

ICU 脓毒症患者血糖变化轨迹与预后的关系

王涵冰^{1,2} 伍静雯¹ 刘君竹^{1,2} 徐艳¹ 周莉¹ 姜春玲¹

¹四川大学华西医院麻醉科,成都 610041; ²四川大学华西临床医学院,成都 610041

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

【摘要】 **目的** 探讨脓毒症患者入重症监护病房(ICU)7 d内血糖动态轨迹与死亡及低血糖发生风险的关系。**方法** 基于美国重症监护医学信息数据库IV(MIMIC-IV)中的数据,选择入ICU 7 d内每天至少检测1次血糖水平的成人脓毒症患者作为研究对象。利用群组轨迹模型(GBMT)分析脓毒症患者入ICU 7 d内的血糖轨迹,并确定最佳分组数。收集患者一般资料(性别、年龄、种族、ICU类型)、疾病情况(疾病评分、合并症)及入ICU第1个24 h监测指标、实验室指标和治疗操作。主要结局指标为28 d累积生存率;次要结局指标为1年累积生存率、院内病死率、ICU病死率及低血糖发生率。分析不同血糖轨迹患者的临床特征;采用Kaplan-Meier生存曲线分析血糖轨迹与28 d和1年累积生存率的关系;采用多因素Logistic回归分析或Firth回归分析探讨血糖轨迹与院内死亡、ICU死亡及入ICU 7 d内低血糖发生风险的关系。**结果** 最终共纳入8 923例患者,其中男性5 274例(占59.11%),女性3 649例(占40.89%);年龄68(57,78)岁。根据GBTM分析及临床意义综合判断,最终确定血糖轨迹分组数为3。按照患者入ICU 7 d内血糖动态变化分组,持续高水平组2 009例,以血糖持续维持在10.0~11.1 mmol/L(180~200 mg/dL)为特征;中等水平组3 631例,以血糖持续维持在7.2~8.0 mmol/L(130~145 mg/dL)为特征;正常低限组3 283例,以血糖水平持续维持在5.6~6.7 mmol/L(100~120 mg/dL)为特征。不同血糖轨迹组患者临床特征分析显示,随着血糖水平升高,脓毒症患者合并2型糖尿病比例、血乳酸(Lac)、血尿素氮(BUN)、使用血管活性药物比例均逐步升高(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,无论是28 d还是1年,均以持续高水平组累积生存率最低,正常低限组累积生存率最高(28 d Log-rank 检验: $\chi^2=105.950$, $P<0.001$;1年 Log-rank 检验: $\chi^2=62.186$, $P<0.001$)。多因素Logistic回归分析显示,校正相关变量后,随着血糖水平升高,脓毒症患者院内病死率、ICU病死率均逐渐升高[正常低限组、中等水平组、持续高水平组院内病死率分别为10.66%(350/3 283)、14.51%(527/3 631)、20.01%(402/2 009),ICU病死率分别为7.46%(245/3 283)、10.80%(392/3 631)、16.38%(329/2 009)];以持续高水平组为参照时,中等水平组及正常低限组患者院内病死率和ICU病死率均降低[院内病死率:优势比(OR)及95%置信区间(95%CI)分别为0.677(0.574~0.799)、0.467(0.385~0.557),ICU病死率:OR值及95%CI分别为0.627(0.524~0.751)、0.390(0.316~0.480),均 $P<0.001$]。在总体人群中仅有4例患者发生低血糖,其中,中等水平组3例,正常低限组1例。Firth回归分析显示,不同血糖轨迹组患者入ICU 7 d内低血糖发生率差异无统计学意义。**结论** 脓毒症患者入ICU后血糖变化轨迹与预后密切相关,以持续高血糖患者病死率最高。随着血糖水平下降,脓毒症患者病死率逐渐下降;血糖控制在较低水平时[5.6~6.7 mmol/L(100~120 mg/dL)],病死率最低,且未增加低血糖发生风险。

【关键词】 脓毒症;血糖;群组轨迹模型;预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241030-00525

Association between blood glucose trajectory and prognosis in septic patients in intensive care unit

Wang Hanbing^{1,2}, Wu Jingwen¹, Liu Junzhu^{1,2}, Xu Yan¹, Zhou Li¹, Jiang Chunling¹

¹Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

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

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between dynamic blood glucose trajectories within 7 days of intensive care unit (ICU) admission and the risks of death and hypoglycemia in patients with sepsis. **Methods** Based on data from the Medical Information Mart for Intensive Care-IV (MIMIC-IV), adult patients with sepsis who had at least one blood glucose measurement per day within 7 days of ICU admission were selected as study subjects. Group-based trajectory modeling (GBTM) was used to analyze blood glucose trajectories within 7 days of ICU admission and determine the optimal number of subgroups. General patient information (gender, age, race, ICU type), disease status (disease severity scores, comorbidities), and monitoring, laboratory parameters, and treatments during the first 24 hours of ICU admission were collected. The primary outcome was the 28-day cumulative survival rate. Secondary outcomes included the 1-year cumulative survival rate, in-hospital mortality, ICU mortality, and the incidence of hypoglycemia. The clinical characteristics of patients with different glucose trajectories were analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between glucose trajectories and 28-day and 1-year cumulative survival. Multivariate Logistic regression analysis or Firth regression analysis was employed to explore the relationship between glucose trajectories and in-hospital death, ICU death, and the occurrence of hypoglycemia within 7 days of ICU admission. **Results** A total of 8 923 patients were finally enrolled, with 5 274 males (59.11%) and 3 649 females

(40.89%), and the age was 68 (57, 78) years. Based on GBTM analysis and clinical relevance, three glucose trajectory groups were ultimately identified. According to the dynamic blood glucose changes within 7 days of ICU admission: the sustained high-level group included 2 009 patients, characterized by persistent blood glucose levels of 10.0–11.1 mmol/L (180–200 mg/dL); the moderate-level group included 3 631 patients, characterized by persistent blood glucose levels of 7.2–8.0 mmol/L (130–145 mg/dL); the normal low-limit group included 3 283 patients, characterized by persistent blood glucose levels of 5.6–6.7 mmol/L (100–120 mg/dL). Analysis of clinical characteristics showed that as blood glucose levels increased, the proportion of patients with comorbid type 2 diabetes mellitus, blood lactic acid (Lac) levels, blood urea nitrogen (BUN) levels, and the proportion of using vasopressors increased gradually (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that for both 28-day and 1-year survival, the cumulative survival rate was lowest in the sustained high-level group and highest in the normal low-limit group (28-day Log-rank test: $\chi^2 = 105.950$, $P < 0.001$; 1-year Log-rank test: $\chi^2 = 62.186$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis, after adjusting for relevant variables, revealed that as blood glucose levels increased, in-hospital mortality and ICU mortality gradually rised [in-hospital mortality rates for the normal low-limit, moderate-level, and sustained high-level groups were 10.66% (350/3 283), 14.51% (527/3 631), and 20.01% (402/2 009), respectively; ICU mortality rates were 7.46% (245/3 283), 10.80% (392/3 631), and 16.38% (329/2 009), respectively]. Using the sustained high-level group as reference, the in-hospital mortality and ICU mortality in the moderate-level and normal low-limit groups were reduced [in-hospital mortality: odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were 0.677 (0.574–0.799) and 0.467 (0.385–0.557), respectively; ICU mortality: the OR and 95%CI were 0.627 (0.524–0.751) and 0.390 (0.316–0.480), respectively; all $P < 0.001$]. Only 4 cases of hypoglycemia occurred in the entire cohort: 3 in the moderate-level group and 1 in the normal low-limit group. Firth regression analysis showed that there was no statistically significant difference in the incidence of hypoglycemia within 7 days of ICU admission among the different glucose trajectory groups. **Conclusions** Post-ICU admission blood glucose trajectory is closely associated with prognosis in patients with sepsis, with the highest mortality observed in patients with sustained hyperglycemia. Mortality gradually decreased as blood glucose levels decreased; maintaining blood glucose at a lower level of 5.6–6.7 mmol/L (100–120 mg/dL) was associated with the lowest mortality without increasing the risk of hypoglycemia.

【Key words】 Sepsis; Blood glucose; Group-based trajectory model; Prognosis
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20241030-00525

脓毒症是一种因对感染的反应失调而引起的可能危及生命的器官功能障碍,发病率与病死率居高不下,其相关死亡已占全球总死亡人数的近20%^[1]。脓毒症患者的预后受多种因素影响,其中血糖状态是影响患者预后的重要因素。既往研究显示,血糖水平持续高于10.0 mmol/L (180 mg/dL)或大幅波动会加剧代谢紊乱并引发内皮损伤,加重全身炎症反应,从而对预后产生负面影响,甚至增加患者死亡风险^[2-4]。因此,最新版国际脓毒症和脓毒性休克管理指南建议,当血糖水平超过10.0 mmol/L (180 mg/dL)时,应立即启动胰岛素治疗,并将血糖控制在8.0~10.0 mmol/L (144~180 mg/dL),以减少相关并发症,同时避免低血糖风险^[1]。然而,现有研究大多关注单一时间点或短期内血糖波动对患者预后的影响,无法充分反映脓症患者,尤其是重症患者病程期间血糖动态变化趋势及其对预后的影响。识别脓症患者不同的血糖变化趋势并探讨其与预后的关系,不仅有助于优化脓症患者血糖管理策略,同时可为降低死亡风险提供重要依据。

近年来,动态数据分析技术的发展为研究患者长期血糖变化趋势提供了有力工具。群组轨迹模型(group-based trajectory modelling, GBTM)可通过纵向数据识别不同亚群的血糖变化模式,进而预测患者

的预后^[5]。已有研究者利用GBTM探索了脓症患者生命体征^[6]、血清白蛋白(albumin, Alb)^[7]和序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)^[8]等变化轨迹与预后的关系。然而,作为脓症患者重要的代谢特征管理目标,血糖的动态变化轨迹与预后的关系尚未得到充分阐明。特别是对于重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的重症患者,其血糖的连续波动模式如何影响短期与长期死亡风险及安全性(如低血糖风险),目前证据有限。因此,本研究基于美国重症监护医学信息数据库IV(Medical Information Mart for Intensive Care-IV, MIMIC-IV)中的数据,利用GBTM对ICU收治的脓症患者进行动态血糖轨迹分析,并探讨其与预后之间的关联,以期优化患者治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源: 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年贝斯以色列女执事医疗中心ICU收治的患者的临床数据,患者信息均已去识别化,不涉及相关伦理问题。该数据库已获得麻省理工学院机构审查委员会批准,本次研究者已完成合作机构培训项目,并通过了资格考试(证书编号:56966583),获得了提取数据的权限。本研究设计为回顾性分析,数据

来源于公开数据库,已通过医院相关伦理委员会审批〔审批号:2025 年审(2038)号〕。

1.2 研究对象

1.2.1 纳入标准:①符合 Sepsis-3 中的脓毒症诊断标准^[9];②年龄 ≥ 18 岁;③入 ICU 7 d 内每天至少检测 1 次血糖水平;④多次入院的患者,只纳入首次入院记录;⑤住院期间多次出入 ICU 的患者,只纳入首次 ICU 住院记录。

1.2.2 排除标准:①ICU 住院时间 < 24 h;②血糖记录存在异常值;③死亡记录存在异常。

1.3 数据提取

1.3.1 一般资料:性别、年龄、种族、ICU 类型。

1.3.2 疾病情况: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)、查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)评分、合并症〔2 型糖尿病、心力衰竭、心肌梗死、慢性肾病、肝病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、高血压、冠心病、恶性肿瘤、高血脂〕;以上指标如存在多次测量结果,则取平均值。

1.3.3 入 ICU 第 1 个 24 h 监测指标及实验室指标:生命体征〔心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、呼吸频率(respiratory rate, RR)、体温、尿量〕、血气分析〔pH 值、血乳酸(lactic acid, Lac)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)、碱剩余(base excess, BE)〕、血常规〔血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、红细胞体积分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)〕、血生化〔血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻〕、凝血功能〔凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)〕;以上指标如存在多次测量结果,则取平均值。

1.3.4 入 ICU 第 1 个 24 h 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、抗菌药物、胰岛素、静脉总摄入量。

1.3.5 血糖指标:入 ICU 7 d 内每日血糖的最大值。

1.3.6 结局指标:主要结局指标为 28 d 累积生存率。次要结局指标为 1 年累积生存率、院内病死率、ICU 病死率及低血糖发生率;低血糖定义为入 ICU 7 d 内

出现至少 1 次血糖 < 2.2 mmol/L (40 mg/dL)^[10]。

1.4 GBTM 的建立:通过 GBMT 软件包构建血糖动态变化 GBTM 并进行可视化,综合 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)及各部分比例确定最佳分组数。按照 AvePP (> 0.7)、OCC (> 5) 较高及 BIC 或 AIC 较小,且各部分比例恰当(均 $> 5\%$)的原则确定最终组数^[11-12]。

1.5 统计学分析:采用 R 4.4.1 软件进行数据分析与制图。综合使用 Kolmogorov-Smirnov 检验及偏度系数对计量资料进行正态性检验,正态分布数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析;非正态分布数据以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。缺失上限为 30%,缺失值超过 30% 的指标不纳入分析,并采用随机森林法进行多重插补。通过方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)检测多重共线性,当 VIF > 5 时认为有多重共线性。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析进行调整,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,进行 Log-rank 检验,并采用多因素 Cox 比例风险回归模型对混杂因素进行校正;多因素 Logistic 回归分析结果以优势比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)呈现;如果传统 Logistic 回归不适用,则采用 Firth 回归分析^[13-14]。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结果

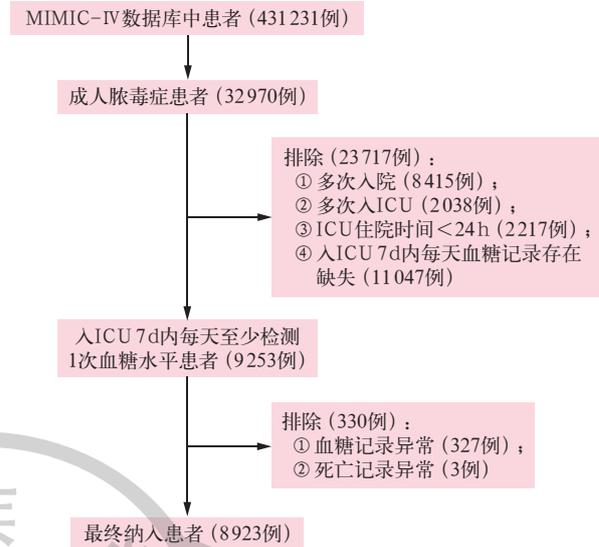
2.1 一般情况:MIMIC-IV 数据库中共 431 231 例患者,根据纳入与排除标准,最终 8 923 例患者纳入分析,具体筛选流程见图 1。在纳入研究人群中,男性 5 274 例(占 59.11%),女性 3 649 例(占 40.89%);年龄 68(57, 78)岁。

2.2 血糖轨迹群组特征描述:根据 AvePP、各组比例、OCC、AIC、BIC 及临床意义综合判断发现, AIC 和 BIC 虽然随着组数增加而不断降低,但在分 3 组后 AIC 和 BIC 的降低幅度明显减小,且与分 4 组相比,分 3 组时每组 AvePP 均在 90% 之上,且有较高的 OCC,结合临床可解释性,最终确定血糖轨迹分组数为 3。

各组血糖初始水平和发展变化趋势均有所不同(图 2):持续高水平组(2 009 例)以初始血糖水平最

高并在下降后又轻度上升为主要特征,整体血糖水平控制在 10.0~11.1 mmol/L (180~200 mg/dL);中等水平组(3 631 例)以初始血糖水平中等且变化不明显为特征,整体血糖水平控制在 7.2~8.0 mmol/L (130~145 mg/dL);正常低限组(3 283 例)以初始血糖水平较低且轻度缓慢下降为特征,整体血糖水平控制在 5.6~6.7 mmol/L (100~120 mg/dL)。

不同血糖轨迹组脓毒症患者临床特征分析及比较结果显示(表 1~2),随着血糖水平升高,脓毒症患者合并 2 型糖尿病比例、Lac、BUN、使用血管活性药物比例均逐步升高;3 个血糖轨迹组患者在 ICU 类型、APS III 评分、CCI 评分,合并 2 型糖尿病或慢性肾病比例,入 ICU 第 1 个 24 h SBP、体温、pH 值、Lac、WBC、BUN、SCr、Na⁺、K⁺、Ca²⁺,以及使用抗菌药物、胰岛素、血管活性药物比例方面差异均存在统计学意义(均 $P < 0.05$)。



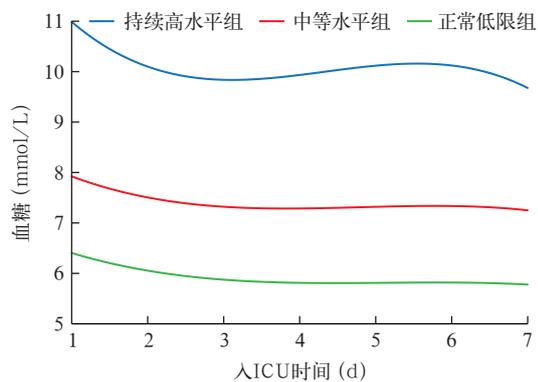
注:ICU 为重症监护病房, MIMIC-IV 为美国重症监护医学信息数据库 IV

图 1 ICU 脓毒症患者血糖变化轨迹与预后的关系研究对象纳入流程

表 1 入 ICU 7 d 内不同血糖轨迹组脓毒症患者一般资料及疾病情况比较

指标	全体 (8 923 例)	持续高水平组 (2 009 例)	中等水平组 (3 631 例)	正常低限组 (3 283 例)	统计量值	P 值
性别〔例(%)〕					$\chi^2=4.496$	0.106
男性	5 274 (59.11)	1 206 (60.03)	2 175 (59.90)	1 893 (57.66)		
女性	3 649 (40.89)	803 (39.97)	1 456 (40.10)	1 390 (42.34)		
年龄〔岁, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	68 (57, 78)	68 (57, 78)	67 (57, 78)	68 (56, 79)	$H=0.534$	0.766
种族〔例(%)〕					$\chi^2=12.245$	0.141
亚洲人	242 (2.71)	44 (2.19)	113 (3.11)	85 (2.59)		
黑人	734 (8.23)	158 (7.86)	299 (8.23)	277 (8.44)		
白人	5 942 (66.59)	1 354 (67.40)	2 379 (65.52)	2 209 (67.29)		
其他	683 (7.65)	142 (7.07)	277 (7.63)	264 (8.04)		
未知	1 322 (14.82)	311 (15.48)	563 (15.51)	448 (13.64)		
ICU 类型〔例(%)〕					$\chi^2=16.506$	0.011
CICU	2 852 (31.96)	614 (30.56)	1 166 (32.11)	1 072 (32.65)		
MICU	1 899 (21.28)	410 (20.41)	757 (20.85)	732 (22.30)		
SICU	1 235 (13.84)	278 (13.84)	546 (15.04)	411 (12.52)		
其他	2 937 (32.92)	707 (35.19)	1 162 (32.00)	1 068 (32.53)		
SOFA 评分〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	4.28 (2.76, 6.48)	4.20 (2.76, 6.36)	4.36 (2.76, 6.60)	4.20 (2.72, 6.36)	$H=2.418$	0.299
APS III 评分〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	45 (34, 61)	46 (34, 62)	46 (34, 62)	44 (33, 59)	$H=12.668$	0.002
CCI 评分〔分, $\bar{x} \pm s$ 〕	5.12 ± 2.96	5.27 ± 3.03	5.24 ± 2.94	4.90 ± 2.91	$F=14.846$	<0.001
合并症〔例(%)〕						
2 型糖尿病	2 693 (30.18)	754 (37.53)	1 249 (34.40)	690 (21.02)	$\chi^2=212.982$	<0.001
心力衰竭	2 386 (26.74)	534 (26.58)	1 004 (27.65)	848 (25.83)	$\chi^2=2.951$	0.229
心肌梗死	982 (11.01)	240 (11.95)	408 (11.24)	334 (10.17)	$\chi^2=4.333$	0.115
慢性肾病	1 861 (20.86)	436 (21.70)	788 (21.70)	637 (19.40)	$\chi^2=6.645$	0.036
肝病	1 466 (16.43)	314 (15.63)	622 (17.13)	530 (16.14)	$\chi^2=2.430$	0.297
COPD	1 303 (14.60)	280 (13.94)	515 (14.18)	508 (15.47)	$\chi^2=3.222$	0.200
高血压	3 893 (43.63)	881 (43.85)	1 605 (44.20)	1 407 (42.86)	$\chi^2=1.322$	0.516
冠心病	2 856 (32.01)	655 (32.60)	1 175 (32.36)	1 026 (31.25)	$\chi^2=1.397$	0.497
恶性肿瘤	833 (9.34)	209 (10.40)	339 (9.34)	285 (8.68)	$\chi^2=4.367$	0.113
高血脂	3 745 (41.97)	857 (42.66)	1 556 (42.85)	1 332 (40.57)	$\chi^2=4.185$	0.123

注:持续高水平组以血糖持续维持在 10.0~11.1 mmol/L (180~200 mg/dL) 为特征,中等水平组以血糖持续维持在 7.2~8.0 mmol/L (130~145 mg/dL) 为特征,正常低限组以血糖水平持续维持在 5.6~6.7 mmol/L (100~120 mg/dL) 为特征;ICU 为重症监护病房, CICU 为心血管重症监护病房, MICU 为内科重症监护病房, SICU 为外科重症监护病房, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APS III 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



注:持续高水平组以血糖持续维持在 10.0~11.1 mmol/L (180~200 mg/dL) 为特征,中等水平组以血糖持续维持在 7.2~8.0 mmol/L (130~145 mg/dL) 为特征,正常低限组以血糖水平持续维持在 5.6~6.7 mmol/L (100~120 mg/dL) 为特征;ICU 为重症监护病房

图 2 不同血糖轨迹组脓毒症患者入 ICU 7 d 内血糖变化趋势

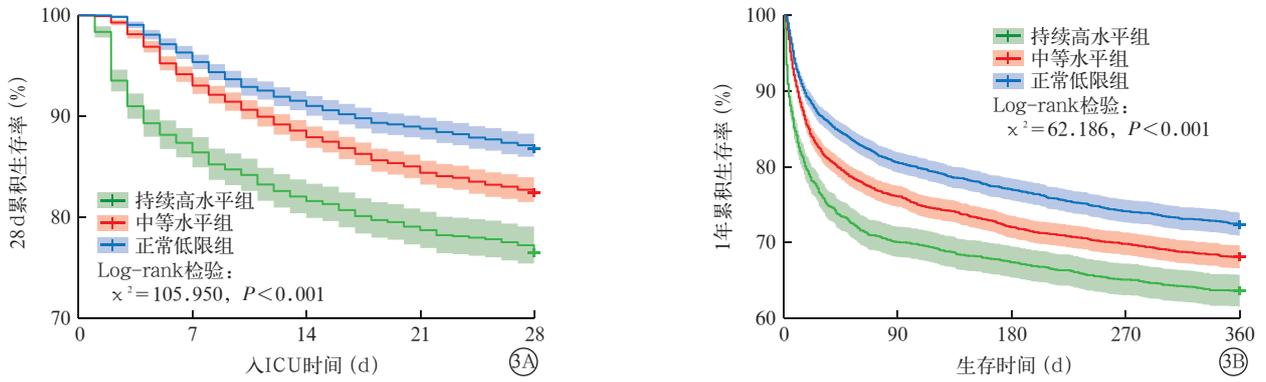
2.3 血糖轨迹与脓毒症患者 28 d 及 1 年累积生存率的关系: Kaplan-Meier 生存曲线显示(图 3),无论是 28 d 还是 1 年,均以持续高水平组累积生存率最低,正常低限组累积生存率最高,3 组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。采用多因素 Cox 比例风险回归模型校正混杂因素后,结果未发生变化。

2.4 血糖轨迹与脓毒症患者院内及 ICU 死亡的关系(表 3~4): 各变量 $VIF < 5$,提示不存在多重共线性,利用单因素 Logistic 回归分析得到未校正模型,将单因素分析中 $P < 0.05$ 变量纳入多因素 Logistic 回归分析得到校正模型,结果显示,校正前后脓毒症患者院内及 ICU 病死率均以正常低限组最低,中等水平组次之,持续高水平组最高(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同血糖轨迹组脓毒症患者入 ICU 第 1 个 24 h 监测指标、实验室指标及治疗操作比较

指标	全体 (8 923 例)	持续高水平组 (2 009 例)	中等水平组 (3 631 例)	正常低限组 (3 283 例)	统计量值	P 值
生命体征						
HR [次/min, $\bar{x} \pm s$]	86.7 ± 15.8	87.3 ± 15.8	86.7 ± 15.8	86.3 ± 15.7	$F = 2.633$	0.072
SBP [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	113 (106, 124)	114 (106, 124)	114 (106, 125)	113 (105, 123)	$H = 18.895$	<0.001
DBP [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	60 (54, 67)	60 (54, 67)	60 (54, 67)	60 (55, 67)	$H = 0.172$	0.918
RR [次/min, $M(Q_1, Q_3)$]	19 (17, 22)	19 (17, 22)	19 (17, 22)	19 (17, 22)	$H = 0.342$	0.843
体温 [°C, $M(Q_1, Q_3)$]	36.9 (36.6, 37.2)	36.9 (36.6, 37.2)	36.9 (36.6, 37.3)	36.8 (36.6, 37.2)	$H = 20.625$	<0.001
尿量 [mL, $M(Q_1, Q_3)$]	1 605 (986, 2 430)	1 613 (965, 2 440)	1 615 (1 005, 2 450)	1 590 (980, 2 410)	$H = 0.511$	0.775
实验室指标						
pH 值 [$M(Q_1, Q_3)$]	7.38 (7.33, 7.42)	7.38 (7.33, 7.41)	7.38 (7.33, 7.42)	7.38 (7.34, 7.42)	$H = 6.930$	0.031
Lac [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.77 (1.30, 2.50)	1.80 (1.30, 2.58)	1.78 (1.30, 2.55)	1.73 (1.27, 2.45)	$H = 11.432$	0.003
SpO ₂ [$M(Q_1, Q_3)$]	0.97 (0.96, 0.99)	0.97 (0.96, 0.99)	0.97 (0.96, 0.99)	0.97 (0.96, 0.99)	$H = 2.897$	0.235
BE (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	-1.15 ± 4.32	-1.33 ± 4.54	-1.15 ± 4.29	-1.04 ± 4.21	$F = 2.746$	0.064
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$)	9.91 ± 2.12	10.00 ± 2.10	9.88 ± 2.12	9.90 ± 2.13	$F = 2.005$	0.135
WBC [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	11.9 (8.7, 15.8)	12.1 (9.0, 16.3)	12.1 (8.8, 15.8)	11.6 (8.5, 15.5)	$H = 15.476$	<0.001
PLT [$\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$]	157 (111, 222)	159 (114, 224)	159 (111, 222)	155 (109, 219)	$H = 1.817$	0.403
RDW [% , $M(Q_1, Q_3)$]	14.7 (13.7, 16.3)	14.6 (13.6, 16.1)	14.7 (13.7, 16.3)	14.7 (13.7, 16.3)	$H = 5.855$	0.054
BUN [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	22 (15, 36)	23 (15, 40)	22 (15, 36)	21 (14, 34)	$H = 28.944$	<0.001
SCr [$\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$]	97.2 (70.7, 150.3)	97.2 (70.7, 159.1)	97.2 (70.7, 150.3)	97.2 (70.7, 141.4)	$H = 10.671$	0.005
Na ⁺ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	138.5 ± 4.9	138.8 ± 4.9	138.5 ± 5.0	138.4 ± 4.9	$F = 3.250$	0.039
K ⁺ [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.15 (3.83, 4.52)	4.20 (3.87, 4.57)	4.13 (3.80, 4.53)	4.15 (3.80, 4.50)	$H = 16.422$	<0.001
Ca ²⁺ [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.05 (1.93, 2.16)	2.05 (1.93, 2.17)	2.05 (1.93, 2.16)	2.03 (1.93, 2.15)	$H = 6.058$	0.048
Cl ⁻ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	104.9 ± 6.3	105.0 ± 6.4	104.7 ± 6.2	105.0 ± 6.2	$F = 1.938$	0.144
PT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	14.3 (12.8, 16.4)	14.3 (12.8, 16.3)	14.3 (12.8, 16.5)	14.3 (12.9, 16.5)	$H = 0.760$	0.684
APTT [s, $M(Q_1, Q_3)$]	31.5 (27.7, 39.2)	31.3 (27.4, 39.6)	31.6 (27.7, 39.5)	31.5 (27.8, 38.6)	$H = 1.334$	0.513
治疗操作						
机械通气 [例 (%)]	4 497 (50.40)	999 (49.73)	1 859 (51.20)	1 639 (49.92)	$\chi^2 = 1.588$	0.452
抗菌药物 [例 (%)]	7 698 (86.27)	1 748 (87.01)	3 082 (84.88)	2 868 (87.36)	$\chi^2 = 10.135$	0.006
胰岛素 [例 (%)]	5 345 (59.90)	1 308 (65.11)	2 276 (62.68)	1 761 (53.64)	$\chi^2 = 87.943$	<0.001
血管活性药物 [例 (%)]	557 (6.24)	145 (7.22)	234 (6.44)	178 (5.42)	$\chi^2 = 7.294$	0.026
CRRT [例 (%)]	130 (1.46)	33 (1.64)	46 (1.27)	51 (1.55)	$\chi^2 = 1.609$	0.447
静脉输入量 [mL, $M(Q_1, Q_3)$]	10 765 (5 949, 16 929)	10 420 (5 800, 16 534)	10 770 (6 100, 17 177)	10 930 (5 895, 17 006)	$H = 2.378$	0.304

注:持续高水平组以血糖持续维持在 10.0~11.1 mmol/L (180~200 mg/dL) 为特征,中等水平组以血糖持续维持在 7.2~8.0 mmol/L (130~145 mg/dL) 为特征,正常低限组以血糖水平持续维持在 5.6~6.7 mmol/L (100~120 mg/dL) 为特征;ICU 为重症监护病房,HR 为心率,SBP 为收缩压,DBP 为舒张压,RR 为呼吸频率,Lac 为乳酸,SpO₂ 为脉搏血氧饱和度,BE 为碱剩余,Hb 为血红蛋白,WBC 为白细胞计数,PLT 为血小板计数,RDW 为红细胞体积分布宽度,BUN 为血尿素氮,SCr 为血肌酐,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间,CRRT 为连续性肾脏替代治疗;1 mmHg=0.133 kPa



注：持续高水平组以血糖持续维持在 10.0 ~ 11.1 mmol/L (180 ~ 200 mg/dL) 为特征，中等水平组以血糖持续维持在 7.2 ~ 8.0 mmol/L (130 ~ 145 mg/dL) 为特征，正常低限组以血糖水平持续维持在 5.6 ~ 6.7 mmol/L (100 ~ 120 mg/dL) 为特征；ICU 为重症监护病房

图 3 入 ICU 7 d 内不同血糖轨迹组脓毒症患者 28 d (A) 及 1 年 (B) Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 不同血糖轨迹组脓毒症患者院内死亡及 ICU 死亡的单因素和多因素 Logistic 回归分析

组别	例数 (例)	病死率 [% (例)]	院内死亡					
			单因素未校正模型			多因素校正模型		
			OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
持续高水平组	2 009	20.01 (402)						
中等水平组	3 631	14.51 (527)	0.679	0.588 ~ 0.783	<0.001 ^a	0.677	0.574 ~ 0.799	<0.001 ^a
正常低限组	3 283	10.66 (350)	0.477	0.408 ~ 0.557	<0.001 ^a	0.467	0.385 ~ 0.557	<0.001 ^a
			0.703	0.608 ~ 0.812	<0.001 ^b	0.696	0.591 ~ 0.818	<0.001 ^b
ICU 死亡								
组别	例数 (例)	病死率 [% (例)]	单因素未校正模型			多因素校正模型		
			OR 值	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
持续高水平组	2 009	16.38 (329)						
中等水平组	3 631	10.80 (392)	0.618	0.528 ~ 0.724	<0.001 ^a	0.627	0.524 ~ 0.751	<0.001 ^a
正常低限组	3 283	7.46 (245)	0.412	0.345 ~ 0.491	<0.001 ^a	0.390	0.316 ~ 0.480	<0.001 ^a
			0.666	0.563 ~ 0.787	<0.001 ^b	0.655	0.543 ~ 0.789	<0.001 ^b

注：持续高水平组以血糖持续维持在 10.0 ~ 11.1 mmol/L (180 ~ 200 mg/dL) 为特征，中等水平组以血糖持续维持在 7.2 ~ 8.0 mmol/L (130 ~ 145 mg/dL) 为特征，正常低限组以血糖水平持续维持在 5.6 ~ 6.7 mmol/L (100 ~ 120 mg/dL) 为特征；ICU 为重症监护病房，OR 为优势比，95%CI 为 95% 置信区间；^a 以持续高水平组为参照，^b 以中等水平组为参照；空白代表无此项

2.5 血糖轨迹与脓毒症患者入 ICU 7 d 内发生低血糖的关系：在所有患者中仅 4 例发生低血糖，其中，中等水平组 3 例，正常低限组 1 例。考虑到持续高水平组低血糖发生率为 0，存在完全分离问题，传统 Logistic 回归不适用，故采用 Firth 回归分析。结果显示，以持续高水平组为参照，中等水平组 (OR=3.877, 95%CI 为 0.376 ~ 521.000, P=0.294) 和正常低限组 (OR=1.837, 95%CI 为 0.098 ~ 268.000, P=0.697) 脓毒症患者低血糖发生风险差异均无统计学意义；以中等水平组为参照时，正常低限组患者低血糖发生风险差异同样无统计学意义 (OR=0.474, 95%CI 为 0.046 ~ 2.881, P=0.426)。

3 讨论

脓症患者通常存在血糖异常，且血糖水平与预后密切相关。本研究利用 GBTM 观察了脓症患者入 ICU 7 d 内血糖的动态发展趋势，并按照不同发展轨迹分组，结果显示，随着血糖控制水平逐渐降

低，脓症患者院内、ICU、28 d 及 1 年预后均呈逐渐改善趋势，且未增加低血糖发生风险。

GBTM 是一种在临床医学^[3,6,8,15]和心理学领域广泛应用的纵向数据分析方法，通过构建不同模型识别群体中具有相似发展轨迹的研究对象，并将其分到特定的群或类中。临床上许多疾病都具有复杂的变化性，GBTM 利用不同时间点的重复观测数据，较好地体现了这一发展变化过程。本研究中则采用 GBTM 探讨了脓毒症患者的血糖变化趋势。

本研究显示，持续高水平组脓症患者短期和长期死亡风险均较其他两组更高，与国外研究结果相似^[16]。然而，与 Yatabe 等^[10]的发现不同，本研究中将血糖控制在 6.7 mmol/L (120 mg/dL) 以下时，较将血糖控制在 8.0 mmol/L (145 mg/dL) 以下时获益更大，并且不会增加低血糖的发生风险。分析其可能原因：一是 Yatabe 等^[10]的研究中，分组是基于所纳入文献中预先设定的血糖控制目标，并非患者实际

达到的血糖水平,而本研究则基于患者入 ICU 7 d 内的实际血糖水平;二是 Yatabe 等^[10]的研究聚焦在使用胰岛素后的目标血糖控制,而本研究纳入人群并未全部使用胰岛素,因而存在研究人群的异质性。

本研究显示,不同血糖轨迹组患者部分指标在基线状态时存在差异,正常低限组合并 2 型糖尿病比例及 Lac 水平更低,更少使用血管活性药物。这提示正常低限组血糖调节功能更好、代谢紊乱程度更低、休克程度更浅,预后更好^[17-18]。3 组患者基线疾病严重程度差异无统计学意义,但预后仍存在显著区别,提示初始状况相似的患者,其病理生理演变轨迹与治疗反应存在本质不同,不同血糖轨迹的背后可能是由基因易感、代谢状态、微循环功能等复杂因素共同决定的血糖表型^[19]。提示在临床工作中仅依靠入院时的静态评分判断预后略显不足,通过动态变化识别不同表型可帮助精准管理患者。对于持续高水平组患者,即便入院 SOFA 评分不高,也应视为高危人群,警惕其潜在的不良演变,需要更早、更积极地干预其血糖及潜在的代谢-炎症紊乱;而对于正常低限组患者,则可能提示其生理储备较好,可安全地采用更严格的血糖控制目标。

本研究的局限性:一是本研究基于 MIMIC-IV 数据库的单中心临床数据,外推性有限;二是本研究为回顾性研究,存在数据缺失、离群值、选择偏倚的问题,结论不具有因果关系;三是本研究所使用的血糖指标为每日血糖最大值,无法完全反映全天血糖水平,因而可能无法全面代表患者的血糖控制质量;四是由于数据库包含横跨十余年的诊疗数据,长时间的跨度可能存在治疗规范的变化。

综上所述,本研究中利用 GBTM 探索出脓毒症患者入 ICU 7 d 内的血糖动态发展趋势,并据此分析发现脓症患者血糖轨迹变化与预后密切相关,当血糖轨迹持续波动于高水平时〔10.0~11.1 mmol/L (180~200 mg/dL)〕,病死率较高,且随着血糖水平下降而下降;当血糖控制在较低水平〔5.6~6.7 mmol/L (100~120 mg/dL)〕时,病死率最低,且未增加低血糖发生风险。这些发现为寻找脓症患者最佳血糖控制区间提供了依据,但仍需开展前瞻性研究深入探索。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王涵冰: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;伍静雯、刘君竹: 采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;徐艳: 酝酿和设计实验,对文章的知识性内容作批评性审阅,行政、技术或材料支持,指导;周莉、姜春玲: 酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导

参考文献

- [1] 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.
- [2] Chen LL, Li TG, Fang F, et al. Tight glycaemic control in critically ill pediatric patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 57. DOI: 10.1186/s13054-018-1976-2.
- [3] Lin S, Lai DF, He WM. Association between hyperglycemia and adverse clinical outcomes of sepsis patients with diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13: 1046736. DOI: 10.3389/fendo.2022.1046736.
- [4] 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.
- [5] 汤明慧,李逊,卢秀兰.危重症的疾病轨迹研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(3): 231-236. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231120-00998.
- [6] Bhavani SV, Semler M, Qian ET, et al. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(11): 1582-1592. DOI: 10.1007/s00134-022-06890-z.
- [7] Tie X, Zhao YJ, Sun T, et al. Associations between serum albumin level trajectories and clinical outcomes in sepsis patients in ICU: insights from longitudinal group trajectory modeling[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1433544. DOI: 10.3389/fnut.2024.1433544.
- [8] Yang R, Han DD, Zhang LM, et al. Analysis of the correlation between the longitudinal trajectory of SOFA scores and prognosis in patients with sepsis at 72 hour after admission based on group trajectory modeling[J]. *J Intensive Med*, 2021, 2(1): 39-49. DOI: 10.1016/j.jointm.2021.11.001.
- [9] 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.
- [10] Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, et al. The optimal target for acute glycaemic control in critically ill patients: a network meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 16-28. DOI: 10.1007/s00134-016-4558-2.
- [11] Australian Scleroderma Interest Group and the Canadian Scleroderma Research Group. Damage trajectories in systemic sclerosis using group-based trajectory modeling[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, 75(3): 640-647. DOI: 10.1002/acr.24873.
- [12] Nili M, Epstein AJ, Nunag D, et al. Using group based trajectory modeling for assessing medication adherence to nintedanib among idiopathic pulmonary fibrosis patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 230. DOI: 10.1186/s12890-023-02496-3.
- [13] Mansournia MA, Geroldinger A, Greenland S, et al. Separation in Logistic regression: causes, consequences, and control[J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(4): 864-870. DOI: 10.1093/aje/kwx299.
- [14] 顾彩皎,韩婷,王慧,等.解决 Logistic 回归中分离问题的统计方法比较[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(3): 307-311. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.03.023.
- [15] 翁宸翔,李萱羽,蒋译莎,等.内镜逆行胰胆管造影术中平均动脉压波动轨迹与术后谵妄的相关性[J]. *临床麻醉学杂志*, 2025, 41(5): 483-488. DOI: 10.12089/jca.2025.05.006.
- [16] Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: association with outcome and host response[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(7): 1338-1346. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001650.
- [17] Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305.
- [18] Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(16-17): 956-958. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.014.
- [19] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 2003-2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.

(收稿日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 孙茜 张耘菲)