

血清钠浓度与脓毒症患者谵妄发生风险的关系

方奕鹏¹ 谢克亮^{1,2}

¹天津医科大学总医院重症医学科,天津 300052; ²天津医科大学总医院天津市麻醉研究所,天津 300052

通信作者:谢克亮, Email: xiekeliang2009@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨血钠水平与脓毒症患者谵妄发生风险之间的关系。**方法** 基于美国重症监护医学信息数据库Ⅳ (MIMIC-Ⅳ),纳入重症监护病房(ICU)脓毒症成人患者。以入院至脓毒症发病前的血钠水平作为暴露变量;以谵妄作为主要结局指标,采用 ICU 意识模糊评估量表(ICU-CAM)评估。根据谵妄发生情况将患者分为谵妄组和非谵妄组,使用限制性立方样条图(RCS)描述血钠与谵妄的关系,获取最佳血钠参考范围。使用 Logistic 回归分析血钠水平对脓毒症患者发生谵妄的影响;使用亚组分析探索潜在交互效应并进一步证明结果的稳健性。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析血钠水平对脓毒症患者发生谵妄的预测价值。**结果** 共纳入 13 889 例脓毒症患者,其中 4 831 例发生谵妄。谵妄组患者血钠最大值和平均值明显高于非谵妄组患者,而两组血钠初始值和最小值差异无统计学意义。相较于非谵妄组,谵妄组患者病死率更高且住院时间更长。RCS 曲线提示脓毒症患者血钠水平与谵妄发生风险呈“U”型关系,血钠平均值最佳参考值范围为 135.3~141.3 mmol/L。根据该参考值分组,与 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L 组相比,血钠<135.3 mmol/L 组和血钠≥141.3 mmol/L 组谵妄发生率和病死率均显著增高,且住院时间更长[谵妄发生率:36.92%、40.88%比 31.22%,28 d 病死率:23.08%、20.15%比 13.39%,90 d 病死率:30.75%、24.81%比 18.26%,住院病死率:19.53%、17.48%比 11.61%,ICU 病死率:14.35%、14.05%比 9.00%,总住院时间(d):10.1(6.1, 17.7)、9.4(5.4, 17.0)比 8.9(5.5, 15.4),ICU 住院时间(d):3.7(2.1, 7.1)、4.0(2.1, 8.9)比 3.2(1.9, 6.8),均 $P<0.01$]。Logistic 回归分析显示,在初始模型及各因素校正模型中,以 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L 作为参照,血钠<135.3 mmol/L 可使脓毒症患者谵妄发生风险提高 21%~29% [优势比(OR)在 1.21~1.29,均 $P<0.01$],血钠≥141.3 mmol/L 可使谵妄发生风险提高 28%~52% (OR 值在 1.28~1.52,均 $P<0.01$)。根据性别、年龄、种族、利尿剂使用、序贯器官衰竭评分(SOFA)进行亚组分析显示,各亚组变量与血钠之间不存在显著交互效应,各亚组结果均支持血钠<135.3 mmol/L 和血钠≥141.3 mmol/L 是脓毒症患者发生谵妄的危险因素。ROC 曲线分析显示,血钠预测脓毒症患者发生谵妄的曲线下面积(AUC)为 0.614,截断值为 139.5 mmol/L 时,特异度为 67.5%,敏感度为 50.9%。**结论** 脓毒症患者谵妄发生风险与血钠水平呈“U”型关系。在脓毒症患者中,过高或过低的血钠水平均与谵妄发生风险增高,亦与全因病死率增高以及住院时间延长相关。异常的血钠水平对脓毒症相关谵妄具有一定的预测价值,或可成为脓毒症谵妄识别的早期生物标志物,但还需进一步验证。

【关键词】 脓毒症; 谵妄; 血钠; 全因病死率; 预测

基金项目:天津市科技计划项目(24JRRRC00160)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241114-00932

The relationship between serum sodium concentration and the risk of delirium in sepsis patients

Fang Yipeng¹, Xie Keliang^{1,2}

¹Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; ²Tianjin Institute of Anesthesiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Xie Keliang, Email: xiekeliang2009@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum sodium level and the risk of delirium in patients with sepsis. **Methods** Based on the Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ (MIMIC-Ⅳ), adult patients with sepsis in the intensive care unit (ICU) were enrolled. The serum sodium level prior to the onset of sepsis during hospitalization was used as the exposure variable. Delirium was assessed using the ICU-confusion assessment method (ICU-CAM) as the primary outcome. Patients were divided into delirium and non-delirium groups based on the occurrence of delirium. The relationship between serum sodium level and delirium risk was described using restricted cubic spline (RCS) to determine the optimal reference range for serum sodium. Logistic regression analysis was used to evaluate the effect of blood sodium levels on delirium in sepsis patients. Subgroup analyses were performed to explore potential interactions and further validate the robustness of the results. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) analysis was performed to assess the predictive value of serum sodium level for delirium occurrence in patients with sepsis. **Results** A total of 13 889 patients with sepsis were included, of which 4 831 experienced delirium. The maximum and mean serum sodium values were significantly higher in the delirium group compared to the non-delirium group, while there were no statistically significant differences in terms of initial and minimum serum sodium values between the two groups. Compared with the non-delirium group, the delirium group had a higher mortality and

longer hospital stay. The RCS curve showed that a "U"-shaped relationship between serum sodium level and delirium risk in patients with sepsis, with the optimal reference range for average serum sodium was 135.3–141.3 mmol/L. Group based on this reference range, compared to the group with $135.3 \text{ mmol/L} \leq \text{serum sodium} \leq 141.3 \text{ mmol/L}$, the delirium incidence and mortality were significantly higher, and the hospital stay was longer in the groups with serum sodium $< 135.3 \text{ mmol/L}$ and serum sodium $\geq 141.3 \text{ mmol/L}$ [delirium incidence: 36.92%, 40.88% vs. 31.22%; 28-day mortality: 23.08%, 20.15% vs. 13.39%; 90-day mortality: 30.75%, 24.81% vs. 18.26%; in-hospital mortality: 19.53%, 17.48% vs. 11.61%; ICU mortality: 14.35%, 14.05% vs. 9.00%; hospital length of stay (days): 10.1 (6.1, 17.7), 9.4 (5.4, 17.0) vs. 8.9 (5.5, 15.4), length of ICU stay (days): 3.7 (2.1, 7.1), 4.0 (2.1, 8.9) vs. 3.2 (1.9, 6.8); all $P < 0.01$]. Logistic regression analysis showed that, in the initial model and each factor-adjusted models, compared to the reference group with $135.3 \text{ mmol/L} \leq \text{serum sodium} < 141.3 \text{ mmol/L}$, serum sodium $< 135.3 \text{ mmol/L}$ increased the risk of delirium in septic patients by 21% to 29% [odds ratio (OR) was 1.21–1.29, all $P < 0.01$], while serum sodium $\geq 141.3 \text{ mmol/L}$ increased the delirium risk by 28%–52% (OR was 1.28–1.52, all $P < 0.01$). Subgroup analyses based on gender, age, race, diuretic use, and sequential organ failure assessment (SOFA) score revealed there was no significant interactions between subgroup variables and serum sodium, and the results supported that both serum sodium $< 135.3 \text{ mmol/L}$ and serum sodium $\geq 141.3 \text{ mmol/L}$ were risk factors for delirium in septic patients. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting delirium in septic patients based on serum sodium was 0.614, with a cut-off value of 139.5 mmol/L yielding a specificity of 67.5% and sensitivity of 50.9%. **Conclusions** The risk of delirium in patients with sepsis is associated with serum sodium level in a "U"-shaped manner. Both high and low serum sodium levels are associated with increased risk of delirium, higher all-cause mortality, and prolonged hospital stays in patients with sepsis. Abnormal serum sodium levels may have predictive value for sepsis-associated delirium and could serve as an early biomarker for identifying delirium in septic patients, although further validation is needed.

[Key words] Sepsis; Delirium; Serum sodium; All-cause mortality; Prediction

Fund program: Tianjin Science and Technology Plan Project (24JRCRC00160)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241114-00932

脓毒症是一种因宿主对感染反应失衡而引发的危及生命的器官功能障碍^[1]。谵妄是一种突发且具有波动性的神经精神综合征,是脓毒症患者常见的临床并发症,同时也是脓毒症脑病的典型临床表现之一^[2-3]。据研究报道,谵妄的总体发生率为23%^[4],但在脓毒症患者中,这一比例可显著上升至30%~70%^[5]。谵妄不仅延长了患者的整体住院时间,还增加了病死率和住院费用,超过20%的幸存者在出院后仍面临长期的慢性神经系统损伤^[6-7]。目前关于脓毒症相关谵妄的发病机制尚未完全明确,早期识别与预防对于谵妄的防治具有至关重要的意义,尤其是在脓毒症患者中^[8]。

血钠作为细胞外液中至关重要的阳离子成分,在维持细胞外液容量、调节酸碱平衡、确保正常渗透压及细胞生理功能方面发挥着不可或缺的作用^[9]。在重症患者中,血钠水平的异常波动相当普遍。低钠血症和高钠血症均与重症患者的死亡风险增高紧密相关^[10]。研究表明,血钠水平在多种神经系统损伤的早期识别及预后评估中具有重要价值^[11-12]。然而目前鲜有研究深入探讨血钠水平与脓毒症相关谵妄发生风险之间的具体关系。

本研究旨在探讨血钠水平作为脓毒症患者谵妄发生的潜在预测指标的价值,以期为临床实践提供新的脓毒症谵妄预测指标,从而助力改善脓毒症谵妄的管理和治疗策略。

1 资料与方法

1.1 实验设计及伦理学:本研究数据来源于美国重症监护医学信息数据库Ⅳ (Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ, MIMIC-Ⅳ, 2.2 版)^[13]。本研究团队通过相关课程学习并成功完成考核后,获得了该数据库的免费访问权限(授权号:43025968)。MIMIC-Ⅳ数据库的使用已经得到麻省理工学院与贝斯以色列女执事医疗中心伦理审查委员会的正式批准;同时,本研究也通过了医院医学伦理委员会的审批(审批号:IRB2024-YX-493-01)。在撰写本研究报告时,我们严格遵循《加强观察性研究报告的流行病学指南》^[14],以确保报告内容的规范性和科学性。

1.2 研究对象:选择入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的脓毒症成人患者。

1.2.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 周岁的ICU患者;② 仅保留同一患者的首次住院信息;③ 住院期间明确诊断为脓毒症的患者。

1.2.2 排除标准:① 缺少血钠测定结果的患者;② 合并痴呆;③ 存在影响血钠水平疾病的患者;④ ICU住院时间 $< 24 \text{ h}$,包括入住ICU后24 h内死亡者。

1.3 实验数据提取:收集患者人口学信息〔包括年龄、性别、种族及体质量指数(body mass index, BMI)〕;合并症;生命体征;实验室指标,根据各项

实验室指标的临床意义,选取患者入 ICU 至脓毒症发生前的最大值或最小值;以及患者从入院至脓毒症发生前接受的特殊干预措施,特别是有创机械通气、利尿剂、血管活性药物以及咪达唑仑等苯二氮草类药物^[15]的使用情况。

此外,在数据处理过程中,对连续变量进行异常值检测,所有检测出的异常值均按缺失值处理,若缺失比例低于 5%,则进行填补。

1.4 结局指标:① 主要结局:ICU 住院期间脓症患者发生的谵妄症状,采用 ICU 意识模糊评估量表(confusion assessment method for the ICU, CAM-ICU)评估^[16];② 次要结局:28 d 病死率、90 d 病死率、住院病死率、ICU 病死率、总住院时间及 ICU 住院时间。

1.5 统计学分析:使用 Stata 15.0 SE 版和 R 语言 4.3.2 版软件进行统计分析。对于正态分布的连续性变量采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)的表述方式,用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析进行比较。对于偏态分布的连续性变量则使用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]的形式表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 检验进行分析。分类变量采用例数(%)的表述形式,采用 χ^2 检验。为了更直观地揭示血钠与谵妄发生风险之间的关联,采用限制性立方样条图(restricted cubic splines, RCS)可视化工具,通过 RCS 曲线确定血钠控制的最佳临界值和参考值范围。采用单变量和多变量 Logistic 回归分析血钠水平对脓症患者谵妄发生风险的预测价值。在初始模型中,将不同血钠分组作为暴露因素,以 $135.3 \text{ mmol/L} \leq \text{血钠} < 141.3 \text{ mmol/L}$ 组作为参照,并以谵妄发生风险作为结局变量进行回归分析。为了更准确地评估血钠水平的影响,在初始模型的基础上,逐步引入不同的变量,构建多个校正模型。同时利用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)检测多重共线性问题,若 $VIF > 10$,即表明存在多重共线性,此时将相关变量转化为分类变量进行分析。此外,根据年龄、性别、种族、脑梗死、脑出血、血管活性药物使用、机械通气情况和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)等变量进行分组,并采用 Logistic 回归进行亚组分析,旨在发现潜在的交互因素。为了验证血钠与这些变量之间的交互作用,在 Logistic 回归模型中加入它们的乘法交互项。最后,绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),以评估血钠

水平对脓症患者发生谵妄的临床预测价值,通过约登指数确定截断值,并据此判断指标的敏感度和特异度。所有统计分析采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线及结局指标比较(表 1):共纳入 13 889 例脓症患者,其中 4 831 例发生谵妄。与非谵妄组相比,谵妄组患者 BMI 更大,且白种人比例更低(均 $P < 0.01$),而两组间年龄和性别差异无统计学意义。在并发症方面,谵妄组患者合并脑梗死、脑出血、心力衰竭、心房颤动、贫血、慢性肺病及肝病的比例显著高于非谵妄组,而急性冠脉综合征、高血压及恶性肿瘤的比例则较低(均 $P < 0.05$)。谵妄组患者的体温及平均动脉压更高,呼吸频率及心率更快(均 $P < 0.01$)。在实验室检查方面,谵妄组患者白细胞、血红蛋白、血钾及肌酐水平均明显高于非谵妄组(均 $P < 0.01$)。此外,谵妄组患者接受有创机械通气、血管活性药物、咪达唑仑及利尿剂治疗的比例也显著高于非谵妄组(均 $P < 0.01$)。与非谵妄组患者相比,谵妄组患者 SOFA 评分及简化急性生理学评分 II(simplified acute physiology score II, SAPS II)更高(均 $P < 0.01$)。关于血钠水平,谵妄组患者血钠最大值和平均值均显著高于非谵妄组(均 $P < 0.01$),而两组血钠初始值及最小值差异无统计学意义。在预后方面,谵妄组患者住院病死率、ICU 病死率、28 d 病死率及 90 d 病死率均高于非谵妄组,且总住院时间及 ICU 住院时间也更长(均 $P < 0.01$)。

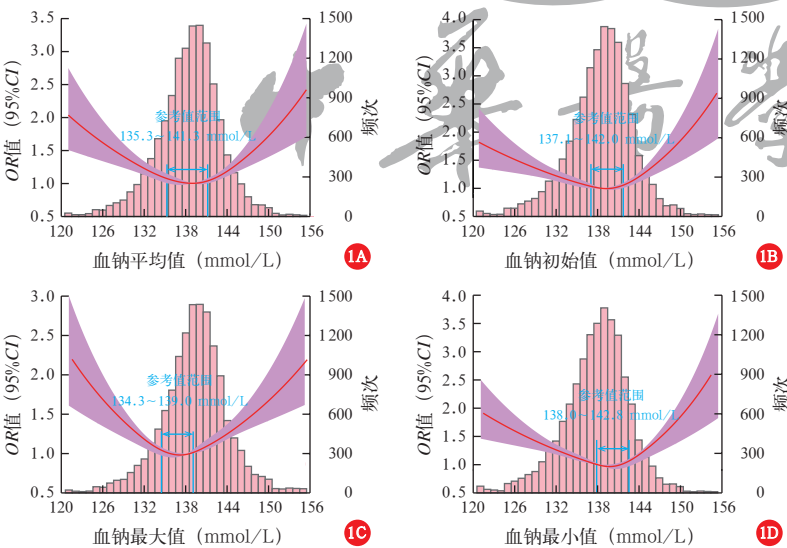
2.2 血钠水平与谵妄发生风险关系的可视化结果(图 1):血钠与谵妄发生风险之间呈“U”型关系,这种关系在血钠平均值、初始值、最大值以及最小值时均得到了验证。具体而言,随着血钠水平的初步升高,患者的谵妄发生风险呈逐渐降低趋势;然而当血钠水平超过某一临界值后,谵妄的发生风险便开始显著增加。RCS 曲线分析显示,血钠平均值最佳参考值范围在 $135.3 \sim 141.3 \text{ mmol/L}$,在这个范围内,血钠水平与谵妄发生风险之间并未表现出统计学上的显著关联($P > 0.05$)。依据血钠参照值范围,将患者分为 3 组进行后续分析,即血钠 $< 135.3 \text{ mmol/L}$ 组(Q1 组), $135.3 \text{ mmol/L} \leq \text{血钠} < 141.3 \text{ mmol/L}$ 组(Q2 组),血钠 $\geq 141.3 \text{ mmol/L}$ 组(Q3 组)。

2.3 不同血钠水平患者结局指标比较(表 2):Q1、Q2 及 Q3 组患者分别有 2 898、7 581 及 3 410 例。

表 1 是否发生谵妄两组 ICU 脓毒症患者基线资料及预后指标比较

指标	全部 (n=13 889)	非谵妄组 (n=9 058)	谵妄组 (n=4 831)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.02 $\pm$ 16.30	65.14 $\pm$ 16.29	64.81 $\pm$ 16.31	1.106	0.269
男性[例(%)]	8 232 (59.27)	5 420 (59.84)	2 812 (58.21)	3.464	0.063
白种人[例(%)]	8 828 (63.56)	6 083 (67.16)	2 745 (56.82)	145.315	<0.001
BMI [kg/m ² , $\bar{x} \pm s$]	27.56	27.52	27.64	-3.295	0.001
$M(Q_L, Q_U)$	(25.41, 30.60)	(25.51, 30.08)	(25.23, 31.56)		
合并症[例(%)]					
脑死亡	1 502 (10.81)	730 (8.06)	72 (15.98)	204.955	<0.001
脑出血	509 (3.66)	212 (2.34)	297 (6.15)	129.362	<0.001
急性冠脉综合征	4 204 (30.27)	2 996 (33.08)	1 208 (25.01)	97.227	<0.001
心力衰竭	3 685 (26.53)	2 312 (25.52)	1 373 (28.42)	13.558	<0.001
高血压	6 020 (43.34)	4 016 (44.34)	2 004 (41.48)	10.453	0.001
糖尿病	4 199 (30.23)	2 736 (30.21)	1 463 (30.28)	0.009	0.924
心房颤动	4 224 (30.41)	2 704 (29.85)	1 520 (31.46)	3.866	0.049
贫血	6 427 (46.27)	3 854 (42.55)	2 573 (53.26)	145.423	<0.001
慢性肺病	3 607 (25.97)	2 281 (25.18)	1 326 (27.45)	8.412	0.004
慢性肾脏病	2 725 (19.62)	1 735 (19.15)	990 (20.49)	3.578	0.059
肝病	2 242 (16.14)	1 308 (14.44)	934 (19.33)	55.728	<0.001
恶性肿瘤	1 906 (13.72)	1 310 (14.46)	596 (12.34)	12.020	0.001
实验室检查					
白细胞($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	11.7	11.4	12.2	-6.498	<0.001
$M(Q_L, Q_U)$	(8.2, 16.2)	(8.0, 15.9)	(8.6, 16.8)		
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	105.8 $\pm$ 22.4	105.3 $\pm$ 21.6	106.9 $\pm$ 23.8	-4.020	<0.001
血小板($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	180	179	180	0.607	0.544
$M(Q_L, Q_U)$	(126, 246)	(127, 246)	(124, 247)		
血钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.21 $\pm$ 0.74	4.18 $\pm$ 0.71	4.25 $\pm$ 0.80	-5.276	<0.001
血肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	106.1	106.1	123.8	-11.651	<0.001
$M(Q_L, Q_U)$	(79.6, 194.5)	(79.6, 167.9)	(79.6, 238.7)		
生命体征					
体温($^{\circ}C$, $\bar{x} \pm s$)	37.96 $\pm$ 0.58	36.90 $\pm$ 0.58	37.07 $\pm$ 0.58	-16.461	<0.001
呼吸频率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	19.64 $\pm$ 4.08	19.42 $\pm$ 4.01	20.06 $\pm$ 4.16	-8.844	<0.001
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	86.86 $\pm$ 15.66	86.12 $\pm$ 15.29	87.61 $\pm$ 16.28	-5.341	<0.001
SpO ₂ [$M(Q_L, Q_U)$]	0.97 (0.96, 0.98)	0.97 (0.96, 0.98)	0.97 (0.96, 0.99)	-3.641	<0.001
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.63 $\pm$ 12.29	78.27 $\pm$ 12.13	79.30 $\pm$ 12.57	-4.682	<0.001
特殊干预[例(%)]					
有创机械通气	6 690 (48.17)	3 719 (41.06)	2 971 (61.50)	527.287	<0.001
血管活性药物	3 507 (25.25)	1 894 (20.91)	1 613 (33.39)	259.939	<0.001
咪达唑仑	1 680 (12.10)	953 (10.52)	727 (15.05)	60.741	<0.001
利尿剂	2 012 (14.49)	1 181 (13.04)	831 (17.20)	44.802	<0.001
评分[分, $M(Q_L, Q_U)$]					
SOFA 评分	6 (4, 9)	6 (4, 8)	8 (6, 11)	-34.869	<0.001
SAPS II 评分	38 (30, 47)	36 (28, 45)	41 (33, 51)	-19.794	<0.001
血钠(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)					
初始值	138.50 $\pm$ 4.71	138.45 $\pm$ 4.46	138.60 $\pm$ 4.15	-1.810	0.070
最大值	139.30 $\pm$ 4.83	139.08 $\pm$ 4.49	139.71 $\pm$ 5.39	-7.406	<0.001
最小值	137.91 $\pm$ 4.75	137.95 $\pm$ 4.50	137.85 $\pm$ 5.18	1.115	0.265
平均值	138.61 $\pm$ 4.58	138.52 $\pm$ 5.02	138.79 $\pm$ 5.02	-3.340	<0.001
结局指标					
住院病死率[% (例)]	14.70 (2 041)	11.88 (1 076)	20.00 (966)	165.521	<0.001
ICU 病死率[% (例)]	11.35 (1 577)	9.43 (854)	14.97 (723)	95.993	<0.001
28 d 病死率[% (例)]	17.07 (2 371)	14.12 (1 279)	22.60 (1 092)	160.185	<0.001
90 d 病死率[% (例)]	22.47 (3 121)	18.93 (1 715)	29.10 (1 406)	187.054	<0.001
总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	9.2 (5.6, 16.2)	7.8 (5.0, 12.9)	13.7 (8.0, 22.1)	-36.747	<0.001
ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	3.5 (1.7, 7.3)	2.7 (1.7, 4.9)	6.5 (3.5, 12.0)	-48.416	<0.001

注: ICU 为重症监护病房, BMI 为体质指数, SpO₂ 为脉搏血氧饱和度, SOFA 为序贯器官衰竭评分, SAPS II 为简化急性生理学评分 II; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa



注: ICU 为重症监护病房, RCS 曲线为限制性立方样条图曲线, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 1 血钠平均值(A)、血钠初始值(B)、血钠最大值(C)、血钠最小值(D)与 ICU 脓毒症患者谵妄发生风险非线性关系的 RCS 曲线

与 Q2 组患者相比, Q1 组和 Q3 组患者谵妄发生率、28 d 病死率、90 d 病死率、住院病死率、ICU 病死率均显著增高, 且总住院时间及 ICU 住院时间均显著延长(均 $P < 0.01$)。

2.4 血钠水平对脓毒症患者发生谵妄的影响(表 3): Logistic 回归分析显示, 以 135.3 mmol/L $\leq$ 血钠 < 141.3 mmol/L 为参照, 血钠 < 135.3 mmol/L 及血钠 ≥ 141.3 mmol/L 均是脓毒症患者发生谵妄的独立危险因素(均 $P < 0.01$)。在不同模型中, 与 135.3 mmol/L $\leq$ 血钠 < 141.3 mmol/L 相比, 血钠 < 135.3 mmol/L 可使脓毒症患者谵妄发生风险提高 21% ~ 29% (OR 值为 1.21 ~ 1.29, 均 $P < 0.01$); 血钠 ≥ 141.3 mmol/L 可使脓

表 2 不同血钠水平 ICU 脓毒症患者结局指标比较

指标	全部 (n=13 889)	Q1 组 (n=2 898)	Q2 组 (n=7 581)	Q3 组 (n=3 410)	χ^2/U 值	P 值
谵妄发生率[%(例)]	34.78(4 831)	36.92(1 070)	31.22(2 367)	40.88(1 394)	104.081	<0.001
28 d 病死率[%(例)]	17.07(2 371)	23.08(669)	13.39(1 015)	20.15(687)	169.430	<0.001
90 d 病死率[%(例)]	22.47(3 121)	30.75(891)	18.26(1 384)	24.81(846)	192.400	<0.001
住院病死率[%(例)]	14.70(2 042)	19.53(566)	11.61(880)	17.48(596)	132.706	<0.001
ICU 病死率[%(例)]	11.35(1 577)	14.35(416)	9.00(682)	14.05(479)	92.367	<0.001
总住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	9.2(5.6, 16.2)	10.1(6.1, 17.7)	8.9(5.5, 15.4)	9.4(5.4, 17.0)	48.954	<0.001
ICU 住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	3.5(2.0, 7.3)	3.7(2.1, 7.1)	3.2(1.9, 6.8)	4.0(2.1, 8.9)	101.659	<0.001

注: Q1 组血钠<135.3 mmol/L, Q2 组 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L, Q3 组血钠≥141.3 mmol/L; ICU 为重症监护病房

表 3 血钠水平影响 ICU 脓毒症患者发生谵妄的 Logistic 回归分析

血钠水平	初始模型		校正模型 1		校正模型 2		校正模型 3	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
血钠<135.3 mmol/L ^a	1.29(1.18~1.41)	<0.001	1.23(1.19~1.35)	<0.001	1.21(1.10~1.33)	<0.001	1.26(1.15~1.40)	<0.001
血钠≥141.3 mmol/L ^a	1.52(1.40~1.66)	<0.001	1.39(1.28~1.52)	<0.001	1.41(1.29~1.54)	<0.001	1.28(1.17~1.40)	<0.001

注: ICU 为重症监护病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 初始模型为纳入不同血钠分组暴露信息; 校正模型 1 为初始模型+年龄、性别、种族、体质指数和合并症; 校正模型 2 为校正模型 1+化验指标、血压; 校正模型 3 为校正模型 2+特殊干预、疾病严重度评分; a 为以 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L 为参照

毒症患者谵妄发生风险提高 28%~52%(OR 值为 1.28~1.52, 均 $P<0.01$)。

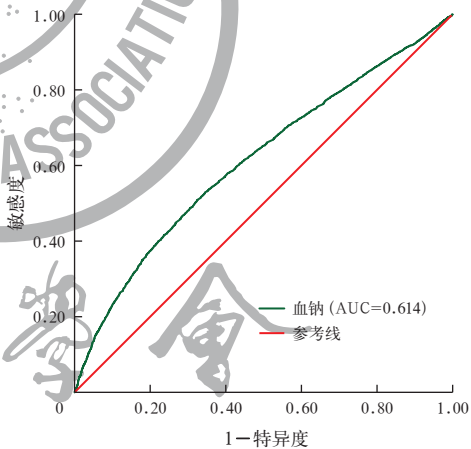
2.5 亚组分析(表 4):未发现各亚组变量与血钠水平之间存在显著交互效应(均 $P>0.05$)。在各亚组中, 以 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L 为参照, 除使用利尿剂亚组中发现血钠<135.3 mmol/L 与谵妄发生风险不存在显著性关系外($P=0.215$), 在其余亚组中血钠<135.3 mmol/L 及血钠≥141.3 mmol/L 均是脓毒症患者发生谵妄的危险因素($OR>1$, 均 $P<0.05$)。

表 4 血钠水平影响 ICU 脓毒症患者发生谵妄的亚组分析

指标	例数 (例)	血钠<135.3 mmol/L ^a OR 值(95%CI)	P 值	血钠≥141.3 mmol/L ^a OR 值(95%CI)	P 值	交互效 应 P 值
全部	13 889	1.26(1.15~1.40)	<0.001	1.28(1.17~1.40)	<0.001	
性别						0.543
男性	8 232	1.19(1.05~1.35)	0.009	1.32(1.17~1.48)	<0.001	
女性	5 657	1.36(1.16~1.58)	<0.001	1.24(1.08~1.42)	0.003	
年龄						0.226
≥65 岁	7 509	1.26(1.10~1.44)	0.001	1.23(1.09~1.40)	0.001	
<65 岁	6 380	1.27(1.10~1.47)	0.001	1.34(1.17~1.53)	<0.001	
种族						0.437
白种人	8 828	1.24(1.09~1.40)	0.001	1.25(1.11~1.40)	<0.001	
非白种人	5 061	1.30(1.11~1.53)	0.001	1.34(1.16~1.54)	<0.001	
利尿剂						0.623
是	2 012	1.17(0.91~1.50)	0.215	1.40(1.10~1.80)	0.007	
否	11 877	1.26(1.13~1.40)	<0.001	1.26(1.15~1.40)	<0.001	
SOFA 评分						0.326
>6 分	6 644	1.17(1.03~1.33)	0.017	1.12(1.00~1.27)	0.049	
≤6 分	7 245	1.34(1.14~1.57)	<0.001	1.53(1.33~1.75)	<0.001	

注: ICU 为重症监护病房, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; a 为以 135.3 mmol/L≤血钠<141.3 mmol/L 为参照

2.6 ROC 曲线分析(图 2):血钠水平在预测脓毒症患者是否发生谵妄方面有一定的价值, 其曲线下面积(area under the curve, AUC)达到 0.614。血钠最佳截断值为 139.5 mmol/L 时, 对脓毒症患者发生谵妄预测的特异度达到 67.5%, 而敏感度则为 50.9%。



注: ICU 为重症监护病房, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 2 血钠水平预测 ICU 脓毒症患者发生谵妄的 ROC 曲线

3 讨论

本研究基于大型数据库, 深入探讨了脓毒症患者血钠水平与谵妄发生风险之间的关系, 并揭示了两者间存在“U”型关联。无论是血钠水平过高还是过低, 均与脓毒症患者谵妄风险增加独立相关。为了减少脓毒症患者谵妄风险, RCS 曲线分析结果推荐, 血钠的最佳参考范围在 135.3~141.3 mmol/L。亚组分析未发现血钠与其他分组变量之间存在显著

的交互效应,在各亚组中均支持异常血钠为谵妄发生的危险因素。

既往多项研究已经证实,异常血钠水平与多种疾病的不良预后紧密相关,如蛛网膜下腔出血^[17]、危重脑出血^[18]以及脓毒症^[19]等。特别是异常血钠还与脓毒症患者的高凝血功能风险有着密切联系^[20]。Chewcharat 等^[21]从动态变化的角度深入剖析了不同时间点血钠变化轨迹对预后的影响,结果显示,稳定的血钠水平以及处于正常高限的血钠水平与较低的病死率相关,而血钠波动以及低钠血症(无论是否得到纠正)都伴随着更高的死亡风险。这一发现进一步强调了相较于单一时间点的血钠指标,动态观察血钠变化趋势在临床指导中的价值更为凸显。尽管血钠异常与不良预后之间的关系已经得到了广泛认可,但关于其对谵妄及各类脑病发生预测价值的研究却相对有限。一项涉及 7 277 例心脏手术患者的研究显示,术前 7 d 内血钠水平超过 145 mmol/L 的患者术后发生谵妄的风险将提高 73% ($OR=1.73$, 95% CI 为 1.41 ~ 2.12)^[22]。这一发现与本研究结果相一致,均揭示了血钠水平增高与谵妄发生风险之间的显著关联。然而,与直接采用血钠 > 145 mmol/L 作为判断标准相比,本研究通过更为精细地分析,提出了更为精准的血钠控制范围,并指出即使血钠处于正常范围的高限,也与更高的谵妄发生风险相关。此外,本研究还揭示了低血钠与谵妄之间的关联。同时,除了疾病状态外,血钠水平还与人群的衰老过程存在相关性^[23]。

本研究深入探讨了血钠水平与谵妄发生风险之间的关联,但是否能通过积极调控血钠水平来防治谵妄,目前学术界尚未形成定论。相较于其他电解质紊乱,高钠血症与病死率增高的关系更为紧密,这种关联在很大程度上是由于高钠血症所引发的相关并发症,而非高钠血症本身直接导致的^[24]。因此,积极纠正异常的血钠水平显得尤为重要。一项前瞻性研究显示,与缓慢纠正高钠血症(速率 $\leq 0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)相比,快速纠正高钠血症(速率 $> 0.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)的患者病死率更低,住院时间也更短,且未发现神经系统损伤等不良反应的差异,这种积极纠正高钠血症的益处,在入院时即发现高钠血症或住院期间出现的高钠血症的患者中均得到了验证^[24]。对于低钠血症的治疗,补充氯化钠以提高血钠水平和渗透压是常用的方法。若治疗不当,低钠血症可能引发脑水肿等严重并发症。高渗盐水的

使用被证实能有效提升血钠水平和渗透压,并抑制炎症因子水平,进而降低谵妄的发生风险^[25]。但需警惕,过度或过快地纠正低钠血症可能会因渗透性脱髓鞘而导致永久性神经功能损伤^[26]。连续性肾脏替代治疗作为一种有效的干预措施,能够更平稳地调控血钠水平,避免血钠的快速波动^[27]。

血钠水平变化通过多种复杂机制介导谵妄的发生。首先,血钠浓度的改变直接影响血浆渗透压,从而对细胞形态和结构产生显著影响。高渗透压会导致细胞脱水皱缩,影响细胞器的功能,如细胞核和线粒体,破坏细胞能量代谢,最终可能激活凋亡途径并促进细胞死亡^[28]。相反,低渗透压会导致细胞肿胀,增加细胞杀伤作用,可能导致细胞破裂和死亡。此外,低渗环境还会使细胞更容易受到谷氨酰胺增加的高渗作用以及后续细胞外水流入细胞的影响,进一步加剧细胞损伤^[29]。其次,血钠浓度变化还通过影响血管内皮和糖萼屏障结构来介导谵妄的发生。糖萼的损伤是脓症患者微循环障碍和器官损伤的重要机制之一^[30]。血脑屏障功能的破坏会导致离子状态紊乱,使大量炎症因子和有毒物质进入中枢神经系统,从而引发脓毒症脑病^[31]。此外,血钠异常改变对免疫系统和炎症反应的刺激作用亦不可忽视。高血钠患者的粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平较正常血钠患者显著下降,而获得性高钠血症患者 G-CSF 和 TNF- α 水平则呈显著增高趋势^[32]。通过外源性补充 40 mmol/L 氯化钠构建高盐环境,会增强脂多糖介导的以及白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)或 IL-1 β 联合 TNF 诱导的巨噬细胞活化,提示高盐具有促进炎症反应的作用^[33]。最后,高钠处理会导致小胶质细胞和神经元存活率下降,上调细胞凋亡水平^[34],共同引起谵妄的发生。

本研究的优势:①全面而系统地探讨了血钠水平与脓症患者谵妄发生风险之间的关联,为临床脓毒症谵妄的早期识别与预防工作提供了新的视角和策略,对脓毒症相关谵妄的管理与治疗具有积极的指导意义;②充分利用一个全面且公开的重症医学相关数据库资源,从而获得大样本研究人群,并能够对大量的协变量与混杂因素进行细致校正,从而显著提高研究结论的准确性和可靠性;③采用 RCS 曲线描绘暴露因素与结局之间的非线性关系,使研究结果更加直观且贴近实际临床情况。

但本研究仍存在一些局限性,因此在解读结果时需要持谨慎态度:①纳入患者均来自美国的一个重症医学中心,因此研究结果的普适性和外推性受到一定限制,可能无法直接适用于其他国家地区、其他治疗中心或其他病种的人群;②采用回顾性设计的试验方案,混杂因素的存在可能对研究结果产生干扰,进而导致假阳性结果的出现;③未能对潜在机制进行深入探索;④仅关注了单一血钠值对结局的影响,未能充分考虑血钠变化趋势对谵妄发生的影响。因此,进一步采用轨迹模型来研究不同血钠变化趋势对结局变量的影响以及高质量前瞻性研究佐证本研究的结果更具有意义。

4 结 论

综上,本研究表明,脓毒症患者谵妄发生风险与血钠水平呈“U”型关系。在脓毒症患者中,无论是血钠水平过高还是过低,均与谵妄发生风险增高紧密相关,同时也伴随着全因病死率的上升以及住院时间的延长。提示异常血钠水平可能是脓毒症相关谵妄的独立危险因素,并有可能成为预测脓毒症谵妄的早期生物标志物。未来还需进一步高质量研究来佐证本研究的结果。

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] Vlisides P, Avidan M. Recent advances in preventing and managing postoperative delirium [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-607. DOI: 10.12688/f1000research.16780.1.
- [3] 张莉,于湘友,马龙,等.脓毒症相关性脑病早期危险因素预警预测模型的构建与分析[J].中华危重病急救医学,2024,36(2): 124–130. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231008-00847.
- [4] Gibb K, Seeley A, Quinn T, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study [J]. *Age Ageing*, 2020, 49 (3): 352–360. DOI: 10.1093/ageing/afaa040.
- [5] 于全波,张新奇.脓毒症相关性谵妄发病机制的研究进展[J].山东医药,2023,63(25): 95–98. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.25.025.
- [6] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): e825–e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [7] 俞典,吴涛涛,敖永凤,等.脓毒症相关性脑病的诊断与影响因素分析[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(4): 424–430. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.008.
- [8] Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1): 96–97. DOI: 10.1056/NEJMc1714932.
- [9] 刘志红,张力辉.高钠血症的诊断和治疗[J].中国实用内科杂志,2024,44(5): 361–364. DOI: 10.19538/j.cnk2024050103.
- [10] Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, et al. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (6): R162. DOI: 10.1186/cc7162.
- [11] 迟骋,朱继红.急性脑血管病患者发生高钠血症危险因素及预后[J].中国老年学杂志,2020,40(6): 1152–1155. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.06.011.
- [12] 余宙.重型颅脑损伤后高钠血症及预后的分析[J].中国药物与临床,2022,22(4): 326–329. DOI: 10.11655/zgywylc.2022.04.007.
- [13] 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.
- [14] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9596): 1453–1457. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
- [15] 中华医学会重症医学分会.中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J].中华危重病急救医学,2018,30(6): 497–514. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.001.
- [16] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) [J]. *JAMA*, 2001, 286 (21): 2703–2710. DOI: 10.1001/jama.286.21.2703.
- [17] Li TG, Zhang Y, Chen X, et al. Association of postoperative hypernatremia with outcomes after elective craniotomy [J]. *J Clin Anesth*, 2024, 92: 111294. DOI: 10.1016/j.jclinane.2023.111294.
- [18] 王光胜,王少丹,周业庭,等.脓毒症相关性脑病是幕上脑出血患者发生院内昏迷的独立危险因素:一项261例患者的回顾性队列研究[J].中华危重病急救医学,2016,28(8): 723–728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011.
- [19] Li W, Li SW, Yuan J, et al. Association between serum sodium and 28-day mortality in sepsis patients: a secondary data analysis from three large critical illness cohorts [J]. *The Apher Dial*, 2024, 28 (1): 96–102. DOI: 10.1111/1744-9987.14066.
- [20] Han YY, Duan JF, Chen M, et al. Relationship between serum sodium level and sepsis-induced coagulopathy [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 10: 1324369. DOI: 10.3389/fmed.2023.1324369.
- [21] Chewcharat A, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Trajectories of serum sodium on in-hospital and 1-year survival among hospitalized patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15 (5): 600–607. DOI: 10.2215/CJN.12281019.
- [22] Hong L, Shen X, Shi QK, et al. Association between hypernatremia and delirium after cardiac surgery: a nested case-control study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 828015. DOI: 10.3389/fcvm.2022.828015.
- [23] Dmitrieva NI, Gagarin A, Liu D, et al. Middle-age high normal serum sodium as a risk factor for accelerated biological aging, chronic diseases, and premature mortality [J]. *EBioMedicine*, 2023, 87: 104404. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104404.
- [24] Feigin E, Feigin L, Inghir M, et al. Rate of correction and all-cause mortality in patients with severe hypernatremia [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (9): e2335415. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35415.
- [25] Xin X, Xin F, Chen XG, et al. Hypertonic saline for prevention of delirium in geriatric patients who underwent hip surgery [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14 (1): 221. DOI: 10.1186/s12974-017-0999-y.
- [26] Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13 (4): 641–649. DOI: 10.2215/CJN.10440917.
- [27] Hamdi T, Yessayan L, Yee J, et al. High sodium continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation and online dialysate generation in patients with acute liver failure and cerebral edema [J]. *Hemodial Int*, 2018, 22 (2): 184–191. DOI: 10.1111/hdi.12572.
- [28] Dmitrieva NI, Michea LF, Rocha GM, et al. Cell cycle delay and apoptosis in response to osmotic stress [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2001, 130 (3): 411–420. DOI: 10.1016/S1095-6433(01)00439-1.
- [29] Hamdi T. Pathogenesis of cerebral edema in patients with acute renal and liver failure and the role of the nephrologist in the management [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2018, 27 (4): 289–297. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000425.
- [30] Belousoviene E, Kiudulaite I, Pilvinis V, et al. Links between endothelial glycocalyx changes and microcirculatory parameters in septic patients [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11 (8): 790. DOI: 10.3390/life11080790.
- [31] 潘旭升,丁治国,陈桂荣,等.脓毒症相关性脑病研究进展及展望[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(4): 507–512. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.026.
- [32] Lin CY, Chen YM, Tsai YH, et al. Association of hypernatremia with immune profiles and clinical outcomes in adult intensive care unit patients with sepsis [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (9): 2285. DOI: 10.3390/biomedicine10092285.
- [33] Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, et al. Cutaneous Na⁺ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3): 493–501. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.003.
- [34] Mahajan R, Shehjar F, Qureshi AI, et al. Hyperchloremia and hypernatremia decreased microglial and neuronal survival during oxygen-glucose deprivation/reperfusion [J]. *Biomedicine*, 2024, 12 (3): 551. DOI: 10.3390/biomedicine12030551.

(收稿日期: 2024-11-14)
(责任编辑: 保健媛 李银平)