

# 不同诊断标准下 ICU 患者再喂养低磷血症发生率的差异及影响因素分析

张晓甜<sup>1</sup> 范宇莹<sup>2</sup> 于海霞<sup>3</sup> 蒯盛楠<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 哈尔滨医科大学附属第二医院护理教研室, 哈尔滨 150086; <sup>2</sup> 哈尔滨医科大学护理学院, 哈尔滨 150081; <sup>3</sup> 哈尔滨医科大学附属第二医院 ICU, 哈尔滨 150086

通信作者: 范宇莹, Email: fanyuying2008@126.com

**【摘要】目的** 对比不同诊断标准下危重症患者再喂养低磷血症(RH)的发生状况,探讨其影响因素并建立相应的风险预测模型。**方法** 采用前瞻性观察性研究,选择2024年5月至2025年3月在哈尔滨医科大学附属第二医院重症监护病房(ICU)住院且营养支持治疗持续72 h以上的310例成人患者。收集患者人口学资料,入ICU 24 h内相关评分及实验室检查数据,同时记录营养支持治疗前后血清电解质动态监测结果。分别依据3种诊断标准判定患者是否发生RH,并分为RH组和非RH组。①联合再喂养低磷血症(CRH):营养支持72 h内血清磷水平下降 $\geq 0.16$  mmol/L且血清磷水平 $< 0.65$  mmol/L;②绝对再喂养低磷血症(ARH):营养支持72 h内血清磷水平 $< 0.65$  mmol/L;③相对再喂养低磷血症(RRH):无论基线值如何,营养支持72 h内血清磷水平下降 $\geq 0.16$  mmol/L。开展多因素Logistic回归分析影响不同诊断标准下ICU患者发生RH的风险因素,并以此分别构建风险预测模型,用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各模型的风险区分能力。**结果** 共纳入283例患者,分别有108例(38.2%)、131例(46.3%)、184例(65.0%)患者符合CRH、ARH、RRH诊断标准。多因素Logistic回归分析显示,初始-喂养前血清磷水平下降幅度[优势比(OR)=2.027,95%置信区间(95%CI)为1.528~2.687, $P<0.001$ ]、喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度(OR=3.806,95%CI为2.504~5.785, $P<0.001$ )、饮酒史(OR=2.229,95%CI为1.089~4.563, $P=0.028$ )是CRH发生的影响因素。初始-喂养前血清磷水平下降幅度(OR=1.645,95%CI为1.284~2.109, $P<0.001$ )、喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度(OR=2.302,95%CI为1.641~3.229, $P<0.001$ )、饮酒史(OR=2.121,95%CI为1.119~4.023, $P=0.021$ )也是ARH发生的影响因素。初始-喂养前血清磷水平下降幅度(OR=3.154,95%CI为2.046~4.860, $P<0.001$ )、喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度(OR=20.193,95%CI为9.244~44.113, $P<0.001$ )、使用利尿剂(OR=0.314,95%CI为0.142~0.691, $P=0.004$ )是RRH发生的影响因素。ROC曲线分析显示,CRH、ARH、RRH预测模型的曲线下面积(AUC)分别是0.787(95%CI为0.735~0.840)、0.784(95%CI为0.730~0.838)、0.781(95%CI为0.728~0.833),敏感度分别为0.731、0.833、0.861,特异度分别为0.731、0.611、0.603。**结论** 不同诊断标准下,早期血清磷水平的动态变化均是预测ICU患者发生RH的重要风险因素之一,以此构建的相关风险预测模型具有临床指导意义,可为优化高危患者电解质监测策略提供依据。

**【关键词】** 再喂养低磷血症;诊断标准;影响因素;预测模型

基金项目:黑龙江省重点研发计划项目(2024ZX12C30)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250918-00487

## Differences in the incidence of refeeding hypophosphatemia in intensive care unit patients under different diagnostic criteria and an analysis of influencing factors

Zhang Xiaotian<sup>1</sup>, Fan Yuying<sup>2</sup>, Yu Haixia<sup>3</sup>, Kuai Shengnan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nursing Teaching and Research Office, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; <sup>2</sup>School of Nursing, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; <sup>3</sup>Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Fan Yuying, Email: fanyuying2008@126.com

**【Abstract】Objective** To compare the occurrence of refeeding hypophosphatemia (RH) in critically ill patients under different diagnostic criteria, explore its influencing factors, and establish a corresponding risk prediction model. **Methods** A prospective observational study was adopted. A total of 310 adult patients who were hospitalized in the intensive care unit (ICU) of the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University from May 2024 to March 2025 and received nutritional support therapy for more than 72 hours were selected. Demographic data, relevant scores and laboratory test data within 24 hours of ICU admission were collected, and the dynamic monitoring results of serum electrolytes before and after nutritional support therapy were recorded simultaneously. Patients were determined to have RH or not according to the following three diagnostic criteria, and divided into the RH group and the non-RH group. 1) combined refeeding hypophosphatemia (CRH): serum phosphorus level decreased by  $\geq 0.16$  mmol/L and the serum phosphorus level  $< 0.65$  mmol/L within 72 hours after nutritional support; 2) absolute refeeding hypophosphatemia

(ARH): serum phosphorus level was  $<0.65$  mmol/L within 72 hours after nutritional support; 3) relative refeeding hypophosphatemia (RRH): regardless of the baseline value, serum phosphorus level decreased by  $\geq 0.16$  mmol/L within 72 hours after nutritional support. Multivariate Logistic regression was performed to analyze the risk factors for RH in ICU patients under different diagnostic criteria, and corresponding risk prediction models were constructed respectively. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the risk discrimination ability of each model. **Results** A total of 283 patients were enrolled. Among them, 108 patients (38.2%), 131 patients (46.3%), and 184 patients (65.0%) were diagnosed as having CRH, ARH, and RRH, respectively, according to the corresponding diagnostic criteria. Multivariate Logistic regression analysis showed that the decrease amplitude of serum phosphorus level from initial to pre-feeding [odds ratio (OR)=2.027, 95% confidence interval (95%CI) was 1.528–2.687,  $P<0.001$ ], the decrease amplitude of serum phosphorus level from pre-feeding to the first day post-feeding (OR=3.806, 95%CI was 2.504–5.785,  $P<0.001$ ), and a history of alcohol consumption (OR=2.229, 95%CI was 1.089–4.563,  $P=0.028$ ) were identified as influencing factors for the occurrence of CRH. The decrease amplitude of serum phosphorus level from initial to pre-feeding (OR=1.645, 95%CI was 1.284–2.109,  $P<0.001$ ), the decrease amplitude of serum phosphorus level from pre-feeding to the first day post-feeding (OR=2.302, 95%CI was 1.641–3.229,  $P<0.001$ ), and a history of alcohol consumption (OR=2.121, 95%CI was 1.119–4.023,  $P=0.021$ ) were also identified as influencing factors for the occurrence of ARH. The decrease amplitude of serum phosphorus level from initial to pre-feeding (OR=3.154, 95%CI was 2.046–4.860,  $P<0.001$ ), the decrease amplitude of serum phosphorus level from pre-feeding to the first day post-feeding (OR=20.193, 95%CI was 9.244–44.113,  $P<0.001$ ), and the use of diuretics (OR=0.314, 95%CI was 0.142–0.691,  $P=0.004$ ) were identified as influencing factors for the occurrence of RRH. ROC curve analysis demonstrated that the areas under the curve (AUC) of the prediction models for CRH, ARH, and RRH were 0.787 (95%CI was 0.735–0.840), 0.784 (95%CI was 0.730–0.838), and 0.781 (95%CI was 0.728–0.833), respectively; and the sensitivities were 0.731, 0.833, and 0.861; while the specificities were 0.731, 0.611, and 0.603, respectively. **Conclusions** Under different diagnostic criteria, the dynamic changes of early serum phosphorus levels are one of the important risk factors for predicting the occurrence of RH in ICU patients. The relevant risk prediction models constructed on this basis have clinical guiding significance and can provide a basis for optimizing the electrolyte monitoring strategy for high-risk patients.

**【Key words】** Refeeding hypophosphatemia; Diagnostic criteria; Risk factor; Prediction model

**Fund program:** Key Research and Development Program of Heilongjiang Province (2024ZX12C30)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20250918-00487

20 世纪 40 年代,有学者发现长期饥饿的士兵在恢复进食后出现了以低磷血症为核心特征的一系列临床表现,该研究首次将此现象描述为再喂养综合征 (refeeding syndrome, RFS)<sup>[1]</sup>。后续有学者进一步证实,这种因再喂养引起的低磷血症并非长期饥饿群体特有,在营养不良和危重症患者中亦有较高的发生风险,这一现象的本质是长期饥饿或营养不良时机体为维持电解质平衡,细胞内离子储备严重耗竭,当重新摄入营养物质(以碳水化合物为主)后,胰岛素释放增加,二者协同作用促进葡萄糖、磷和钾向细胞内转移,引发了严重的细胞外低磷状态,即再喂养低磷血症 (refeeding hypophosphatemia, RH)<sup>[2-4]</sup>。上述过程还伴随高能磷酸键与三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的耗竭,会导致神经肌肉、心血管及呼吸系统的功能损伤<sup>[3,5]</sup>。值得注意的是,重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者在入院前或住院期间常存在营养不良状态,且可能经历一定时长的禁食,有研究数据显示,入住 ICU 的患者 RH 发生率高达 52.14%<sup>[6]</sup>,提示该问题在重症人群中需给予重点关注。然而,在当前临床实践中,重症医护人员多通过电解质检测评估患者

血清钾、钠、钙、氯、镁和磷离子水平状态,但对于血清磷水平的变化缺乏重视,尤其在营养支持治疗前后的关键阶段。若未能及时识别 RH,使其快速进展,可能诱发代谢性酸中毒、胰岛素抵抗、急性肾小管坏死、脓毒症等多种并发症<sup>[7]</sup>,甚至造成死亡等严重不良结局<sup>[8]</sup>。

目前,对于 RH 的临床判定标准仍存在争议,已发表研究中各实验室采用的血清磷参考值差异显著,如血清磷水平  $<0.48$  mmol/L<sup>[9]</sup>,或血清磷水平下降  $\geq 0.16$  mmol/L 且血清磷水平  $<0.65$  mmol/L 或  $<0.80$  mmol/L<sup>[2,6,10]</sup>,或血清磷水平  $<0.87$  mmol/L<sup>[11]</sup>,由于判定阈值不同,可能存在漏诊风险,延误患者最佳治疗时机。同时,关于 RH 影响因素的相关研究较少,且不同研究提出的预测指标存在差异<sup>[12-13]</sup>。基于上述临床问题与研究现状,本研究旨在探讨不同诊断标准下 ICU 患者 RH 发生情况及其影响因素,并构建相应的风险预测模型,比较其预测效能,以期临床早期识别 RH 高危患者提供科学依据,优化 RH 的诊断策略。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:** 采用前瞻性观察性研究方法,通

过样本量计算,以便利抽样法选择 2024 年 5 月至 2025 年 3 月哈尔滨医科大学附属第二医院 ICU 收治的 310 例患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:** ① 年龄 $\geq 18$  周岁的 ICU 患者; ② 行营养支持治疗且持续时间超过 72 h。

**1.1.2 排除标准:** ① 妊娠、哺乳期或流产患者; ② 恶性肿瘤患者。

**1.1.3 剔除标准:** ① 研究中途退出或相关临床资料缺失; ② 存在其他导致低磷血症的危险因素,如持续血液透析、接受高磷血症治疗后、近 3 个月内行甲状旁腺切除术等。

**1.2 伦理学:** 本研究方案符合医学伦理学要求,并获得哈尔滨医科大学第二附属医院医学伦理委员会论证通过(审批号:YJSKY2024-205),所有研究对象或家属均知情同意并自愿参与本研究。

**1.3 调查内容:** 在咨询临床专家并查阅国内外相关文献的基础上,设计一般资料调查表,并确定评估量表。① 人口学资料:年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病史、饮酒史等; ② 实验室指标:入 ICU 24 h 内的电解质水平,喂养前血清磷、血红蛋白、白蛋白、肌酐等; ③ 支持治疗:初始热量摄入、喂养前禁食时间、肠内营养持续时间等; ④ 评估量表:营养风险筛查量表 2002 (Nutritional Risk Screening 2002, NRS2002)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA); ⑤ 结局指标:机械通气时间、ICU 住院时间。

NRS2002 由欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPE)研究制订,该工具从实际年龄、临床疾病严重程度以及近期营养状态 3 个关键维度评估患者营养状况,总分 0~7 分,当评分 $\geq 3$  分表明存在营养风险<sup>[14]</sup>;量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.670。APACHE II 评分由 Knaus 等<sup>[15]</sup>开发,包含急性生理学评分(Acute Physiology Score, APS)、慢性健康评分(Chronic Health Score, CHS)以及年龄评分三部分。其中,APS 评分是对患者入 ICU 24 h 内 12 项生理指标(涵盖基本生命特征与实验室指标等)进行量化评分;CHS 评分则考查患者在入 ICU 前 3~6 个月的基础健康状态。APACHE II 总分 0~71 分,评分值与患者疾病严重程度呈正相关;量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.790。SOFA 评分由欧洲重症医学会(The European Society

of Intensive Care Medicine, ESICM)于 1994 年提出,涵盖呼吸、血液、肝胆、循环、神经及肾脏共 6 个器官/系统,各系统评分 0~4 分,总分 0~24 分<sup>[16]</sup>。

**1.4 数据收集:** 由 2 名经过统一培训的研究者在患者入住 ICU 期间,依据医院电子病历系统及护理记录文书,采集并登记研究相关数据。具体收集内容与时间节点为:收集患者人口学资料并于患者入 ICU 24 h 内完成 NRS 2002、APACHE II 及 SOFA 评分的评定与记录;于患者入 ICU 24 h 内测定基础实验室检查指标,以及接受营养支持治疗前后的电解质监测指标;对于接受肠内营养的患者,计算其肠内营养治疗 72 h 内的每日总热量及蛋白质摄入量。为保障数据的完整性、真实性与准确性,所有收集的数据采用双人独立录入方式,并进行交叉校验,完整的数据记录由专人负责维护与管理,确保数据溯源性与安全性。

**1.5 RH 诊断标准及分组:** 成人血清磷水平正常参考值为 0.80~1.45 mmol/L;低磷血症指血清磷水平 $< 0.80$  mmol/L<sup>[17]</sup>。依据联合再喂养低磷血症(combined refeeding hypophosphatemia, CRH)、绝对再喂养低磷血症(absolute refeeding hypophosphatemia, ARH)和相对再喂养低磷血症(relative refeeding hypophosphatemia, RRH)分别对患者进行诊断,并分为 RH 组和非 RH 组。CRH 定义为营养支持 72 h 内血清磷水平下降 $\geq 0.16$  mmol/L 且血清磷水平 $< 0.65$  mmol/L;ARH 定义为营养支持 72 h 内血清磷水平 $< 0.65$  mmol/L;RRH 定义为无论基线值如何,营养支持 72 h 内血清磷水平下降 $\geq 0.16$  mmol/L<sup>[18]</sup>。

**1.6 统计学方法:** 数据分析采用 SPSS 27.0 软件完成。将研究对象按 8:2 比例随机分为训练集和测试集,分层因素为各诊断标准下 RH 的发生与否,保证两组结局分布均衡,训练集用于构建模型,测试集用于独立验证效能。依据 3 种 RH 诊断标准,将所有变量分别进行多因素 Logistic 回归分析,采用逐步向后法,将  $P < 0.05$  的变量纳入模型进行筛选,最终获得各诊断标准下 RH 发生的独立影响因素,并以此分别构建 ICU 患者 RH 风险预测模型;通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)评估各模型的风险区分能力,同时报告各模型的敏感度、特异度、准确率及约登指数,全面验证模型的预测效能。通过 Python 3.12 软件

绘制不同诊断标准下 RH 组与非 RH 组患者血清磷水平动态变化趋势图。检验水准  $\alpha$  设定为 0.05, 均采用双侧检验。

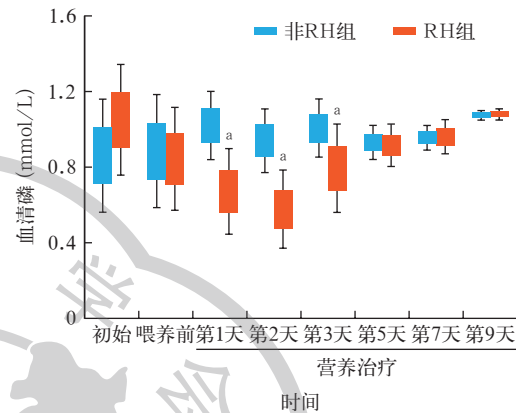
## 2 结果

**2.1 患者纳入情况:** 最终纳入 283 例患者, 其中男性 183 例, 占 64.7%; 60 岁及以上人群 135 例 (占 47.7%); 23.7% 合并糖尿病, 20.1% 有饮酒史; 疾病诊断以神经系统疾病为主 (34.3%), 其次为呼吸系统疾病 (18.7%)、骨骼肌肉系统疾病 (18.0%) 和循环系统疾病 (17.0%), 此外, 消化系统疾病 (4.9%)、泌尿系统疾病 (1.1%)、免疫系统疾病 (0.7%) 及抽搐、感染性休克等其他情况 (5.3%) 亦有涉及。根据不同诊断标准, 283 例患者中, 有 108 例 (38.2%) 符合 CRH 诊断标准, 有 131 例 (46.3%) 符合 ARH 诊断标准, 有 184 例 (65.0%) 符合 RRH 诊断标准。

**2.2 不同诊断标准下 ICU 患者发生 RH 的影响因素:** 采用多因素 Logistic 回归方法, 以不同诊断标准下 ICU 患者出现 RH 作为结局变量, 对全部影响因素进行分析, 最终进入各回归模型的变量及其参数见表 1。其中, 初始-喂养前血清磷水平下降幅度和喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度均是 CRH、ARH、RRH 发生的影响因素 (均  $P < 0.05$ ), 表明血清磷水平动态变化是 ICU 患者发生 RH 的影响因素。此外, 饮酒史是 CRH 和 ARH 发生的影响因素 (均  $P < 0.05$ ), 使用利尿剂是 RRH 发生的影响因素 ( $P < 0.05$ )。

**2.3 不同诊断标准下两组患者血清磷水平变化趋势:** 不同诊断标准下, RH 组与非 RH 组患者初始状

态、喂养前及营养治疗第 1、2、3、5、7、9 天共 8 个关键时间节点血清磷水平变化见图 1~3。3 种诊断标准下, 非 RH 组血清磷水平相对稳定; RH 组血清磷水平均在启动营养支持后快速下降, 第 2 天降至最低, 之后逐步回升, RH 组营养治疗早期 (1~3 d) 血清磷水平均低于非 RH 组 (均  $P < 0.05$ )。



注: CRH 为联合再喂养低磷血症, RH 为再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房; <sup>a</sup> 与非 RH 组比较,  $P < 0.05$

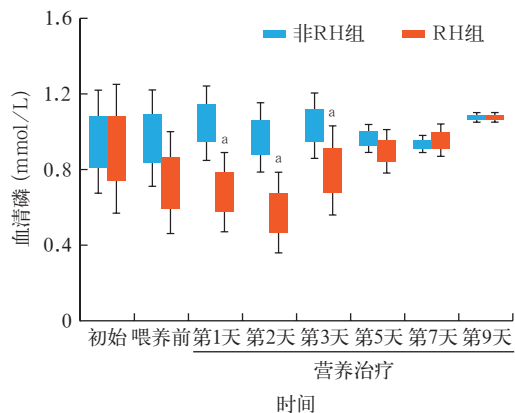
图 1 CRH 诊断标准下是否发生 RH 两组 ICU 患者喂养前后血清磷水平变化

**2.4 不同诊断标准下 ICU 患者 RH 风险预测模型的构建及预测效能:** 依据不同诊断标准, 以多因素 Logistic 回归分析筛选出的影响因素分别构建 ICU 患者 RH 风险预测模型, ROC 曲线分析显示 (图 4; 表 2), 各预测模型预测 ICU 患者发生 RH 的 AUC 均在 0.78 左右, 其中 CRH 预测模型的特异度表现最优, 而 RRH 预测模型的准确率、敏感度高于 CRH 和 ARH 预测模型。

表 1 不同诊断标准下 283 例 ICU 患者 RH 的逻辑回归模型候选变量

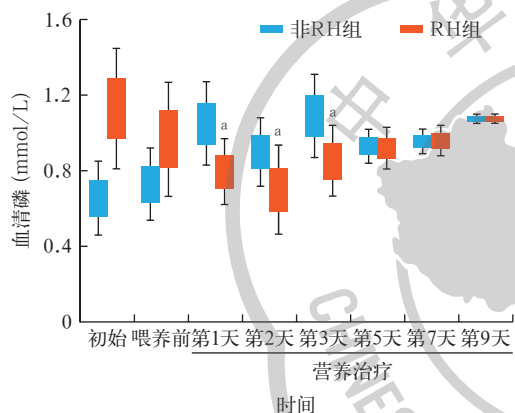
诊断标准	变量	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
CRH	饮酒史	0.801	0.366	4.806	0.028	2.229	1.089 ~ 4.563
	初始-喂养前血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	1.413	0.288	24.085	<0.001	2.027	1.528 ~ 2.687
	喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	2.673	0.427	39.171	<0.001	3.806	2.504 ~ 5.785
	常量	-1.648	0.350	22.217	<0.001	0.192	
ARH	饮酒史	0.752	0.326	5.307	0.021	2.121	1.119 ~ 4.023
	初始-喂养前血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	0.996	0.253	15.484	<0.001	1.645	1.284 ~ 2.109
	喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	1.668	0.345	23.321	<0.001	2.302	1.641 ~ 3.229
	常量	-1.015	0.301	11.388	0.001	0.362	
RRH	初始-喂养前血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	2.297	0.441	27.097	<0.001	3.154	2.046 ~ 4.860
	喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度 (每下降 0.5 mmol/L)	6.011	0.797	56.817	<0.001	20.193	9.244 ~ 44.113
	使用利尿剂	-1.160	0.403	8.277	0.004	0.314	0.142 ~ 0.691
	年龄 (每增加 1 岁)	-0.695	0.354	3.855	0.050	0.499	0.249 ~ 0.999
	男性	0.655	0.366	3.201	0.074	1.925	0.939 ~ 3.946
	BMI (每增加 1 kg/m <sup>2</sup> )	-2.066	1.128	3.355	0.067	0.127	0.014 ~ 1.156
	常量	1.332	0.426	9.791	0.002	3.787	

注: CRH 为联合再喂养低磷血症, ARH 为绝对再喂养低磷血症, RRH 为相对再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房, RH 为再喂养低磷血症, BMI 为体质指数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项



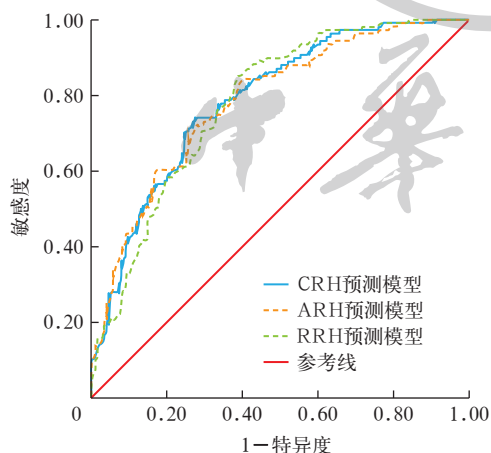
注: ARH 为绝对再喂养低磷血症, RH 为再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房; <sup>a</sup> 与非 RH 组比较,  $P < 0.05$

图 2 ARH 诊断标准下是否发生 RH 两组 ICU 患者喂养前后血清磷水平变化



注: RRH 为相对再喂养低磷血症, RH 为再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房; <sup>a</sup> 与非 RH 组比较,  $P < 0.05$

图 3 RRH 诊断标准下是否发生 RH 两组 ICU 患者喂养前后血清磷水平变化



注: CRH 为联合再喂养低磷血症, ARH 为绝对再喂养低磷血症, RRH 为相对再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房, RH 为再喂养低磷血症, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 4 3 种诊断标准下构建模型预测 ICU 患者 RH 发生风险的 ROC 曲线

表 2 各诊断标准下 ICU 患者 RH 风险预测模型评价结果

预测模型	准确率	特异度	敏感度	约登指数	AUC (95%CI)
CRH 预测模型	0.731	0.731	0.731	0.462	0.787 (0.735 ~ 0.840)
ARH 预测模型	0.714	0.611	0.833	0.444	0.784 (0.730 ~ 0.838)
RRH 预测模型	0.771	0.603	0.861	0.464	0.781 (0.728 ~ 0.833)

注: CRH 为联合再喂养低磷血症, ARH 为绝对再喂养低磷血症, RRH 为相对再喂养低磷血症, ICU 为重症监护病房, RH 为再喂养低磷血症, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间

依据 3 种不同的实验室参考值判定 ICU 患者是否发生 RH, 对同一人群数据进行分析, 发现 CRH、ARH、RRH 发生率分别为 38.2%、46.3%、65.0%。结果显示, CRH (联合标准) 判定重症患者发生 RH 的实验室指标相对更严格, 可最大程度识别真正发生 RH 的患者, 预防因误判导致不必要的医疗干预, 且该诊断标准也是相关研究常用的标准之一<sup>[2, 12-13, 19]</sup>。而 ARH (固定阈值) 的判定操作相对简单, 未考虑患者喂养前的血清磷水平情况, 其影响因素虽与 CRH 一致, 但预测模型的性能低于 CRH 预测模型。RRH (相对变化) 判定标准更适用于早期筛查, 预防因漏判导致的病情延误。因此更推荐联合诊断作为 RH 的判定标准。

**3.2 不同诊断标准下 ICU 患者 RH 的影响因素:** 本研究重点观察 ICU 患者在 3 个关键临床时间节点 (即患者入 ICU 24 h 内、营养支持治疗前、营养支持治疗第 1 天) 的血清磷水平数据, 在此基础上, 进一步计算两个关键时段 (即“初始-喂养前”与“喂养前-喂养后首日”) 血清磷水平的变化幅度。

**3.2.1 初始-喂养前血清磷水平下降幅度对 ICU 患者发生 RH 的影响:** 本研究将初始-喂养前血清磷水平下降幅度作为影响因素, 探讨其对 ICU 患者发生 RH 的预测价值。多因素结果显示, 初始-喂养前血清磷水平下降幅度与 RH 呈正相关, 是重症患者发生 RH 的独立危险因素。RH 组患者血清磷水平下降趋势表现显著, 而非 RH 组患者血清磷水平相对稳定。认为危重症早期患者血清磷水平的动态变化可以作为预测重症患者发生 RH 的关键指标, 具有明确的临床预警价值。

**3.2.2 喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度对 ICU 患者发生 RH 的影响:** 本研究结果显示, 喂养前-喂养后首日血清磷水平下降幅度与 3 种诊断标准下 RH 的发生均存在关联, 提示患者血清磷水平在这一时段的下降幅度越明显, 发生 RH 的风险越大。在患者接受喂养后, 血清磷水平下降的原因可能与营养液摄入途径、比例或喂养速度有关; 若营养液

### 3 讨论

**3.1 不同诊断标准下 ICU 患者 RH 发生率:** 本研究

中碳水化合物的比例较高,会促使更多磷进入细胞内参与代谢,导致血清磷下降更显著;或早期快速喂养使机体未能及时适应,引发胰岛素大量分泌,进而促使磷向细胞内转移。此外,无论采用何种诊断标准,RH组患者血清磷水平变化趋势具有一致性,即均在营养治疗第1、2天呈下降趋势,且最低值出现在营养治疗第2天;而非RH组患者血清磷水平在整个观察周期内则维持相对稳定状态。关于患者再喂养后血清磷水平最低值的出现时间,各研究结果存在异同:本研究结果与Brown等<sup>[11]</sup>、Olthof等<sup>[20]</sup>的研究一致;但荷兰一项研究表明,患者在喂养后第2、3天血清磷水平下降幅度最大,至第5天出现最低值<sup>[21]</sup>;另有文献提及,严重的低磷血症通常要到再喂养后第4天才会显现<sup>[22-24]</sup>。该现象出现的原因,可能与判定RH时采用的实验室参考值不同,以及开始营养治疗的时间存在差异有关。

**3.2.3 饮酒史、使用利尿剂对ICU患者发生RH的影响:**本研究结果显示,有饮酒史的患者易发生CRH和ARH。但有研究者则认为,RH与酗酒之间缺乏关联<sup>[25]</sup>,其原因是患者入院前的酒精摄入量不够精准。因此,未来应考虑患者饮酒的时间长短以及在入住ICU前是否存在酒精戒断,以进一步验证饮酒史与RH的相关性。关于利尿剂的使用,本研究发现使用利尿剂对发生RRH具有保护作用,这或许与该标准下的患者在喂养前使用利尿剂,引发机体电解质平衡管理,从而改善内环境稳态有关。但本研究结果与其他研究结论相悖<sup>[25-26]</sup>,原因可能是血清磷水平降低与利尿剂通过阻断碳酸酐酶作用、减少远端肾小管重吸收等机制导致肾磷丢失有关<sup>[27]</sup>,并不意味着患者发生了RH。值得注意的是,利尿剂的保护作用可能存在一定的适用范围与个体差异。因此,使用利尿剂与发生RH之间的关系需控制其他潜在因素后进一步验证。

**3.2.4 其他因素对ICU患者发生RH的影响:**有研究发现RH是住院患者的不良预后因素,而机械通气时间和ICU住院时间是反映重症患者预后不佳的重要表现<sup>[26,28]</sup>,基于此,本研究分析了这两个变量与重症患者发生RH的关联。结果显示,3种诊断标准下,RH组患者机械通气时间(160.0~162.2 h)及ICU住院时间(9 d)均略短于非RH组(分别为171.5~172.5 h、10 d),但组间差异未达到统计学意义。该结果与“喂养后低血磷水平对危重症患者短期预后具有较优预测价值”的结论存在差异,可能与

重症患者病情异质性、营养支持策略个体化等潜在混杂因素相关,未来可通过扩大样本量、控制混杂因素的前瞻性研究进一步验证。此外,年龄、性别和BMI 3个变量作为预测ICU患者发生RH的候选变量,并非RH的独立影响因素。对于老年ICU患者,建议临床实践时应实施个体化营养支持,如低初始喂养速度、早期补磷等。本研究结果还发现,男性患者发生RRH的风险是女性患者的1.925倍,这一点与其他研究结果一致<sup>[29]</sup>。另外,BMI作为衡量患者营养状况常用的指标应引起关注,有研究显示,营养不良患者易发生RH<sup>[3]</sup>。

**3.3 不同诊断标准下ICU患者RH风险预测模型的预测效果:**先前致力于预测RH影响因素的研究较少且现有的预测指标仍需进一步验证。Wong等<sup>[25]</sup>构建的逻辑回归模型,其AUC为0.74;Goyale等<sup>[30]</sup>基于瘦素、胰岛素样生长因子-1等免疫学指标构建了另一种RH预测模型。但这些模型的预测效能有限,且涉及的部分检测指标在临床实践中不易获取,导致RH的预测仍存在较大困难。本研究基于不同诊断标准,发现ICU患者发生RH的影响因素在临床实践中易于检测,且各预测模型均具有较好的预测效能,有助于医护人员及时识别高危患者并提供医疗服务。针对重症患者电解质水平的检测频率,建议对于计划实施营养支持治疗的患者,需在开始喂养前每日检测1次血清磷水平<sup>[31]</sup>,重点观察其早期变化幅度;关于营养支持开始后的检测频率,因血清磷水平最低值出现的时间存在差异,既往研究分别建议在第3、5天及1周内进行检测<sup>[2,20,32]</sup>,结合本研究结果,建议在开始喂养3 d内每日进行电解质检测,并与喂养前的检测值对比以及关注其变化趋势;对于已发生RH的患者,应实施严格的监测方案,每日检测2~3次电解质水平<sup>[8]</sup>。临床可根据检测结果及医生的专业判断,及时为患者补充磷酸盐,建议补充剂量为0.3~0.6 mmol/kg<sup>[31]</sup>。

**3.4 本研究的不足:**多项研究已证实,血清前白蛋白水平是RH的重要危险因素之一<sup>[2,11,33]</sup>,但鉴于本院ICU未开展血清前白蛋白检测项目,导致该变量未能纳入研究分析。另外,本研究为单中心研究,样本代表性有所欠缺。未来研究可考虑扩大样本量及数据来源,开展多中心研究,对该风险预测模型进一步完善和优化。

## 4 结论

本研究发现,血清磷水平的早期动态变化是预

测 ICU 患者发生 RH 的重要预警因素之一。提示临床实践中,医护人员相较于关注患者血清磷固定阈值,重视其在营养支持治疗关键时间点的变化幅度与时段趋势更具临床指导价值,同时能够为临床医生优化 RH 高危患者的电解质监测频率提供可靠的实践依据。此外,本研究依据 3 种不同的实验室参考值判定 ICU 患者是否发生 RH,对同一人群的数据进行分析,发现诊断标准不统一是 ICU 患者 RH 发生率及预测因素差异较大的主要原因之一,因此,建立 RH 的统一诊断标准迫在眉睫。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张晓甜: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析、起草文章; 范宇莹: 分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导、支持性贡献; 于海霞: 采集数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术或材料支持,支持性贡献; 蒯盛楠: 实施研究、统计分析、支持性贡献

## 参考文献

- [1] Burger GCE, Sandstead HR, Drummond SJ. Starvation in Western Holland: 1945 [J]. *The Lancet*, 1945, 246(6366): 282-283. DOI: 10.1016/S0140-6736(45)90738-0.
- [2] Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(10): 1043-1047. DOI: 10.1001/archsurg.1996.01430220037007.
- [3] Zeki S, Culkun A, Gabe SM, et al. Refeeding hypophosphatemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult inpatients[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(3): 365-368. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.12.001.
- [4] 仲伟莹, 潘习, 徐岚, 等. 重症卒中患者再喂养综合征的发生率和危险因素 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2023, 31(7): 506-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2023.07.004.
- [5] Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(1): 34-40. DOI: 10.1177/0884533611427916.
- [6] Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, et al. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit[J]. *Turk J Med Sci*, 2014, 44(3): 369-374. DOI: 10.3906/sag-1211-49.
- [7] Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia[J]. *J Intensive Care Med*, 2005, 20(3): 155-159. DOI: 10.1177/0885066605275326.
- [8] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(9): 1671-1689. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.07.011.
- [9] Luque S, Berenguer N, Mateu de Antonio J, et al. Patients at risk of malnutrition: assessment of 11 cases of severe malnutrition with individualised total parenteral nutrition[J]. *Farm Hosp*, 2007, 31(4): 238-242. DOI: 10.1016/s1130-6343(07)75380-1.
- [10] 周文杰, 冯笑, 张中伟, 等. 危重症患者再喂养综合征现况调查及其影响因素分析 [J]. *中华保健医学杂志*, 2023, 25(5): 599-601. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2023.05.030.
- [11] Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, et al. Predictors of hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa[J]. *Int J Eat Disord*, 2015, 48(7): 898-904. DOI: 10.1002/eat.22406.
- [12] Md Ralib A, Mat Nor MB. Refeeding hypophosphatemia after enteral nutrition in a Malaysian intensive care unit: risk factors and outcome[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(2): 329-335. DOI: 10.6133/apjcn.062017.09.
- [13] Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, et al. Hypophosphatemia in enterally fed patients in the surgical intensive care unit: common

but unrelated to timing of initiation or aggressiveness of nutrition delivery[J]. *Nutr Clin Pract*, 2017, 32(2): 252-257. DOI: 10.1177/0884533616662988.

- [14] Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002[J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(4): 415-421. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0.
- [15] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [16] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710. DOI: 10.1007/BF01709751.
- [17] Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review[J]. *Crit Care*, 2010, 14(4): R147. DOI: 10.1186/cc9215.
- [18] Lauwers C, Langouche L, Wouters PJ, et al. Early phosphate changes as potential indicator of unreadiness for artificial feeding: a secondary analysis of the EPaNIC RCT[J]. *Crit Care*, 2025, 29(1): 48. DOI: 10.1186/s13054-025-05273-2.
- [19] Xiong RQ, Huang H, Wu YM, et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1071-1076. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.06.038.
- [20] Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: a retrospective study[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(5): 1609-1617. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001.
- [21] Kraaijenbrink BVC, Lambers WM, Mathus-Vliegen EMH, et al. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients[J]. *Neth J Med*, 2016, 74(3): 116-121.
- [22] Fisher M, Simpser E, Schneider M. Hypophosphatemia secondary to oral refeeding in anorexia nervosa[J]. *Int J Eat Disord*, 2000, 28(2): 181-187. DOI: 10.1002/1098-108x(200009)28:2<181::aid-eat7>3.0.co;2-k.
- [23] Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, et al. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring[J]. *J Adolesc Health*, 2003, 32(1): 83-88. DOI: 10.1016/s1054-139x(02)00456-1.
- [24] Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition[J]. *Nutrition*, 2009, 25(3): 364-367. DOI: 10.1016/j.nut.2008.09.011.
- [25] Wong GJY, Pang JGT, Li YY, et al. Refeeding hypophosphatemia in patients receiving parenteral nutrition: prevalence, risk factors, and predicting its occurrence[J]. *Nutr Clin Pract*, 2021, 36(3): 679-688. DOI: 10.1002/nep.10559.
- [26] Choi TY, Chang MY, Heo S, et al. Explainable machine learning model to predict refeeding hypophosphatemia[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2021, 45: 213-219. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.08.022.
- [27] Megapanou E, Florentin M, Milonias H, et al. Drug-induced hypophosphatemia: current insights[J]. *Drug Saf*, 2020, 43(3): 197-210. DOI: 10.1007/s40264-019-00888-1.
- [28] 徐阳, 吴淑璐, 袁成, 等. 再喂养综合征和血磷水平变化对急危重症患者短期预后的预测能力比较 [J]. *中国急救医学*, 2023, 43(6): 456-461. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.06.006.
- [29] 熊瑞琪, 黄凯滨, 吴永明. 重症卒中患者再喂养综合征的危险因素 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(4): 252-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2021.04.003.
- [30] Goyale A, Ashley SL, Taylor DR, et al. Predicting refeeding hypophosphatemia: insulin growth factor 1 (IGF-1) as a diagnostic biochemical marker for clinical practice[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 1): 82-87. DOI: 10.1177/0004563214523739.
- [31] National Collaborating Centre for Acute Care. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition [M]. London: National Collaborating Centre for Acute Care, 2006.
- [32] Kameoka N, Iga J, Tamaru M, et al. Risk factors for refeeding hypophosphatemia in Japanese inpatients with anorexia nervosa[J]. *Int J Eat Disord*, 2016, 49(4): 402-406. DOI: 10.1002/eat.22472.
- [33] 闫欣桐. NICU 患者肠内营养支持时低磷血症的发生率及其危险因素分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.

(收稿日期: 2025-09-18)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)