

白蛋白联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭脓毒症患者死亡风险的关系

黄巧漫 邹志业 林义旭 董瑞平 陈嫣然 桂水清

深圳市第二人民医院(深圳大学第一附属医院)重症医学科,深圳 518000

通信作者:桂水清,Email: guishuiqing@163.com

【摘要】 目的 基于美国重症监护医学信息数据库Ⅳ(MIMIC-Ⅳ)探讨白蛋白(Alb)联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭(心衰)的脓毒症患者死亡风险的关系,并进行外部验证。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集 MIMIC-Ⅳ 2.0 数据库中 2008 至 2019 年重症监护病房(ICU)收治的既往存在充血性心衰脓毒症患者的临床资料,包括人口学特征、合并症、入 ICU 首日实验室指标、病情严重程度、治疗措施等。收集 2022 年 10 月至 2023 年 12 月深圳市第二人民医院 ICU 收治的既往存在充血性心衰脓毒症患者的临床数据进行外部验证。根据治疗方式不同将患者分为单用 Alb 组和 Alb 联合利尿剂组。主要观察结局为 ICU 病死率,次要观察结局为 30 d 和 60 d 病死率。采用多因素 Cox 比例风险回归分析探讨 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在心衰的脓毒症患者 ICU 和 30 d 死亡风险的关系,并进行亚组分析;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,比较单用 Alb 组与 Alb 联合利尿剂组患者 60 d 累积生存率。**结果** ① MIMIC-Ⅳ 数据库数据分析结果:共 1 754 例患者入组,其中单用 Alb 组 378 例,Alb 联合利尿剂组 1 376 例。与单用 Alb 组比较,Alb 联合利尿剂组患者 ICU、30 d、60 d 病死率均显著降低[ICU 病死率:19.11%(263/1 376)比 30.42%(115/378),30 d 病死率:18.90%(260/1 376)比 32.54%(123/378),60 d 病死率:24.49%(337/1 376)比 39.15%(148/378),均 $P<0.05$]。基于人口学特征、合并症、实验室指标、病情严重程度、治疗措施的多因素 Cox 比例风险回归校正模型显示,Alb 联合利尿剂治疗与 ICU 和 30 d 死亡风险降低均显著相关[ICU 死亡风险:风险比(HR)=0.597,95% 置信区间(95%CI)为 0.460~0.774, $P<0.001$;30 d 死亡风险:HR=0.557,95%CI 为 0.433~0.716, $P<0.001$];亚组分析显示,调整变量后,无论性别、年龄,是否合并高血压、糖尿病、严重肝脏疾病、急性肾功能不全及序贯器官衰竭评分(SOFA),Alb 联合利尿剂治疗均与 ICU 死亡风险降低显著相关(均 $HR<1$ 、 $P<0.05$),且不存在交互作用(均 $P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,Alb 联合利尿剂组患者 60 d 累积生存率显著高于单用 Alb 组(Log-rank 检验: $\chi^2=49.62$, $P<0.05$)。② 外部验证:共 385 例患者入组,其中单用 Alb 组 144 例,Alb 联合利尿剂组 241 例。与单用 Alb 组比较,Alb 联合利尿剂组患者 ICU、30 d、60 d 病死率均显著降低[ICU 病死率:19.92%(48/241)比 31.25%(45/144),30 d 病死率:19.09%(46/241)比 28.47%(41/144),60 d 病死率:24.07%(58/241)比 34.03%(49/144),均 $P<0.05$]。多因素 Cox 比例风险回归分析、亚组分析和 Kaplan-Meier 生存曲线分析结果与 MIMIC-Ⅳ 数据库数据分析一致。**结论** Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心衰的脓毒症患者死亡风险降低相关。

【关键词】 脓毒症; 充血性心力衰竭; 白蛋白; 利尿剂; 重症监护医学信息数据库Ⅳ

基金项目: 国家自然科学基金(82372161);广东省“新医科”教学改革项目(2023-119)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240812-00693

Correlation between albumin combined with diuretic therapy and mortality risk in septic patients with pre-existing congestive heart failure

Huang Qiaoman, Zou Zhiye, Lin Yixu, Dong Ruiping, Chen Yanran, Gui Shuiqing

Department of Critical Care Medicine, the Second People's Hospital of Shenzhen (the First Affiliated Hospital of Shenzhen University), Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Gui Shuiqing, Email: guishuiqing@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between albumin (Alb) combined with diuretic treatment and the mortality risk of septic patients with pre-existing congestive heart failure based on the United States Critical Care Medical Information Database-Ⅳ (MIMIC-Ⅳ), and to conduct the external validation. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. The clinical data of septic patients with pre-existing congestive heart failure admitted to the intensive care unit (ICU) from 2008 to 2019 in the MIMIC-Ⅳ 2.0 were extracted, including demographic characteristics, comorbidities, laboratory indicators on the first day of ICU admission, severity of illness, treatment measures, etc. For external validation, clinical data were collected from septic patients with pre-existing congestive heart failure admitted to the ICU of the Second People's Hospital of Shenzhen from October 2022 to December 2023. The patients were divided into Alb alone group and Alb combined with diuretic group. The ICU mortality was defined as the primary outcome event, and the 30-day and 60-day mortality were defined as the secondary outcomes. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis was conducted to investigate the relationship between Alb combined with diuretic treatment and the

mortality risk of ICU and 30 days in septic patients with pre-existing congestive heart failure, and subgroup analysis was performed. Kaplan-Meier survival curve was plotted to compared the 60-day cumulative survival rate between the Alb alone group and Alb combined with diuretic group. **Results** 1) Analysis results of data from MIMIC-IV: a total 1 754 patients were enrolled, of which 378 in the Alb alone group, and 1 376 in the Alb combined with diuretic group. Compared with the Alb alone group, the patients in the Alb combined with diuretic group had significantly lower ICU, 30-day, and 60-day mortality [ICU mortality: 19.11% (263/1 376) vs. 30.42% (115/378), 30-day mortality: 18.90% (260/1 376) vs. 32.54% (123/378), 60-day mortality: 24.49% (337/1 376) vs. 39.15% (148/378), all $P < 0.05$]. Based on the multivariate Cox proportional hazard regression adjusted models considering demographic characteristics, comorbidities, laboratory indicators, severity of illness, and treatment measures, it was shown that the use of Alb combined with diuretic was significantly associated with a reduced risk death of ICU and 30 days [ICU mortality risk: hazard ratio (HR) = 0.597, 95% confidence interval (95%CI) was 0.460–0.774, $P < 0.001$; 30-day mortality risk: HR = 0.557, 95%CI was 0.433–0.716, $P < 0.001$]. Subgroup analysis revealed that after adjusting for variables, regardless of gender, age, and whether or not patients had comorbidities such as hypertension, diabetes, severe liver disease, acute renal insufficiency, and sequential organ failure assessment (SOFA) score, the ICU mortality risk was significantly reduced in patients treated with Alb combined with diuretic (all $HR < 1$, $P < 0.05$), with no interaction observed (all $P > 0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed the 60-day cumulative survival rate of patients in the Alb combined with diuretic group was significantly higher than that in the Alb alone group (Log-rank test: $\chi^2 = 49.62$, $P < 0.05$). 2) External validation: a total of 385 patients were enrolled, of which 144 in the Alb alone group, and 241 in the Alb combined with diuretic group. Compared with the Alb alone group, the patients of the Alb combined with diuretic group had significantly lower ICU, 30-day, and 60-day mortality [ICU mortality: 19.92% (48/241) vs. 31.25% (45/144), 30-day mortality: 19.09% (46/241) vs. 28.47% (41/144), 60-day mortality: 24.07% (58/241) vs. 34.03% (49/144), all $P < 0.05$]. The results of multivariate Cox proportional hazard regression analysis, subgroup analysis, and Kaplan-Meier survival curve analysis were consistent with the data analysis of the MIMIC-IV database. **Conclusion** Combination therapy of Alb and diuretic was associated with reduced mortality risk in septic patients with pre-existing congestive heart failure.

【Key words】 Sepsis; Congestive heart failure; Albumin; Diuretic; Critical Care Medical Information Database-IV

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82372161); "New Medical Science" Teaching Reform Project of Guangdong Province (2023–119)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240812-00693

脓毒症是机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍综合征^[1]。充血性心力衰竭(心衰)是指心脏泵血功能受损,心排血量不能满足机体代谢需要的综合征^[2],发病率和病死率高。重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者常合并心衰、高血压等多种基础疾病,死亡风险倍增^[3]。

白蛋白(albumin, Alb)是最丰富的血浆蛋白,具有多种生物学功能,被广泛用于重症^[4]、感染性休克^[5]、心衰^[6]等患者的诊疗及预后评估。然而,Alb的使用也存在争议。有研究者认为,危重症患者使用Alb的益处有限^[7],使用不当会造成循环超负荷,导致心衰、肾功能损害、脑出血、肺水肿等^[8-9]。利尿剂是一类促进肾脏排尿的药物,常用于治疗机体液体负荷过重,临床中被广泛应用于心衰^[10]、肾病综合征^[11]、肝硬化腹水^[12]等疾病的治疗,而使用过程中常会出现电解质紊乱、脱水等不良反应。Alb联合利尿剂治疗在临床中很常见。Alb常被证明能够显著提高利尿剂的利尿效果,特别是容易对利尿剂产生抵抗的患者,如急性心力衰竭^[13],同时利尿剂也能改善Alb带来的循环超负荷等不良反应。大量研究表明,Alb联合利尿剂的治疗方案能够改善

急性心衰^[13]、肾病综合征^[11]、肝硬化腹水^[14]、低白蛋白血症^[15]等患者的预后。然而,目前仍鲜见Alb联合利尿剂治疗在既往存在心衰的脓毒症患者中是否同样能够改善预后的相关研究。因此,本研究分别利用美国重症监护医学信息数据库Ⅳ(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)和本院ICU数据库,分析Alb联合利尿剂治疗与既往存在充血性心衰的脓毒症患者死亡风险的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象:收集2008至2019年MIMIC-IV 2.0数据库中76 943例重症患者的数据资料进行回顾性队列研究;收集2022年10月至2023年12月本院ICU收治的918例患者数据资料进行外部验证。

1.1.1 纳入标准:入住ICU且符合脓毒症3.0^[16]和充血性心衰^[17]的诊断标准。

1.1.2 排除标准:①年龄<18岁或≥90岁;②ICU住院期间未使用Alb;③入ICU 24 h内死亡,住院时间<24 h或≥100 d;④存在心脏相关手术史或处于肿瘤终末期、妊娠期、哺乳期。

1.2 伦理学:①MIMIC-IV数据库已匿名患者私人信息,且研究者已通过PhysioNet网站相关伦理考核

(证书编号: 12843322), 可访问及使用 MIMIC-IV 数据库。② 本院 ICU 患者数据已匿名所有私人信息, 且本研究已通过医院临床科研伦理委员会审查(审批号: 2024-365-02PJ)。

1.3 数据获取: 多次入住 ICU 的患者仅纳入首次住院资料。主要观察结局为 ICU 病死率, 次要观察结局为 30 d 和 60 d 病死率。

1.3.1 MIMIC-IV 数据库数据: 运用结构化查询语言(structured query language, SQL)提取数据, 包括: ① 人口学特征: 年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI); ② 合并症: 高血压、糖尿病、心肌梗死、严重肝脏疾病、肾脏疾病、急性肾功能不全、慢性肺部疾病; ③ 实验室指标: 白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、氧合指数(oxygenation index, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、乳酸(lactic acid, Lac)、Alb, 取入 ICU 首日最差值; ④ 病情严重程度: 序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、简化急性生理学评分 II (simplified acute physiology score II, SAPS II)、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS), 取最差值; ⑤ 治疗措施: 血管活性药物、肾脏替代治疗、机械通气、开始使用 Alb 时间、ICU 住院期间使用 Alb 总量。

1.3.2 外部验证数据: 利用本院 HIS 医嘱系统、嘉和电子病历系统、杏和报告系统、ICCA 护理系统提取外部验证数据, 包括: ① 人口学特征: 年龄、性别、BMI; ② 合并症: 高血压、糖尿病、冠心病、肝功能不全、肾脏疾病、急性肾功能不全、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS); ③ 实验室指标: WBC、Hb、PLT、NT-proBNP、ALT、AST、Cr、BUN、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、Lac、Alb, 取入 ICU 首日最差值; ④ 病情严重程度: SOFA 评分、急性生理学与健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、GCS 评分; ⑤ 治疗措施: 血管活性药物、肾脏替代治疗、机械通气、开始使用 Alb 时间、ICU 住院期间使用 Alb 总量。

1.4 研究分组: 根据治疗方式分别将 MIMIC-IV 数据库及本院 ICU 患者分为单用 Alb 组和 Alb 联合利尿剂组。

1.5 统计学分析: 应用 Stata 17.0、易侖和 Excel 软件进行数据分析。对连续变量进行正态检验, 均不符合正态分布, 以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。构建多因素 Cox 比例风险回归模型并逐步调整协变量, 分析 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心衰的脓毒症患者 ICU、30 d 死亡风险的关系, 基于患者性别、年龄, 以及是否合并高血压、糖尿病、严重肝脏疾病/肝功能不全、急性肾功能不全和 SOFA 评分进行 Cox 比例风险回归亚组分析, 绘制森林图并进行交互作用检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析单用 Alb 组与 Alb 联合利尿剂组患者 60 d 累积生存率, 组间比较采用 Log-rank 检验。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 MIMIC-IV 数据库数据分析结果

2.1.1 研究人群临床特征: 最终共 1 754 例重症患者入组, 其中单用 Alb 组 378 例, Alb 联合利尿剂组 1 376 例(图 1)。两组患者临床特征见表 1。

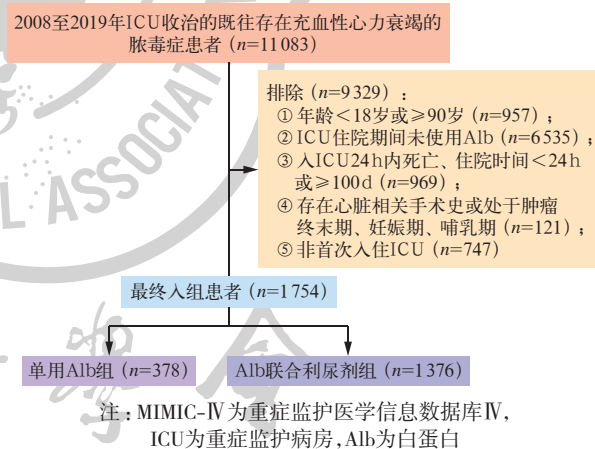


图 1 MIMIC-IV 数据库中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者入组流程

2.1.2 研究人群临床结局(表 1): 与单用 Alb 组比较, Alb 联合利尿剂组患者 ICU、30 d、60 d 病死率均显著降低(均 $P < 0.05$)。

2.1.3 多因素 Cox 比例风险回归分析(表 2): 不同校正模型均显示, Alb 联合利尿剂治疗与 ICU 和 30 d 死亡风险降低显著相关(均 $P < 0.05$)。

2.1.4 Cox 比例风险回归亚组分析(图 2): 无论性别、年龄, 是否合并高血压、糖尿病、严重肝脏疾病、急性肾功能不全及 SOFA 评分, Alb 联合利尿剂治疗均与 ICU 死亡风险降低显著相关, 调整表 1 所有变

表 1 MIMIC-IV 数据库中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者临床特征比较

变量	全体 (n=1 754)	单用 Alb 组 (n=378)	Alb 联合利尿剂组 (n=1 376)	Z/ χ^2 值	P 值
人口学特征					
年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	71.06 (61.35, 78.20)	69.37 (60.56, 76.24)	71.71 (61.57, 78.79)	-2.733	0.006
男性 [例 (%)]	1 038 (59.18)	248 (65.61)	790 (57.41)	8.245	0.004
BMI [kg/m^2 , $M(Q_1, Q_3)$]	28.87 (26.01, 32.43)	28.87 (25.90, 29.92)	28.87 (26.03, 33.12)	-3.092	0.002
合并症 [例 (%)]					
高血压	1 395 (79.53)	309 (81.75)	1 086 (78.92)	1.450	0.230
糖尿病	723 (41.22)	173 (45.77)	550 (39.97)	4.112	0.043
心肌梗死	578 (32.95)	101 (26.72)	477 (34.67)	8.474	0.004
严重肝脏疾病	520 (29.65)	115 (30.42)	405 (29.43)	0.139	0.710
肾脏疾病	620 (35.35)	183 (48.41)	437 (31.76)	35.989	<0.001
急性肾功能不全	1 233 (70.30)	255 (67.46)	978 (71.08)	1.856	0.170
慢性肺部疾病	624 (35.58)	121 (32.01)	503 (36.56)	2.672	0.100
实验室指标 [$M(Q_1, Q_3)$]					
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	16.00 (11.80, 21.20)	15.10 (10.60, 20.25)	16.20 (12.07, 21.33)	-2.715	0.007
Hb (g/L)	86.0 (76.0, 99.0)	85.5 (75.0, 100.0)	86.0 (76.0, 99.0)	-1.368	0.171
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	130.50 (96.00, 186.00)	130.50 (90.00, 197.75)	130.50 (98.00, 184.00)	-0.101	0.919
NT-proBNP (ng/L)	4 132.00 (1 347.00, 12 045.00)	3 484.50 (1 235.25, 10 115.00)	4 191.00 (1 359.00, 12 857.00)	-1.042	0.298
ALT (U/L)	29.00 (27.00, 30.00)	29.00 (20.00, 40.75)	29.00 (29.00, 29.00)	-1.755	0.079
AST (U/L)	53.00 (50.00, 56.00)	53.00 (37.25, 89.25)	53.00 (53.00, 53.00)	0.242	0.809
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	114.92 (79.56, 185.64)	194.48 (106.08, 353.60)	106.08 (79.56, 159.12)	12.781	<0.001
BUN (mmol/L)	9.28 (6.43, 14.64)	11.78 (7.50, 19.64)	8.92 (6.07, 13.21)	7.627	<0.001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	173.50 (108.75, 248.33)	173.50 (127.36, 265.00)	173.50 (106.00, 238.00)	3.065	0.002
Lac (mmol/L)	3.20 (2.10, 4.40)	3.20 (2.00, 4.30)	3.20 (2.10, 4.40)	-0.438	0.661
Alb (g/L)	28.0 (28.0, 28.0)	28.0 (25.0, 28.0)	28.0 (28.0, 28.0)	-4.402	<0.001
病情严重程度 [分, $M(Q_1, Q_3)$]					
SOFA 评分	8.00 (6.00, 11.00)	8.00 (6.00, 12.00)	8.00 (6.00, 11.00)	1.660	0.097
SAPS II 评分	43.00 (36.00, 54.00)	43.00 (35.00, 55.00)	43.50 (36.00, 54.00)	-0.513	0.608
GCS 评分	13.00 (7.00, 14.00)	13.00 (6.00, 14.00)	13.00 (8.00, 14.00)	-0.515	0.610
治疗措施 [例 (%)]					
血管活性药物	1 518 (86.55)	327 (86.51)	1 191 (86.56)	0.001	0.980
肾脏替代治疗	204 (11.63)	47 (12.43)	157 (11.41)	0.303	0.580
机械通气	1 205 (68.70)	286 (75.66)	919 (66.79)	10.859	<0.001
开始使用 Alb 时间 [h, $M(Q_1, Q_3)$]	16.00 (8.00, 52.00)	16.00 (8.25, 49.75)	16.00 (8.00, 53.00)	0.347	0.728
ICU 住院期间使用 Alb 总量 [g, $M(Q_1, Q_3)$]	50.00 (25.00, 162.50)	56.25 (25.00, 162.50)	50.00 (25.00, 153.12)	0.509	0.611
临床结局 [例 (%)]					
ICU 死亡	378 (21.55)	115 (30.42)	263 (19.11)	22.436	<0.001
30 d 死亡	383 (21.84)	123 (32.54)	260 (18.90)	32.345	<0.001
60 d 死亡	485 (27.65)	148 (39.15)	337 (24.49)	31.866	<0.001

注: MIMIC-IV 为重症监护医学信息数据库 IV, BMI 为体质指数, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, Cr 为肌酐, BUN 为血尿素氮, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, Lac 为乳酸, Alb 为白蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, SAPS II 为简化急性生理学评分 II, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, ICU 为重症监护病房; 1 mmHg=0.133 kPa

量后结果不变(均 $HR < 1$ 、 $P < 0.05$), 且无显著交互作用(均 $P > 0.05$)。

2.1.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析(图 3): Alb 联合利尿剂组患者 60 d 累积生存率显著高于单用 Alb 组 ($P < 0.05$)。

2.2 外部验证

2.2.1 研究人群临床特征: 最终共 385 例患者入组, 其中单用 Alb 组 144 例, Alb 联合利尿剂组 241 例

(图 4)。两组患者临床特征见表 3。

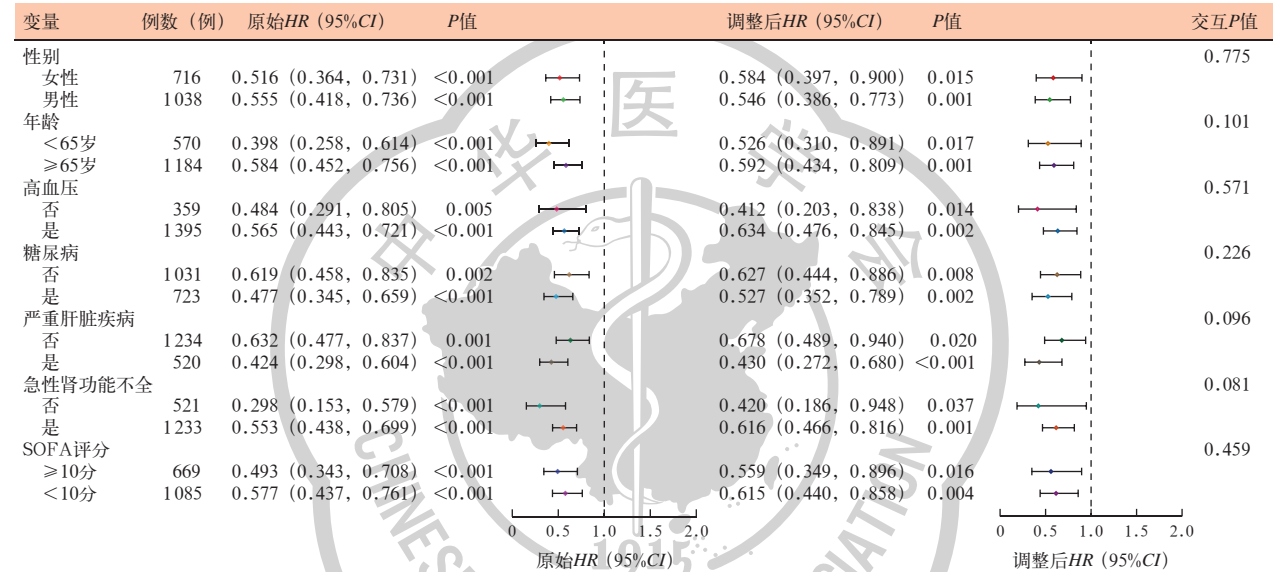
2.2.2 研究人群临床结局(表 3): 与单用 Alb 组比较, Alb 联合利尿剂组患者 ICU、30 d、60 d 病死率均显著降低(均 $P < 0.05$)。

2.2.3 多因素 Cox 比例风险回归分析(表 4): 不同校正模型均显示, Alb 联合利尿剂治疗与 ICU 和 30 d 死亡风险降低显著相关(均 $P < 0.05$), 与 MIMIC-IV 数据库数据分析结果一致。

表 2 MIMIC-IV 数据库中 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 ICU 和 30 d 死亡风险关系的多因素 Cox 比例风险回归分析

ICU 死亡风险				30 d 死亡风险							
模型	HR 值	95%CI	P 值	模型	HR 值	95%CI	P 值	模型	HR 值	95%CI	P 值
模型 1	0.547	0.440 ~ 0.681	<0.001	模型 4	0.609	0.470 ~ 0.788	<0.001	模型 1	0.515	0.415 ~ 0.638	<0.001
模型 2	0.522	0.418 ~ 0.652	<0.001	模型 5	0.608	0.470 ~ 0.788	<0.001	模型 2	0.497	0.400 ~ 0.618	<0.001
模型 3	0.487	0.388 ~ 0.612	<0.001	模型 6	0.597	0.460 ~ 0.774	<0.001	模型 3	0.472	0.377 ~ 0.590	<0.001
								模型 4	0.556	0.433 ~ 0.715	<0.001
								模型 5	0.560	0.435 ~ 0.720	<0.001
								模型 6	0.557	0.433 ~ 0.716	<0.001

注:MIMIC-IV 为重症监护医学信息数据库Ⅳ,HR 为风险比,95%CI 为 95% 置信区间;模型 1 为白蛋白(Alb)联合利尿剂治疗,模型 2 为模型 1+年龄、性别、体质量指数,模型 3 为模型 2+高血压、糖尿病、心肌梗死、严重肝脏疾病、肾脏疾病、急性肾功能不全、慢性肺部疾病,模型 4 为模型 3+白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、N 末端脑钠肽前体、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血尿素氮、氧合指数、乳酸、Alb,模型 5 为模型 4+序贯器官衰竭评分、简化急性生理学评分Ⅱ、格拉斯哥昏迷评分,模型 6 为模型 5+血管活性药物、肾脏替代治疗、机械通气、开始使用 Alb 时间、重症监护病房(ICU)住院期间使用 Alb 总量



注:MIMIC-IV 为重症监护医学信息数据库Ⅳ,Alb 为白蛋白,ICU 为重症监护病房,SOFA 为序贯器官衰竭评分,HR 为风险比,95%CI 为 95% 置信区间

图 2 MIMIC-IV 数据库中 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 ICU 死亡风险关系的 Cox 比例风险回归亚组分析

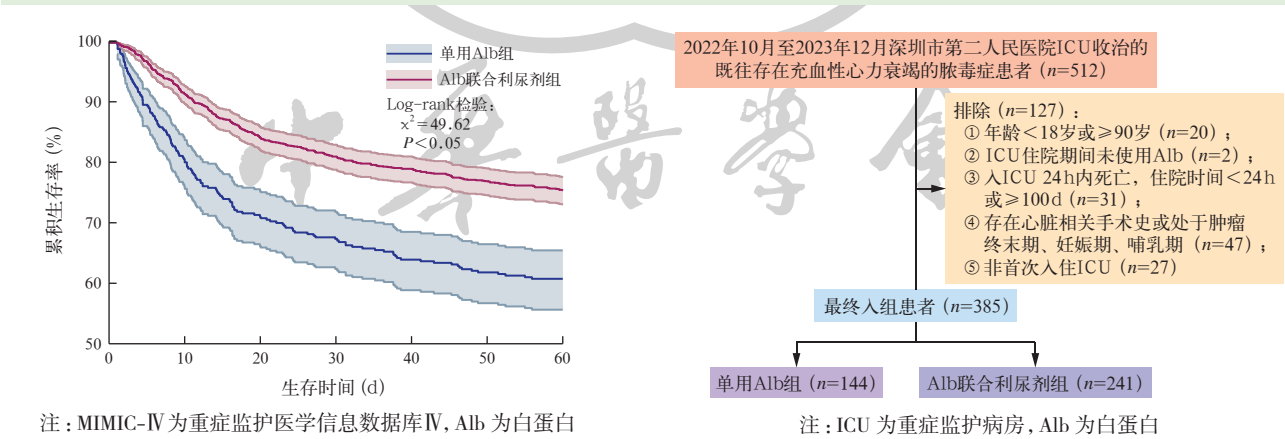


图 3 MIMIC-IV 数据库中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 60 d Kaplan-Meier 生存曲线

2.2.4 Cox 比例风险回归亚组分析(图 5): 无论性别、年龄,是否合并高血压、糖尿病、肝功能不全、急性肾功能不全及 SOFA 评分,Alb 联合利尿剂治疗均与 ICU 死亡风险降低显著相关,调整表 3 所有变量后结果不变(均 $HR<1$ 、 $P<0.05$),且无显著交互

图 4 外部验证中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者入组流程

作用(均 $P>0.05$),与 MIMIC-IV 数据库数据分析结果一致。

2.2.5 Kaplan-Meier 生存曲线分析(图 6): Alb 联合利尿剂组患者 60 d 累积生存率显著高于单用 Alb 组 ($P<0.05$),与 MIMIC-IV 数据库数据分析结果一致。

表 3 外部验证中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者临床特征比较

变量	全体 (n=385)	单用 Alb 组 (n=144)	Alb 联合利尿剂组 (n=241)	Z/χ ² 值	P 值
人口学特征					
年龄 [岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	68.00 (54.00, 79.00)	66.00 (53.75, 76.00)	69.00 (55.00, 79.00)	-1.992	0.046
男性 [例 (%)]	241 (62.60)	101 (70.14)	140 (58.09)	5.588	0.018
BMI [kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	22.86 (19.72, 24.98)	23.38 (20.06, 25.25)	22.49 (19.53, 24.96)	1.536	0.125
合并症 [例 (%)]					
高血压	200 (51.95)	77 (53.47)	123 (51.04)	0.214	0.644
糖尿病	149 (38.70)	61 (42.36)	88 (36.51)	1.299	0.254
冠心病	184 (47.79)	66 (45.83)	118 (48.96)	0.354	0.552
肝功能不全	95 (24.68)	31 (21.53)	64 (26.56)	1.226	0.268
肾脏疾病	167 (43.38)	75 (52.08)	92 (38.17)	7.100	0.008
急性肾功能不全	114 (29.61)	44 (30.56)	70 (29.05)	0.099	0.754
急性呼吸窘迫综合征	87 (22.60)	33 (22.92)	54 (22.41)	0.013	0.908
实验室指标 [M(Q ₁ , Q ₃)]					
WBC (×10 ⁹ /L)	11.35 (7.12, 16.21)	13.00 (7.31, 17.15)	11.07 (7.10, 15.00)	1.646	0.100
Hb (g/L)	940.0 (790.0, 1 130.0)	965.0 (777.5, 1 142.5)	930.0 (790.0, 1 130.0)	0.297	0.767
PLT (×10 ⁹ /L)	162.00 (96.00, 235.00)	166.00 (95.25, 253.50)	162.00 (99.00, 232.00)	0.338	0.735
NT-proBNP (ng/L)	3 542.00 (1 017.00, 11 230.00)	3 442.50 (727.50, 14 011.75)	3 600.00 (1 205.00, 10 237.00)	-0.681	0.496
ALT (U/L)	28.00 (18.00, 56.00)	30.00 (19.00, 55.00)	27.00 (18.00, 58.00)	0.594	0.553
AST (U/L)	41.00 (26.00, 75.00)	43.00 (26.00, 82.75)	40.00 (27.00, 71.00)	0.431	0.666
Cr (μmol/L)	108.80 (65.00, 235.00)	125.20 (69.53, 272.55)	102.60 (64.60, 213.30)	1.770	0.077
BUN (mmol/L)	11.20 (6.80, 20.30)	11.20 (6.47, 22.57)	11.10 (6.90, 19.60)	-0.068	0.946
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	248.78 (163.06, 348.89)	272.50 (189.42, 366.25)	228.38 (146.00, 327.50)	2.834	0.005
Lac (mmol/L)	2.40 (1.80, 3.60)	2.40 (1.80, 3.60)	2.40 (1.80, 3.60)	0.434	0.664
Alb (g/L)	29.0 (23.0, 37.0)	28.0 (26.0, 35.0)	36.0 (20.0, 37.0)	-2.752	0.006
病情严重程度 [M(Q ₁ , Q ₃)]					
SOFA 评分	9.00 (7.00, 12.00)	9.00 (7.00, 12.00)	9.00 (8.00, 12.00)	-0.433	0.670
APACHE II 评分	42.00 (38.00, 46.00)	42.00 (33.00, 46.00)	42.00 (41.00, 46.00)	-1.774	0.076
GCS 评分	13.00 (8.00, 14.00)	13.00 (7.50, 14.00)	12.00 (8.00, 14.00)	0.766	0.440
治疗措施 [例 (%)]					
血管活性药物	267 (69.35)	89 (61.81)	178 (73.86)	6.161	0.013
肾脏替代治疗	128 (33.25)	54 (37.50)	74 (30.71)	1.875	0.171
机械通气	196 (50.91)	74 (51.39)	122 (50.62)	0.021	0.884
开始使用 Alb 时间 [h, M(Q ₁ , Q ₃)]	32.00 (16.00, 58.00)	23.00 (13.59, 58.00)	34.00 (17.00, 58.12)	-2.044	0.041
ICU 住院期间使用 Alb 总量 [g, M(Q ₁ , Q ₃)]	180.00 (100.00, 300.00)	120.00 (60.00, 200.00)	220.00 (120.00, 360.00)	-6.345	<0.001
临床结局 [例 (%)]					
ICU 死亡	93 (24.16)	45 (31.25)	48 (19.92)	6.319	0.012
30 d 死亡	87 (22.60)	41 (28.47)	46 (19.09)	4.539	0.033
60 d 死亡	107 (27.79)	49 (34.03)	58 (24.07)	4.457	0.035

注：MIMIC-IV 为重症监护医学信息数据库 IV，BMI 为体质指数，WBC 为白细胞计数，Hb 为血红蛋白，PLT 为血小板计数，NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体，ALT 为丙氨酸转氨酶，AST 为天冬氨酸转氨酶，Cr 为肌酐，BUN 为血尿素氮，PaO₂/FiO₂ 为氧合指数，Lac 为乳酸，Alb 为白蛋白，SOFA 为序贯器官衰竭评分，APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II，GCS 为格拉斯哥昏迷评分，ICU 为重症监护病房；1 mmHg=0.133 kPa

表 4 外部验证中 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 ICU 和 30 d 死亡风险关系的多因素 Cox 比例风险回归分析

ICU 死亡风险				30 d 死亡风险			
模型	HR 值	95%CI	P 值	模型	HR 值	95%CI	P 值
模型 1	0.571	0.380 ~ 0.857	0.007	模型 4	0.347	0.212 ~ 0.568	<0.001
模型 2	0.517	0.340 ~ 0.787	0.002	模型 5	0.362	0.220 ~ 0.596	<0.001
模型 3	0.433	0.278 ~ 0.675	<0.001	模型 6	0.331	0.201 ~ 0.545	<0.001
				模型 1	0.599	0.393 ~ 0.913	0.017
				模型 2	0.551	0.358 ~ 0.849	0.007
				模型 3	0.542	0.349 ~ 0.842	0.006
				模型 4	0.472	0.289 ~ 0.773	0.003
				模型 5	0.483	0.293 ~ 0.796	0.004
				模型 6	0.524	0.311 ~ 0.882	0.015

注：模型 1 为白蛋白 (Alb) 联合利尿剂治疗，模型 2 为模型 1+年龄、性别、体质指数，模型 3 为模型 2+高血压、糖尿病、冠心病、肝功能不全、肾脏疾病、急性肾功能不全、急性呼吸窘迫综合征，模型 4 为模型 3+白细胞计数、血红蛋白、血小板计数、N 末端脑钠肽前体、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、血尿素氮、氧合指数、乳酸、Alb，模型 5 为模型 4+序贯器官衰竭评分、急性生理学及慢性健康状况评分 II、格拉斯哥昏迷评分，模型 6 为模型 5+血管活性药物、肾脏替代治疗、机械通气、开始使用 Alb 时间、重症监护病房 (ICU) 住院期间使用 Alb 总量；HR 为风险比，95%CI 为 95% 置信区间

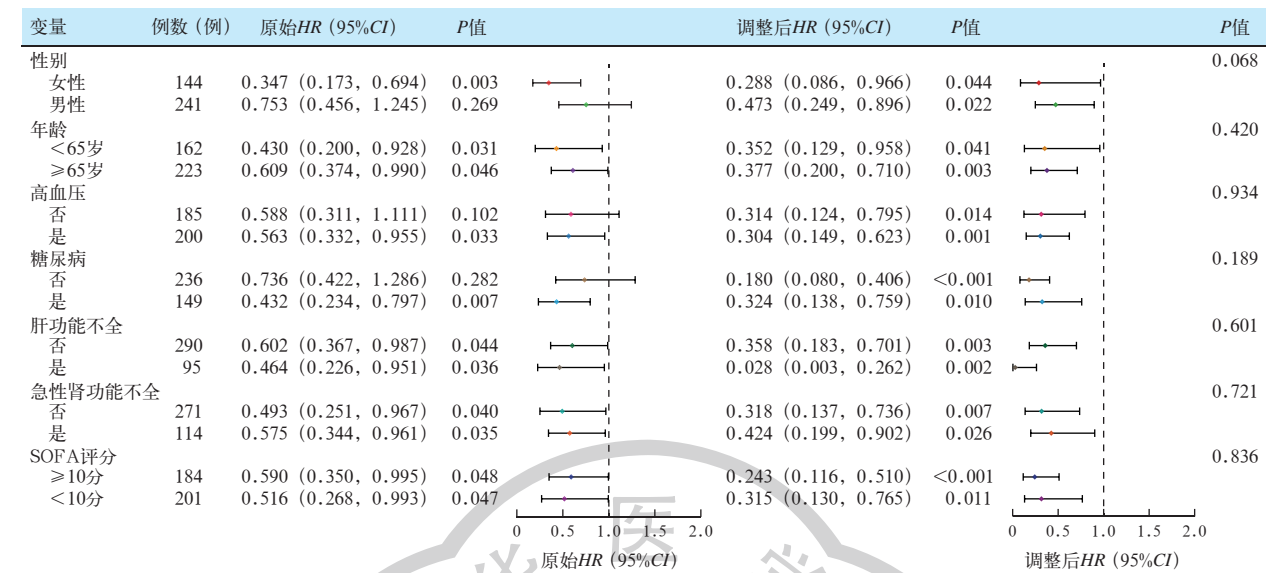


图 5 外部验证中 Alb 联合利尿剂治疗与既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 ICU 死亡风险关系的 Cox 比例风险回归亚组分析

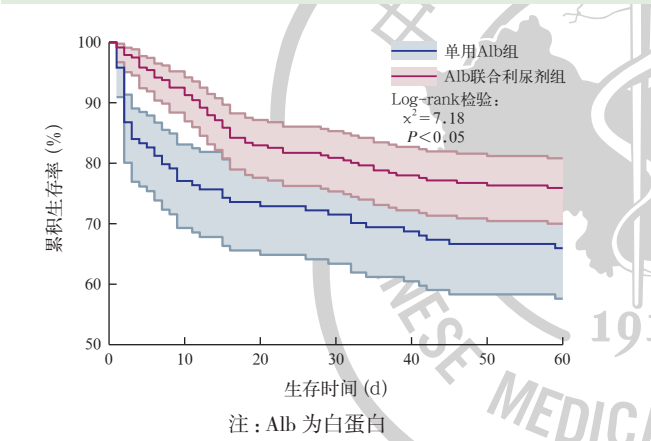


图 6 外部验证中不同治疗方式两组既往存在充血性心力衰竭的脓毒症患者 60 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

既往存在心衰的脓毒症患者心脏泵血功能受损，对液体负荷耐受性差，易发生急性肺水肿和心功能恶化，而脓毒症患者本身需积极液体复苏以恢复组织灌注^[18]，两者治疗存在矛盾。本研究显示，与单用 Alb 组比较，Alb 联合利尿剂组 ICU、30 d、60 d 病死率显著降低；多因素 Cox 比例风险回归分析显示，Alb 联合利尿剂治疗是既往存在心衰脓毒症患者死亡的独立保护因素。分析原因：Alb 通过提高血浆胶体渗透压，促进组织间隙液体向血管内转移，增加有效循环血容量，并通过抗氧化、抗炎作用保护内皮细胞，减少毛细血管渗漏，改善微循环灌注^[19-20]，且扩容时 Alb 比晶体液更能有效减少液体总量需求，降低液体过负荷、肺水肿、急性肾损伤等风险^[21]。此外，联合治疗时，利尿剂能促进多余液体排出，快速减轻组织水肿，实现液体再分布与清除，改善氧合和肾脏

等器官功能^[22]，与 Ter Maaten 等^[23]观点类似。研究表明，在充血性心衰、脓毒症患者中，利尿剂活性降低，利尿剂抵抗现象明显^[24-25]。Meta 分析显示，低白蛋白血症 (Alb<25 g/L) 是利尿剂抵抗的重要诱因，联用 Alb 可使尿钠排泄量提高 30%，改善利尿剂抵抗^[26]。还有研究表明，Alb 可构成利尿剂活性成分，并增加其分泌，提高肾小球滤过压，反射性抑制抗利尿激素和醛固酮分泌，提高肾脏对利尿剂的反应性，降低利尿剂抵抗发生率^[13]。一项荟萃分析也显示，与单用利尿剂相比，Alb 联合利尿剂治疗急性心衰患者可产生更强的利尿和尿钠效果^[27]。有研究显示，与单纯晶体或 Alb 复苏而不使用利尿剂相比，Alb 联合利尿剂治疗可减少低白蛋白血症危重患者低血压事件，提高 24 h PaO₂/FiO₂，缩短机械通气时间^[15]。因此，Alb 与利尿剂在液体管理方面具有协同效应，两者联合使用更有利于患者液体管理，改善预后。

本研究亚组分析显示，无论性别或年龄，Alb 联合利尿剂治疗均可显著降低既往存在心衰脓毒症患者的 ICU 死亡风险，提示联合治疗的获益可能不受基础人口学特征影响，甚至在老年 (≥65 岁) 患者群体中死亡风险降低幅度依然显著。既往研究表明，老年脓毒症患者常因血管顺应性下降和心脏储备功能降低，对液体管理的敏感度更高^[28]，联合治疗可优化容量管理，降低老年患者急性肺水肿和肾脏低灌注风险，从而改善预后。本研究还显示，既往存在心衰的脓毒症患者无论是否合并高血压、糖尿病、严重肝脏疾病 / 肝功能不全或急性肾功能不全，联合治疗的保护作用都依然显著。严重肝脏疾病患者常

伴有低蛋白血症和门静脉高压,联合治疗可能通过纠正胶体渗透压失衡和减少腹水形成,间接降低肝肾综合征等风险,改善预后^[29]。这与 Aithal 等^[12]的推荐一致。此外,Alb 可通过结合血管内皮生长因子减少毛细血管渗漏,改善肾间质水肿;利尿剂可能通过增加肾脏血流冲刷作用减轻肾小管阻塞。两者联合使用可以改善患者肾脏功能^[30],与本研究观点一致。本研究还显示,对于既往存在心衰的脓毒症患者,不论疾病严重程度如何,Alb 联合利尿剂治疗都可以降低其死亡风险。这可能是因为此类患者的死亡驱动因素中,容量超负荷比全身炎症反应更具可干预性,且 Alb 的抗氧化特性在多器官衰竭阶段提供额外保护^[31]。

综上所述,Alb 联合利尿剂治疗可使既往存在心衰的脓毒症患者获益,并通过外部验证提升了结果的可靠性和临床指导价值。然而,本研究为回顾性设计,结果存在偏倚;仅记录了患者入院时的指标,未追踪治疗过程中的动态变化,可能影响对重症患者心功能和液体反应性的精确评估;此类患者疾病特性和治疗反应存在异质性,对研究结果应审慎解读。未来需开展随机对照试验和前瞻性研究,验证联合治疗的有效性和安全性,并深入研究具体用法。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 黄巧漫:数据收集,数据整理,统计学分析,论文撰写;邹志业:数据收集,论文修改,经费支持;林义旭、董瑞平、陈嫣然:数据收集;桂水清:研究指导,经费支持

参考文献

- [1] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552–1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024 [J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52 (3): 235–275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [3] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 380–386. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
- [4] Aguirre Puig P, Orallo Morán MA, Pereira Matalobos D, et al. Current role of albumin in critical care [J]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2014, 61 (9): 497–504. DOI: 10.1016/j.redar.2014.04.016.
- [5] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [6] Liu M, Chan CP, Yan BP, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14 (1): 39–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr154.
- [7] 马晓春,孙旖旎.危重症患者输注白蛋白的利与弊 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51 (11): 845–847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.11.003.
- [8] 王沛,梁献慧,刘章锁,等.低氧诱导因子 1 α 在白蛋白过负荷致肾小管上皮细胞转分化中的作用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27 (8): 618–619. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2011.08.017.
- [9] Martin RH, Yeatts SD, Hill MD, et al. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) trials: analysis of the combined data from parts 1 and 2 [J]. *Stroke*, 2016, 47 (9): 2355–2359. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012825.
- [10] Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (10): 1178–1195. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
- [11] Hedin E, Bijelić V, Barrowman N, et al. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37 (8): 1747–1757. DOI: 10.1007/s00467-021-05358-4.
- [12] Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis [J]. *Gut*, 2021, 70 (1): 9–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790.
- [13] Lee TH, Kuo G, Chang CH, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (12): e0260312. DOI: 10.1371/journal.pone.0260312.
- [14] Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 74 (2): 1014–1048. DOI: 10.1002/hep.31884. Erratum in: *Hepatology*, 2024, 80 (5): E89. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000983.
- [15] Itagaki Y, Yoshida N, Banno M, et al. Efficacy of albumin with diuretics in mechanically ventilated patients with hypoalbuminemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (37): e30276. DOI: 10.1097/MD.00000000000030276.
- [16] 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.
- [17] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第2版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11 (7): 1–78. DOI: 10.12037/YXQY.2019.07-01.
- [18] Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11 (2): 187–195.
- [19] Nakashima F, Shibata T, Uchida K. A unique mechanism for thiolation of serum albumins by disulphide molecules [J]. *J Biochem*, 2020, 167 (2): 165–171. DOI: 10.1093/jb/mvz084.
- [20] Stamler JS, Jaraki O, Osborne J, et al. Nitric oxide circulates in mammalian plasma primarily as an S-nitroso adduct of serum albumin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89 (16): 7674–7677. DOI: 10.1073/pnas.89.16.7674.
- [21] Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8 (8): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
- [22] Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (8): 1248–1257. DOI: 10.2215/CJN.09630818. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (11): 1653–1654. DOI: 10.2215/CJN.09840819.
- [23] Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (6): 588–598. DOI: 10.1002/ehfj.497.
- [24] Ellison DH. Mechanistic insights into loop diuretic responsiveness in heart failure [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14 (5): 650–652. DOI: 10.2215/CJN.03590319.
- [25] Mariano F, Mella A, Vincenti M, et al. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: a new role for an old drug [J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (6): 883–893. DOI: 10.1007/s40620-019-00614-1.
- [26] Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, et al. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (2): 253–259. DOI: 10.1016/j.jccr.2013.10.004.
- [27] Fernandes J, Costa R, Guerreiro R, et al. Co-administration of albumin and furosemide in acute heart failure with diuretics resistance [J]. *Acta Med Port*, 2023, 36 (3): 193–201. DOI: 10.20344/amp.17714.
- [28] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (2): 259–265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.
- [29] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (4): 1172–1181. DOI: 10.1002/hep.24786.
- [30] Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (19): 1284–1293. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu065.
- [31] Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (4): 231. DOI: 10.1186/cc13991.

(收稿日期: 2024-08-12)
(本文编辑: 张耘菲)