

血糖变异系数与脓毒症相关凝血功能障碍的相关性及危险因素分析

张露月^{1,2} 刘秀娟²

¹ 河北医科大学重症医学科教研室, 石家庄 050000; ² 河北医科大学附属秦皇岛市第一医院 / 秦皇岛市第一医院重症医学科, 秦皇岛 066000

通信作者: 刘秀娟, Email: liuxiujuan20046155@126.com

【摘要】 目的 探讨血糖变异系数(CV)与脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)发生的关联,分析脓毒症患者发生 SIC 的相关危险因素,并进一步探究血糖 CV 作为脓毒症患者发生 SIC 潜在预测指标的临床价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,收集 2021 年 7 月至 2024 年 6 月秦皇岛市第一医院重症医学科收治的脓毒症患者的一般资料、实验室检查、治疗措施、病情严重程度评分等。以入重症监护病房(ICU)24 h 内血糖 CV 作为暴露变量;以 SIC 作为主要结局指标。根据入院 24 h 内血糖 CV 四分位数将患者分为 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 和 Q_4 组,均以 Q_1 组为对照,比较 4 组的临床基线特征情况,再进行多因素 Logistic 回归分析,并针对各种混杂因素进行调整,分析血糖 CV 水平对脓毒症患者发生 SIC 的影响。使用亚组分析探索潜在交互效应并进一步证明结果的稳健性。借助限制性立方样条模型深入分析血糖 CV 与 SIC 之间的剂量-反应关系;根据是否合并 SIC 将患者分为 SIC 组和非 SIC 组,通过单因素分析探讨脓毒症患者发生 SIC 的危险因素,筛选有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析确定独立危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析血糖 CV 水平对脓毒症患者发生 SIC 的预测价值。**结果** 共纳入 440 例脓毒症患者, Q_1 组(血糖 $CV < 19.5\%$)110 例, Q_2 组($19.5\% \leq$ 血糖 $CV < 26.0\%$)109 例, Q_3 组($26.0\% \leq$ 血糖 $CV < 31.5\%$)111 例, Q_4 组(血糖 $CV \geq 31.5\%$)110 例。多因素 Logistic 回归模型显示,调整混杂变量后血糖 CV 每升高 10%, SIC 发生风险增加[优势比(OR)=1.049, 95% 置信区间(95%CI)为 1.024~1.074, $P < 0.001$];以 Q_1 组为参照, Q_4 组 SIC 发生风险仍增加(OR=2.739, 95%CI 为 1.427~5.255, $P=0.002$)。限制性立方样条(RCS)模型分析显示,脓毒症患者血糖 CV 与 SIC 发生风险之间存在线性剂量-反应关系(总体 $P < 0.001$, 非线性 $P=0.828$);随着血糖 CV 升高,脓毒症患者 SIC 发生风险呈线性上升趋势。亚组分析显示,性别、年龄、糖尿病、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、序贯器官衰竭评分(SOFA)、使用血管活性药物、使用激素、抗凝治疗与血糖 CV 之间不存在显著交互效应,各亚组结果均支持血糖 CV 升高是脓毒症患者发生 SIC 的危险因素。440 例患者中,非 SIC 组 280 例, SIC 组 160 例。将单因素分析中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,高血糖 CV(OR=1.049, 95%CI 为 1.024~1.074, $P < 0.001$)、高体质量指数(BMI; OR=1.175, 95%CI 为 1.106~1.248, $P < 0.001$)和连续性肾脏替代治疗(CRRT; OR=3.286, 95%CI 为 1.561~6.919, $P=0.002$)是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素。ROC 曲线显示,血糖 CV 预测脓毒症患者发生 SIC 的曲线下面积(AUC)=0.624,截断值为 24.5% 时,特异度为 52.1%,敏感度为 70.6%。**结论** 血糖 CV 与脓毒症患者 SIC 发生风险存在正向线性关系;高血糖 CV、高 BMI 和 CRRT 是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素;血糖 CV 对 SIC 预测有一定价值,监测患者血糖 CV 水平有助于早期识别并预防 SIC,改善患者预后。

【关键词】 血糖变异系数;脓毒症;脓毒症相关凝血功能障碍;相关性;危险因素

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260331-00150

Correlation between glycemic variability coefficient and sepsis-induced coagulopathy and analysis of risk factors

Zhang Luyue^{1,2}, Liu Xiujuan²

¹Department of Critical Care Medicine Teaching and Research Office, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Critical Care Medicine, the First Hospital of Qinhuangdao Affiliated to Hebei Medical University/ the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: Liu Xiujuan, Email: liuxiujuan20046155@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between glycemic variability coefficient (CV) and sepsis-induced coagulopathy (SIC), analyze the related risk factors for SIC in septic patients, and further explore the clinical value of glycemic CV as a potential predictor for SIC. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. General data, laboratory findings, therapeutic interventions, and disease severity scores of septic patients admitted to the Department of Critical Care Medicine of the First Hospital of Qinhuangdao from July 2021 to June 2024 were collected. Blood glucose CV within 24 hours of admission was used as the exposure variable, and SIC served as the primary outcome. Patients were divided into Q_1 , Q_2 , Q_3 , and Q_4 groups according to quartiles of glycemic CV within

24 hours of intensive care unit (ICU) admission, with Q_1 as the reference. Baseline clinical characteristics were compared among the four groups. Multivariate logistic regression was performed to analyze the effect of glycemic CV on SIC occurrence after adjusting for various confounders. Subgroup analyses were used to explore potential interaction effects and further verify the robustness of the results. A restricted cubic spline model was applied to examine the dose-response relationship between glycemic CV and SIC. Patients were divided into SIC and non-SIC groups based on the presence of SIC. Univariate analysis was used to identify risk factors for SIC, and significant variables were entered into binary logistic regression to determine independent risk factors. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted to assess the predictive value of glycemic CV for SIC. **Results** A total of 440 patients with sepsis were enrolled, including 110 in Q_1 (glycemic CV<19.5%), 109 in Q_2 (19.5%≤glycemic CV<26.0%), 111 in Q_3 (26.0%≤glycemic CV<31.5%), and 110 in Q_4 (glycemic CV≥31.5%). Multivariate logistic regression showed that after adjustment for confounders, each 10% increase in glycemic CV was associated with an increased risk of SIC [odds ratio (OR)=1.049, 95% confidence interval (95%CI) was 1.024–1.074, $P<0.001$]. Compared with Q_1 , the risk of SIC remained significantly higher in Q_4 (OR=2.739, 95%CI was 1.427–5.255, $P=0.002$). Restricted cubic spline (RCS) analysis revealed a linear dose-response relationship between glycemic CV and SIC risk (overall $P<0.001$, nonlinear $P=0.828$), with the risk increasing linearly as glycemic CV rose. Subgroup analyses showed no significant interaction between glycemic CV and sex, age, diabetes, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), use of vasoactive agents, use of corticosteroids, or anticoagulant therapy, consistently supporting elevated glycemic CV as a risk factor for SIC. Among the 440 patients, 280 were in the non-SIC group and 160 in the SIC group. Multivariate logistic regression including significant variables from univariate analysis identified high glycemic CV (OR=1.049, 95%CI was 1.024–1.074, $P<0.001$), high body mass index (BMI; OR=1.175, 95%CI was 1.106–1.248, $P<0.001$), and continuous renal replacement therapy (CRRT; OR=3.286, 95%CI was 1.561–6.919, $P=0.002$) as independent risk factors for SIC. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of glycemic CV for predicting SIC was 0.624, with a cutoff value of 24.5%, yielding a specificity of 52.1% and sensitivity of 70.6%. **Conclusions** There is a positive linear relationship between glycemic CV and the risk of SIC in septic patients. High glycemic CV, high BMI, and CRRT are independent risk factors for SIC. Glycemic CV has certain predictive value for SIC, and monitoring glycemic CV may facilitate early identification and prevention of SIC, thereby improving patient outcomes.

【Key words】 Blood glucose variation coefficient; Sepsis; Sepsis-induced coagulopathy; Correlation; Risk factor

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260331-00150

脓毒症是由宿主对感染的反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍综合征,其发病率和病死率居高不下,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的首要死因^[1]。尽管近年来在脓毒症早期液体复苏、抗感染治疗及器官功能支持等方面取得了显著进展,但脓毒症患者的病死率仍居高不下,其中凝血功能障碍是导致器官功能恶化和不良预后的关键环节^[2]。研究显示,约 70% 的脓毒症患者存在临床可检出的凝血功能异常,其发病率显著高于其他脓毒症并发症,其中 25%~50% 可进展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[3]。2017 年国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)科学标准化委员会基于脓毒症 3.0 定义提出脓毒症相关凝血功能障碍(sepsis-induced coagulopathy, SIC)诊断标准,该标准整合血小板计数(platelet count, PLT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)及序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)3 项指标^[4]。SIC 表现为凝血系统广泛激活、抗凝机制受损及纤溶系统受抑,最终导致全身广泛微血栓形成、组织灌注不足及多器官功能衰竭^[5-6]。流行病学数据显示,全球范围内,24.0%~60.0% 的

脓毒症患者并发 SIC^[7]。SIC 是脓毒症患者死亡的关键因素,其 28 d 病死率高达 33.6%,是非 SIC 患者的 3 倍^[8]。

在脓毒症的病理生理过程中,除了凝血功能障碍,糖代谢紊乱是另一个常见的重要特征。多数脓毒症患者会出现应激性高血糖,并伴随不同程度胰岛素抵抗^[3],而血糖管理不当导致的低血糖或血糖波动同样与不良预后密切相关^[9-10]。高血糖会直接损害血管内皮细胞,并激活凝血系统,导致促凝状态。与单纯持续性高血糖相比,血糖波动对血管内皮和凝血系统的影响更具危害性^[11]。这种损伤表现为内皮一氧化氮生物利用度降低,组织因子和纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)等促栓因子的瞬时性高表达,从而间歇性激活血小板和启动凝血途径^[12]。血糖波动激活氧化应激通路,生成大量活性氧,造成内皮损伤及血小板激活,促进血栓形成^[13]。此外,血糖波动还会损害生理性抗凝机制。研究表明,血糖变异性增大与抗凝血酶Ⅲ(antithrombinⅢ, ATⅢ)活性降低及组织因子途径抑制物水平变化相关,导致机体对凝血酶生成的抑制能力下降,凝血与抗凝平衡被打破,血栓事件风险增加^[14]。近年来,变异系数

(coefficient of variation, CV) 作为评估血糖波动的重要指标,其在危重症患者预后评估中的价值日益受到关注。尽管血糖 CV 与脓毒症不良预后的关联已得到广泛验证,但现有研究多聚焦于病死率等终点事件,针对血糖 CV 与 SIC 之间关系的研究仍相对匮乏。目前尚缺乏临床研究系统评估血糖 CV 对 SIC 发生风险的影响。本研究旨在探讨血糖 CV 与 SIC 发生的关系,分析脓毒症患者发生 SIC 的相关危险因素,并进一步探究血糖 CV 作为脓毒症患者发生 SIC 潜在预测指标的临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用回顾性病例对照研究方法,选择 2021 年 7 月至 2024 年 6 月秦皇岛市第一医院重症医学科收治的脓毒症患者作为研究对象。

1.1.1 诊断标准:① 脓毒症诊断:符合脓毒症 3.0 诊断标准,即确诊感染且 SOFA 评分较基线升高 ≥ 2 分;② SIC 诊断标准:使用基于脓毒症 3.0 标准下建立的 SIC 评分标准,分别从 INR、PLT 和 SOFA 评分 3 个方面进行评估(表 1)。

表 1 SIC 诊断标准

参数	SIC 评分		
	0 分	1 分	2 分
INR	≤ 1.2	> 1.2	> 1.4
PLT($\times 10^9/L$)	≥ 150	< 150	< 100
SOFA 评分(分) ^a	0	1	≥ 2

注:SOFA 为序贯^a序贯器官衰竭评分(SOFA)是呼吸、心血管、肝脏、肾脏 4 项评分之和,分别计为 0 分、1 分和 2 分,当 4 项 SOFA 评分 > 2 分时,仍计为 2 分,以上 3 项评分相加 ≥ 4 分且血小板计数(PLT)与国际标准化比值(INR)的评分之和 > 2 分,即可诊断为脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)

1.1.2 纳入标准:① 符合脓毒症 3.0 诊断标准;② 首次入住 ICU。

1.1.3 排除标准:① 年龄 < 18 岁;② ICU 住院时间 < 24 h;③ 入 ICU 前或 24 h 内即符合 SIC 诊断标准;④ 既往存在凝血功能异常或血小板减少症,如血小板减少性紫癜、血友病、造血系统恶性肿瘤、化疗后骨髓抑制等;⑤ 临床数据缺失或实验室数据不完整。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经秦皇岛市第一医院伦理委员会批准通过(审批号:2025K-039-01),所有治疗和检测均获得过患者或家属知情同意。

1.2 研究分组:根据入 ICU 24 h 内血糖 CV 四分位数将患者分为 Q_1 组、 Q_2 组、 Q_3 组和 Q_4 组,根据

入 ICU 24 h 内是否发生 SIC 将患者分为 SIC 组和非 SIC 组。

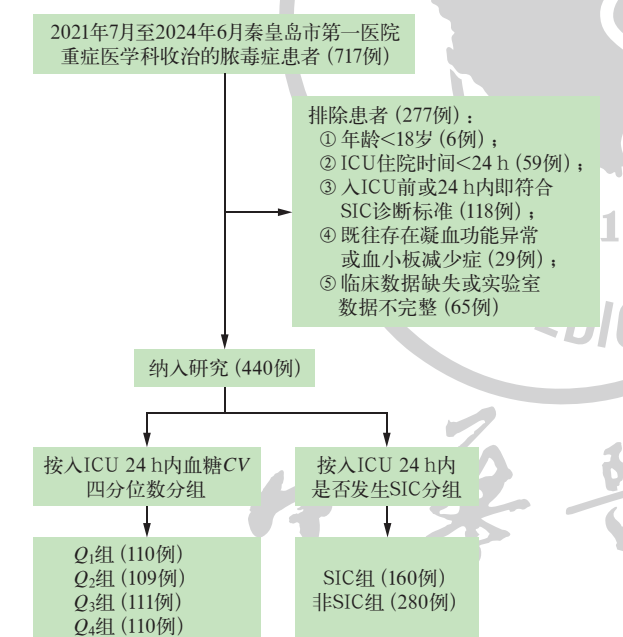
1.3 数据收集:通过查阅医院电子病历系统收集患者的临床资料。① 一般资料:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、合并症。② 实验室指标:根据患者病情,分别以不同频次(每日 4、6、12 次)监测末梢血糖,并根据测得的数据计算入 ICU 24 h 内血糖均值、标准差及 CV($CV = \text{标准差} / \text{平均值} \times 100\%$);以下所有指标数据均为患者入 ICU 首次采血检测所得,包括血常规[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)];C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肝功能[丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、白蛋白(albumin, Alb)]、肾功能[血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、乳酸(lactic acid, Lac)]、凝血功能[D-二聚体、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、ATⅢ、INR、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)]。③ 入 ICU 24 h 内病情严重程度评分:急性生理学及慢性健康状况评分 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II) 和 SOFA 评分。④ 入 ICU 24 h 内治疗措施:手术、有创机械通气、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、胃管置入、尿管置入、中心静脉导管置入、抗凝治疗、应用血管活性药物、应用激素。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 27.0 和 R 4.3.2 软件进行统计学分析。采用因变量事件数法(events per variable, EPV)计算样本量,即纳入最终模型的每个预测因子需至少 10 例阳性数。估计纳入模型的研究变量为 12~15 个,结合文献资料,国内 SIC 发病率为 53.3%^[15],因此预计所需样本量最少为 281 例。检查数值缺失情况,缺失值 $\geq 20\%$ 的指标予以去除,缺失值 $< 20\%$ 的指标使用 R 软件进行多重插补。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析或 t 检验;非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 H 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析血糖 CV 与脓毒症患者发生 SIC 的关系,针对各种混杂因素进行调

整,拟合 3 个 Logistic 回归模型。采用亚组分析,将研究对象按照年龄(<65 岁、 ≥ 65 岁)、性别、是否患糖尿病进行分层,分别探讨血糖 CV 与各亚组人群发生 SIC 的关系。利用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型分析血糖 CV 与 SIC 之间的剂量-反应关系;采用二元 Logistic 回归分析筛选 SIC 发生的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)评估血糖 CV 对脓毒症患者发生 SIC 的临床预测价值,通过约登指数确定截断值,并据此判断指标的敏感度和特异度。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

2.1 患者分组情况(图 1):共纳入 440 例脓毒症患者,其中 Q_1 组(血糖 CV $<19.5\%$)110 例, Q_2 组($19.5\% \leq$ 血糖 CV $<26.0\%$)109 例, Q_3 组($26.0\% \leq$ 血糖 CV $<31.5\%$)111 例, Q_4 组(血糖 CV $\geq 31.5\%$)110 例;SIC 组 160 例,非 SIC 组 280 例。



注: Q_1 组血糖变异系数(CV) $<19.5\%$, Q_2 组血糖 CV 为 $\geq 19.5\% \sim <26.0\%$, Q_3 组血糖 CV 为 $\geq 26.0\% \sim <31.5\%$, Q_4 组血糖 CV $\geq 31.5\%$; SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, ICU 为重症监护病房

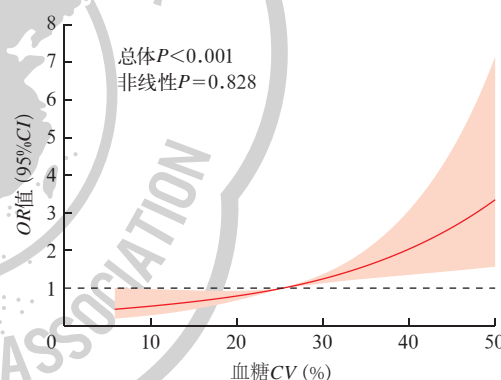
图 1 血糖 CV 与 SIC 的相关性及危险因素分析研究的患者纳入流程及分组情况

2.2 不同血糖 CV 各组脓毒症患者的临床特征比较(表 2):不同血糖 CV 各组间 SIC 比例、糖尿病比例、Lac、CRRT 比例差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余变量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 血糖 CV 影响脓毒症患者发生 SIC 的多因素 Logistic 回归分析(表 3):模型 1 未进行任何校正;

模型 2 校正性别、年龄和 BMI;模型 3 在模型 2 基础上校正糖尿病、高血压、心脏疾病、慢性肺部疾病、脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤、CRRT、机械通气、血管活性药物应用、SOFA 评分、APACHE II 评分。多因素 Logistic 回归模型显示,当血糖 CV 为连续变量时,血糖 CV 与 SIC 发生风险呈正相关,且在 3 个模型中均有统计学意义(均 $P < 0.05$); Q_2 组与 Q_1 组间在 3 个模型中差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); Q_3 组与 Q_1 组间在模型 1 及模型 2 中差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); Q_4 组与 Q_1 组在 3 个模型中差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.4 血糖 CV 与脓毒症患者发生 SIC 的剂量-反应关系(图 2):RCS 模型结果显示,血糖 CV 与脓毒症患者 SIC 发生风险之间存在线性剂量-反应关系(总体 $P < 0.001$,非线性 $P = 0.828$);随着血糖 CV 升高,脓毒症患者发生 SIC 风险呈线性上升趋势。



注: CV 为变异系数, SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, RCS 为限制性立方样条, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

图 2 血糖 CV 与脓毒症患者发生 SIC 线性关系的 RCS 曲线

2.5 血糖 CV 与脓毒症患者发生 SIC 的亚组分析:基于年龄、性别、是否患糖尿病、APACHE II 评分、SOFA 评分、是否应用血管活性药物、是否应用激素、是否行抗凝治疗进行亚组分析和交互作用分析,结果显示,血糖 CV 无论作为连续变量(图 3),还是作为分类变量(图 4),均未发现各亚组变量与血糖 CV 之间存在显著交互效应(均 $P > 0.05$),血糖 CV 与脓毒症患者 SIC 发生率之间的正相关关系在各个亚组依然存在。

2.6 脓毒症患者发生 SIC 的危险因素分析:单因素分析显示(表 4),血糖 CV、BMI、PCT、AST、SCr、BUN、Lac、D-二聚体、PT、APTT、APACHE II 评分、SOFA 评分、CRRT、抗凝治疗与脓毒症患者发生 SIC 相关(均 $P < 0.05$)。将单因素分析中差异有统计学

表 2 不同血糖 CV 各组脓毒症患者的一般资料、实验室指标、病情严重程度评分及治疗措施比较

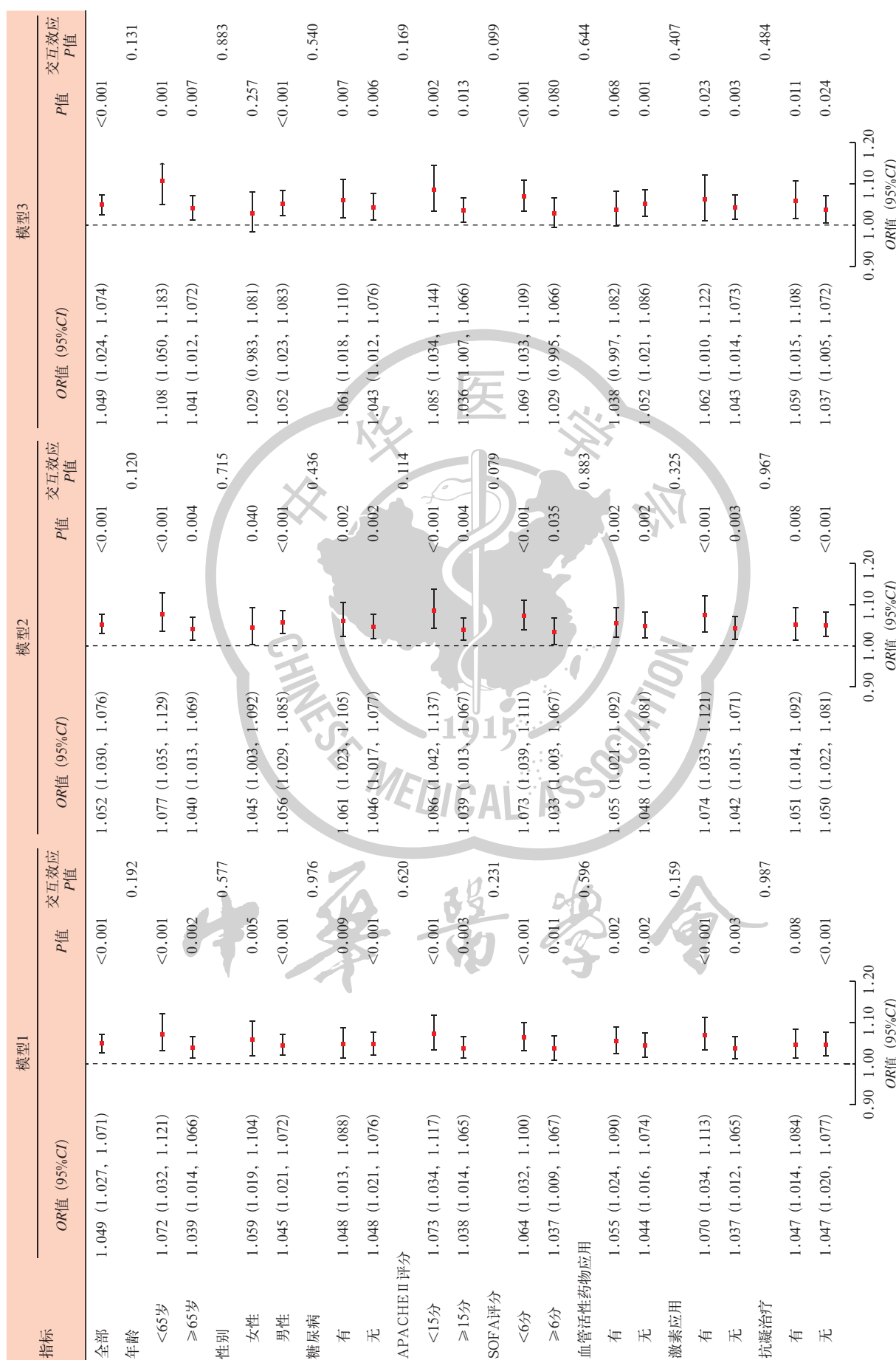
变量	Q ₁ 组 (110 例)	Q ₂ 组 (109 例)	Q ₃ 组 (111 例)	Q ₄ 组 (110 例)	统计量值	P 值
年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	71.00 (61.25, 78.00)	72.00 (62.00, 79.00)	71.00 (65.50, 80.00)	72.00 (64.00, 80.00)	$H=1.417$	0.702
男性 [例 (%)]	71 (64.5)	79 (72.5)	63 (56.8)	70 (63.6)	$\chi^2=5.952$	0.114
BMI [kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	21.09 (19.53, 24.95)	23.44 (20.63, 25.06)	22.49 (20.13, 25.38)	22.49 (19.94, 25.39)	$H=3.623$	0.305
合并症 [例 (%)]						
SIC	27 (24.5)	35 (32.1)	43 (38.7)	55 (50.0)	$\chi^2=16.601$	<0.001
心脏疾病	33 (30.0)	45 (41.4)	36 (32.4)	38 (34.5)	$\chi^2=3.413$	0.332
脑血管疾病	20 (18.2)	23 (21.1)	22 (19.8)	19 (17.4)	$\chi^2=0.618$	0.892
肺部慢性疾病	4 (3.6)	15 (13.8)	11 (9.9)	10 (9.1)	$\chi^2=6.927$	0.074
肝脏疾病	12 (10.9)	15 (13.8)	11 (9.9)	12 (10.9)	$\chi^2=0.900$	0.825
肾脏疾病	5 (4.5)	9 (8.3)	11 (9.9)	11 (10.0)	$\chi^2=2.862$	0.413
恶性肿瘤	25 (22.7)	18 (16.5)	29 (26.1)	27 (24.5)	$\chi^2=3.344$	0.342
糖尿病	23 (20.9)	33 (30.3)	40 (36.0)	51 (46.5)	$\chi^2=16.849$	<0.001
高血压	46 (41.8)	42 (38.5)	36 (32.4)	42 (38.2)	$\chi^2=2.148$	0.542
实验室指标						
WBC [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	12.56 (7.34, 18.08)	9.99 (6.49, 16.32)	10.27 (6.08, 17.24)	11.20 (6.30, 17.09)	$H=2.300$	0.513
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	110.09 $\pm$ 28.40	110.61 $\pm$ 28.02	111.35 $\pm$ 30.64	106.43 $\pm$ 28.71	$F=0.630$	0.596
CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	93.25 (29.83, 167.71)	101.16 (44.05, 168.84)	112.77 (35.79, 179.15)	119.82 (48.39, 171.49)	$H=2.261$	0.520
PCT [$\mu g/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	4.60 (0.89, 23.50)	5.70 (0.91, 32.00)	5.50 (0.96, 33.00)	6.80 (1.62, 27.00)	$H=0.669$	0.881
ALT [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	22.60 (14.02, 42.90)	23.50 (16.60, 45.00)	20.90 (13.30, 41.45)	21.55 (12.20, 35.67)	$H=4.609$	0.203
AST [U/L, $M(Q_1, Q_3)$]	29.80 (19.22, 54.52)	31.10 (20.80, 56.90)	28.80 (20.40, 57.20)	24.80 (17.02, 43.85)	$H=4.918$	0.178
TBil [$\mu mol/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	11.20 (7.52, 19.07)	11.34 (7.73, 18.10)	11.40 (6.80, 18.00)	11.05 (6.300, 19.95)	$H=0.585$	0.900
DBil [$\mu mol/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	6.30 (3.30, 10.27)	5.90 (3.50, 9.40)	5.50 (3.60, 9.35)	5.55 (2.90, 12.02)	$H=0.267$	0.966
Alb [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	27.30 (22.67, 30.45)	27.70 (24.00, 31.60)	27.80 (24.35, 32.30)	28.35 (23.97, 31.25)	$H=2.811$	0.422
SCr [$\mu mol/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	83.85 (56.02, 200.20)	94.70 (62.20, 178.10)	93.20 (67.05, 178.90)	115.90 (67.22, 202.00)	$H=4.326$	0.228
BUN [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	9.23 (5.71, 16.87)	10.38 (6.81, 14.60)	10.36 (6.81, 18.66)	12.40 (7.70, 18.77)	$H=6.491$	0.090
Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.40 (1.20, 2.97)	1.40 (1.10, 2.30)	1.50 (1.15, 3.40)	2.05 (1.20, 3.70)	$H=10.703$	0.013
D-二聚体 [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.42 (0.75, 3.21)	1.34 (0.68, 3.03)	1.42 (0.80, 2.73)	1.76 (0.92, 3.41)	$H=1.586$	0.662
PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	13.45 (12.15, 15.07)	13.40 (12.50, 14.50)	13.00 (12.25, 14.70)	13.20 (12.02, 15.07)	$H=0.847$	0.838
APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	31.65 (28.65, 34.50)	30.20 (27.40, 34.50)	30.50 (27.80, 33.20)	30.90 (28.42, 34.20)	$H=3.538$	0.316
ATⅢ [% , $M(Q_1, Q_3)$]	81.45 (65.47, 90.45)	83.20 (68.10, 90.70)	83.60 (65.80, 96.65)	83.40 (69.55, 89.20)	$H=0.575$	0.902
Fib [g/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.20 (3.21, 5.67)	3.88 (3.45, 5.05)	4.59 (3.65, 5.88)	4.03 (3.28, 5.31)	$H=5.301$	0.151
病情严重程度评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]						
APACHE II 评分	16.00 (12.25, 21.75)	17.00 (12.00, 23.00)	17.00 (12.00, 21.00)	16.50 (12.25, 22.00)	$H=0.064$	0.996
SOFA 评分	5.00 (4.00, 9.00)	5.00 (3.00, 7.00)	5.00 (4.00, 9.00)	5.00 (4.00, 8.00)	$H=5.358$	0.147
治疗措施 [例 (%)]						
手术	58 (52.7)	64 (58.7)	58 (52.3)	64 (58.2)	$\chi^2=1.592$	0.661
有创通气	63 (57.3)	66 (60.6)	60 (54.1)	63 (57.3)	$\chi^2=0.948$	0.814
深静脉置管	84 (76.4)	82 (75.2)	87 (78.4)	82 (74.5)	$\chi^2=0.513$	0.916
留置胃管	79 (71.8)	82 (75.2)	83 (74.8)	82 (74.5)	$\chi^2=0.408$	0.938
留置导尿管	99 (90.0)	99 (90.8)	108 (97.3)	104 (94.5)	$\chi^2=5.986$	0.112
CRRT	7 (6.4)	13 (11.9)	14 (12.6)	22 (20.0)	$\chi^2=9.313$	0.025
抗凝治疗	31 (28.2)	43 (39.4)	36 (32.4)	45 (40.9)	$\chi^2=5.181$	0.159
血管活性药物应用	53 (48.2)	63 (57.8)	59 (53.2)	55 (50.0)	$\chi^2=2.334$	0.506
激素应用	38 (34.5)	45 (41.3)	43 (38.7)	44 (40.0)	$\chi^2=1.186$	0.756

注: Q₁ 组血糖变异系数 (CV) < 19.5%, Q₂ 组血糖 CV 为 $\geq 19.5\% \sim < 26.0\%$, Q₃ 组血糖 CV 为 $\geq 26.0\% \sim < 31.5\%$, Q₄ 组血糖 CV $\geq 31.5\%$; BMI 为体质质量指数, SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, Alb 为白蛋白, SCr 为肌酐, BUN 为血尿素氮, Lac 为乳酸, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, ATⅢ 为抗凝血酶Ⅲ, Fib 为纤维蛋白原, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CRRT 为连续性肾脏替代治疗

意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析 (表 5), 结果显示, 高血糖 CV、高 BMI、CRRT 是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。

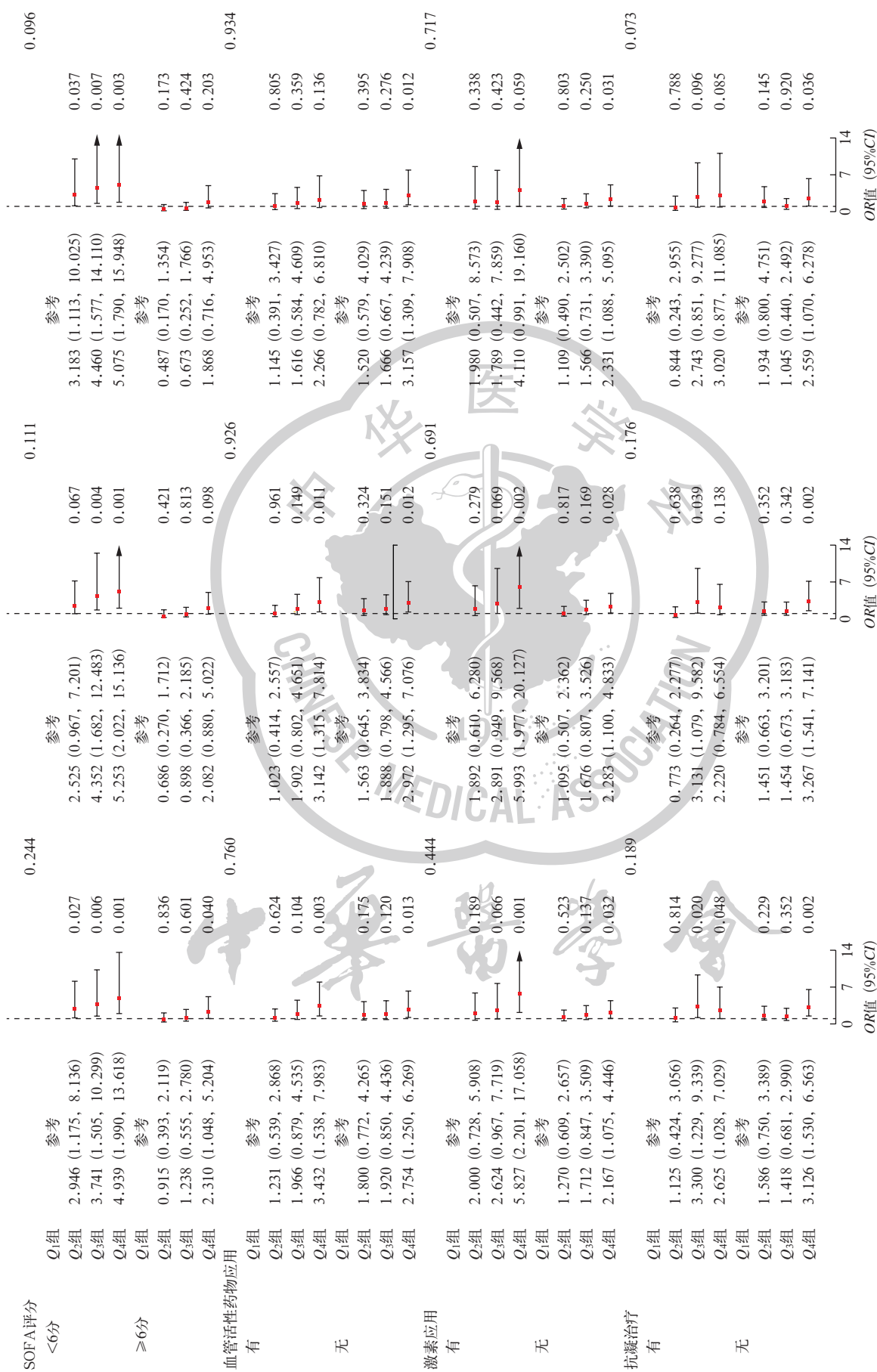
2.7 ROC 曲线分析 (图 5): 血糖 CV 在预测脓毒症

患者是否发生 SIC 方面有一定的价值, 其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 达到 0.624。血糖 CV 最佳截断值为 24.5% 时, 预测脓毒症患者发生 SIC 的特异度达到 52.1%, 而敏感度则为 70.6%。



注: CV 为变异系数, SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间
图 3 血糖 CV 作为连续变量时与脓毒症患者发生 SIC 关系的亚组分析

指标	分组	模型1			模型2			模型3		
		OR值 (95%CI)	P值	交互效应 P值	OR值 (95%CI)	P值	交互效应 P值	OR值 (95%CI)	P值	交互效应 P值
全部	Q组	参考			参考			参考		
	Q ₂ 组	1.454 (0.805, 2.628)	0.215		1.228 (0.656, 2.297)	0.521		1.212 (0.619, 2.373)	0.576	
	Q ₃ 组	1.944 (1.090, 3.466)	0.024		1.934 (1.050, 3.563)	0.034		1.711 (0.895, 3.272)	1.104	
	Q ₄ 组	3.074 (1.733, 5.452)	<0.001		3.098 (1.685, 5.695)	<0.001		2.739 (1.427, 5.255)	0.002	
年龄				0.573			0.561			0.482
	<65岁	参考			参考			参考		
	Q ₂ 组	2.567 (0.814, 8.093)	0.108		2.103 (0.637, 6.940)	0.222		2.539 (0.697, 9.243)	0.158	
	Q ₃ 组	3.208 (0.997, 10.328)	0.051		3.166 (0.918, 10.924)	0.068		2.539 (0.665, 9.704)	0.173	
≥65岁	Q ₄ 组	5.744 (1.826, 18.065)	0.003		6.192 (1.845, 20.778)	0.003		4.512 (1.178, 17.284)	0.028	
	Q ₂ 组	参考			参考			参考		
	Q ₃ 组	1.164 (0.581, 2.334)	0.669		0.985 (0.470, 2.064)	0.969		1.047 (0.474, 2.310)	0.909	
	Q ₄ 组	1.612 (0.826, 3.144)	0.162		1.627 (0.801, 3.305)	0.179		1.708 (0.804, 3.629)	0.163	
性别				0.594			0.444			0.726
	女性	2.432 (1.250, 4.731)	0.009		2.362 (1.164, 4.791)	0.017		2.096 (0.970, 4.530)	0.060	
	Q ₂ 组	参考			参考			参考		
	Q ₃ 组	2.647 (0.877, 7.988)	0.084		2.505 (0.792, 7.923)	0.118		2.309 (0.675, 7.900)	0.182	
男性	Q ₄ 组	2.507 (0.914, 6.878)	0.074		2.185 (0.758, 6.301)	0.148		1.927 (0.628, 5.912)	0.252	
	Q ₂ 组	4.571 (1.638, 12.756)	0.004		3.834 (1.306, 11.257)	0.014		3.075 (0.945, 10.013)	0.062	
	Q ₃ 组	参考			参考			参考		
	Q ₄ 组	1.113 (0.550, 2.252)	0.767		0.902 (0.428, 1.901)	0.786		1.079 (0.483, 2.407)	0.853	
糖尿病	Q ₂ 组	1.792 (0.872, 3.683)	0.113		1.919 (0.882, 4.177)	0.100		1.737 (0.753, 4.006)	0.195	
	Q ₃ 组	2.550 (1.269, 5.124)	0.009		2.833 (1.332, 6.027)	0.007		2.465 (1.077, 5.643)	0.033	
	Q ₄ 组	参考		0.304	参考		0.267	参考		0.165
	Q ₂ 组	0.583 (0.188, 1.815)	0.352		0.548 (0.167, 1.798)	0.321		0.460 (0.129, 1.639)	0.231	
无	Q ₃ 组	0.933 (0.325, 2.678)	0.898		1.027 (0.339, 3.109)	0.963		2.264 (0.748, 6.854)	0.148	
	Q ₄ 组	1.750 (0.643, 4.765)	0.274		2.203 (0.763, 6.365)	0.145		1.219 (0.417, 3.558)	0.718	
	Q ₂ 组	参考			参考			参考		
	Q ₃ 组	1.993 (0.987, 4.025)	0.054		1.686 (0.795, 3.575)	0.173		1.991 (0.898, 4.414)	0.090	
APACHE II 评分	Q ₄ 组	2.496 (1.235, 5.047)	0.011		2.435 (1.143, 5.185)	0.021		2.405 (1.086, 5.326)	0.030	
	Q ₂ 组	3.462 (1.672, 7.171)	<0.001		3.115 (1.427, 6.799)	0.004		2.333 (0.998, 5.451)	0.051	
	Q ₃ 组	参考		0.781	参考		0.434	参考		0.698
	Q ₄ 组	1.645 (0.568, 4.994)	0.363		1.852 (0.585, 6.203)	0.300		2.417 (0.663, 9.470)	0.189	
<15分	Q ₂ 组	2.815 (1.029, 8.310)	0.050		4.592 (1.498, 15.604)	0.010		3.697 (1.046, 14.253)	0.048	
	Q ₃ 组	4.248 (1.594, 12.400)	0.005		6.585 (2.160, 22.708)	0.002		5.838 (1.685, 22.779)	0.007	
	Q ₄ 组	参考			参考			参考		
	Q ₂ 组	1.372 (0.666, 2.852)	0.392		0.995 (0.459, 2.158)	0.991		0.968 (0.415, 2.253)	0.939	
≥15分	Q ₃ 组	1.591 (0.786, 3.266)	0.199		1.282 (0.608, 2.725)	0.515		1.198 (0.536, 2.701)	0.661	
	Q ₄ 组	2.602 (1.293, 5.352)	0.008		2.283 (1.089, 4.875)	0.030		2.044 (0.912, 4.650)	0.084	



注：模型 1 未进行任何校正；模型 2 校正年龄、性别和体质指数 (BMI)；模型 3 在模型 2 基础上校正糖尿病、高血压、心脏病、慢性肺部疾病、脑血管疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤、连续性肾脏替代治疗 (CRRT)、机械通气、血管活性药物应用、序贯性器官衰竭评分 (SOFA)、急性生理学及慢性健康状况 II (APACHE II)；Q₁ 组血糖变异系数 (CV) < 19.5%，Q₂ 组血糖 CV 为 ≥ 19.5% ~ < 26.0%，Q₃ 组血糖 CV 为 ≥ 26.0% ~ < 31.5%，Q₄ 组血糖 CV ≥ 31.5%；SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍，OR 为优势比，95%CI 为 95% 置信区间

图 4 血糖 CV 作为分类变量时与脓毒症患者发生 SIC 关系的亚组分析

表 3 不同血糖 CV 与脓毒症患者发生 SIC 的多因素 Logistic 回归分析

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值	OR 值 (95%CI)	P 值
血糖 CV	1.049 (1.027 ~ 1.071)	<0.001	1.052 (1.030 ~ 1.076)	<0.001	1.049 (1.024 ~ 1.074)	<0.001
不同血糖 CV 分组						
Q ₁ 组	参考		参考		参考	
Q ₂ 组	1.454 (0.805 ~ 2.628)	0.215	1.228 (0.656 ~ 2.297)	0.521	1.212 (0.619 ~ 2.373)	0.576
Q ₃ 组	1.944 (1.090 ~ 3.466)	0.024	1.934 (1.050 ~ 3.563)	0.034	1.711 (0.895 ~ 3.272)	0.104
Q ₄ 组	3.074 (1.733 ~ 5.452)	<0.001	3.098 (1.685 ~ 5.695)	<0.001	2.739 (1.427 ~ 5.255)	0.002

注:模型 1 未进行任何校正;模型 2 校正年龄、性别和体质质量指数(BMI);模型 3 在模型 2 基础上校正糖尿病、高血压、心脏疾病、慢性肺部疾病、脑血管疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤、连续性肾脏替代治疗(CRRT)、机械通气、血管活性药物应用、序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II);Q₁ 组血糖变异系数(CV) < 19.5%, Q₂ 组血糖 CV 为 ≥ 19.5% ~ < 26.0%, Q₃ 组血糖 CV 为 ≥ 26.0% ~ < 31.5%, Q₄ 组血糖 CV ≥ 31.5%;SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

表 4 入 ICU 24 h 内是否发生 SIC 两组脓毒症患者的一般资料、实验室指标、病情严重程度评分及治疗措施比较

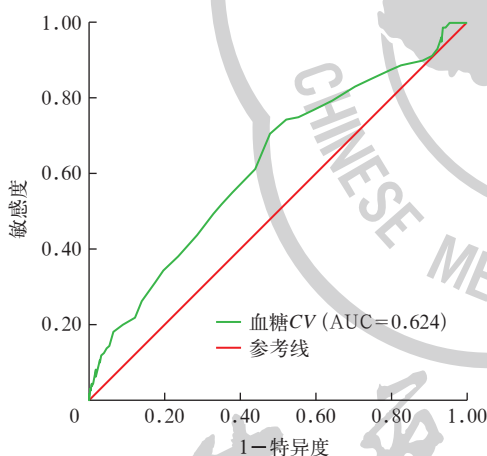
变量	非 SIC 组 (280 例)	SIC 组 (160 例)	统计量值	P 值	变量	非 SIC 组 (280 例)	SIC 组 (160 例)	统计量值	P 值
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	71.00 (64.00, 79.00)	72.00 (62.75, 80.00)	Z=-0.627	0.531	SCr [μmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	86.85 (59.12, 174.30)	119.95 (65.05, 228.50)	Z=-2.663	0.008
男性[例(%)]	178 (63.6)	105 (65.6)	χ ² =0.187	0.665	BUN [mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	9.28 (5.95, 15.08)	12.55 (8.12, 19.62)	Z=-3.889	<0.001
BMI [kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	21.22 (19.10, 24.22)	24.22 (21.96, 26.73)	Z=-6.805	<0.001	Lac [mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.35 (1.10, 2.40)	2.30 (1.20, 3.82)	Z=-4.281	<0.001
合并症[例(%)]					D-二聚体[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.30 (0.73, 2.64)	1.88 (0.92, 3.51)	Z=-3.112	0.002
心脏疾病	93 (33.2)	59 (36.9)	χ ² =0.603	0.437	PT [s, M(Q ₁ , Q ₃)]	13.00 (12.10, 14.40)	13.75 (12.50, 15.62)	Z=-3.554	<0.001
脑血管疾病	50 (17.9)	34 (21.2)	χ ² =0.759	0.384	APTT [s, M(Q ₁ , Q ₃)]	30.50 (27.97, 33.52)	31.25 (28.35, 35.72)	Z=-2.049	0.041
慢性肺部疾病	23 (8.2)	17 (10.6)	χ ² =0.716	0.397	ATIII [%, M(Q ₁ , Q ₃)]	82.85 (68.40, 97.87)	83.60 (65.30, 88.05)	Z=-1.325	0.185
肝脏疾病	33 (11.8)	17 (10.6)	χ ² =0.136	0.712	Fib [g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	4.30 (3.47, 5.64)	3.91 (3.04, 5.55)	Z=-1.859	0.063
肾脏疾病	20 (7.1)	16 (10.0)	χ ² =1.106	0.293	病情严重程度评分 [分, M(Q ₁ , Q ₃)]				
恶性肿瘤	61 (21.8)	38 (23.8)	χ ² =0.225	0.635	APACHE II 评分	16.00 (12.00, 21.00)	19.00 (13.00, 23.25)	Z=-3.704	<0.001
糖尿病	87 (31.1)	60 (37.5)	χ ² =1.891	0.169	SOFA 评分	5.00 (3.00, 7.00)	7.00 (4.00, 9.00)	Z=-4.464	<0.001
高血压	102 (36.4)	64 (40.0)	χ ² =0.553	0.457	治疗措施[例(%)]				
实验室指标					手术	155 (55.4)	89 (55.6)	χ ² =0.003	0.957
血糖 CV [%, M(Q ₁ , Q ₃)]	24.00 (18.00, 30.00)	28.00 (22.75, 34.00)	Z=-4.333	<0.001	有创通气	163 (58.2)	89 (55.6)	χ ² =0.279	0.597
WBC [×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	10.57 (6.41, 16.36)	13.30 (6.37, 18.76)	Z=-1.488	0.137	深静脉置管	208 (74.3)	127 (79.4)	χ ² =1.451	0.228
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	109.45 ± 27.23	109.93 ± 31.76	t=-0.162	0.871	留置胃管	207 (73.9)	119 (74.4)	χ ² =0.011	0.918
CRP [mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	105.18 (39.16, 164.36)	111.66 (36.26, 179.72)	Z=-0.789	0.430	留置导尿管	261 (93.2)	149 (93.1)	χ ² =0.001	0.971
PCT [μg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	4.75 (0.94, 21.00)	10.50 (1.07, 45.00)	Z=-2.222	0.026	CRRT	15 (5.4)	41 (25.6)	χ ² =37.655	<0.001
ALT [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	21.55 (13.60, 39.10)	24.55 (13.80, 48.52)	Z=-1.658	0.097	抗凝治疗	83 (29.6)	72 (45.0)	χ ² =10.524	0.001
AST [U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	26.40 (18.85, 47.32)	33.80 (20.85, 77.40)	Z=-2.930	0.003	血管活性药物 应用	147 (52.5)	83 (51.9)	χ ² =0.016	0.900
TBil [μmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	11.15 (7.19, 19.10)	11.40 (7.72, 18.10)	Z=-0.599	0.549	激素应用	108 (38.6)	26 (16.2)	χ ² =0.001	0.970
DBil [μmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.80 (3.00, 9.82)	5.75 (3.30, 9.67)	Z=-0.593	0.553					
Alb [g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	28.30 (23.90, 31.13)	27.25 (23.60, 31.42)	Z=-0.856	0.392					

注:ICU 为重症监护病房, SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, BMI 为体质质量指数, CV 为变异系数, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, DBil 为直接胆红素, Alb 为白蛋白, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, Lac 为乳酸, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, ATIII 为抗凝血酶 III, Fib 为纤维蛋白原, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CRRT 为连续性肾脏替代治疗

表 5 脓毒症患者发生 SIC 危险因素的
二元 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	Z 值	OR 值(95%CI)	P 值
血糖 CV	0.047	0.012	3.940	1.049 (1.024 ~ 1.074)	<0.001
BMI	0.161	0.031	5.263	1.175 (1.106 ~ 1.248)	<0.001
PCT	0.007	0.004	1.860	1.007 (1.000 ~ 1.014)	0.063
AST	0.002	0.001	1.556	1.002 (1.000 ~ 1.003)	0.120
SCr	-0.000	0.001	-0.239	1.000 (0.997 ~ 1.003)	0.811
BUN	0.012	0.023	0.525	1.012 (0.968 ~ 1.058)	0.599
Lac	0.102	0.066	1.548	1.107 (0.973 ~ 1.260)	0.122
D-二聚体	0.039	0.024	1.636	1.040 (0.992 ~ 1.091)	0.102
PT	0.026	0.017	1.491	1.026 (0.992 ~ 1.061)	0.136
APTT	0.002	0.011	0.218	1.002 (0.982 ~ 1.023)	0.827
APACHE II 评分	0.005	0.022	0.239	1.005 (0.963 ~ 1.049)	0.811
SOFA 评分	0.075	0.043	1.754	1.078 (0.991 ~ 1.173)	0.079
CRRT	1.190	0.380	3.132	3.286 (1.561 ~ 6.919)	0.002
抗凝治疗	0.308	0.251	1.228	1.361 (0.832 ~ 2.226)	0.219

注: SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, CV 为变异系数, BMI 为体质量指数, PCT 为降钙素原, AST 为天冬氨酸转氨酶, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, Lac 为乳酸, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间



注: CV 为变异系数, SIC 为脓毒症相关凝血功能障碍, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 5 血糖 CV 预测脓毒症患者发生 SIC 的 ROC 曲线

3 讨论

本研究回顾性分析 440 例脓毒症患者的临床资料,结果显示,血糖 CV 与 SIC 发生风险之间存在正向线性关系;亚组分析未发现血糖 CV 与其他分组变量之间存在显著的交互效应,在各亚组中均支持血糖 CV 为 SIC 发生的危险因素;多因素回归分析显示,高血糖 CV、高 BMI、CRRT 是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素;ROC 曲线提示血糖 CV 对于 SIC 发生具有一定的预测效能。

在脓毒症期间,常出现糖代谢紊乱,其由各种因素引起,包括胰岛素抵抗增加、激素产生的变化和

细胞因子的激活^[14]。早期研究证据表明,血糖 CV 与脓毒症的发生发展密切相关,是评估脓毒症病情严重程度的潜在标志物^[16],相较于普通脓毒症患者,重度脓毒症及脓毒性休克患者往往表现出更为显著的血糖 CV^[17-18]。血糖 CV 不仅受脓毒症急性期病理生理改变的影响,也与患者的基础糖代谢状态密切相关。基线资料比较显示, Q₄ 组、Q₃ 组、Q₂ 组糖尿病患者比例明显高于 Q₁ 组。为确保研究结论的稳健性,本研究首先检验糖尿病与血糖 CV 的交互效应,结果表明,糖尿病未显著改变暴露因素与结局之间的关联方向。同时,在多因素回归分析中已将糖尿病作为混杂变量进行校正,有效控制了其对结果的潜在干扰。考虑到糖尿病是脓毒症患者极为常见的基础疾病,为保持研究人群的真实临床代表性,本研究未对糖尿病患者进行剔除处理。血糖 CV 与内皮功能障碍密切相关^[19]。有细胞学研究表明,相比于持续高血糖暴露,间断高血糖暴露对人内皮细胞凋亡的促进作用更为明显,间歇性血糖升高会对血管内皮细胞结构及功能造成更严重的损伤,其可能机制与蛋白激酶 B 信号通路介导的还原型辅酶 II 氧化酶表达异常有关^[20-21]。Liu 等^[22]的研究表明,血糖 CV 通过氧化应激和内皮糖萼损伤加剧了微血栓形成。高血糖 CV 通过诱导体内更为强烈的氧化应激反应^[13, 23]、脂质过氧化、细胞因子激活及活性氧簇增加,最终导致血管内皮受损^[11, 23-24]。内皮损伤导致内皮下胶原暴露,激活内源性 & 外源性凝血途径。另一方面,内皮下暴露的胶原及凝血酶等刺激致血小板活化,进一步加重血管内高凝状态。急性血糖变异伴随凝血系统的直接激活。血糖变异导致 Fib 半衰期缩短,纤维蛋白肽 A、凝血酶片段及凝血因子 VII 水平增加,同时增强血小板聚集功能^[12, 25-26]。Suzuki 等^[27]的研究提示,血糖变异幅度与血栓形成存在明显剂量依赖效应。在脓毒症背景下,这种促凝倾向与炎症反应相互放大,形成恶性循环,最终进展为 DIC。此外,低血糖事件作为血糖变异的重要组成部分,同样参与 SIC 病理过程。低血糖诱导儿茶酚胺释放、炎症因子生成及血小板和中性粒细胞激活,增加心律失常和心血管事件风险。反复低血糖还可导致 PAI-1 水平增加、凝血酶生成增加及凝血因子 VII 水平升高,进一步扰乱凝血-纤溶平衡^[28]。近年已有研究报道血糖 CV 与脓毒症 DIC 发病率和病死率的相关性^[22]。与之前不同的是,本研究聚焦于 SIC 这一新型诊断体系。SIC

被视为 DIC 的前期阶段,识别 SIC 有助于早期干预、阻断其向 DIC 进展,因此研究血糖 CV 对 SIC 的影响较传统 DIC 具有更重要的临床意义。此外,既往研究主要描述相关性,而本研究进一步评估了血糖 CV 对 SIC 的预测效能,并系统筛选了相关危险因素,为 SIC 领域的风险识别提供了新的参考依据。总之,脓毒症患者的血糖、凝血与炎症之间存在复杂的交互作用,这些病理过程相互加剧并形成恶性循环,最终导致病情恶化。因此,在治疗脓毒症时,降低血糖 CV 对于改善血液高凝状态、防止或延缓凝血功能紊乱的进展具有重要意义。

本研究提示, BMI 与 SIC 呈正相关。BMI 作为国际通用的肥胖与健康评估指标,已被证实与多种疾病的发生发展及预后相关。然而,目前关于 BMI 对凝血功能影响的研究仍不充分,相关文献报道也较为有限。肥胖已成为全球范围内日益严峻的健康问题,其可增加糖尿病、心血管疾病、呼吸系统疾病及恶性肿瘤等多种疾病的患病风险^[29]。虽然肥胖对 SIC 发生与转归的具体影响尚未完全阐明,但现有证据表明,肥胖患者更易受感染侵袭且更可能出现严重感染并发症。这可能源于肥胖本身即是一种慢性炎症状态,其可促进促炎脂肪因子与细胞因子的分泌,引发巨噬细胞活化、氧化应激及胰岛素抵抗^[30-31]。这些因素共同导致肥胖患者血管内皮持续性损伤,进而使合并脓毒症的肥胖患者更易发生凝血功能紊乱。肥胖被认为是一种基础的高凝状态和纤溶抑制状态。Kolyva 等^[32]的临床前研究指出,肥胖患者体内的促炎因子(如肿瘤坏死因子- α)水平升高,氧化应激增加,这些机制共同促进了脓毒症期间的凝血级联反应。Kaye 等^[33]针对肥胖不一致同卵双胞胎的研究显示,肥胖者 Fibrin 凝血因子 IX、XI、XII 及 PAI-1 活性均显著高于瘦型同胞,且损伤后呈现凝血块形成能力更强和纤溶能力更弱的双重特征,这与本研究将 BMI 作为 SIC 独立危险因素的结果高度吻合。因此,对于肥胖患者,更应关注其凝血功能变化,以便早期进行治疗干预,防止疾病进一步恶化。

CRRT 作为一种高效的治疗手段,能够精确调节液体平衡并清除炎症介质、细胞因子及代谢产物,现已广泛应用于脓毒症的治疗。凝血障碍是行 CRRT 患者的常见并发症。体外循环相关的凝血激活是 CRRT 固有的技术特性。血液与体外循环管路及滤膜的非生理性接触可激活血小板和凝血因子,

导致凝血因子消耗性减少^[34]。有研究比较了两种预防 CRRT 体外循环凝血的策略,指出即使采用抗凝策略,患者血浆与体外循环的相互作用仍可激活凝血级联反应,导致滤器凝血和透析膜失效,在脓症患者已有的高凝状态基础上,进一步使凝血功能恶化^[35]。CRRT 对凝血因子的清除作用亦可能参与 SIC 的病理过程。虽然 CRRT 主要清除小分子溶质,但持续的治疗过程可能导致部分凝血因子的丢失,打破机体原有的凝血-抗凝平衡^[36]。CRRT 通常应用于合并多器官功能障碍的重症脓症患者,此类人群本身即处于 SIC 的高风险状态。CRRT 的启动往往标志着病情进入更危重的阶段,此时炎症风暴、内皮损伤及组织低灌注等多重打击叠加,凝血系统已处于失代偿边缘。因此,CRRT 本身通过多种机制参与 SIC 的发生发展,临床应对此保持高度警惕并加强监测。

本研究通过回归分析共筛选出 3 个 SIC 发生的独立危险因素,但预测价值分析仅聚焦于血糖 CV。这主要是基于研究定位:血糖 CV 为本研究的核心暴露指标,评估其单独预测效能是本研究的主要目的;其余危险因素均为临床经典指标,其预测价值已在既往研究中得到广泛验证。因此,本研究未纳入其他指标进行联合分析,旨在补充血糖 CV 对 SIC 预测效能的证据。

本研究存在局限之处:首先,本研究是一项回顾性研究,存在数据缺失的参与者被排除在外,因此存在潜在的选择和确定偏倚;第二,由于单中心性质,本研究结果的外推性有限。因此,未来仍需开展更大规模、多中心的研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张露月:实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;刘秀娟:酝酿和设计实验,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

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] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. Thromb Res, 2017, 149: 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [3] Winer LK, Salyer C, Beckmann N, et al. Enigmatic role of coagulopathy among sepsis survivors: a review of coagulation abnormalities and their possible link to chronic critical illness[J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2020, 5(1): e000462. DOI: 10.1136/tsaco-2020-000462.
- [4] Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- [5] Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, et al. Sepsis-Induced

- coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 350. DOI: 10.3390/life13020350.
- [6] 周醒, 谢剑锋, 杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(2): 224–228. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138–20210314–00212.
- [7] Tan RM, Ge C, Wang JM, et al. Interpretable machine learning model for early morbidity risk prediction in patients with sepsis-induced coagulopathy: a multi-center study[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1552265. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1552265.
- [8] Li JY, Liu HZ, Wang N, et al. Persistent high sepsis-induced coagulopathy and sequential organ failure assessment scores can predict the 28-day mortality of patients with sepsis: a prospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 282. DOI: 10.1186/s12879-024-09154-x.
- [9] Zhou JY, Chen ZH, Huang HN, et al. Association between various blood glucose variability-related indicators during early ICU admission and 28-day mortality in non-diabetic patients with sepsis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1): 22. DOI: 10.1186/s13098-025-01580-4.
- [10] 刘旭, 王迪芬, 熊杰. 血糖水平及其变异性与重症患者预后关系的前瞻性观察研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 538–540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.012.
- [11] Toma L, Sanda GM, Stancu CS, et al. Oscillating glucose induces the increase in inflammatory stress through ninjurin-1 up-regulation and stimulation of transport proteins in human endothelial cells[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4): 626. DOI: 10.3390/biom13040626.
- [12] Safdar NZ, Kietsiroje N, Ajjan RA. The cellular and protein arms of coagulation in diabetes: established and potential targets for the reduction of thrombotic risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15328. DOI: 10.3390/ijms242015328.
- [13] Dervis N, Carniciu S, Spinean A, et al. Synergistic association of glycemic variability and severe vitamin D deficiency with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Nutrients*, 2025, 17(20): 3210. DOI: 10.3390/nu17203210.
- [14] Darouei B, Amani-Beni R, Kakavand N, et al. The prognostic role of glycemic variability in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1): 463. DOI: 10.1186/s13098-025-02036-5.
- [15] Li YT, Zhang LY, Wang YQ, et al. Development and validation of a nomogram for predicting sepsis-induced coagulopathy in septic patients: mixed retrospective and prospective cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2025, 125(2): 108–119. DOI: 10.1055/a-2359-2563.
- [16] Ma X, Zhu SP, Sun CC, et al. From glycemic variability to digital signal biomarker: a prognostic and precision medicine framework for sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2591465. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2591465.
- [17] Preechasuk L, Suwansakri N, Ipichart N, et al. Hyperglycemia and glycemic variability are associated with the severity of sepsis in nondiabetic subjects[J]. *J Crit Care*, 2017, 38: 319–323. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.12.005.
- [18] 孙才智, 仲伯蒙, 沈华, 等. 6 h 内血糖变异性对脓毒性休克患者短期预后的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(1): 28–32. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20200410–00274.
- [19] Wu N, Shen HT, Liu HN, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression *in vivo*[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 109. DOI: 10.1186/s12933-016-0427-0.
- [20] Duan Y, Meng YY, Gao ZF, et al. microRNA-9-5p protects liver sinusoidal endothelial cell against oxygen glucose deprivation/reperfusion injury[J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 375–383. DOI: 10.1515/biol-2021-0042.
- [21] Ying CJ, Liu T, Ling HW, et al. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering AKT signalling path[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2017, 14(4): 327–335. DOI: 10.1177/1479164117698917.
- [22] Liu D, Fan YW, Zhuang YG, et al. Association of Blood glucose variability with sepsis-related disseminated intravascular coagulation morbidity and mortality[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 6505–6516. DOI: 10.2147/JIR.S383053.
- [23] Alfieri V, Myasoedova VA, Vinci MC, et al. The role of glycemic variability in cardiovascular disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8393. DOI: 10.3390/ijms22168393.
- [24] Li YL, Zhao TT, Li JX, et al. Oxidative stress and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE): implications in the pathogenesis and treatment of aging-related diseases[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2233906. DOI: 10.1155/2022/2233906.
- [25] Huang Y, Yue L, Qiu JH, et al. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivation in diabetic complications induced by glycemic variability[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(7): 419–428. DOI: 10.1055/a-1880-0978.
- [26] Scavone M, Fioretti A, Molinaro M, et al. High glucose enhances inflammation-driven platelet adhesion to endothelial cells *in vitro*[J]. *Sci Rep*, 2025, 16(1): 127. DOI: 10.1038/s41598-025-28746-4.
- [27] Suzuki M, Takeshita K, Kitamura Y, et al. *In vitro* exposure to glucose alters the expression of phosphorylated proteins in platelets[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 543. DOI: 10.3390/biomedicines11020543.
- [28] Eyileten C, Wicik Z, Keshwani D, et al. Alteration of circulating platelet-related and diabetes-related microRNAs in individuals with type 2 diabetes mellitus: a stepwise hypoglycaemic clamp study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 79. DOI: 10.1186/s12933-022-01517-5.
- [29] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis[J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 573. DOI: 10.1038/s41467-025-67268-5.
- [30] Mlynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, et al. Endothelial dysfunction as the common pathway linking obesity, hypertension and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20): 10096. DOI: 10.3390/ijms262010096.
- [31] Zawadzka PS, Imiela AM, Pruszczyk P. The interplay between obesity and venous thromboembolism: from molecular aspects to clinical issue[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(21): 10292. DOI: 10.3390/ijms262110292.
- [32] Kolyva AS, Zolota V, Mpatoulis D, et al. The role of obesity in the immune response during sepsis[J]. *Nutr Diabetes*, 2014, 4(9): e137. DOI: 10.1038/nutd.2014.34.
- [33] Kaye SM, Pietiläinen KH, Kotronen A, et al. Obesity-related derangements of coagulation and fibrinolysis: a study of obesity-discordant monozygotic twin pairs[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(1): 88–94. DOI: 10.1038/oby.2011.287.
- [34] Karkar A, Ronco C. Prescripti on of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [35] RICH Investigators and the Sepnet Trial Group. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(16): 1629–1639. DOI: 10.1001/jama.2020.18618.
- [36] Choi SY, Shin D, Lee, JY, et al. Clinical factors affecting continuous renal replacement therapy circuit survival: TH-PO283[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(11S): 170. DOI: 10.1681/ASN.20233411S1170a.

(收稿日期: 2026-03-31)
(本文编辑: 张耘菲)