

# 重症监护病房脓毒症患者血钾轨迹 与 30 d 死亡风险的关系： 一项回顾性队列研究

邓少旭<sup>1</sup> 黄锐<sup>1</sup> 夏飞<sup>2</sup> 张田<sup>3</sup> 张龙久<sup>4</sup> 付江泉<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 贵州医科大学附属医院急诊重症监护室, 贵阳 550004; <sup>2</sup> 贵州医科大学附属医院急诊科, 贵阳 550004; <sup>3</sup> 贵州医科大学附属医院耳鼻喉科, 贵阳 550004; <sup>4</sup> 六盘水市人民医院重症医学科, 贵州六盘水 553001

通信作者: 付江泉, Email: fujiangquan123456@126.com

**【摘要】目的** 探讨重症监护病房(ICU)脓毒症患者入ICU后血钾的变化轨迹与30 d死亡风险的关系。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选择2020年1月至2024年1月贵州医科大学附属医院综合ICU、内科重症监护病房(MICU)、急诊重症监护病房(EICU)收治的ICU住院时间至少为5 d且至少有7次连续血钾测量值的成人脓毒症患者作为研究对象。创建基于群体的组轨迹模型(GBTM),使用SAS软件根据患者入ICU后血钾的变化趋势分为5个轨迹组,即低水平缓慢升高组、正常范围中等水平缓慢升高组、正常范围中等水平缓慢下降组、高水平缓慢下降组及正常范围高水平缓慢升高组。收集患者的性别、年龄、基础疾病及入ICU时白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血钠、血肌酐(SCr),同时记录患者入ICU 24 h内序贯器官衰竭评分(SOFA)最差值、ICU住院时间及30 d结局。比较各组患者临床资料的差异;绘制Kaplan-Meier生存曲线,采用Log-Rank检验比较不同血钾轨迹患者的30 d累积生存率;采用多因素Cox比例风险回归分析评价血钾轨迹对30 d死亡风险的影响。**结果** 最终共纳入342例ICU脓毒症患者,其中低水平缓慢升高组42例(占12.28%),正常范围中等水平缓慢升高组127例(占37.14%),正常范围中等水平缓慢下降组118例(占34.50%),高水平缓慢下降组28例(占8.19%),正常范围高水平缓慢升高组27例(占7.89%)。不同血钾轨迹组患者除年龄和APTT差异有统计学意义外,其他临床特征差异均无统计学意义。Kaplan-Meier生存曲线显示,5个血钾轨迹组患者30 d累积生存率差异有统计学意义(Log-Rank检验: $\chi^2=14.696, P=0.005$ ),以正常范围高水平缓慢升高组患者30 d累积生存率最低(39.3%)。多因素Cox比例风险回归分析显示,正常范围高水平缓慢升高的血钾轨迹患者30 d死亡风险较高[风险比(HR)=2.341, 95%可信区间(95%CI)为1.049~5.226,  $P=0.038$ ];在调整了性别、年龄、基础疾病、SOFA评分、WBC、PLT、PCT、APTT、PT、血钠、SCr这些混杂因素后,该关联仍然存在(HR=3.058, 95%CI为1.249~7.488,  $P=0.014$ )。**结论** 与正常范围波动的血钾轨迹患者相比,正常范围高水平基础上缓慢升高的血钾轨迹ICU脓毒症患者30 d死亡风险显著增加。

**【关键词】** 脓毒症; 血钾; 轨迹分析; 病死率

基金项目:贵州省科技计划项目(2021-041)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240726-00635

## Association of serum potassium trajectory with 30-day death risk in patients with sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study

Deng Shaoxu<sup>1</sup>, Huang Rui<sup>1</sup>, Xia Fei<sup>2</sup>, Zhang Tian<sup>3</sup>, Zhang Longjiu<sup>4</sup>, Fu Jiangquan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Intensive Care Unit, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China; <sup>2</sup>Department of Emergency, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China; <sup>3</sup>Department of Otolaryngology, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China; <sup>4</sup>Department of Intensive Care Unit, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553001, Guizhou, China

Corresponding author: Fu Jiangquan, Email: fujiangquan123456@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between the trajectories of serum potassium changes after intensive care unit (ICU) admission and 30-day death risk in patients with sepsis. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, including adult patients with sepsis admitted to the comprehensive ICU, medical intensive care unit (MICU) and emergency intensive care unit (EICU) of Guizhou Medical University Affiliated Hospital from January 2020 to January 2024. The patients who had a minimum of 5 days' hospitalisation in the ICU and who had at least 7 consecutive days of the serum potassium measurements were classified into five trajectories groups according to group-based trajectory modelling (GBTM) using SAS software. This was based on tendency changes in serum potassium levels in patients after admission to the ICU, which was categorized as follows: slowly increased from a low level group, slowly increased from a medium level of normal range group, slowly decreased from a medium level of normal range group,

slowly decreased from a high level group, and slowly increased from a high level of normal range group. The patient's gender, age, medical history, and white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), procalcitonin (PCT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), blood sodium, and serum creatinine (SCr) at the time of admission to the ICU were collected. At the same time, the patient's worst sequential organ failure assessment (SOFA) score within 24 hours of admission to the ICU, length of ICU stay, and 30-day outcome were record. The differences in clinical data among different groups of patients were compared. The 30-day cumulative survival rates of the various serum potassium trajectories were plotted using Kaplan-Meier survival curves, the groups were then compared using the Log-Rank test. A multivariate Cox proportional risk regression analysis was developed to evaluate the independent effect of serum potassium trajectory on 30-day death risk. **Results** Finally, 342 ICU sepsis patients were enrolled, of which 42 patients in the slowly increased from a low level group (12.28%), 127 patients in the slowly increased from a medium level of normal range group (37.14%), 118 patients in the slowly decreased from a medium level of normal range group (34.50%), 28 patients in the slowly decreased from a high level group (8.19%), and 27 patients in the slowly increased from a high level of normal range group (7.89%). Except for age and APTT differences, there were no statistically significant differences in other clinical characteristics among the patients in the different serum potassium trajectories groups. Kaplan-Meier survival curves showed that there was statistically significant difference in the 30-day cumulative survival rate among the patients in the different serum potassium trajectories groups (Log-Rank test:  $\chi^2 = 14.696$ ,  $P = 0.005$ ), with the lowest in the slowly increased from a high level of normal range group (39.3%). Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that the patients with the serum potassium trajectory of slowly increased from a high level of normal range had the highest 30-day death risk [hazard ratio (HR) = 2.341, 95% confidence interval (95%CI) was 1.049–5.226,  $P = 0.038$ ]. This association persisted after adjustment for variables such as gender, age, medical history, SOFA score, WBC, PLT, PCT, APTT, PT, blood sodium, and SCr (HR = 3.058, 95%CI was 1.249–7.488,  $P = 0.014$ ). **Conclusion** Compared with the patients whose serum potassium fluctuated within the normal range, the sepsis patients in the ICU with a serum potassium trajectory that slowly increased from a high level of normal range had a significantly higher 30-day death risk.

**【Key words】** Sepsis; Blood potassium; Trajectory analysis; Mortality

**Fund program:** Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (2021-041)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240726-00635

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致的危及生命的多器官功能障碍,是全球主要的公共卫生问题之一<sup>[1]</sup>。全球每年大约有数百万人发生脓毒症,导致 1/6 ~ 1/3 患者死亡,具有高发病率、高病死率、高治疗费用等特点<sup>[2]</sup>。因此,早期识别风险更高的脓毒症患者,并积极干预,可以改善其不良结局。如何早期、迅速、准确地识别病情严重、死亡风险高的脓症患者,同时预测疾病的发展方向,尽早干预,改善其预后,是当前研究热点之一<sup>[3-7]</sup>。

血钾代谢紊乱是目前一个重要的临床问题,已经被证实是多种疾病中严重的危及生命的并发症,高钾血症患者的病死率、心血管疾病发生率、慢性肾衰竭进展和住院治疗风险均会增加,尤其是在慢性肾衰竭、心力衰竭和糖尿病患者当中<sup>[8-10]</sup>。钾在心脏兴奋性和心律失常中起着至关重要的作用,血钾紊乱可引起心血管并发症,也可间接导致神经激素激活和肾功能障碍<sup>[10-12]</sup>。心力衰竭患者血钾水平超过 5.0 mmol/L 与全因死亡风险增加相关<sup>[13]</sup>。Ates 等<sup>[14]</sup>使用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 处理大鼠制备脓毒症动物模型,4 h 后发现大鼠肾组织中硒、钙、钠、镁水平均显著降低,而铜、钾、锌水平均显著增加,在一定程度上揭露了血钾代谢与脓毒症的关系。另一项脓毒症动物实验结果表明,早期阻断四

乙胺 (tetraethylammonium, TEA) 敏感性钾通道能够降低器官损伤发生率和死亡率<sup>[15]</sup>。尽管有证据表明血钾代谢紊乱与脓毒症不良预后相关,但目前对脓症患者重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 住院期间血钾水平的变化及其与病死率的关系仍知之甚少。

基于群体的组轨迹模型 (group-based trajectory modeling, GBTM) 是一种用于描述变量随时间变化趋势的统计方法,可能有助于了解 ICU 脓症患者血钾水平的变化,并识别不同亚组人群; SAS 软件中的 PROC TRAJ 程序可以通过 GBTM 来识别随时间变化具有相似特征的个体群体<sup>[16-17]</sup>。本研究的主要目的是通过构建 GBTM 识别具有不同血钾轨迹的 ICU 脓症患者人群,并评估血钾轨迹与脓症患者病死率的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:** 采用回顾性队列研究方法,选择 2020 年 1 月至 2024 年 1 月贵州医科大学附属医院综合 ICU、内科重症监护病房 (medical intensive care unit, MICU)、急诊重症监护病房 (emergency intensive care unit, EICU) 收治的脓症患者作为研究对象。本研究符合医学伦理学标准,并得到了贵州医科大学附属医院医学科学伦理委员会的批准 (审批号:

2024-219),所有治疗及检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.1.1 纳入标准:**① 年龄 $\geq 18$ 岁;② 入ICU后诊断符合脓毒症的国际诊断标准 Sepsis-3 [ICU患者出现感染或可疑感染,且序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) $\geq 2$ 分];③ ICU住院时间至少5d且至少接受7次连续血钾测量;④ 对于多次入住ICU的患者,选择首次入住ICU的电子病历数据。

**1.1.2 排除标准:**① 妊娠及哺乳期妇女;② 存在活动性肿瘤及处于终末期;③ 存在慢性肾衰竭;④ 数据不完整。

**1.2 数据收集及随访:**收集入选患者的性别、年龄、基础疾病及入ICU时的白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血钠、血肌酐(serum creatinine, SCr);收集患者ICU住院时间、入ICU 24 h内SOFA评分最差值及连续7次的血钾测量值。通过患者的出院记录及电话随访获得30d结局。

**1.3 统计学方法:**相关统计分析利用风暴统计平台、R 4.2.0 软件及 SAS 软件(9.4 M7)完成。构建 GBTM,使用 SAS 软件,根据血钾轨迹对患者进行分组。将患者入ICU第1天取血测电解质的时间设定为轨迹分析的开始时间,收集入ICU 7 d内的测量结果,以建立血钾轨迹模型。使用 PROC TRAJ 建立模型的程序,从1组模型开始,增加到7组模型,分别调整各组的变化阶数进行依次重复拟合,使各项参数估计值满足显著性水平,即贝叶斯信息准则(bayesian information criterion, BIC)和样本调整的 BIC 最接近于0、熵 $\geq 0.7$ 、各轨迹分组的平均后验概率 $> 0.7$ 、正确分类优势(odds of correct classification, OCC) $> 5$ 、 $\pi_j$ 与 $P_j$ 最接近,结合临床解释,选择最佳轨迹分组进行模型拟合统计。总结整个队列基线特征,对于连续变量,当汇总统计量符合正态分布时,表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ ),组间比较采用单因素方差分析;当汇总统计量不符合正态分布时,则表示为中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ],组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验( $H$ 检验)。对于分类变量,汇总统计量表示为频率和比例,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 确切概率法。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-Rank 检验比较不同血钾轨迹组患者的30d累积生存率。

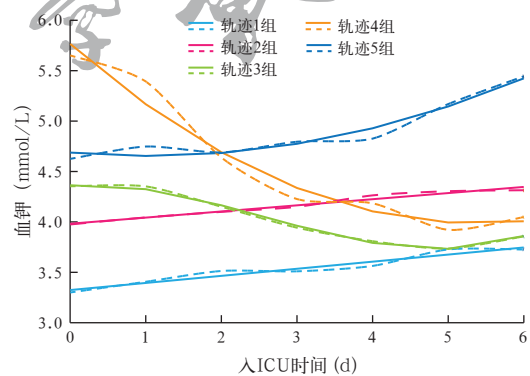
使用多因素 Cox 比例风险回归分析来评估血钾轨迹与ICU脓毒症患者30d死亡的关系。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究人群:**共565例ICU脓毒症患者入选,其中89例ICU住院时间 $< 5$ d患者、21例妊娠及哺乳期妇女、48例存在活动性肿瘤及处于终末期患者、37例存在慢性肾衰竭患者及28例数据不完整患者(ICU住院期间血钾测量次数 $< 7$ 次)被排除,最终共342例患者纳入分析。

**2.2 血钾的分组拟合及血钾轨迹分组:**对血钾重复拟合1~7组的分组轨迹曲线,按照最佳分组选取原则,最终确定最优分组为5组。依次重复拟合5组的变化阶数,选取每组参数估计值都满足显著性水平的轨迹模型,最后得到5个血钾的变化轨迹(其阶数分别为线性、线性、立方、平方、平方)。

不同血钾轨迹的分组情况(图1):轨迹1组血钾起始水平低于正常范围,之后呈缓慢升高趋势,定义为低水平缓慢升高组,共42例(占12.28%);轨迹2组血钾起始水平处于正常范围中等水平,之后呈缓慢升高趋势,定义为正常范围中等水平缓慢升高组,共127例(占37.14%);轨迹3组血钾起始水平处于正常范围中等水平,之后呈缓慢下降趋势,定义为正常范围中等水平缓慢下降组,共118例(占34.50%);轨迹4组血钾起始水平高于正常范围,之后呈缓慢下降趋势,定义为高水平缓慢下降组,共28例(占8.19%);轨迹5组血钾起始水平处于正常范围高水平,之后呈缓慢升高趋势,定义为正常范围高水平缓慢升高组,共27例(占7.89%)。



注:轨迹1组为低水平缓慢升高组,轨迹2组为正常范围中等水平缓慢升高组,轨迹3组为正常范围中等水平缓慢下降组,轨迹4组为高水平缓慢下降组,轨迹5组为正常范围高水平缓慢升高组;ICU为重症监护病房;实线代表预测值,虚线代表实际值

**图1 不同血钾轨迹组ICU脓毒症患者入ICU不同时间点血钾的变化趋势**

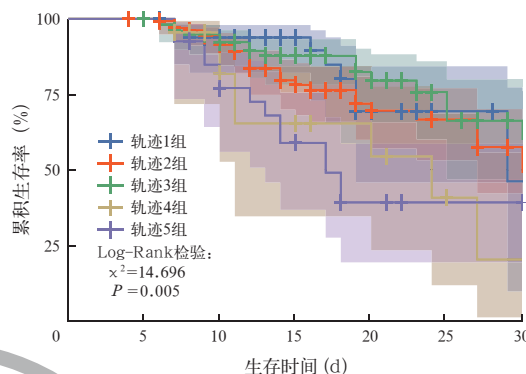
**2.3 基本特征:** 纳入的 342 例 ICU 脓毒症患者中, 男性 223 例(占 65.20%), 女性 119 例(占 34.80%); 年龄最小 18 岁, 最大 92 岁, 平均为(56.6±16.7)岁; SOFA 评分最低 2 分, 最高 16 分, 中位数为 8.0(5.0, 9.0)分; ICU 住院时间最短 5 d, 最长 162 d, 中位数为 13.0(9.0, 19.0)d; 高血压 101 例, 糖尿病 33 例, 冠心病 4 例, 同时存在高血压和糖尿病 12 例, 同时存在高血压、糖尿病、冠心病 1 例。

表 1 显示, 不同血钾轨迹组患者性别和 APTT 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 而各组患者年龄、基础疾病、SOFA 评分、ICU 住院时间及其他实验室指标等基本特征差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.4 ICU 脓毒症患者血钾轨迹与 30 d 结局的关系**

**2.4.1 Kaplan-Meier 生存曲线分析(图 2):** 5 个血钾轨迹组患者 30 d 累积生存率差异存在统计学意义(Log-Rank 检验:  $\chi^2 = 14.696, P = 0.005$ ); 所有患者

中, 轨迹 5 组(即血钾初始水平处于正常范围高水平, 之后缓慢升高)患者 30 d 累积生存率最低, 约 39.3%。



注: 轨迹 1 组为低水平缓慢升高组, 轨迹 2 组为正常范围中等水平缓慢升高组, 轨迹 3 组为正常范围中等水平缓慢下降组, 轨迹 4 组为高水平缓慢下降组, 轨迹 5 组为正常范围高水平缓慢升高组; ICU 为重症监护病房

**图 2 不同血钾轨迹组 ICU 脓毒症患者 30 d Kaplan-Meier 生存曲线**

**表 1 不同血钾轨迹组 ICU 脓毒症患者基本特征比较**

变量	全体 (n=342)	轨迹 1 组 (n=42)	轨迹 2 组 (n=127)	轨迹 3 组 (n=118)	轨迹 4 组 (n=28)	轨迹 5 组 (n=27)	$\chi^2 / F / H$ 值	P 值
性别 [例(%)]							20.339	<0.001
男性	223 (65.20)	17 (40.48)	77 (60.63)	85 (72.03)	23 (82.14)	21 (77.78)		
女性	119 (34.80)	25 (59.52)	50 (39.37)	33 (27.97)	5 (17.86)	6 (22.22)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.6±16.7	58.3±19.0	57.9±16.1	56.1±16.3	50.6±15.8	56.5±18.1	1.226	0.299
基础疾病 [例(%)]							Fisher	0.612
无	191 (55.85)	25 (59.52)	73 (57.48)	64 (54.24)	13 (46.43)	16 (59.26)		
高血压	101 (29.53)	8 (19.05)	33 (25.98)	40 (33.90)	12 (42.86)	8 (29.63)		
糖尿病	33 (9.65)	5 (11.90)	14 (11.02)	9 (7.63)	3 (10.71)	2 (7.41)		
冠心病	4 (1.17)	1 (2.38)	2 (1.57)	0 (0)	0 (0)	1 (3.70)		
高血压合并糖尿病	12 (3.51)	3 (7.14)	5 (3.94)	4 (3.39)	0 (0)	0 (0)		
高血压、糖尿病合并冠心病	1 (0.29)	0 (0)	0 (0)	1 (0.85)	0 (0)	0 (0)		
SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$ ]	8.0 (5.0, 9.0)	8.0 (6.0, 10.0)	8.0 (5.0, 10.0)	7.0 (5.0, 10.0)	6.5 (5.0, 9.5)	6.0 (5.0, 8.0)	6.765	0.148
ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]	13.0 (9.0, 19.0)	12.5 (8.0, 19.0)	12.0 (9.0, 19.0)	13.0 (8.0, 19.0)	10.5 (8.0, 20.5)	14.0 (10.0, 18.0)	1.456	0.834
WBC [ $\times 10^9/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	13.7 (9.1, 19.5)	14.9 (10.3, 20.9)	13.9 (10.0, 20.0)	13.1 (9.0, 18.7)	13.3 (8.3, 20.1)	13.4 (9.1, 19.4)	0.972	0.914
PLT [ $\times 10^9/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	142.0 (77.0, 228.0)	138.5 (79.0, 230.0)	142.0 (77.0, 221.0)	138.0 (77.0, 213.0)	147.5 (66.5, 258.5)	175.0 (116.0, 243.0)	2.743	0.601
PCT [ $\mu g/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	6.2 (1.0, 40.7)	9.8 (1.6, 31.5)	6.7 (1.4, 56.1)	5.8 (0.5, 39.2)	6.2 (1.1, 40.5)	5.6 (0.9, 14.1)	2.565	0.633
APTT [s, $M(Q_L, Q_U)$ ]	38.4 (32.6, 45.5)	41.7 (36.1, 50.2)	38.1 (32.2, 45.4)	39.8 (33.2, 46.1)	39.9 (34.2, 47.3)	34.5 (30.9, 38.4)	12.608	0.013
PT [s, $M(Q_L, Q_U)$ ]	14.7 (13.3, 16.3)	15.0 (13.8, 16.4)	14.6 (13.1, 16.6)	14.8 (13.5, 16.2)	14.6 (13.3, 15.9)	14.4 (12.9, 15.9)	2.472	0.649
血钠 [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$ ]	139.5 (135.9, 144.0)	138.1 (135.8, 143.0)	139.4 (135.7, 144.6)	139.2 (135.9, 143.4)	139.4 (136.0, 143.9)	141.5 (137.4, 145.8)	2.815	0.589
SCr [ $\mu mol/L$ , $M(Q_L, Q_U)$ ]	135.9 (70.6, 267.1)	135.3 (101.2, 276.7)	133.2 (70.6, 242.8)	130.0 (66.7, 256.4)	165.6 (104.9, 289.8)	120.0 (69.5, 392.5)	4.473	0.345

注: 轨迹 1 组为低水平缓慢升高组, 轨迹 2 组为正常范围中等水平缓慢升高组, 轨迹 3 组为正常范围中等水平缓慢下降组, 轨迹 4 组为高水平缓慢下降组, 轨迹 5 组为正常范围高水平缓慢升高组; ICU 为重症监护病房, SOFA 为序贯器官衰竭评分, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, PCT 为降钙素原, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, SCr 为血肌酐

**2.4.2 多因素 Cox 比例风险回归分析(表 2):**将 ICU 脓毒症患者不同血钾轨迹纳入 Cox 比例风险模型,分析血钾轨迹与 30 d 死亡风险的关系。在粗制模型中,轨迹 5(即血钾初始水平处于正常范围高水平,之后缓慢升高)与 ICU 脓毒症患者较高的 30 d 死亡风险显著相关[风险比(hazard ratio, HR)=2.341, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 1.049~5.226, P=0.038];在调整了性别、年龄、基础疾病、SOFA 评分、WBC、PLT、PCT、APTT、PT、血钠、SCr 这些混杂因素后,轨迹组 5 仍与 ICU 脓毒症患者较高的 30 d 死亡风险相关(HR=3.058, 95%CI 为 1.249~7.488, P=0.014)。

表 2 不同血钾轨迹 ICU 脓毒症患者 30 d 死亡危险因素的 Cox 比例风险回归分析

血钾 轨迹	模型 1		模型 2	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
轨迹 1	1.000(参考)		1.000(参考)	
轨迹 2	1.006(0.493~2.054)	0.987	1.169(0.547~2.500)	0.687
轨迹 3	0.840(0.394~1.788)	0.650	0.960(0.428~2.153)	0.921
轨迹 4	2.108(0.854~5.206)	0.106	2.888(1.026~8.128)	0.045
轨迹 5	2.341(1.049~5.226)	0.038	3.058(1.249~7.488)	0.014

注:轨迹 1 为低水平缓慢升高,轨迹 2 为正常范围中等水平缓慢升高,轨迹 3 为正常范围中等水平缓慢下降,轨迹 4 为高水平缓慢下降,轨迹 5 为正常范围高水平缓慢升高;模型 1 未调整变量,模型 2 调整了性别、年龄、基础疾病、序贯器官衰竭评分(SOFA)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、降钙素原(PCT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血钠、血肌酐(SCr);ICU 为重症监护病房,HR 为风险比,95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

脓毒症是严重威胁人类生命健康的器官功能障碍,由机体对感染反应失调引起<sup>[5]</sup>。同时,脓毒症也是一种异质性综合征,其特点是具有广泛的、多维的临床和生物学特征,而这一特点阻碍了当前治疗领域的进展。脓毒症异质性的影响因素包括宿主因素、感染病因、宿主反应失调和多器官功能障碍。深入了解导致脓毒症异质性的因素有助于临床医生了解脓毒症的复杂性,并使研究人员能够对同质性患者进行更加个体化的临床研究<sup>[18]</sup>。尽管治疗脓毒症的药物和策略不断发展,但脓毒症危重患者的病死率仍居高不下<sup>[19]</sup>。因此,迫切需要确定一种更有效、更方便的指标,从不同角度结合现有方式多维度评估脓毒症患者的预后。近年来,一系列危险因素被确定为脓毒症及脓毒性休克患者死亡的预测因素,包括年龄、血乳酸(blood lactic acid, Lac)水平、C-反应蛋白(C-reactive proten, CRP)、PCT、D-二聚体、红细胞体积分布宽度(red cell volume distribution

width, RDW)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)/SCr 比值、CRP/白蛋白(albumin, Alb)比值和 SOFA 评分<sup>[20-26]</sup>。

钾是一种重要的电解质,也是在临床实践中方便易得的指标,已被证明对于维持心血管系统、骨骼肌、内脏和神经系统的正常功能至关重要。血钾水平异常易使患者发生严重的并发症,特别是心律失常和肌无力,这可能导致心搏骤停和(或)呼吸衰竭。危重患者血钾代谢异常的风险更高,肾功能损伤、代谢性酸中毒、机械通气的使用及细胞更新增加都会促进血钾的积累,而某些药物如胰岛素、拟交感神经药物、利尿剂等可降低血清钾水平,螺内酯、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)可增加血清钾水平,低钾血症和高钾血症均可诱发心律失常<sup>[27-28]</sup>。一项针对入住 ICU 的内科和外科危重患者进行的大型回顾性观察研究表明,入 ICU 时血钾 >4.5 mmol/L 是 30 d 全因死亡的一个强有力的独立预测因子<sup>[29]</sup>。另一项研究表明,血钾水平与 ICU 危重患者院内病死率存在“U 形”关系,且血钾变异性与结局独立相关<sup>[30]</sup>。2024 年一项基于重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV) 的大样本量研究探讨了脓毒症患者血清钾水平与 28 d 病死率的关系,结果显示,脓毒症患者血清钾水平与 28 d 病死率呈“U 形”关联,转折点为 4.10 mmol/L,血清钾水平与 28 d 病死率在拐点左侧呈负相关,在拐点另一侧则呈正相关,提示脓毒症患者过高或过低的血钾水平均与 28 d 死亡风险显著相关<sup>[31]</sup>。

重症监护的预后通常建立在静态指标及基线特征基础上,如急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)<sup>[32]</sup>。近年来,时间趋势在预测预后中的重要性得到关注。2018 年, García-Gigorro 等<sup>[33]</sup>进行了一项前瞻性观察性队列研究,探讨了 SOFA 评分随时间的动态变化对急诊危重患者预后的预测价值;2020 年,伊孙邦等<sup>[34]</sup>基于 MIMIC 数据库探讨了不同时间段 Lac 水平对脓毒症患者死亡的预测价值。然而,评估时间趋势的研究通常无法评估患者亚组之间的差异,而是评估整个组的总体,如评估脓毒症和脓毒性休克患者 RDW、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)随时间推移的变化趋势<sup>[35-36]</sup>。

GBTM 可以识别遵循 1 个或多个重复测量的相似轨迹的个体,从而及早了解个体疾病的可能发展轨迹和预期结果,估计个体轨迹组成员的概率和(或)在已知当前数据的情况下预测未来临床事件发生的概率<sup>[37]</sup>。基于目前针对血钾与脓毒症相关性的研究大多以静态变化为主,本研究利用 GBTM 发现 ICU 脓毒症患者存在基于血钾轨迹的亚型,突出了脓毒症的异质性,重症医生历来重视辨别临床症状异质性的工具,而血钾轨迹的变化可以提醒临床医生注意预后不良风险增加的患者,并有可能实时为患者层的诊疗决策提供信息。此外,独特的血钾轨迹可能揭示了在脓毒症中反映宿主生物变异性的表型或基因型差异。

本研究利用 GBTM 对血钾重复拟合 1~7 组的分组轨迹曲线,其中第 6、7 组轨迹 BIC 值最接近于 0,但组内各轨迹组  $P$  值不满足均达显著性水平,而第 5 组轨迹 BIC 值相对前 4 组最接近于 0,熵 $\geq 0.7$ 、各轨迹分组的平均后验概率 $>0.7$ 、 $OCC>5$ 、 $\pi_j$  与  $P_j$  最接近,且组内各轨迹组  $P$  值均达显著性水平,故选择 5 组作为血钾轨迹的最佳分组,并确定了脓毒症患者的 5 种血钾轨迹模式,即低水平缓慢升高、正常范围中等水平缓慢升高、正常范围中等水平缓慢下降、高水平缓慢下降及正常范围高水平缓慢升高。与在正常范围波动的血钾轨迹患者相比,正常范围高水平基础上缓慢升高的血钾轨迹 ICU 脓毒症患者 30 d 死亡风险显著增加。本研究多因素 Cox 比例风险回归分析显示,入 ICU 后血钾轨迹为正常范围高水平缓慢升高与较高的 30 d 死亡风险显著相关;在调整了性别、年龄、基础疾病、SOFA 评分、WBC、PLT、PCT、APTT、PT、血钠、SCr 这些混杂因素后,这种关联仍然存在。

本研究使用 GBTM 根据独特的表型分组,而不是通过总体汇总估计来探索变异性,为了使数据显示出不同的轨迹,本研究未预先指定组,而是通过算法分类程序来指导结果。为了尽量减少选择偏倚,本研究纳入了所有 ICU 住院时间 $\geq 5$  d 的脓毒症患者,排除了对血钾水平存在其他干扰的患者(如存在慢性肾衰竭的患者),最终发现入 ICU 时正常范围高水平基础上缓慢升高的血钾轨迹患者 30 d 死亡风险较高,预后较差,这一结论与 2022 年种萌等<sup>[38]</sup>及 2023 年郝政焘等<sup>[39]</sup>得出的血钾与脓毒症患者临床结局相关的研究结果颇有相似之处。种萌等<sup>[38]</sup>研究发现,入 EICU 时血钾 $>5.5$  mmol/L 的脓毒症患者

病情较严重,预后较差;而郝政焘等<sup>[39]</sup>进行的一项回顾性队列研究显示,严重脓毒症患者血钾水平高于脓毒症患者,高血钾水平与 28 d 病死率增加有关,血钾水平与脓毒症病情进展呈正相关,与早期预后呈负相关。本研究从血钾动态变化的角度验证了血钾异常与脓毒症患者较高的死亡风险相关,为揭示血钾水平对脓毒症患者死亡风险的影响提供了新的思路和见解。

钾是维持细胞膜电位和传导神经冲动的关键电解质<sup>[40]</sup>。本研究显示,正常范围高水平基础上缓慢升高的血钾轨迹 ICU 脓毒症患者 30 d 死亡风险较血钾水平在正常范围波动的患者显著增加。分析原因可能是因为高血钾水平会影响心脏、肌肉和神经系统的正常功能,导致心功能受损、肾功能不全或更严重的炎症反应,而电解质失衡会干扰正常的生理和代谢过程,造成多器官缺血缺氧,出现功能障碍,并加重患者的病情,导致死亡<sup>[41-42]</sup>。因此,血钾水平可能是脓毒症患者预后标志物,可反映疾病严重程度和患者对治疗的反应,尤其是密切监测和管理电解质水平,早期识别出不同血钾轨迹的脓毒症患者,对于改善患者预后至关重要,具有一定的临床价值。

诚然,本研究也存在一些不足之处:第一,因为本研究的人群主要来自贵州医科大学附属医院成人 ICU,为单中心回顾性研究,样本量较小,未来可能需要基于多中心及大样本量数据库进行临床进一步证实;第二,本研究是一项观察性研究,由于历史性质,仍不能排除未测量混杂因素的影响;第三,基于观察性研究的内在局限性,本研究确定了 ICU 脓毒症患者血钾轨迹与死亡风险的相互关系,而不是因果关系;第四,本研究不能确定在血钾测定时是否进行了与脓毒症严重程度相关的治疗(尽管在临床情况下,治疗应该与血钾测定同步进行);第五,尚不清楚单变量轨迹是否为了了解群体间生物学差异的最佳模型,也许包括其他生理和实验室变量或基因组信息的多轨迹模型能够提供更具指导性预测性的轨迹。

综上所述,在成人 ICU 脓毒症患者中,可以通过分析血钾轨迹来确定不同的临床亚组,与血钾水平在正常范围波动的患者相比,正常范围高水平基础上缓慢升高的血钾轨迹患者 30 d 死亡风险显著增加,在临床实践中应该关注此类患者,警惕其高死亡风险,早期干预,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2021, 34 (2): 71-76. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000958.
- [3] 邵慧娟, 王炎, 张宏伟, 等. 脓毒症患者 28 d 死亡危险因素分析及预测模型的构建与验证 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (5): 478-484. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231109-00961.
- [4] 李永凯, 李丹丹, 袁新, 等. 早期乳酸 / 白蛋白比值对脓毒症预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (1): 61-65. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220130-00108.
- [5] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [6] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27 (4): 505-509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [7] 原庆, 张淑文, 罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (5): 313-315. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.05.029.
- [8] Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46 (3): 213-221. DOI: 10.1159/000479802.
- [9] Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34 (9): 1534-1541. DOI: 10.1093/ndt/gfy249.
- [10] Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Clinical management of hyperkalemia [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96 (3): 744-762. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.014.
- [11] Llubani R, Vukadinović D, Werner C, et al. Hyperkalaemia in heart failure: pathophysiology, implications and therapeutic perspectives [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15 (6): 390-397. DOI: 10.1007/s11897-018-0413-9.
- [12] Rakisheva A, Marketou M, Klimenko A, et al. Hyperkalemia in heart failure: foe or friend? [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43 (7): 666-675. DOI: 10.1002/clc.23392.
- [13] Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (38): 2890-2896. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx460.
- [14] Ates G, Tamer S, Ozkok E, et al. Determination of trace elements and electrolyte levels in kidney tissue of simvastatin-treated septic rats [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397 (5): 3513-3521. DOI: 10.1007/s00210-023-02835-5.
- [15] Sordi R, Fernandes D, Heckert BT, et al. Early potassium channel blockade improves sepsis-induced organ damage and cardiovascular dysfunction [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163 (6): 1289-1301. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01324.x.
- [16] Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2010, 6: 109-138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.
- [17] Rimmer E, Garland A, Kumar A, et al. White blood cell count trajectory and mortality in septic shock: a historical cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2022, 69 (10): 1230-1239. DOI: 10.1007/s12630-022-02282-5.
- [18] Wang W, Liu CF. Sepsis heterogeneity [J]. *World J Pediatr*, 2023, 19 (10): 919-927. DOI: 10.1007/s12519-023-00689-8.
- [19] Bruno RR, Wernly B, Mamandipoor B, et al. ICU-mortality in old and very old patients suffering from sepsis and septic shock [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 697884. DOI: 10.3389/fmed.2021.697884.
- [20] 池杭, 王洪亮, 李庆淑, 等. 72 h 血钠变异度和乳酸联合病情严重程度评分对脓毒症患者预后的评估价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (5): 458-462. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221104-00966.
- [21] Chen H, Gong SR, Yu RG. Association between normalized lactate load and mortality in patients with septic shock: an analysis of the MIMIC-III database [J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21 (1): 16. DOI: 10.1186/s12871-021-01239-3.
- [22] Zhang N, Liu YJ, Yang C, et al. Review of the predictive value of biomarkers in sepsis mortality [J]. *Emerg Med Int*, 2024, 2024: 2715606. DOI: 10.1155/2024/2715606.
- [23] Ding Q, Su YJ, Li CL, et al. Red cell distribution width and in-hospital mortality in septic shock: a public database research [J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44 (5): 861-867. DOI: 10.1111/ijlh.13925.
- [24] Han DD, Zhang LM, Zheng S, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen/creatinine ratio for septic shock: an analysis of the MIMIC-III clinical database [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5595042. DOI: 10.1155/2021/5595042.
- [25] Liu ZQ, Meng ZB, Li YF, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with sepsis [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27 (1): 51. DOI: 10.1186/s13049-019-0609-3.
- [26] 谢维, 刘建源, 王黎霖, 等. 脓毒症早期诊断生物标志物的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (4): 498-502. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.024.
- [27] Madias JE, Shah B, Chintalapally G, et al. Admission serum potassium in patients with acute myocardial infarction: its correlates and value as a determinant of in-hospital outcome [J]. *Chest*, 2000, 118 (4): 904-913. DOI: 10.1378/chest.118.4.904.
- [28] Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias [J]. *Arch Intern Med*, 1987, 147 (3): 465-469. DOI: 10.1001/archinte.1987.00370030069014.
- [29] Tongyoo S, Viarasilpa T, Pempikul C. Serum potassium levels and outcomes in critically ill patients in the medical intensive care unit [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46 (3): 1254-1262. DOI: 10.1177/0300060517744427.
- [30] Hessels L, Hoekstra M, Mijzen LJ, et al. The relationship between serum potassium, potassium variability and in-hospital mortality in critically ill patients and a before-after analysis on the impact of computer-assisted potassium control [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 4. DOI: 10.1186/s13054-014-0720-9.
- [31] Tang J, Zhao PL, Li Y, et al. The relationship between potassium levels and 28-day mortality in sepsis patients: secondary data analysis using the MIMIC-IV database [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (11): e31753. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31753.
- [32] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13 (10): 818-829. DOI: 10.1097/00003465-198603000-00013.
- [33] García-Gigorro R, Sáez-de la Fuente I, Marín Mateos H, et al. Utility of SOFA and  $\Delta$ -SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department [J]. *Eur J Emerg Med*, 2018, 25 (6): 387-393. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000472.
- [34] 伊孙邦, 胡雨峰, 林素涵, 等. 不同时间段血乳酸水平对脓毒症院内死亡的预测价值比较: 基于重症监护医学信息数据库 [J]. *中华危重病急救医学杂志 (电子版)*, 2020, 13 (1): 39-43. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2020.01.008.
- [35] Gupta MK, Yadav G, Singh Y, et al. Correlation of the changing trends of red cell distribution width and serum lactate as a prognostic factor in sepsis and septic shock [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2020, 36 (4): 531-534. DOI: 10.4103/joacp.JOACP\_105\_19.
- [36] Dou QL, Liu JP, Zhang WW, et al. Dynamic changes in heparin-binding protein as a prognostic biomarker for 30-day mortality in sepsis patients in the intensive care unit [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 10751. DOI: 10.1038/s41598-022-14827-1.
- [37] Nagin DS, Jones BL, Elmer J. Recent advances in group-based trajectory modeling for clinical research [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2024, 20 (1): 285-305. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-081122-012416.
- [38] 种萌, 牛亚芳, 马鑫, 等. 初始血钾水平与急诊 ICU 脓毒症患者预后的关系 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (6): 499-505. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.06.007.
- [39] 郝政焘, 牛杏果, 李锦绣. 脓毒症患者血钾、Presepsin、中性粒细胞 CD64 变化及与早期预后的关系 [J]. *中国医学工程*, 2023, 31 (12): 111-114. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2023.12.023.
- [40] Xia ZL, Huang XS, Chen KY, et al. Proapoptotic role of potassium ions in liver cells [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1729135. DOI: 10.1155/2016/1729135.
- [41] Rodan AR. Potassium: friend or foe? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32 (7): 1109-1121. DOI: 10.1007/s00467-016-3411-8.
- [42] Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia [J]. *Am Fam Physician*, 2015, 92 (6): 487-495. DOI: 10.1016/S0025-7125(05)70536-8.