

# 高氧暴露对脓毒症患者 28 d 病死率及院内感染的影响

毕红英<sup>1</sup> 熊炯<sup>1</sup> 刘贤<sup>1</sup> 钱朋<sup>2</sup> 付建宇<sup>1</sup> 何德华<sup>1</sup> 唐艳<sup>1</sup> 沈锋<sup>1</sup> 刘旭<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 贵州医科大学附属医院重症医学科, 贵阳 550004; <sup>2</sup> 贵州医科大学, 贵阳 550004

通信作者: 刘旭, Email: icu-liuxu@qq.com

**【摘要】 目的** 分析高氧暴露对脓毒症患者 28 d 病死率及院内感染的影响。**方法** 回顾性分析重症监护医学信息数据库 IV (MIMIC-IV) 中首次入住重症监护病房 (ICU)、持续氧疗 >12 h 的脓毒症患者临床数据, 包括人口统计学、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、生命体征、实验室检查、治疗情况 (如机械通气、药物使用) 及结局指标等。按吸入氧浓度 (FiO<sub>2</sub>) 将患者分为 <0.60 组、0.60~0.80 组、>0.80 组 3 组。以 FiO<sub>2</sub> 作为暴露变量, 28 d 死亡和院内感染作为结局变量, 采用多因素 Logistic 回归分析自变量与结局变量之间的关系。通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 FiO<sub>2</sub> 脓毒症患者 28 d 累积生存率。**结果** MIMIC-IV 数据库中首次入住 ICU 患者 28 670 例, 符合脓毒症 3.0 诊断者 3 782 例, 氧疗持续 12 h 以上者 1 681 例。1 681 例患者中 FiO<sub>2</sub> <0.60 组 1 378 例, FiO<sub>2</sub> 0.60~0.80 组 172 例, FiO<sub>2</sub> >0.80 组 131 例; 28 d 病死率为 16.48% (277/1 681), 院内感染发生率为 24.51% (412/1 681)。与 FiO<sub>2</sub> <0.60 组相比, FiO<sub>2</sub> 0.60~0.80 组和 FiO<sub>2</sub> >0.80 组 SOFA 评分、呼吸频率、心率更高, 动脉血氧分压更低, 无创机械通气、连续性肾脏替代治疗 (CRRT)、肾上腺素使用率更高。多因素 Logistic 回归分析显示, CRRT 和 FiO<sub>2</sub> >0.80 是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素 [CRRT: 优势比 (OR) = 1.391, 95% 置信区间 (95%CI) 为 1.000~1.935, P=0.050; FiO<sub>2</sub> >0.80: OR=1.476, 95%CI 为 1.215~1.793, P<0.001]。有创机械通气和 FiO<sub>2</sub> >0.80 是脓毒症患者院内感染的独立危险因素 (有创机械通气: OR=2.098, 95%CI 为 1.369~3.213, P=0.001; FiO<sub>2</sub> >0.80: OR=1.412, 95%CI 为 1.173~1.698, P<0.001)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, 不同 FiO<sub>2</sub> 分组脓毒症患者 28 d 累积生存率差异存在统计学意义 (Log-rank 检验:  $\chi^2=21.626$ , P<0.001), FiO<sub>2</sub> 越高, 患者 28 d 累积生存率越低。**结论** 高 FiO<sub>2</sub> 水平 (>0.80) 是脓毒症患者 28 d 死亡和院内感染的危险因素。

**【关键词】** 高氧暴露; 脓毒症; 28 d 病死率; 院内感染; MIMIC-IV 数据库

**基金项目:** 贵州省科技厅基础研究计划青年引导项目 (黔科合基础 QN [2025] 133); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwkj2023-113, gzwkj2023-007); 贵州省大学生创新创业训练计划 (S2024106601412)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250621-00341

## Impact of hyperoxia exposure on 28-day mortality and hospital-acquired infections in sepsis patients

Bi Hongying<sup>1</sup>, Xiong Jiong<sup>1</sup>, Liu Xian<sup>1</sup>, Qian Peng<sup>2</sup>, Fu Jianyu<sup>1</sup>, He Dehua<sup>1</sup>, Tang Yan<sup>1</sup>, Shen Feng<sup>1</sup>, Liu Xu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

<sup>2</sup>Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Liu Xu, Email: icu-liuxu@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the impact of hyperoxia exposure on 28-day mortality and hospital-acquired infections in sepsis patients. **Methods** Clinical data from the Medical Information Mart for Intensive Care-IV (MIMIC-IV) database were retrospectively analyzed for sepsis patients who received oxygen therapy for more than 12 hours during their first intensive care unit (ICU) admission. Data includes demographics, sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), vital signs, laboratory tests, treatment details (such as ventilation settings and medication use), and outcome variables. Patients were divided into three groups based on fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) levels: <0.60, 0.60–0.80, and >0.80. The FiO<sub>2</sub> was used as the exposure variable, while 28-day mortality and hospital-acquired infections served as the outcome variables. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the connections between independent variables and outcome variables. Kaplan-Meier survival curve was used to examine the 28-day cumulative survival rate of sepsis patients at various FiO<sub>2</sub> levels. **Results** Among 28 670 first-time ICU admissions in the MIMIC-IV database, 3 782 patients met the Sepsis-3 criteria. Among them, 1 681 patients received oxygen therapy for more than 12 hours, with 1 378 patients in the FiO<sub>2</sub> <0.60 group, 172 patients in the FiO<sub>2</sub> 0.60–0.80 group, and 131 patients in the FiO<sub>2</sub> >0.80 group. The 28-day mortality was 16.48% (277/1 681), and the rate of hospital-acquired infections was 24.51% (412/1 681). Compared with the FiO<sub>2</sub> <0.60 group, patients in both the FiO<sub>2</sub> 0.60–0.80 and FiO<sub>2</sub> >0.80 groups had higher SOFA scores, respiratory rates, heart rate, but lower arterial partial pressure of oxygen, and also more likely to require invasive mechanical ventilation, continuous renal replacement therapy (CRRT), and had a higher administration rate of epinephrine. Multivariate Logistic regression analysis showed that the CRRT [odds ratio (OR) = 1.391, 95% confidence interval (95%CI) was 1.000–1.935,

$P = 0.050$ ] 和  $\text{FiO}_2 > 0.80$  ( $OR = 1.476$ , 95%CI was 1.215–1.793,  $P < 0.001$ ) were independent risk factors for 28-day death in sepsis patients. While invasive mechanical ventilation ( $OR = 2.098$ , 95%CI was 1.369–3.213,  $P = 0.001$ ) and  $\text{FiO}_2 > 0.80$  ( $OR = 1.412$ , 95%CI was 1.173–1.698,  $P < 0.001$ ) were independent predictors of hospital-acquired infection. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that there was a statistically significant difference in 28-day cumulative survival rate among sepsis patients in different  $\text{FiO}_2$  groups (log-rank test,  $\chi^2 = 21.626$ ,  $P < 0.001$ ). The higher the  $\text{FiO}_2$ , the lower the 28-day cumulative survival rate of patients. **Conclusion** Among sepsis patients, higher  $\text{FiO}_2 (> 0.80)$  is independently associated with an increased risk of 28-day mortality and hospital-acquired infection.

**[Key words]** Hyperoxia exposure; Sepsis; 28-day mortality; Hospital-acquired infection; MIMIC-IV database

**Fund program:** Guizhou Provincial Basic Research Program for Young Scientists (QN[2025]133); Science and Technology Foundation of Guizhou Provincial Health Commission (gzwkj2023–113, gzwkj2023–007); Guizhou Provincial College Student Innovation and Entrepreneurship Training Program (S2024106601412)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20250621–00341

脓毒症是宿主对感染的失调反应导致危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,呼吸衰竭是脓毒症较常见的器官功能障碍<sup>[2]</sup>。我国涉及 44 个重症监护病房(intensive care unit, ICU)的脓毒症流行病学调查数据显示,脓毒症患者合并急性肺损伤的发生率高达 68.2%, 90 d 病死率为 35.5%<sup>[3]</sup>。脓毒症肺损伤病理特征为急性弥漫性肺组织炎症和肺泡损伤,临床主要表现为顽固性低氧血症和呼吸窘迫。

针对低氧血症患者,临床上常给予超生理性的吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen,  $\text{FiO}_2$ ),通过提高动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen,  $\text{PaO}_2$ )以维持相对正常的氧供<sup>[4]</sup>。在脓毒症发病过程中,炎症因子、免疫细胞和氧化应激等因素共同作用,导致肺泡-毛细血管屏障完整性破坏,气体交换受到阻碍,加重肺部功能损伤<sup>[5–6]</sup>。在这种情况下,高  $\text{FiO}_2$  暴露可导致肺泡氧中毒,而肺泡高氧并不改善气体交换,甚至增加向远处组织输送氧气,反而会加重肺泡内皮细胞和上皮细胞损伤<sup>[7]</sup>;随之而来的肺泡氮分压降低导致重吸收肺不张<sup>[8]</sup>,进一步加剧全身性低氧血症,进而加重脓毒症肺损伤。氧疗需在缺氧纠正与高氧风险间寻求平衡,这一矛盾凸显了深入探讨脓毒症氧疗优化策略的紧迫性。

ICU 内高氧血症发生率高达 56.6%,  $\text{FiO}_2$  是其危险因素之一<sup>[9]</sup>。前期研究多是分析入 ICU 时的氧合指数与脓毒症患者 28 d 或 30 d 死亡风险的关系<sup>[10–11]</sup>,仅为单一时间点氧暴露,忽略了暴露时长对预后的累积效应。更关键的是,高氧暴露与院内感染的关系也存在争议,而感染性并发症恰是脓毒症患者晚期死亡的重要原因。本研究旨在分析高氧暴露剂量和时长对脓毒症患者 28 d 死亡和院内感染的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与伦理学: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),该数据库是由美国麻省理工学院提供的一个大型的公开数据库,覆盖了 2008 至 2019 年贝斯以色列女执事医疗中心(Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC)ICU 收治的超过 19 万例患者、45 万例次住院记录。MIMIC-IV 数据库已获得 BIDMC 伦理审查(2001-P-001699/14)和麻省理工学院伦理审查(0403000206),所有数据均已去标识化处理,本研究人員已获得了对该数据库的访问权(证书号:12366273)。

### 1.2 病例纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准:**①首次入住 ICU 且符合脓毒症 3.0 诊断标准<sup>[1]</sup>,国际疾病分类(international classification of disease, ICD)第 9 版代码 99 591—99 592 和第 10 版代码 R652、R6520 和 R6521;②入 ICU 后立即接受氧疗且持续 12 h 以上(通过吸氧、机械通气、高流量鼻导管或非重复呼吸面罩支持)。

**1.2.2 排除标准:**①年龄  $< 18$  岁;②妊娠或哺乳期女性;③入 ICU 前已接受机械通气;④生存情况及氧疗数据缺失严重,无法进行有效分析。

**1.3 队列信息:**以 28 d 死亡和院内感染作为结局变量(二分类变量,死亡或发生院内感染=1,生存或无院内感染=0),以  $\text{FiO}_2$  作为暴露变量(连续变量),观察两者的关联。院内感染定义为:入 ICU 48 h 后送检病原学检测阳性。协变量主要包括:人口统计学特征[年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)等];入 ICU 时序器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA),急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II),生命体征(呼吸频率、心率),实验室指标[如白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)、血乳酸、血清肌酐、血清总

胆红素 (total bilirubin, TBil) 等], 氧合指标[  $\text{PaO}_2$ 、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide,  $\text{PaCO}_2$ )、动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation,  $\text{SaO}_2$ ) ]]; 治疗措施[ 如血管活性药物使用、连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)、具体氧疗措施等 ]。

**1.4 统计学分析:** 使用 R 4.2.1 软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用单因素方差分析; 不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示, 采用 Kruskal-Wallis 检验, 进一步两两比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。分类变量用频数或百分比表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。将单因素分析中差异有统计学意义的自变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 采用逐步回归法筛选变量, 计算优势比 (odds ratio, OR) 和 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI), 分析自变量与结局变量 (28 d 病死和院内感染) 的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同  $\text{FiO}_2$  患者的生存时间, 用 Log-rank 检验比较组间生存差异。为了减少偏差, 缺失值  $>30\%$  的变量被排除, 而缺失值  $\leq 30\%$  的变量采用 K-最近邻算法进行插补。检验水准  $\alpha$  值取双侧 0.05。

## 2 结果

**2.1 患者基线特征:** 首次入住 ICU 患者 28 670 例, 有 3 782 例符合脓毒症 3.0 诊断标准, 入住 ICU 后立即接受氧疗且持续 12 h 以上者 1 681 例。1 681 例脓毒症患者 28 d 死亡 277 例, 28 d 病死率为 16.48%; 院内感染 412 例, 院内感染发生率为 24.51%;  $\text{FiO}_2 < 0.60$  组 1 378 例,  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组 172 例,  $\text{FiO}_2 > 0.80$  组 131 例。不同  $\text{FiO}_2$  组脓毒症患者基线特征、治疗措施及结局指标比较见表 1。

与  $\text{FiO}_2 < 0.60$  组相比,  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组和  $\text{FiO}_2 > 0.80$  组 SOFA 评分、呼吸频率、心率更高,

表 1 入 ICU 时不同  $\text{FiO}_2$  组脓毒症患者基线特征、治疗措施及结局指标比较

| 指标   | $\text{FiO}_2 < 0.60$ 组<br>( $n=1\,378$ ) | $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$ 组<br>( $n=172$ ) | $\text{FiO}_2 > 0.80$ 组<br>( $n=131$ ) | $F/\chi^2/U$ 值 | $P$ 值  |
|--|---|--|--|----------------|--------|
| 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )                         | 65.05 $\pm$ 15.28                         | 62.66 $\pm$ 14.27                              | 63.10 $\pm$ 17.63                      | 2.566          | 0.077  |
| 男性 [例 (%)]                                       | 775 (56.2)                                | 104 (60.5)                                     | 65 (49.6)                              | 3.575          | 0.167  |
| BMI ( $\text{kg/m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )        | 34.10 $\pm$ 12.18                         | 29.21 $\pm$ 10.68                              | 29.35 $\pm$ 11.37                      | 0.244          | 0.783  |
| SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )                    | 15.62 $\pm$ 4.02                          | 16.27 $\pm$ 3.96 <sup>a</sup>                  | 18.34 $\pm$ 4.16 <sup>ab</sup>         | 28.137         | <0.001 |
| APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )               | 19.65 $\pm$ 6.92                          | 19.44 $\pm$ 6.61                               | 19.97 $\pm$ 6.49                       | 0.222          | 0.801  |
| 呼吸频率 [次/min, $M(Q_1, Q_3)$ ]                     | 28 (24, 33)                               | 31 (26, 34) <sup>a</sup>                       | 32 (27, 36) <sup>a</sup>               | 42.583         | <0.001 |
| 心率 [次/min, $M(Q_1, Q_3)$ ]                       | 106 (92, 121)                             | 109 (98, 123) <sup>a</sup>                     | 114 (99, 132) <sup>a</sup>             | 15.682         | <0.001 |
| 实验室指标  |   |  |  |                |        |
| 白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )                      | 26.5 $\pm$ 3.6                            | 26.6 $\pm$ 3.3                                 | 26.8 $\pm$ 4.3                         | 0.569          | 0.566  |
| TBil ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )     | 47.71 $\pm$ 19.84                         | 47.37 $\pm$ 19.49                              | 49.93 $\pm$ 19.67                      | 0.840          | 0.432  |
| 钙 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                     | 8.02 $\pm$ 0.76                           | 7.87 $\pm$ 0.70 <sup>a</sup>                   | 7.94 $\pm$ 0.67                        | 3.590          | 0.028  |
| 镁 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                     | 2.09 $\pm$ 0.33                           | 2.07 $\pm$ 0.28                                | 2.06 $\pm$ 0.33                        | 0.586          | 0.557  |
| 氯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                     | 104.92 $\pm$ 6.34                         | 103.18 $\pm$ 6.40 <sup>a</sup>                 | 103.05 $\pm$ 6.61 <sup>a</sup>         | 9.914          | <0.001 |
| 甘油三酯 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                  | 3.44 $\pm$ 1.20                           | 3.49 $\pm$ 1.52                                | 3.42 $\pm$ 1.18                        | 0.153          | 0.858  |
| 尿素氮 [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                     | 10.00 (6.07, 16.07)                       | 9.64 (6.07, 14.55)                             | 11.07 (6.43, 16.42)                    | 0.737          | 0.692  |
| 血清肌酐 [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_1, Q_3)$ ]       | 114.9 (70.7, 176.8)                       | 114.9 (70.7, 176.8)                            | 114.9 (75.1, 181.2)                    | 0.280          | 0.870  |
| CK-MB [U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]                      | 14.0 (8.7, 24.0)                          | 15.0 (7.9, 27.7)                               | 12.1 (8.2, 23.0)                       | 1.479          | 0.477  |
| PT (s, $\bar{x} \pm s$ )                         | 18.00 $\pm$ 6.88                          | 18.43 $\pm$ 6.83                               | 18.95 $\pm$ 5.82                       | 1.360          | 0.257  |
| APTT (s, $\bar{x} \pm s$ )                       | 38.41 $\pm$ 12.38                         | 39.41 $\pm$ 12.69                              | 39.74 $\pm$ 11.77                      | 1.078          | 0.340  |
| INR ( $\bar{x} \pm s$ )                          | 1.62 $\pm$ 0.56                           | 1.69 $\pm$ 0.63                                | 1.74 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>           | 3.122          | 0.044  |
| D-二聚体 ( $\mu\text{g/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )      | 4.07 $\pm$ 1.59                           | 4.26 $\pm$ 1.65                                | 3.97 $\pm$ 1.62                        | 1.476          | 0.229  |
| 纤维蛋白原 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )                    | 3.44 $\pm$ 1.17                           | 3.26 $\pm$ 1.28                                | 3.39 $\pm$ 1.39                        | 1.698          | 0.183  |
| 血红蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )                     | 9.06 $\pm$ 1.74                           | 9.23 $\pm$ 1.85                                | 9.49 $\pm$ 2.04 <sup>a</sup>           | 3.853          | 0.021  |
| 血乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )                   | 2.04 $\pm$ 0.79                           | 2.05 $\pm$ 0.86                                | 2.20 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>           | 2.376          | 0.093  |
| WBC [ $\times 10^9/\text{L}$ , $M(Q_1, Q_3)$ ]   | 12.30 (8.70, 17.20)                       | 12.65 (8.80, 17.92)                            | 11.90 (8.20, 17.20)                    | 0.816          | 0.665  |
| PLT [ $\times 10^9/\text{L}$ , $\bar{x} \pm s$ ] | 176.95 $\pm$ 112.71                       | 173.50 $\pm$ 119.10                            | 152.04 $\pm$ 95.26 <sup>a</sup>        | 2.962          | 0.052  |
| 氧合指标 ( $\bar{x} \pm s$ )                         |   |  |  |                |        |
| $\text{PaO}_2$ (mmHg)                            | 96.37 $\pm$ 28.36                         | 83.80 $\pm$ 23.43 <sup>a</sup>                 | 82.49 $\pm$ 30.15 <sup>a</sup>         | 27.319         | <0.001 |
| $\text{PaCO}_2$ (mmHg)                           | 37.39 $\pm$ 6.98                          | 38.42 $\pm$ 6.87                               | 36.41 $\pm$ 7.15 <sup>b</sup>          | 3.162          | 0.043  |
| $\text{SaO}_2$                                   | 0.932 $\pm$ 0.045                         | 0.925 $\pm$ 0.037                              | 0.926 $\pm$ 0.051                      | 2.769          | 0.063  |
| 治疗措施 [例 (%)]                                     |   |  |  |                |        |
| 多巴酚丁胺  | 42 (3.0)                                  | 2 (1.2)  | 6 (4.6)                                | 3.152          | 0.207  |
| 多巴胺  | 54 (3.9)                                  | 8 (4.7)  | 10 (7.6)                               | 4.090          | 0.129  |
| 肾上腺素   | 150 (10.9)                                | 29 (16.9) <sup>a</sup>                         | 29 (22.1) <sup>a</sup>                 | 17.527         | <0.001 |
| 去甲肾上腺素   | 1 009 (73.2)                              | 131 (76.2)                                     | 100 (76.3)                             | 1.168          | 0.558  |
| 镇静药  | 1 275 (92.5)                              | 160 (93.0)                                     | 116 (88.5)                             | 2.804          | 0.246  |
| 加压素  | 1 026 (74.5)                              | 134 (77.9)                                     | 100 (76.3)                             | 1.114          | 0.573  |
| CRRT   | 222 (16.1)                                | 42 (24.4) <sup>a</sup>                         | 33 (25.2) <sup>a</sup>                 | 12.783         | 0.002  |
| 留置尿管   | 871 (63.2)                                | 105 (61.0)                                     | 76 (58.0)                              | 1.570          | 0.456  |
| 颅内压监测  | 3 (0.2)                                   | 0 (0)  | 0 (0)                                  | 0.661          | 0.719  |
| 有创机械通气   | 1 203 (87.3)                              | 142 (82.6)                                     | 102 (77.9) <sup>a</sup>                | 10.876         | 0.004  |
| 无创机械通气   | 67 (4.9)                                  | 19 (11.0) <sup>a</sup>                         | 17 (13.0) <sup>a</sup>                 | 21.757         | <0.001 |
| 气管切开   | 38 (2.8)                                  | 5 (2.9)  | 1 (0.8)                                | 1.929          | 0.381  |
| 院内感染 [例 (%)]                                     | 314 (22.8)                                | 51 (29.7)                                      | 47 (35.9) <sup>a</sup>                 | 13.819         | 0.001  |
| 28 d 死亡 [例 (%)]                                  | 208 (15.1)                                | 30 (17.4)                                      | 39 (29.8) <sup>ab</sup>                | 18.852         | <0.001 |

注: ICU 为重症监护病房,  $\text{FiO}_2$  为吸入氧浓度, BMI 为体质指数, 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, TBil 为总胆红素, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数,  $\text{PaO}_2$  为动脉血氧分压,  $\text{PaCO}_2$  为动脉血二氧化碳分压,  $\text{SaO}_2$  为动脉血氧饱和度, CRRT 为连续性肾脏替代治疗; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与  $\text{FiO}_2 < 0.60$  组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$



血清氯离子水平、 $\text{PaO}_2$  更低 (均  $P<0.05$ )。  $\text{FiO}_2>0.80$  组血红蛋白、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 高于  $\text{FiO}_2<0.60$  组, 而血小板计数低于  $\text{FiO}_2<0.60$  组,  $\text{PaCO}_2$  低于  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组 (均  $P<0.05$ )。在治疗方面, 与  $\text{FiO}_2<0.60$  组相比,  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组和  $\text{FiO}_2>0.80$  组无创机械通气、CRRT、肾上腺素使用率更高 (均  $P<0.05$ ); 同时,  $\text{FiO}_2>0.80$  组有创机械通气的比例低于  $\text{FiO}_2<0.60$  组 ( $P<0.05$ )。表明随着初始  $\text{FiO}_2$  水平的升高, 患者病情严重程度增加, 部分器官功能及凝血指标恶化, 对血管活性药物和高级生命支持的需求增加, 且 28 d 死亡风险增高。

**2.2 脓毒症患者  $\text{FiO}_2$  与 28 d 死亡的关系:** 将生存组与死亡组患者在基线特征、实验室指标及治疗措施等方面差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 (表 2), CRRT 和  $\text{FiO}_2>0.80$  是脓毒症患者 28 d 死亡的独立危险因素 (均  $P<0.05$ ), 而年龄、APACHE II 评分、CK-MB 和 INR 对其影响不显著。

表 2 持续氧疗  $>12\text{ h}$  脓毒症患者 28 d 死亡影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 指标                  | $\beta$ 值 | $s_e$ | $\chi^2$ 值 | OR 值  | 95%CI         | P 值      |
|---------------------|-----------|-------|------------|-------|---------------|----------|
| APACHE II 评分        | 0.017     | 0.010 | 2.924      | 1.017 | 0.998 ~ 1.037 | 0.087    |
| CRRT                | 0.330     | 0.168 | 3.851      | 1.391 | 1.000 ~ 1.935 | 0.050    |
| CK-MB               | 0.003     | 0.002 | 2.974      | 1.003 | 1.000 ~ 1.007 | 0.085    |
| INR                 | 0.111     | 0.112 | 0.978      | 1.117 | 0.897 ~ 1.392 | 0.323    |
| $\text{FiO}_2>0.80$ | 0.389     | 0.099 | 15.339     | 1.476 | 1.215 ~ 1.793 | $<0.001$ |

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, INR 为国际标准化比值,  $\text{FiO}_2$  为吸入氧浓度, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

**2.3 脓毒症患者  $\text{FiO}_2$  与院内感染的关系:** 将发生与未发生院内感染两组患者差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示 (表 3), 有创机械通气和  $\text{FiO}_2>0.80$  是脓毒症患者院内感染的独立危险因素 (均  $P<0.05$ )。

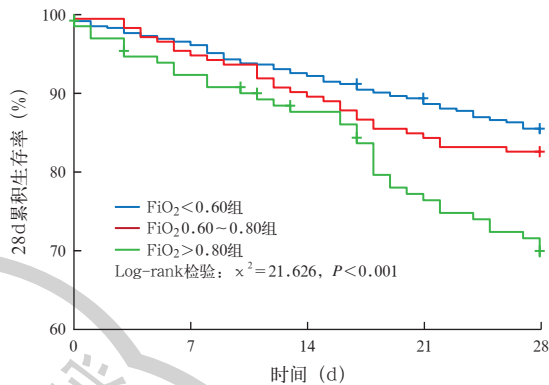
表 3 持续氧疗  $>12\text{ h}$  脓毒症患者院内感染影响因素的多因素 Logistic 回归分析

| 指标                  | $\beta$ 值 | $s_e$ | $\chi^2$ 值 | OR 值  | 95%CI         | P 值      |
|---------------------|-----------|-------|------------|-------|---------------|----------|
| 尿素氮                 | 0.008     | 0.002 | 10.681     | 1.008 | 1.003 ~ 1.012 | 0.001    |
| $\text{FiO}_2>0.80$ | 0.345     | 0.094 | 13.349     | 1.412 | 1.173 ~ 1.698 | $<0.001$ |
| 呼吸频率                | 0.020     | 0.007 | 8.402      | 1.020 | 1.007 ~ 1.034 | 0.004    |
| 死亡                  | 0.394     | 0.149 | 6.957      | 1.483 | 1.107 ~ 1.988 | 0.008    |
| 有创机械通气              | 0.741     | 0.218 | 11.585     | 2.098 | 1.369 ~ 3.213 | 0.001    |

注:  $\text{FiO}_2$  为吸入氧浓度, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

**2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析:** 不同  $\text{FiO}_2$  组患

者 28 d 累积生存率差异具有统计学意义 (Log-rank 检验:  $\chi^2=21.626$ ,  $P<0.001$ ; 图 1), 表明  $\text{FiO}_2$  水平与脓毒症患者 28 d 全因病死率显著相关, 高  $\text{FiO}_2 (>0.80)$  与较低的生存率相关。



注: ICU 为重症监护病房,  $\text{FiO}_2$  为吸入氧浓度

图 1 入 ICU 时不同  $\text{FiO}_2$  组脓毒症患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

### 3 讨论

本研究基于 MIMIC-IV 数据库回顾性分析不同  $\text{FiO}_2$  水平对持续氧疗 12 h 以上脓毒症患者 28 d 病死率及院内感染的影响。结果显示,  $\text{FiO}_2$  作为氧疗核心参数, 不仅直接关联患者短期死亡风险, 还与院内感染相关, 是脓毒症患者 28 d 死亡和院内感染的独立危险因素, 这进一步印证了高氧暴露对脓毒症患者预后的负面影响。

本研究结果显示, 与  $\text{FiO}_2<0.60$  组相比,  $\text{FiO}_2 0.60 \sim 0.80$  组、 $\text{FiO}_2>0.80$  组患者入 ICU 时表现出更高的 SOFA 评分、呼吸频率和出凝血功能障碍 (INR 升高), 提示这些患者整体疾病严重程度更重, 器官功能障碍更为显著; 与此同时, 中、高  $\text{FiO}_2$  组  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{PaCO}_2$  更低, 说明其氧合障碍更加严重, 也反映出高  $\text{FiO}_2$  往往是针对严重急性呼吸功能障碍患者的被动选择。但单纯的氧合障碍和机械通气辅助需求的增加并不能完全解释高  $\text{FiO}_2$  组患者病死率上升的机制, 氧疗本身的不良效应值得警惕。

本研究显示, 高  $\text{FiO}_2$  水平与较低的 28 d 生存率显著相关, 这一结论与很多研究结果一致, 例如: 一项单中心研究中将“过量氧暴露”定义为  $\text{FiO}_2>0.50$  且脉搏血氧饱和度  $>0.92$ , 在入 ICU 后 48 h 内氧暴露时间延长与氧合恶化、机械通气时间和 ICU 住院时间延长相关<sup>[12]</sup>; 在 ARDS 协作网试验中, 将病程前 5 d  $\text{PaO}_2>80\text{ mmHg}$  ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ ) 和  $\text{FiO}_2>0.50$  定义为高于目标的氧暴露, 氧暴露高于

目标的参与者更有可能死亡( $OR=1.20$ ,  $95\%CI$  为  $1.11 \sim 1.31$ ),病死率增加与过度氧输送天数增加相关<sup>[13]</sup>;对于脓毒性休克患者,  $FiO_2$  设置为 1.00 诱导动脉高氧可能会增加死亡风险<sup>[14]</sup>。

高氧对组织的影响与  $FiO_2$ 、吸氧时间相关,即存在剂量、时间依赖性。一定程度上超生理给氧会引起高氧血症( $PaO_2 > 120$  mmHg)。一项大型单中心队列研究显示,入 ICU 时  $PaO_2 > 120$  mmHg 和高氧血症天数占比是呼吸机相关性肺炎的独立危险因素<sup>[15]</sup>。在一项随机临床试验中,434 例预计住 ICU  $> 72$  h 成人患者被随机接受保守氧疗( $PaO_2$  70 ~ 100 mmHg)或常规氧疗( $PaO_2 > 150$  mmHg),结果显示,相比常规氧疗组,保守氧疗组新发血流感染率显著降低(绝对风险降低 0.005,  $95\%CI$  为  $0.000 \sim 0.009$ ),但两组院内呼吸道感染发生率相似<sup>[16]</sup>。另一项重症肺炎机械通气患者接受同样的氧疗策略,结果显示,与常规氧疗组相比,保守氧疗组新发血流感染发生率显著降低<sup>[17]</sup>。这些证据表明高氧血症与院内感染的发生相关。本研究也显示,随  $FiO_2$  升高,患者院内感染发生率明显升高。

本研究基于 MIMIC-IV 数据库的回顾性分析存在一定的局限性。首先,观察性研究无法建立因果关系,只能揭示  $FiO_2$  与病死率之间的关联性,不能直接证明高  $FiO_2$  是导致病死率升高的原因。其次, MIMIC-IV 数据库中  $FiO_2$  数据为间断记录,而非连续监测,可能无法精确反映患者在整个氧疗期间的  $FiO_2$  暴露水平。再次,本研究用  $FiO_2$  分组作为氧疗强度的指标,虽然  $FiO_2$  是临床实践中常用的氧疗调整参数,但  $PaO_2$  更能直接反映体内氧合状态。随后, MIMIC-IV 数据库中持续氧疗 3 ~ 6 h 的患者数极少,故不能针对时间进一步分层,这可能与患者 ICU 内血气监测频率、医护交接班时间及临床医生对低氧血症的过度担忧有关。未来应尽可能采用更精确的、多元化的氧合指标,并进行随机对照研究以更严谨地评估不同氧疗策略对脓毒症患者预后的影响。

综上,本研究结果表明,  $FiO_2$  水平是氧疗持续  $> 12$  h 脓毒症患者 28 d 死亡和院内感染的独立危险因素,高  $FiO_2$  ( $> 0.80$ ) 与较低的生存率相关。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 毕红英:论文选题、研究设计、基金获取、论文撰写;熊炯:数据提取;刘贤:论文撰写;钱朋:基金获取、数据整理;付建宇、沈锋:论文修改;何德华:数据整理、统计学分析;唐艳:基金获取、论文修改;刘旭:研究指导、论文修改

## 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] Weng L, Xu Y, Yin P, et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China [J]. Crit Care, 2023, 27 (1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [3] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [4] Manning AM. Oxygen therapy and toxicity [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2002, 32 (5): 1005-1020, v. DOI: 10.1016/s0195-5616(02)00043-8.
- [5] Sun BS, Lei MX, Zhang JQ, et al. Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1289194. DOI: 10.3389/fmed.2023.1289194.
- [6] Wang ZY, Wang Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1209438. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1209438.
- [7] Dushianthan A, Bracegirdle L, Cusack R, et al. Alveolar hyperoxia and exacerbation of lung injury in critically ill SARS-CoV-2 pneumonia [J]. Med Sci (Basel), 2023, 11 (4): 70. DOI: 10.3390/medsci11040070.
- [8] Wemple ML, Swenson KE, Swenson ER. Oxygen therapy part 2: indications and toxicity [J]. NEJM Evid, 2023, 2 (7): EVIDra2300111. DOI: 10.1056/EVIDra2300111.
- [9] 张乾富, 刘旭, 何德华, 等. 重症患者高氧血症的发生情况和临床特征及危险因素分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (3): 282-286. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.03.006.
- [10] Bi HY, Liu X, Chen C, et al. The  $PaO_2/FiO_2$  is independently associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis from MIMIC-IV database [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23 (1): 187. DOI: 10.1186/s12890-023-02491-8.
- [11] 毕春华, 朱曼晨, 倪辰, 等. 入重症监护病房时氧合指数对脓毒症患者 30 d 病死率的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2025, 37 (2): 111-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240327-00292.
- [12] Rachmale S, Li GX, Wilson G, et al. Practice of excessive  $FiO_2$  and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury [J]. Respir Care, 2012, 57 (11): 1887-1893. DOI: 10.4187/respcare.01696.
- [13] Aggarwal NR, Brower RG, Hager DN, et al. Oxygen exposure resulting in arterial oxygen tensions above the protocol goal was associated with worse clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Med, 2018, 46 (4): 517-524. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002886.
- [14] Asfar P, Schortgen F, Boissramé-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial [J]. Lancet Respir Med, 2017, 5 (3): 180-190. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30046-2. Erratum in: Lancet Respir Med, 2017, 5 (8): e28. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30269-2.
- [15] Six S, Jaffal K, Ledoux G, et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 195. DOI: 10.1186/s13054-016-1368-4.
- [16] Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the Oxygen-ICU randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 316 (15): 1583-1589. DOI: 10.1001/jama.2016.11993.
- [17] 杨文娜, 张琳. 保守氧疗法在重症肺炎机械通气患者中的应用效果观察 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (9): 1069-1073. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210617-00902.

(收稿日期: 2025-06-21)

(本文编辑: 保健媛 马英)