

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者重症监护病房住院期间血糖轨迹变化与死亡的关系

杨雅迪¹ 王涵冰^{1,2} 刘君竹^{1,2} 伍静雯¹ 周莉¹ 姜春玲¹

¹四川大学华西医院麻醉科,成都 610000;²四川大学华西临床医学院,成都 610000

通信作者:姜春玲,Email:jiangchunling@scu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者入重症监护病房(ICU)7 d内血糖动态轨迹与病死率的关系。**方法** 基于美国重症监护医疗信息数据库Ⅳ(MIMIC-Ⅳ),选择入ICU 7 d内每日均有血糖监测数据的脓毒症 ARDS 患者。根据群组轨迹模型(GBTM)分析血糖轨迹,基于最小 Akaike 信息准则、贝叶斯信息准则、平均后验概率、正确分类概率及分组人数占比确定最佳组数。提取患者一般资料、合并症、危重症评分、生命体征、入ICU 首个 24 h 的实验室指标和治疗措施等进行基线特征分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同血糖轨迹组患者 28 d 和 1 年的生存情况。采用多因素 Logistic 回归分析不同血糖轨迹组患者院内死亡、ICU 死亡情况。并比较各组间患者 ICU 7 d 内低血糖发生情况。**结果** 共纳入 3 869 例脓毒症相关 ARDS 患者,中位年龄为 63.52(52.13, 73.54)岁;男性占 59.6%(2 304/3 869)。按照患者入ICU 7 d内血糖动态变化,将患者分为持续高血糖组(血糖维持在 10.6~13.1 mmol/L, 894 例)、中等血糖组(血糖维持在 7.8~8.9 mmol/L, 1 452 例)、正常低限血糖组(血糖维持在 6.1~7.0 mmol/L, 1 523 例)。正常低限血糖组、中等血糖组和持续高血糖组 28 d 病死率和 1 年病死率差异均有统计学意义[28 d 病死率分别为 11.42%(174/1 523)、19.83%(288/1 452)、25.50%(228/894), $\chi^2=82.545$, $P<0.001$; 1 年病死率分别为 23.31%(355/1 523)、33.75%(490/1 452)、39.49%(353/894), $\chi^2=77.376$, $P<0.001$]。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,随着血糖水平的增高,患者 28 d 和 1 年累积生存率显著降低(Log-rank 检验: χ^2 值分别为 83.221、85.022,均 $P<0.001$)。正常低限血糖组、中等血糖组和持续高血糖组院内病死率和 ICU 病死率差异均有统计学意义[院内病死率分别为 9.65%(147/1 523)、19.70%(286/1 452)、24.50%(219/894), $\chi^2=102.020$, $P<0.001$; ICU 病死率分别为 7.22%(110/1 523)、16.05%(233/1 452)、20.13%(180/894), $\chi^2=93.050$, $P<0.001$]。Logistic 回归分析证实,以持续高血糖组为参考,多因素校正后正常低限血糖组院内死亡风险、ICU 死亡风险均显著降低,而中等血糖组死亡风险虽有下降趋势,但差异未达到统计学意义;以中等血糖组为参考,正常低限血糖组院内死亡风险降低 43.1% [优势比(OR)=0.569, 95% 可信区间(95%CI)为 0.445~0.726, $P<0.001$], ICU 死亡风险降低 42.0% (OR=0.580, 95%CI 为 0.439~0.762, $P<0.001$)。正常低限血糖组、中等血糖组和持续高血糖组入ICU 7 d 内低血糖发生率差异无统计学意义[2.82%(43/1 523)、2.69%(39/1 452)、3.02%(27/894), $\chi^2=0.226$, $P=0.893$]。**结论** 脓毒症相关 ARDS 患者在 ICU 期间的血糖轨迹变化与预后密切相关,持续维持在 10.6~13.1 mmol/L 高血糖水平的患者短期和长期病死率均显著增高。

【关键词】 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征; 血糖; 群组轨迹模型; 预后

基金项目:四川省科技计划项目(2024NSFSC1535, 2023YFH0074);国家自然科学基金(82002084, 81971806)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250720-00121

Relationship between blood glucose trajectory during intensive care unit stay and mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome

Yang Yadi¹, Wang Hanbing¹, Liu Junzhu^{1,2}, Wu Jingwen¹, Zhou Li¹, Jiang Chunling¹

¹Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; ²West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Corresponding author: Jiang Chunling, Email: jiangchunling@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the association between blood glucose trajectories within 7 days of intensive care unit (ICU) admission and mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Based on the MIMIC-Ⅳ database, sepsis-associated ARDS patients with daily blood glucose monitoring data within 7 days of ICU admission were selected. Blood glucose trajectories were analyzed using group-based trajectory modeling (GBTM), and the optimal number of groups was determined based on the minimum Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC), average posterior probability (AvePP), odds of correct classification (OCC), and proportion of group membership (Prop). Baseline characteristics including demographics, comorbidities, severity scores, vital signs, laboratory indicators within the first 24 hours of ICU admission, and treatments were collected. Kaplan-Meier survival curves were used to compare 28-day and 1-year survival across trajectory groups. Multivariate Logistic regression was performed to evaluate the associations between glucose trajectory groups and in-hospital mortality, ICU mortality. The incidence of hypoglycemia within 7 days in the ICU was analyzed among different groups. **Results** A total of 3 869 patients with sepsis-associated ARDS were included, with a median age

of 63.52 (52.13, 73.54) years; 59.6% (2 304/3 869) were male. Based on glucose levels within 7 days, patients were categorized into three groups: persistent hyperglycemia group (glucose maintained at 10.6–13.1 mmol/L, $n = 894$), moderate glucose group (7.8–8.9 mmol/L, $n = 1 452$), and low-normal glucose group (6.1–7.0 mmol/L, $n = 1 523$). There were statistically significant differences in 28-day mortality and 1-year mortality among low-normal glucose group, moderate glucose group, and persistent hyperglycemia group [28-day mortality: 11.42% (174/1 523), 19.83% (288/1 452), 25.50% (228/894), $\chi^2 = 82.545$, $P < 0.001$; 1-year mortality: 23.31% (355/1 523), 33.75% (490/1 452), 39.49% (353/894), $\chi^2 = 77.376$, $P < 0.001$]. Kaplan-Meier analysis showed that higher glucose trajectories were associated with significantly lower 28-day and 1-year cumulative survival rates (Log-rank test: χ^2 were 83.221 and 85.022, both $P < 0.001$). There were statistically significant differences in in-hospital mortality and ICU mortality among the low-normal glucose group, moderate glucose group, and persistent hyperglycemia group [in-hospital mortality: 9.65% (147/1 523), 19.70% (286/1 452), 24.50% (219/894), $\chi^2 = 102.020$, $P < 0.001$; ICU mortality: 7.22% (110/1 523), 16.05% (233/1 452), 20.13% (180/894), $\chi^2 = 93.050$, $P < 0.001$]. Logistic regression confirmed that, using the persistent hyperglycemia group as the reference, the low-normal glucose group had significantly lower risks of in-hospital mortality and ICU mortality after multiple factor adjustment. Although the moderate glucose group showed a trend toward lower mortality, the differences were not statistically significant. Using the moderate glucose group as a reference, the low-normal glucose group had 43.1% lower in-hospital mortality [odds ratio (OR) = 0.569, 95% confidence interval (95%CI) was 0.445–0.726, $P < 0.001$] and 42.0% lower ICU mortality (OR = 0.580, 95%CI was 0.439–0.762, $P < 0.001$). There was no statistically significant difference in the incidence of hypoglycemia within 7 days of ICU admission among low-normal glucose group, moderate glucose group, and persistent hyperglycemia group [2.82% (43/1 523), 2.69% (39/1 452), 3.02% (27/894), $\chi^2 = 0.226$, $P = 0.893$]. **Conclusions** Blood glucose trajectories during ICU stay are closely associated with prognosis in patients with sepsis-associated ARDS. Persistent hyperglycemia (10.6–13.1 mmol/L) is linked to significantly higher short- and long-term mortality.

【Key words】 Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome; Blood glucose; Group-based trajectory model; Prognosis

Fund program: Sichuan Province Science and Technology Program (2023YFH0074, 2024NSFSC1535); National Natural Science Foundation of China (81971806, 82002084)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250720-00121

脓毒症是由于宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见危重疾病之一。随着对脓毒症发生发展了解的逐渐深入,脓毒症患者的病死率有所下降,但仍占全球总死亡人数的 19.7%^[1-3]。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是脓毒症的严重并发症,脓毒症引起的 ARDS 患者占有 ARDS 患者的 75%,且病死率高于其他病因引起 ARDS 的患者^[4-5]。有研究表明,血糖控制不佳和应激性高血糖是脓症患者不良结局的重要危险因素^[6]。高血糖不仅可通过促进炎症反应,加重 ARDS 患者肺部损伤,同时高血糖状态下的免疫抑制还可能增加感染风险^[7]。因此,最新版国际脓毒症和脓毒性休克管理指南建议,如果血糖 > 10.0 mmol/L (180 mg/dL) 应开始胰岛素治疗,目标血糖范围为 8.0 ~ 10.0 mmol/L (144 ~ 180 mg/dL),同时应注意避免低血糖的发生^[8]。然而,现有脓毒症血糖管理研究大多集中在血糖最大值、血糖变异度等静态指标与临床预后的关系,这些指标无法全面反映血糖动态波动的情况及其与患者预后的关联^[9-10]。

血糖轨迹变化作为一种动态、综合的评估方法,能够更全面地反映患者的血糖波动特征,进而有望成为评估患者死亡风险的重要标志^[11]。既

往研究提示,群组轨迹模型(group-based trajectory modeling, GBTM)可全面分析患者血糖动态变化模式,该模型通过将患者划分为不同的轨迹亚组,能够揭示血糖变化的潜在异质性及其对死亡风险的影响^[12-13]。已有研究利用 GBTM 探索了脓毒症相关 ARDS 患者的乳酸水平^[14]、液体平衡^[15]等变化轨迹与预后的关系。通过这一分析方法,我们不仅能够识别患者的不同血糖轨迹模式,还能进一步明确这些模式与临床预后的关系,为制定更精确的治疗策略提供数据支持^[16-17],但目前尚缺乏脓毒症相关 ARDS 患者血糖轨迹与预后关系的研究。

基于此,本研究拟通过 GBTM 系统探讨脓毒症相关 ARDS 患者 ICU 期间血糖轨迹变化与死亡的关系,以期为该类患者的血糖管理提供新的视角和研究依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源及伦理:美国重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)是由美国麻省理工学院开发的一个大型公开医疗数据库,收集了 2008 至 2022 年在贝斯以色列女执事医疗中心收治的 ICU 患者的临床数据。本研究数据来源于 MIMIC-IV (3.0) 数据库,患者信息均已经过去识别化,数据库已获得麻省理工学院

机构审查委员会批准。本研究方案已通过医院伦理审批(审批号:2025-976),作者已完成合作机构培训项目并通过了资格考试(证书编号:65283687),获得了提取数据的权限。

1.2 研究对象

1.2.1 纳入标准:①符合 Sepsis-3 诊断标准的脓毒症患者^[18];②符合 2012 年柏林定义诊断标准的 ARDS 患者^[19];③年龄 ≥ 18 岁;④入住 ICU 后 7 d 内每日至少有 1 次血糖数据。

1.2.2 排除标准:①住院期间多次出入 ICU 的患者只纳入首次 ICU 记录;②ICU 住院时间 < 24 h;③血糖数据存在异常值。

1.3 数据提取:①一般资料:年龄、性别、种族、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)。②疾病情况:ARDS 分级;危重症评分[查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学评分Ⅲ(acute physiology score Ⅲ, APS Ⅲ)];合并症[2 型糖尿病、脑血管疾病、心肌梗死、慢性肾病、重度肝病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、恶性肿瘤、高血压、高脂血症]。③生命体征:心率、收缩压、舒张压、呼吸频率。④入 ICU 后首个 24 h 的实验室指标:血气分析(乳酸、pH 值、碱剩余、氧合指数);血常规(血红蛋白、血小板计数、白细胞计数);血生化(尿素氮、肌酐、血钙、血钠、血钾)。以上指标若有多次测量结果则取平均值。⑤入 ICU 后首个 24 h 的治疗操作:机械通气、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、血管活性药物使用、抗菌药物使用、胰岛素使用。⑥血糖指标:入 ICU 后 7 d 内每日血糖的最大值和最小值。⑦结局指标:主要结局指标为入住 ICU 后 28 d 病死率;次要结局指标为入住 ICU 后 1 年病死率、院内病死率、ICU 病死率以及低血糖发生率,其中低血糖定义为入 ICU 后 7 d 内血糖 < 3.0 mmol/L,只要出现即记为 1 次^[20]。

1.4 GBTM 的建立:采用 R 4.4.2 软件进行数据分析与作图。提取患者入 ICU 后 7 d 内每日血糖最大值,并去除离群值(定义为血糖值低于 0.3% 百分位或高于 99.7% 百分位的数据),随后通过“GBMT 包”构建模型并进行可视化,综合最小 Akaike 信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)、平均后验概率

(average posterior probability, AvePP)、正确分类概率(odds of correct classification, OCC)、分组人数占比(proportion of group membership, Prop)确定最佳组数。其中, AIC 和 BIC 用于判断分组拟合效果, AIC 和 BIC 绝对值越小,表明拟分组数的可接受度越好; AvePP 用于描述组内个体分配到该组的平均验后概率是否达到最优,一般认为 AvePP > 0.7 说明组内个体与该组的契合度可以接受, AvePP 越高则契合度越高; OCC 表示模型预测优于随机分配的程度, OCC > 5 认为模型的分类准确性较高; Prop 用于保证统计检验的效能,应不小于总数的 5%。

1.5 统计学分析:对计量资料进行正态检验,正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布则以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以例数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。缺失值超过 20% 的指标不纳入分析,并采用随机森林法进行多重插补。绘制不同血糖轨迹组的 Kaplan-Meier 生存曲线,并通过 Log-Rank 检验比较组间生存率差异。以 ICU 28 d 死亡为因变量,以一般资料、合并症、危重症评分、生命体征、入 ICU 首个 24 h 的实验室指标和治疗措施数据为自变量,通过方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)检测自变量多重共线性,当 VIF > 5 时认为有多重共线性。将所有潜在影响因素作为自变量,以院内死亡和 ICU 死亡为因变量分别建立 Logistic 回归模型。首先进行单因素 Logistic 回归分析,筛选出与结局变量差异有统计学意义的变量,然后将其纳入多因素 Logistic 回归模型进行校正分析,结果以优势比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)呈现。双侧检验,检验水准取 0.05。

2 结果

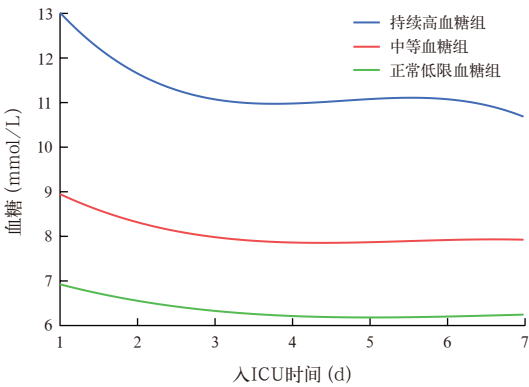
2.1 研究对象的总体特征:共有 41 269 例脓毒症患者,其中符合 ARDS 诊断标准的患者共 7 092 例;经过筛选,最终共 3 869 例脓毒症相关 ARDS 患者纳入分析。

2.2 血糖轨迹组的特征描述:基于 AvePP、Prop、OCC、AIC 和 BIC 等指标并结合临床意义综合评估,最终确定 3 组血糖轨迹模型(正常低限血糖组、中等血糖组和持续高血糖组)为最优选择。如图 1 所示,3 组血糖初始浓度和发展趋势有所不同。持

续高血糖组 894 例患者,整体血糖水平控制在 10.6~13.1 mmol/L;中等血糖组 1452 例患者,整体血糖水平控制在 7.8~8.9 mmol/L;正常低限血糖组 1523 例患者,整体血糖水平控制在 6.1~7.0 mmol/L。3 组患者基线数据见表 1,其中多项基线指标在组间差异存在统计学意义。可见,随着血糖水平的升高,患者年龄、BMI、基础疾病负担、心率、血压、呼吸频率、乳酸水平、血尿素氮、血肌酐、血钙、血钾、CRRT 比例均呈显著增加趋势。此外,持续高血糖组患者合并 2 型糖尿病、心肌梗死、慢性肾病等高风险因素的比例较高,而正常低限血糖组患者合并上述疾病较少。

2.3 血糖轨迹与 28 d 及 1 年死亡的关系(表 2;图 2):持续高血糖组 28 d 和 1 年病死率显著高于中等血糖组和正常低限血糖组(均 $P<0.05$),且正常低限组病死率最低。Kaplan-Meier 生存曲线显示,持续高血糖组 28 d 和 1 年累积生存率均显著低于其他两组(均 $P<0.05$)。

2.4 血糖轨迹与院内及 ICU 病死率的关系:表 3



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ICU 为重症监护病房

图 1 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者入 ICU 7 d 整体血糖轨迹特征

显示,正常低限血糖组院内病死率和 ICU 病死率最低,中等血糖组次之,而持续高血糖组最高,3 组间差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。其中中等血糖组和持续高血糖组院内病死率、ICU 病死率均显著高于正常低限血糖组(均 $P<0.05$)。

Logistic 回归分析进一步证实了这一趋势,各变量 VIF 均小于 5,认为不存在多重共线性。利用单

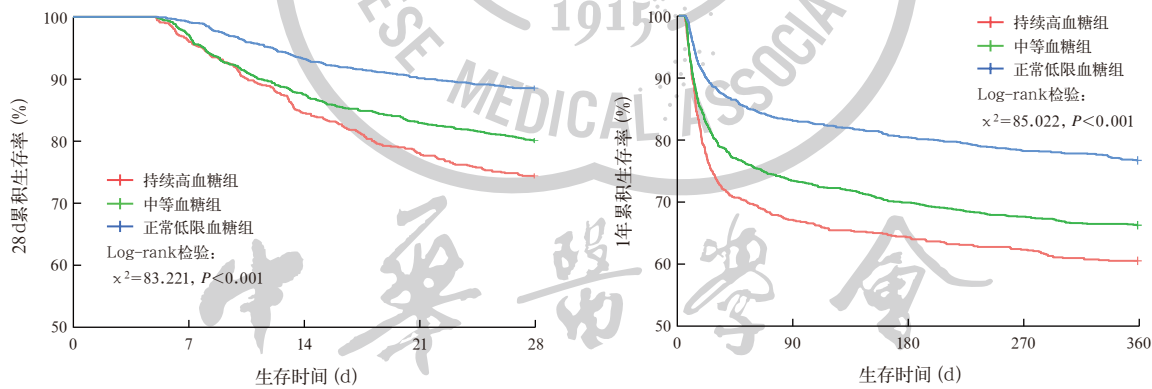
表 1 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者基线特征比较

指标	总体 (n=3 869)	持续高血糖组 (n=894)	中等血糖组 (n=1 452)	正常低限血糖组 (n=1 523)	U/χ ² 值	P 值
年龄〔岁, M(Q ₁ , Q ₃)〕	63.52(52.13, 73.54)	64.88(55.98, 73.33)	64.64(54.57, 73.96)	60.76(47.93, 73.24)	43.099	<0.001
性别〔例(%)〕					3.828	0.148
女性	1 565(40.4)	354(39.6)	616(42.4)	595(39.1)		
男性	2 304(59.6)	540(60.4)	836(57.6)	928(60.9)		
BMI〔kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)〕	29.21(24.98, 34.69)	30.50(25.74, 35.91)	29.13(25.20, 34.69)	28.47(24.45, 33.92)	29.882	<0.001
种族〔例(%)〕					47.646	<0.001
黄种人	89(2.3)	30(3.4)	32(2.2)	27(1.7)		
黑种人	322(8.3)	112(12.5)	95(6.5)	115(7.6)		
白种人	2 324(60.1)	489(54.7)	886(61.0)	949(62.3)		
其他	326(8.4)	95(10.6)	116(8.0)	115(7.6)		
未知	808(20.9)	168(18.8)	323(22.2)	317(20.8)		
ARDS 分级〔例(%)〕					23.477	<0.001
轻度	1 607(41.5)	323(36.1)	629(43.3)	655(43.0)		
中度	1 786(46.2)	426(47.7)	658(45.3)	702(46.1)		
重度	476(12.3)	145(16.2)	165(11.4)	166(10.9)		
危重症评分〔M(Q ₁ , Q ₃)〕						
SOFA(分)	4.00(2.00, 5.00)	4.00(3.00, 6.00)	4.00(3.00, 5.00)	3.00(2.00, 5.00)	24.914	<0.001
APSⅢ(分)	53.00(38.00, 70.00)	60.00(46.00, 77.00)	54.00(39.00, 71.00)	48.00(34.00, 64.00)	146.926	<0.001
CCI	4.00(2.00, 6.00)	5.00(3.00, 7.00)	4.00(3.00, 6.00)	4.00(2.00, 5.00)	160.536	<0.001
合并症〔例(%)〕						
2 型糖尿病	1 017(26.3)	539(60.3)	347(23.9)	131(8.6)	783.606	<0.001
心肌梗死	477(12.3)	140(15.7)	179(12.3)	158(10.4)	14.561	<0.001
COPD	1 016(26.3)	232(26.0)	399(27.5)	385(25.3)	1.916	0.384
慢性肾病	574(14.8)	177(19.8)	203(14.0)	194(12.7)	23.572	<0.001
重度肝病	433(11.2)	120(13.4)	177(12.2)	136(8.9)	13.774	0.001
恶性肿瘤	527(13.6)	140(15.7)	224(15.4)	163(10.7)	18.209	<0.001
脑血管疾病	630(16.3)	171(19.1)	254(17.5)	205(13.5)	15.768	<0.001
高血压	981(25.4)	286(32.0)	376(25.9)	319(20.9)	36.671	<0.001
高脂血症	711(18.4)	241(27.0)	261(18.0)	209(13.7)	66.030	<0.001

续表

表 1 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者基线特征比较						
指标	总体 (n=3 869)	持续高血糖组 (n=894)	中等血糖组 (n=1 452)	正常低限血糖组 (n=1 523)	U/χ ² 值	P 值
生命体征 [M(Q ₁ , Q ₃)]						
心率 (次/min)	88.09 (77.29, 100.66)	89.12 (78.67, 102.33)	88.57 (77.28, 100.84)	86.93 (76.70, 99.42)	8.332	0.016
收缩压 (mmHg)	112.53 (105.03, 122.27)	113.88 (106.68, 123.41)	112.75 (105.29, 123.24)	111.50 (103.88, 120.46)	21.109	<0.001
舒张压 (mmHg)	61.00 (55.52, 66.92)	61.28 (55.61, 67.16)	60.92 (55.37, 67.04)	60.92 (55.63, 66.59)	0.328	0.849
呼吸频率 (次/min)	20.24 (17.62, 23.62)	21.36 (18.28, 24.71)	20.29 (17.76, 23.62)	19.70 (17.21, 22.88)	60.175	<0.001
实验室检查 [M(Q ₁ , Q ₃)]						
血乳酸 (mmol/L)	1.90 (1.30, 3.00)	2.10 (1.45, 3.39)	2.05 (1.37, 3.10)	1.70 (1.20, 2.66)	80.609	<0.001
pH 值	7.35 (7.30, 7.40)	7.34 (7.28, 7.39)	7.35 (7.30, 7.39)	7.36 (7.32, 7.40)	59.047	<0.001
血氧饱和度	0.972 (0.957, 0.985)	0.969 (0.953, 0.982)	0.972 (0.956, 0.984)	0.975 (0.961, 0.986)	41.602	<0.001
碱剩余 (mmol/L)	-1.60 (-4.89, 0.50)	-2.82 (-6.19, 0.00)	-1.75 (-5.00, 0.50)	-1.00 (-3.67, 0.80)	82.460	<0.001
血红蛋白 (g/L)	104.50 (91.80, 121.00)	105.50 (90.75, 122.13)	104.35 (92.00, 121.00)	104.33 (92.00, 120.00)	1.039	0.595
白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	12.40 (8.80, 16.80)	12.50 (8.66, 17.73)	12.73 (8.95, 16.90)	12.07 (8.62, 16.19)	8.417	0.015
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	180.17 (123.00, 251.00)	177.10 (116.16, 249.63)	180.58 (121.25, 249.00)	181.00 (128.00, 253.50)	3.183	0.204
血尿素氮 (mmol/L)	20.67 (14.00, 32.67)	26.50 (17.71, 42.25)	21.00 (14.33, 32.00)	18.00 (12.50, 27.00)	194.196	<0.001
血肌酐 (μmol/L)	92.82 (66.30, 144.39)	110.50 (79.56, 178.49)	92.82 (66.30, 138.68)	83.98 (61.88, 126.34)	126.267	<0.001
血钠 (mmol/L)	139.00 (136.00, 141.50)	138.55 (135.60, 141.50)	139.00 (136.33, 141.67)	139.00 (136.00, 141.50)	3.852	0.146
血钾 (mmol/L)	4.16 (3.83, 4.58)	4.25 (3.87, 4.75)	4.15 (3.84, 4.58)	4.12 (3.80, 4.50)	21.618	<0.001
血钙 (mmol/L)	8.10 (7.63, 8.55)	8.15 (7.62, 8.63)	8.10 (7.65, 8.60)	8.05 (7.63, 8.50)	8.820	0.012
治疗操作 [例(%)]						
机械通气	3 765 (97.3)	865 (96.8)	1 415 (97.5)	1 485 (97.5)	1.381	0.501
血管活性药物	2 446 (63.2)	585 (65.4)	966 (66.5)	895 (58.8)	21.722	<0.001
胰岛素	2 849 (73.6)	859 (96.1)	1 151 (79.3)	839 (55.1)	525.699	<0.001
抗菌药物	3 657 (94.5)	875 (97.9)	1 379 (95.0)	1 403 (92.1)	36.926	<0.001
CRRT	527 (13.6)	199 (22.3)	201 (13.8)	127 (8.3)	92.879	<0.001

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, BMI 为体质量指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ, CCI 为查尔森合并症指数, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, CRRT 为连续性肾脏替代治疗; 1 mmHg=0.133 kPa



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

图 2 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 及 1 年 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者 28 d 及 1 年病死率比较			
组别	例数 (例)	28 d 病死率 [% (例)]	1 年病死率 [% (例)]
正常低限血糖组	1 523	11.42 (174)	23.31 (355)
中等血糖组	1 452	19.83 (288) ^a	33.75 (490) ^a
持续高血糖组	894	25.50 (228) ^{ab}	39.49 (353) ^{ab}
χ ² 值		82.545	77.376
P 值		<0.001	<0.001

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 与正常低限血糖组比较, ^aP<0.05; 与中等血糖组比较, ^bP<0.05

表 3 不同血糖轨迹组脓毒症相关 ARDS 患者院内病死率和 ICU 病死率比较			
组别	例数 (例)	院内病死率 [% (例)]	ICU 病死率 [% (例)]
正常低限血糖组	1 523	9.65 (147)	7.22 (110)
中等血糖组	1 452	19.70 (286) ^a	16.05 (233) ^a
持续高血糖组	894	24.50 (219) ^{ab}	20.13 (180) ^{ab}
χ ² 值		102.020	93.050
P 值		<0.001	<0.001

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ICU 为重症监护病房; 与正常低限血糖组比较, ^aP<0.05; 与中等血糖组比较, ^bP<0.05

表 4 不同血糖轨迹影响脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡和 ICU 死亡的 Logistic 回归分析

因素	院内死亡的 Logistic 回归分析				ICU 死亡的 Logistic 回归分析			
	初始模型		校正模型		初始模型		校正模型	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
中等血糖 ^a	0.756 (0.619 ~ 0.924)	0.006	0.808 (0.631 ~ 1.036)	0.092	0.758 (0.612 ~ 0.941)	0.012	0.972 (0.753 ~ 1.258)	0.831
正常低限血糖 ^a	0.574 (0.512 ~ 0.643)	<0.001	0.714 (0.613 ~ 0.832)	<0.001	0.556 (0.489 ~ 0.630)	<0.001	0.807 (0.684 ~ 0.951)	0.011
正常低限血糖 ^b	0.436 (0.351 ~ 0.538)	<0.001	0.569 (0.445 ~ 0.726)	<0.001	0.407 (0.320 ~ 0.516)	<0.001	0.580 (0.439 ~ 0.762)	<0.001

注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, ICU 为重症监护病房, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; ^a 以持续高血糖为参考, ^b 以中等血糖为参考

因素 Logistic 回归分析所有潜在影响因素得到初始模型,将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析得到校正模型。表 4 显示,在初始模型中,以持续高血糖组为参考,正常低限血糖组和中等血糖组院内及 ICU 死亡风险均显著降低(均 $P<0.05$);经多因素校正后,正常低限血糖组仍显示出显著的保护作用(均 $P<0.05$),而中等血糖组死亡风险虽然有下降趋势,但差异未达到统计学意义(均 $P>0.05$)。当以中等血糖组为参考时,经多因素校正后,正常低限血糖组院内和 ICU 死亡风险分别显著降低了 43.1% 和 42.0% (均 $P<0.05$)。

2.5 血糖轨迹与 7 d 内低血糖发生率的关系:持续高血糖组、中等血糖组、正常低限血糖组患者低血糖发生率分别为 3.02%(27/894)、2.69%(39/1 452)和 2.82%(43/1 523),3 组间低血糖发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.226, P=0.893$)。

3 讨论

本研究基于 MIMIC-IV 数据库中有关脓毒症合并 ARDS 患者的临床数据,采用 GBTM 分析了患者血糖轨迹与临床结局之间的关系。结果显示,血糖水平的长期波动对脓毒症合并 ARDS 患者的预后具有显著影响。持续高血糖组患者 28 d 病死率和 1 年病死率均显著高于正常低限血糖组和中等血糖组;进一步分析血糖轨迹与院内病死率、ICU 病死率之间的关系,结果显示,持续高血糖组患者院内病死率和 ICU 病死率亦明显高于正常低限血糖组和中等血糖组。

GBTM 是一种用于识别个体在多个时间点表现出不同发展轨迹的统计学方法。与传统的单次测量数据分析方法相比,GBTM 能够更好地捕捉到个体之间的时间动态差异,识别出潜在的亚群体,并且可以分析这些不同轨迹对临床结局的影响。该方法通过对多次观测数据进行聚类,发现不同个体在一段时间内的表现差异,例如血糖波动模式,可以揭示更加复杂的临床特征与疾病结局之间的关系^[12]。在

本研究中,GBTM 的应用使我们能够识别出脓毒症合并 ARDS 患者的不同血糖轨迹群体,并分析出各群体与预后之间的关系。由此可见,传统的单次血糖水平评估可能无法充分反映患者的病情变化,而 GBTM 能够基于多时间点数据揭示血糖动态变化的趋势,为理解血糖波动对患者预后的影响提供了更为精准的视角。

目前,血糖控制在重症患者中的重要性已被多项研究所证实。持续高血糖不仅会加剧炎症反应,还可能导致免疫功能紊乱、器官功能衰竭及增加感染风险^[21]。对于脓毒症合并 ARDS 患者来说,血糖控制尤为关键。已有研究表明,脓毒症患者住院期间常常出现高血糖现象,而且这一现象与较差的临床结局密切相关^[22]。本研究中通过 GBTM 分析发现,持续高血糖组患者的预后较正常低限血糖组和中等血糖组更差,与以往的研究结果一致。例如, Van den Berghe 等^[23]的研究表明,早期严格血糖控制可显著降低重症患者的病死率,而高血糖则与增加的感染率和更高的死亡风险密切相关。分析其原因,考虑持续高血糖和胰岛素抵抗可导致内皮功能障碍、氧化应激(自由基产生增加)、炎症反应加剧,以及血管和免疫功能受损等机制共同影响患者的长期生存和康复^[24]。

低血糖的发生仍然是目前临床上需要关注的问题。尤其是在采用严格血糖控制策略的患者中,低血糖可能导致更加严重的后果,如心血管事件、神经系统损伤等^[25]。本研究结果显示,持续高血糖组、中等血糖组和正常低限血糖组患者的低血糖发生率分别为 3.02%、2.69% 和 2.82%。虽然 3 组患者间低血糖发生率差异无统计学意义,但仍需谨慎监测,以防止低血糖的发生。因此,在实际临床操作中,血糖控制应当在预防高血糖的同时,避免低血糖事件的发生^[26]。

本研究也存在一些局限性。首先,由于本研究是基于回顾性数据进行分析,无法排除潜在的混杂

因素。虽然本研究已通过多因素回归分析控制了相关变量,但仍可能存在未被识别的混杂因素对结果产生影响。其次,本研究使用的是 MIMIC-IV 数据库中的重症患者数据,可能在一定程度上限制了结果的外推性。不同医院或不同地区的患者可能具有不同的基线特征和临床管理策略,因此,本研究结果可能并不完全适用于所有脓毒症合并 ARDS 患者。最后,血糖控制策略的具体实施(如胰岛素使用的具体方案、血糖监测的频率等)未在本研究中详细探讨,因此,未来需开展前瞻性研究,从而进一步评估不同血糖控制策略对脓毒症合并 ARDS 患者预后的影响。

综上,本研究通过 GBTM 方法探讨脓毒症相关 ARDS 患者 ICU 期间血糖轨迹与预后关系的结果表明,脓毒症相关 ARDS 患者在 ICU 期间的血糖轨迹变化与预后密切相关,持续维持在 10.6 ~ 13.1 mmol/L 高血糖水平的患者短期和长期病死率均显著增高。因此,对于脓毒症相关 ARDS 患者,临床上应及时采取治疗措施,避免其处于持续高血糖状态,以改善该类患者的预后。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 杨雅迪:负责研究设计与方案制定,数据提取与清洗,统计分析与结果解释,撰写论文初稿并进行修订;王涵冰:参与研究方案设计,协助数据处理与模型分析;刘君竹:参与研究思路讨论和结果解释;伍静雯:负责临床数据的整理与核对,协助文献检索与资料收集;周莉:参与研究设计与方法学指导;姜春玲:指导研究的总体方向与方法设计,对论文内容进行全面审阅和修改,负责论文的最终定稿与通讯工作

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] He JH, Yang J, Liu J. Early heart rate fluctuation and outcomes in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study of the MIMIC-IV database [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (10): e20898. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20898.
- [3] 赵春玲, 李玉叶, 王秋义, 等. 脓毒症患者并发急性呼吸窘迫综合征的风险预测列线图模型建立 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (7): 714–718. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230215-00088.
- [4] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA*, 2016, 316 (3): 350. DOI: 10.1001/jama.2016.6956. Erratum in: *JAMA*, 2016, 316 (3): 350. DOI: 10.1001/jama.2016.9558.
- [5] Auriemma CL, Zhuo H, Delucchi K, et al. Acute respiratory distress syndrome-attributable mortality in critically ill patients with sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (6): 1222–1231. DOI: 10.1007/s00134-020-06010-9.
- [6] Li L, Zhou LK, Peng X, et al. Association of stress hyperglycemia ratio and mortality in patients with sepsis: results from 13 199 patients [J]. *Infection*, 2024, 52 (5): 1973–1982. DOI: 10.1007/s15010-024-02264-3.
- [7] Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (3): 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [8] 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.
- [9] 舒海林, 施云弟, 陆通安. 血糖水平及血糖变异性对 ICU 成年脓毒症患者预后的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36 (12): 2087–2089. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2023.12.042.
- [10] Wang W, Chen WW, Liu YM, et al. Blood glucose levels and mortality in patients with sepsis: dose-response analysis of observational studies [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (2): 182–190. DOI: 10.1177/0885066619889322.
- [11] Wei SH, Shen ZY, Yin YY, et al. Advances of presepsin in sepsis-associated ARDS [J]. *Postgrad Med J*, 2024, 100 (1182): 209–218. DOI: 10.1093/postmj/qgad132.
- [12] 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.
- [13] Yuan Y, Chen SM, Lin CJ, et al. Association of triglyceride-glucose index trajectory and frailty in urban older residents: evidence from the 10-year follow-up in a cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 264. DOI: 10.1186/s12933-023-02002-3.
- [14] Zhang HY, Li ZP, Zheng WQ, et al. Risk stratification of patients with acute respiratory distress syndrome complicated with sepsis using lactate trajectories [J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22 (1): 339. DOI: 10.1186/s12890-022-02132-6.
- [15] Hu WW, Zhang SM, He ZY, et al. Impact of time-varying intensity of mechanical ventilation on 28-day mortality depends on fluid balance in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 906903. DOI: 10.3389/fmed.2022.906903.
- [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] 唐瑞, 唐雯, 王导新. 机器学习对创伤合并急性呼吸窘迫综合征患者院内死亡的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (3): 260–264. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01741.
- [18] 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.
- [19] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [20] Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, et al. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of diabetes Poland [J]. *J Diabetes Poland*, 2021, 10 (1): 1–113. DOI: 10.5603/DK.2021.0001.
- [21] 李晓金. 持续微量泵静脉输注胰岛素监控重症监护病房重症高血糖患者的疗效分析 [J]. *北方药学*, 2022, 19 (8): 58–60. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2022.08.018.
- [22] 李月红, 赖小燕, 刘庭. 影响糖尿病合并脓毒症患者预后的危险因素分析 [J]. *糖尿病新世界*, 2023, 26 (7): 35–38. DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2023.07.035.
- [23] Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Langouche L, et al. Our scientific journey through the ups and downs of blood glucose control in the ICU [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209 (5): 497–506. DOI: 10.1164/rccm.202309-1696SO.
- [24] Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, et al. Stress hyperglycemia and mortality in subjects with diabetes and sepsis [J]. *Crit Care Explor*, 2020, 2 (7): e0152. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000152.
- [25] NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (12): 1108–1118. DOI: 10.1056/NEJMoa1204942.
- [26] Lu ZQ, Tao G, Sun XY, et al. Association of blood glucose level and glycemic variability with mortality in sepsis patients during ICU hospitalization [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 857368. DOI: 10.3389/fpubh.2022.857368.

(收稿日期: 2025-07-20)

(本文编辑: 保健媛 马英)