60~0.89)	<0.001

注: AKI 为急性肾损伤, Alb 为白蛋白, ICU 为重症监护病房, PSM 为倾向性评分匹配, IPW 为逆概率加权, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

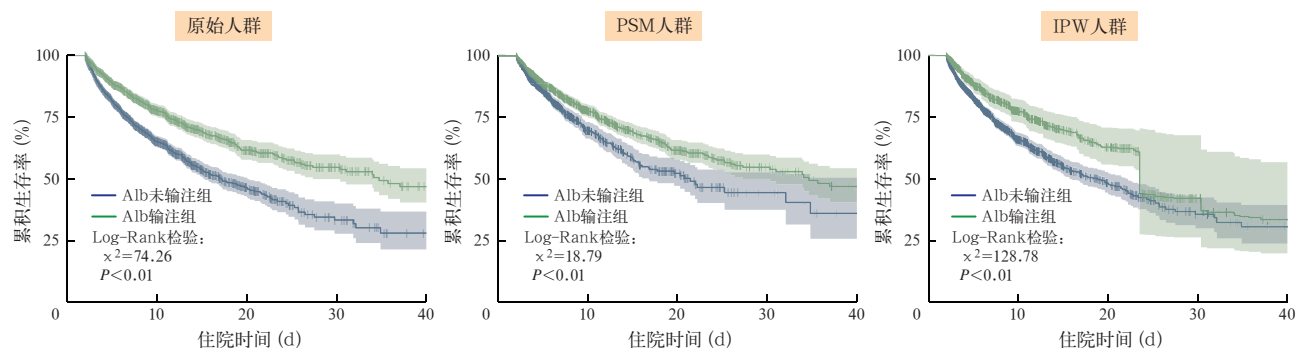
未输注组(24.48% 比 12.17%, Log-Rank 检验: $\chi^2 = 74.26$, 均 $P < 0.05$); 经 PSM 和 IPW 处理后结果与原始数据趋势一致(均 $P < 0.05$)。

2.6 亚组分析(图 4):基于患者的年龄、性别和其他合并症进行的亚组分析显示,对于使用血管活性药物、合并脓毒症及不存在肝脏疾病合并症的患者, Alb 输注具有更显著的生存获益。

3 讨论

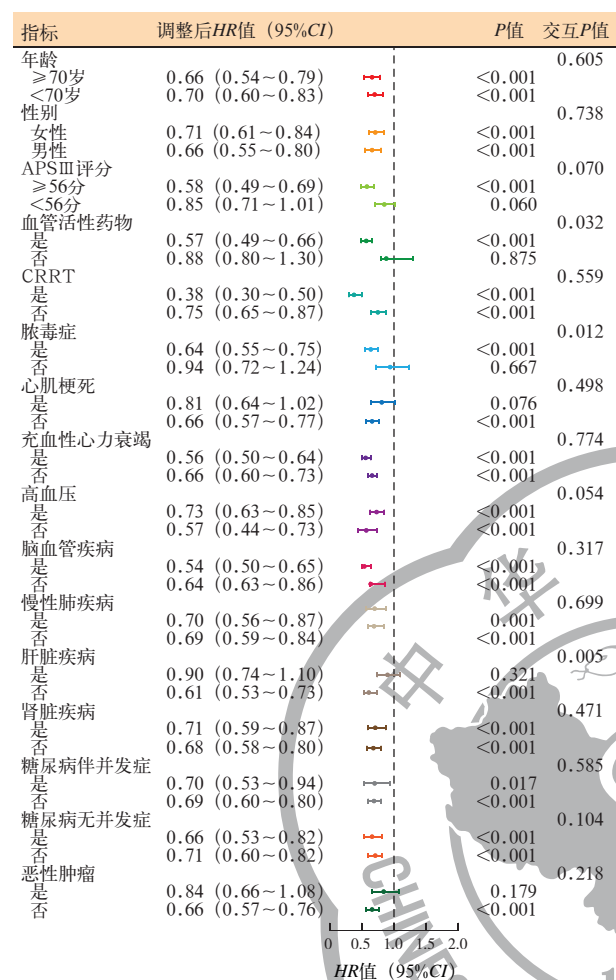
本研究基于 MIMIC-IV 数据库对 ICU 中 AKI 患者接受输注 Alb 与其预后的关系进行回顾性分析, 结果显示, 输注 Alb 可提高 AKI 患者的 ICU 生存率。

Alb 是一种主要在肝脏中合成的关键血浆蛋白, 其功能包括调节胶体渗透压, 结合和运输激素、脂肪酸、药物等血液中的各种物质, 以及抗氧化、一氧化氮调节和缓冲能力^[12]。除此之外, Alb 能够减少尿中蛋白的排放, 增加肾脏的血流灌注, 从而有助于减轻肾损伤并促进肾功能恢复^[13]。有荟萃分析显示, 低白蛋白血症是危重患者发生 AKI 和 AKI 相关死亡的独立危险因素^[14]。研究显示, Alb 可与其特异配体结合, 通过调节炎症过程、氧化应激反应以及维持肾小球滤过屏障的完整性发挥肾脏保护作用^[15-16]。Alb 还可以通过激活蛋白激酶 C 信号通路、调节细胞内外 Ca²⁺ 水平、活化 Ca²⁺ 通道和促进表皮生长因子受体的激活来促进肾小管上皮细胞增



注: PSM 为倾向性评分匹配, IPW 为逆概率加权, Alb 为白蛋白, AKI 为急性肾损伤, ICU 为重症监护病房

图3 原始人群、PSM 人群和 IPW 人群中 Alb 输注组与未输注组 AKI 患者 ICU 住院期间 Kaplan-Meier 生存曲线



注: AKI 为急性肾损伤, Alb 为白蛋白, ICU 为重症监护病房, APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间

图4 AKI 患者输注 Alb 与 ICU 死亡风险的多因素 Cox 回归亚组分析

殖^[17-18]。此外, Alb 还可以通过结合一氧化氮和血小板活化因子实现扩张肾脏血管、抑制血管痉挛效应, 发挥改善肾脏血流灌注的作用^[19]。

尽管 Alb 对维持正常肾脏功能具有重要作用, 关于 Alb 在肾脏疾病中的应用一直存在争议。有研究表明, 低白蛋白血症是诱发急性肾小管坏死并导致 AKI 患者不良预后的重要危险因素^[20]。Sort 等^[21]研究发现, Alb 治疗可预防肝硬化和自发性细菌性腹膜炎患者的肾损伤, 并进一步降低其病死率。然而, 有学者提出了相反的观点, 指出在某些情况下, Alb 可能会加重 AKI 患者的病情, 尤其是在有其他并发症的 ICU 患者中^[22]。有研究显示, 脓毒症患者接受 Alb 补充治疗可有效降低其死亡风险^[23]。但还有研究显示, Alb 替代及晶体替代并未提高严重脓毒症患者的 28 d 和 90 d 生存率^[24]。出现以上差异的原因很多, 主要包括研究对象的异质性明显、

输注 Alb 制剂的类型及用量不同、其他合并用药差异等。此外, 不同患者对 Alb 治疗反应的异质性也可能影响研究结果。

作为回顾性研究, 本研究不可避免地存在一定局限性: 首先, 使用 ICD 编码识别 AKI 患者, 可能存在不同观察者间的诊断偏差, 而这无疑将导致患者的异质性^[25]。其次, 本研究无法确定明确的因果关系, 仅能提示 Alb 治疗与改善预后之间的相关性, 而不能阐明 Alb 的精确生理学作用机制及其靶点。此外, Kaplan-Meier 生存曲线分析依赖完整的生存时间数据, 而 ICU 出院患者被视为删失个体, 可能导致 ICU 病死率的低估。本研究的删失率较高, 这可能影响生存率估计的稳定性, 并导致生存概率的偏高估计。尽管我们采用 Cox 回归模型进行了补充分析, 并在 PSM 和 IPW 处理后观察到一致的趋势, 但高删失率仍可能影响 Kaplan-Meier 生存曲线结果的稳健性。因此, 未来研究应考虑使用竞争风险模型, 以更全面地评估 Alb 治疗对 ICU 病死率的真实影响。最后, 由于回顾性研究的固有局限, 未能充分考虑 Alb 治疗的剂量和治疗时间对结果的影响, 也无法排除其他治疗措施作为混杂因素对研究结果的潜在影响。因此, 未来的前瞻性研究需采用更严格的纳入和排除标准, 并详细记录治疗方案和过程, 以产生更可靠的因果推论; 同时, 需进一步研究以阐明 Alb 治疗 AKI 的精确分子机制、靶点和最佳治疗方案。

4 总结

综上所述, 本研究为 Alb 治疗 AKI 患者提供了新的证据支持。然而, 由于本研究方法学的局限性, 尚无法得出将 Alb 治疗作为 AKI 患者常规治疗手段的结论。未来需要更多严格设计的大规模前瞻性研究来系统评价 Alb 治疗对 AKI 患者预后的影响, 并优化治疗方案和策略, 以期为 AKI 患者的个体化精准治疗提供更可靠的证据支持。希望通过进一步研究阐明 Alb 治疗的精确作用机制并识别潜在的受益人群, 从而改善 AKI 患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (8): 835-850. DOI: 10.1007/s00134-021-06454-7.
- [2] Shaikhouni S, Yessayan L. Management of acute kidney injury/renal replacement therapy in the intensive care unit [J]. Surg Clin North Am, 2022, 102 (1): 181-198. DOI: 10.1016/j.suc.2021.09.013.
- [3] 徐丽, 孙鹏. 脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 221-224. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220808-00725.
- [4] Saner FH, Stueben BO, Hoyer DP, et al. Use or misuse of albumin

- in critical ill patients [J]. *Diseases*, 2023, 11 (2): 68. DOI: 10.3390/diseases11020068.
- [5] Wu NJ, Liu TT, Tian MM, et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native' to 'effective' (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29 (2): 24. DOI: 10.3892/mmr.2023.13147.
- [6] O'Brien Z, Finnis M, Gallagher M, et al. Early treatment with human albumin solution in continuous renal replacement patients [J]. *Blood Purif*, 2021, 50 (2): 205–213. DOI: 10.1159/000509890.
- [7] Macedo E, Karl B, Lee E, et al. A randomized trial of albumin infusion to prevent intradialytic hypotension in hospitalized hypoalbuminemic patients [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 18. DOI: 10.1186/s13054-020-03441-0.
- [8] Kim HJ, Kim HJ, Park JH, et al. Association between 20% albumin use and acute kidney injury in major abdominal surgery with transfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3): 2333. DOI: 10.3390/ijms24032333.
- [9] Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals [J]. *Circulation*, 2000, 101 (23): E215–E220. DOI: 10.1161/01.cir.101.23.e215.
- [10] Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset [J]. *Sci Data*, 2023, 10 (1): 1. DOI: 10.1038/s41597-022-01899-x.
- [11] Bein E, Deutsch J, Hong GL, et al. Two-step estimation in ratio-of-mediator-probability weighted causal mediation analysis [J]. *Stat Med*, 2018, 37 (8): 1304–1324. DOI: 10.1002/sim.7581.
- [12] Cao YR, Yao XY. Acute albumin administration as therapy for intracerebral hemorrhage: a literature review [J]. *Heliyon*, 2023, 10 (1): e23946. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23946.
- [13] 黎伟, 李楠, 李双玲. 危重患者腹部大手术后白蛋白水平与急性肾损伤的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 955–961. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200730-00554.
- [14] Shao M, Wang SY, Parameswaran PK. Hypoalbuminemia: a risk factor for acute kidney injury development and progression to chronic kidney disease in critically ill patients [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (2): 295–302. DOI: 10.1007/s11255-016-1453-2.
- [15] Yang KB, Yang N, Sun WB, et al. The association between albumin and mortality in patients with acute kidney injury: a retrospective observational study [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24 (1): 332. DOI: 10.1186/s12882-023-03323-x.
- [16] Lei L, Wang Y, Xue Q, et al. A comparative study of machine learning algorithms for predicting acute kidney injury after liver cancer resection [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e8583. DOI: 10.7717/peerj.8583.
- [17] Yang FG, Wang R, Lu W, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen to serum albumin ratio for acute kidney injury and in-hospital mortality in intensive care unit patients with intracerebral haemorrhage: a retrospective cohort study using the MIMIC-IV database [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (8): e069503. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069503.
- [18] Lee YJ, Han HJ. Albumin-stimulated DNA synthesis is mediated by Ca^{2+} /PKC as well as EGF receptor-dependent p44/42 MAPK and NF- κ B signal pathways in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294 (3): F534–F541. DOI: 10.1152/ajprenal.00408.2007.
- [19] AWAKEN Collaborative. Low albumin levels are independently associated with neonatal acute kidney injury: a report from AWAKEN Study Group [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37 (7): 1675–1686. DOI: 10.1007/s00467-021-05295-2.
- [20] 王娜, 秦卓, 刘慧珍, 等. 营养风险评分对脓毒症相关性急性肾损伤患者预后的临床价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (3): 245–249. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211019-01525.
- [21] Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6): 403–409. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603.
- [22] Li CY, Xu LY, Guan C, et al. Malnutrition screening and acute kidney injury in hospitalised patients: a retrospective study over a 5-year period from China [J]. *Br J Nutr*, 2020, 123 (3): 337–346. DOI: 10.1017/S000711451900271X.
- [23] SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (22): 2247–2256. DOI: 10.1056/NEJMoa040232.
- [24] ALBIOS Study Investigators. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (15): 1412–1421. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727.
- [25] Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance [J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38 (3): 237–239. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.10.003.

(收稿日期: 2023-09-01)
(责任编辑: 张耘菲 李银平)

• 科研新闻速递 •

重症监护病房灵活探视对家庭成员心理健康的长期影响

全球重症监护病房 (ICU) 大多实行限制性家属探视政策, 但当代专业学会指南主张在 ICU 中更灵活地安排家属陪伴。有研究表明, 灵活的 ICU 探视政策与患者和家庭成员急性焦虑症状的减轻以及家庭成员抑郁症状的减轻有关。此外, 与限制性探视政策相比, 灵活的探视政策与 ICU 获得性感染、死亡或住院时间延长等风险增加无关。但鲜见随机临床试验调查不同探视模式对家庭成员心理健康的长期影响。近期巴西学者进行了一项随机临床试验, 旨在评估灵活 ICU 探视对重症患者家属 1 年后创伤后应激、焦虑和抑郁症状的影响。这是对一项集群交叉随机临床试验的长期结果分析, 该试验评估了巴西 36 个 ICU 中灵活探视模式 (每日 12 h) 与限制性探视模式 (中位数每日 1.5 h) 的效果。在此分析中, 家属在患者出院后 12 个月接受评估 (通过结构化电话访谈方式), 评估结果包括通过创伤事件量表-6 (IES-6) 测量的创伤后应激症状, 以及通过医院焦虑和抑郁量表 (HADS) 测量的焦虑和抑郁症状。在灵活的探视模式中, ICU 探访时间延长, 允许 1~2 个近亲每日探访时间长达 12 h。该模式还包括由训练有素的医护专业人员为家属提供关于 ICU 操作、程序和患者护理的结构化教育课程。此外, 家属可以访问信息材料和专用网站。不符合条件的家属或朋友也可以进行社交探访。研究使用广义估计方程 (GEE) 比较灵活探视组与限制性探视组之间每位患者每日就诊时间的均值差异, 并调整整群效应和周期效应。通过 GEE 评估干预措施与结果之间的关联, 考虑整群和时期效应, 并调整年龄、性别、既往焦虑或抑郁史以及患者 12 个月时的生命状态。GEE 模型的可交换研究相关结构包括患者级别的聚类、时间和调整协变量。性别、年龄、焦虑或抑郁既往史、患者的生命状态、授权委托人的角色、家庭成员是否与患者同住、患者在纳入研究后 24 h 内的急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 以及 ICU 住院时间被定义为感兴趣的亚组; 使用包括亚组与干预之间交互项的 GEE 模型进行亚组分析。进行事后敏感性分析, 以评估结果的一致性。结果显示: 共纳入 519 名家属 (灵活探视组 288 名, 限制性探视组 231 名), 其中 369 名 (71.1%) 为女性, 平均年龄为 46.6 岁。与限制性探视组的家属相比, 灵活探视组的家属创伤后应激症状的发生率显著较低 (21.0% 比 30.5%; 调整后发生率比 (aPR) 为 0.91, 95% 可信区间 (95%CI) 为 0.85~0.98, $P=0.01$)。两组之间焦虑症状 (28.9% 比 33.2%; aPR 为 0.93, 95%CI 为 0.72~1.21, $P=0.59$) 和抑郁症状 (19.2% 比 25.0%; aPR 为 0.78, 95%CI 为 0.60~1.02, $P=0.07$) 的发生率比较差异无统计学意义。结局的敏感性分析结果与主要分析的结果相似。对需要 ICU 住院时间 ≥ 5 d 的患者家庭成员亚组分析显示, 灵活探视使创伤后应激的发生率减少更明显 (aPR 为 0.58, 95%CI 为 0.36~0.93)。在限制性探视组中, 11.36% 的家庭成员同时表现出 3 种精神症状, 而在灵活探视组中, 8.54% 的家庭成员表现出所有 3 种症状, $P=0.08$ 。研究人员据此得出结论: 与限制性探视相比, 灵活的 ICU 探视与家属 1 年后创伤后应激症状显著减少相关。

蒋佳维, 李银平编译自《Intensive Care Med》, 2024, 50(10): 1614–1621