

血清磷酸盐轨迹对脓毒症患者预后的影响

郑淑匀, 葛慧敏, 邢金燕*

青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月24日

摘要

目的: 本研究旨在探讨血清磷酸盐轨迹对脓毒症患者28天和90天全因死亡率的影响。方法: 这项回顾性队列研究使用了来自重症监护医学信息市场(MIMIC)-IV数据库的数据, 纳入入住ICU的脓毒症患者。应用群组轨迹模型(GBTM)绘制患者入住ICU7天的血清磷酸盐波动轨迹。Kaplan-Meier生存曲线用于比较具有不同血磷轨迹的脓毒症患者的死亡率差异。使用Cox比例风险模型计算风险比(HR)以确定轨迹与预后之间的关联。结果: 共纳入25,451例脓毒症患者, 确定了4种血磷轨迹, 包括: 持续正常组、先低后高组、先高后低组、持续高磷组。调整后的COX回归分析, 在28天死亡率中, 与持续正常组相比, 先低后高组HR 1.96 (95%置信区间[CI] 1.82~2.12, $P < 0.001$), 先高后低组HR 1.41 (95%置信区间[CI] 1.29~1.55, $P < 0.001$), 持续高磷组HR 2.83 (95%置信区间[CI] 2.53~3.16, $P < 0.001$); 在90天死亡率中, 先低后高组HR 1.77 (95%置信区间[CI] 1.65~1.89, $P < 0.001$), 先高后低组HR 1.36 (95%置信区间[CI] 1.26~1.47, $P < 0.001$), 持续高磷组HR 2.45 (95%置信区间[CI] 2.21~2.71, $P < 0.001$)。结论: 血清磷酸盐轨迹与脓毒症患者28天死亡率和90天死亡率独立相关, 血磷轨迹与脓毒症患者预后之间的关系值得进一步研究。

关键词

磷酸盐, GTBM模型, 脓毒症

Effect of Serum Phosphate Trajectory on the Prognosis of Patients with Sepsis

Shuyun Zheng, Huimin Ge, Jinyan Xing*

Department of Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of serum phosphate trajectory in 28- and 90-day all-cause mortality in patients with sepsis. **Methods:** This retrospective cohort study

*通讯作者。

文章引用: 郑淑匀, 葛慧敏, 邢金燕. 血清磷酸盐轨迹对脓毒症患者预后的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2120-2129. DOI: 10.12677/acm.2025.153846

used data from the Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC)-IV database and included sepsis patients admitted to the ICU. Group-Based Trajectory Modeling (GBTM) was applied to plot the trajectory of serum phosphate fluctuations in patients admitted to the ICU for 7 days, and Kaplan-Meier survival curves were used to compare the differences in mortality rates among septic patients with different blood phosphorus trajectories. Hazard Ratio (HR) was calculated using Cox proportional risk modeling to determine the association between trajectory and prognosis. Results: A total of 25,451 patients with sepsis were included, and four blood phosphate trajectories were identified, including: a consistently normal group, a low-then-high group, a high-then-low group, and a consistently high-phosphorus group. Adjusted COX regression analyses, in 28-day mortality, HR 1.96 (95% confidence interval [CI] 1.82~2.12, $P < 0.001$) in the low-first-high group, HR 1.41 (95% confidence interval [CI] 1.29~1.55, $P < 0.001$) in the high-first-high group, and HR 2.83 (95% confidence interval [CI] 2.53~3.16, $P < 0.001$); in 90-day mortality, HR 1.77 (95% confidence interval [CI] 1.65~1.89, $P < 0.001$) in the low-first-high group, HR 1.36 (95% confidence interval [CI] 1.26~1.47, $P < 0.001$) in the high-first-high group, and HR 2.45 (95% confidence interval [CI] 2.21~2.71, $P < 0.001$). Conclusion: Serum phosphate trajectories are independently associated with 28-day mortality and 90-day mortality in patients with sepsis, and the relationship between blood phosphate trajectories and prognosis in patients with sepsis warrants further investigation.

Keywords

Phosphate, GBTM Model, Sepsis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是一种由于宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍[1]。尽管目前的治疗手段主要包括应用抗生素、液体复苏和血流动力学监测等，脓毒症的死亡率仍然高达 35%至 40% [2]，这表明在早期识别和有效管理方面仍存在显著的局限性[3]。因此，为了给予临床实践有效指导，针对脓毒症预后指标的研究显得尤为迫切。

磷酸盐在人体内发挥着多种重要的生理功能，包括构成细胞膜结构、信号转导、能量代谢、骨骼矿化和肌肉收缩等[4]-[7]。以往研究显示，较高的血清磷酸盐水平与多种疾病的不良结局相关，如慢性肾脏病[8]、恶性肿瘤[9]、心血管疾病[11]等。最近的几项研究还指出，血清磷酸盐的紊乱会导致脓毒症患者的结局恶化[11]-[15]。

对脓症患者来说，血清磷酸盐水平会随着疾病进展或人为干预而波动。然而，现有研究大多仅仅关注患者在入住 ICU 后的第一天血磷数值对预后的影响，对血磷的动态变化及其与脓症患者预后的关系尚不明确。

因此，本研究运用群组轨迹模型(group-based trajectory model, GBTM) [16]和 Cox 回归分析等统计方法，并结合 Kaplan-Meier (K-M)生存分析，旨在探讨患者在入住 ICU 后 7 天内血清磷酸盐轨迹对脓症患者 28 天和 90 天全因死亡率的影响，从而深入分析血磷轨迹与脓症患者预后的关系。

2. 方法

2.1. 数据来源

本研究为回顾性队列研究，研究数据来自 MIMIC-IV 数据库(3.0 版本)，它是一个美国麻省总医院开

发的重症医学数据库,数据主要来自于贝斯以色列女子医院的ICU患者数据。研究者已完成了相关在线培训课程,并取得了访问数据库的权限(编号:139602554),遵守数据库的访问要求,进行数据提取。本数据库中所有患者信息均为去识别化,故不需患者的知情同意书。

2.2. 研究人群

研究对象为全部脓毒症患者,根据拯救脓毒症运动3.0[1],将 δ SOFA评分 ≥ 2 分的患者纳入研究。排除标准包括年龄小于18岁、非首次入住ICU、入住时间少于24小时的患者,同时为了构建血清磷酸盐轨迹模型,本研究排除了血磷酸盐测量不足两次以及缺失第一天血磷酸盐值的患者。最后,共有25,451名患者纳入研究(见图1所示)。

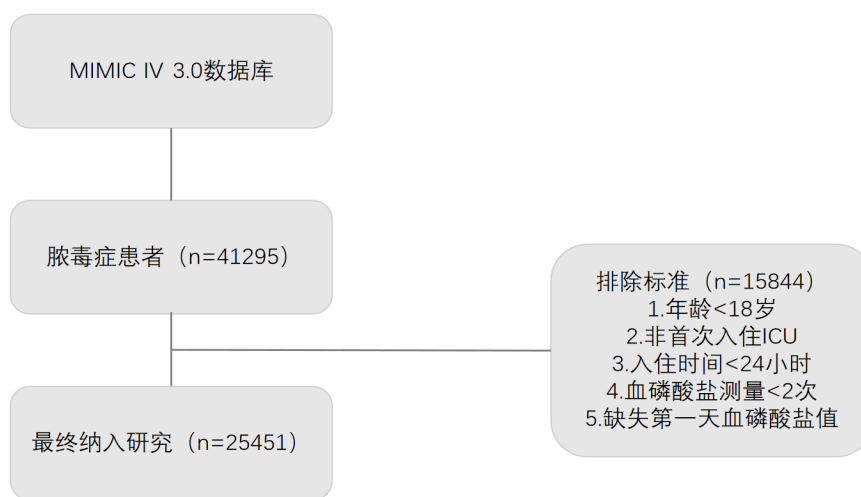


Figure 1. Patient intake flowchart (MIMIC IV: Medical Information Mart in Intensive Care IV; ICU: Intensive Care Unit)

图1. 患者入组流程图(MIMIC IV: 重症监护医疗信息集市 IV; ICU: 重症监护病房)

2.3. 数据提取

通过软件 PostgreSQL (版本 13.7.2)和 Navicate Premium (版本 16),使用结构化查询语言(SQL)提取信息。提取的变量包括:基本临床特征包括患者的年龄、性别、体重、身高、体重指数(BMI)及种族等人口统计学信息;合并症涵盖了心肌梗塞、高血压、糖尿病、慢性肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤;实验室检查:白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)、肌酐、血清钠离子、血清钙离子、血清钾离子、血清磷酸盐和乳酸。干预措施包括肾脏替代疗法(CRRT)、机械通气和血管活性药物的使用;患者疾病严重程度纳入SOFA评分和Sapsii评分;结局指标包括入住ICU后28天全因死亡率、90天全因死亡率和生存时间。其中,考虑到患者每日电解质水平不会发生较大波动,本研究提取了入住ICU后7天内的全部血磷酸盐数值,并记录每日平均值。除此之外的实验室数值,均提取入住ICU后第一天的平均值。血管活性药物使用包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺。

2.4. 统计方法

统计分析使用R 4.2.2、StataMp 18和SPSS 27.0.1进行。正态分布和非正态分布的测量数据分别以均数 $\pm$ 标准差和中位数(IQR)表示。连续变量和分类变量的组间比较分别采用方差分析和卡方检验。统计显著性以 $p < 0.05$ 为标准。

为避免可能的偏差,如果变量的缺失值超过20%,则将其排除在外(包括身高、BMI、CRP、PCT、

IL-6)。缺失数据小于 20%的变量由 R 软件的 mice 包进行多重插补处理。

群组轨迹模型(GBTM) [16]又称为“潜类别增长模型”，在临床队列的纵向数据中，采用 GTBM 模型可识别具有相似发展轨迹的个体，根据发展轨迹的不同将个体划分为不同轨迹组，揭示患者群体内部的异质性。该模型识别每日血磷变化的特征模式，根据血磷趋势对患者进行分类。本研究探索了组数分别为 1 至 6 组的六个模型，根据拟合优度选择最佳轨迹模型，满足要求：1) 赤池信息准则(AIC)、贝叶斯信息标准(BIC)、样本调整 BIC (SABIC)的绝对值越小，模型拟合越好；2) 熵值表示模型将个体分类到相应轨迹中的准确性，熵值 > 0.80 被认为高分类精度；3) 为确保模型的稳定性，将每个类别的样本量控制在总研究人群的 3%以上；4) 根据最高后验概率将患者分配到轨迹组，平均后验概率(AvePP)超过 0.7 表明分类稳健可靠。5) 考虑临床可解释性。基于以上要求选择最佳轨迹数量后，进行组轨迹模型内评价，通过模型内部的拟合指标为正确分类优势(OCC)来进一步验证选择模型的最佳性。

COX 比例风险回归模型用于探索血磷轨迹与短期预后之间的关系，本研究分别描述了未调整的 COX 回归模型以及调整协变量后的模型。构建 Kaplan-Meier (K-M)曲线以描述不同轨迹随时间推移的累积生存率，并使用 Log-rank 检验评估组间差异。

所有检验均为双侧检验，显著性水平为 0.05。

3. 结果

在本研究中，共纳入 25,451 名符合标准的患者。应用 GTBM 模型，分别构建了 1 至 6 组轨迹模型。如表 1 所示。为确保模型的稳定性，要求最少成员组占比 3%以上，1 至 4 组轨迹满足要求；1 至 4 组模型中，模型的 AIC、BIC、SABIC 的绝对值逐渐下降，故 4 组模型拟合最佳；所有轨迹的熵值均>0.80，均符合高分类精度；所有轨迹组中每条轨迹的 AvePP 均超过 0.7；综上，选择 4 组轨迹为最佳模型。进一步进行 4 组轨迹模型的模型内评价，如表 2 所示，结果显示每条轨迹的正确分类优势均大于 5，证明模型选择的最佳性。最终的 4 组轨迹如图 2 所示：轨迹 1 (1 组，持续正常组)中的患者血磷水平稳定在正常范围(2.5~4.5 mg/dL)；轨迹 2 (2 组，先低后高组)患者的血磷水平起初在正常范围内，随着时间的推移从低水平逐渐增长至高水平；轨迹 3 (3 组，先高后低组)则表现为初始高磷血症，随后血磷水平逐渐下降至正常；轨迹 4 (4 组，持续高磷组)中的患者则持续处于高磷血症状态。

在基线资料的比较中，1~4 组轨迹分别有 19,525 (76.7%)、2692 (10.6%)、2250 (8.8%)、984 (3.9%)名参与者，比较四组之间的人口统计数据、合并症和实验室指标，观察到大多数变量之间存在显著差异。如表 3 所示。所有患者中，28 天死亡 5549 人(21.8%)，90 天死亡 7698 (30.25%)，其中，轨迹 4 死亡率最高，28 天死亡率为 46.54%，90 天死亡率为 53.46%，轨迹 1 死亡率最低。除此之外，反映疾病严重程度的 Sofa 评分和 Sapsii 评分，轨迹 2、3、4 也显著高于轨迹 1。

Table 1. Optimal trajectory group size selection
表 1. 最佳轨迹组数选择

组数	多项式	AIC	BIC	SABIC	熵	最少成员组占比(%)	AvePP (每个轨迹组)
1	3	199213.36	199233.72	199237.45		100	
2	33	178955.96	178996.67	179004.14	0.938	13.07	0.99/0.94
3	333	172875.96	172937.04	172948.23	0.883	5.13	0.96/0.88/0.94
4	3333	170033.31	170114.74	170129.67	0.87	3.88	0.96/0.80/0.83/0.93
5	33333	167775.07	167876.86	167895.52	0.824	2.04	0.83/0.92/0.78/0.85/0.94
6	333333	166346.11	166468.25	166490.64	0.814	1.68	0.90/0.76/0.86/0.81/0.82/0.93

AIC, Akaike 信息准则；BIC, 贝叶斯信息准则；SABIC, 样本调整贝叶斯信息准则；AvePP, 平均后验概率。

Table 2. Evaluation within the optimal trajectory model
表 2. 最佳轨迹模型内评价

	OCC
轨迹 1	6.78
轨迹 2	31.79
轨迹 3	49.35
轨迹 4	325.42

OCC: 正确分类优势。

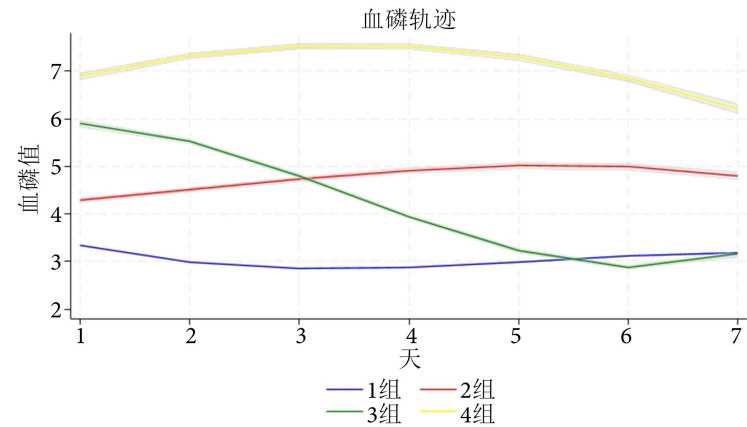


Figure 2. Phosphate trajectory in septic patients
图 2. 脓毒症患者血磷轨迹情况

Table 3. Baseline characteristics of patients stratified by blood phosphate trajectory groups
表 3. 按血磷轨迹组分层的患者基线特征

变量	轨迹 1 (n = 19,525)	轨迹 2 (n = 2692)	轨迹 3 (n = 2250)	轨迹 4 (n = 984)	P
年龄(岁)	68.00 (56.00, 79.00)	69.00 (58.00, 79.00)	68.00 (57.00, 78.00)	65.00 (55.00, 76.00)	<0.001
体重(公斤)	77.70 (65.00, 93.06)	83.10 (69.10, 100.00)	81.45 (68.06, 98.97)	84.10 (69.65, 102.00)	<0.001
性别					<0.001
男性	10,930 (55.98)	1571 (58.36)	1315 (58.44)	644 (65.45)	
女性	8594 (44.02)	1121 (41.64)	935 (41.56)	340 (34.55)	
种族					<0.001
白色人种	13,475 (69.02)	1832 (68.05)	1462 (64.98)	615 (62.50)	
黑色人种	1996 (10.22)	313 (11.63)	305 (13.56)	145 (14.74)	
其他种族	4053 (20.76)	547 (20.32)	483 (21.47)	224 (22.76)	
心肌梗死病史	3210 (16.44)	658 (24.44)	521 (23.16)	246 (25.00)	<0.001
高血压病史	6152 (31.51)	907 (33.69)	689 (30.62)	300 (30.49)	0.07
慢性肺部疾病病史	5368 (27.49)	832 (30.91)	723 (32.13)	278 (28.25)	<0.001
肝脏疾病病史	2940 (15.06)	516 (19.17)	577 (25.64)	249 (25.30)	<0.001
糖尿病病史	5943 (30.44)	1199 (44.54)	943 (41.91)	422 (42.89)	<0.001
肾脏疾病病史	3940 (20.18)	1288 (47.85)	1202 (53.42)	583 (59.25)	<0.001

续表

恶性肿瘤病史	2820 (14.44)	375 (13.93)	335 (14.89)	159 (16.16)	0.36
Sofa 评分	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (2.00, 5.00)	4.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 7.00)	<0.001
Sapsii 评分	38.00 (30.00, 47.00)	44.00 (35.00, 54.00)	50.00 (41.00, 60.00)	51.00 (41.00, 62.00)	<0.001
白细胞数($10^9/L$)	13.50 (9.60, 18.50)	13.90 (9.67, 19.83)	14.70 (10.10, 20.80)	14.80 (10.00, 20.72)	<0.001
血清钙离子(mg/dL)	8.00 (7.50, 8.50)	8.10 (7.60, 8.60)	8.00 (7.40, 8.60)	7.90 (7.30, 8.50)	<0.001
肌酐(mg/dL)	1.10 (0.80, 1.60)	2.00 (1.30, 3.10)	3.00 (2.00, 4.90)	4.25 (2.70, 6.60)	<0.001
血清钠离子(mmol/L)	137.00 (134.00, 140.00)	136.00 (133.00, 139.00)	135.00 (132.00, 139.00)	135.00 (131.00, 138.00)	<0.001
血清钾离子(mmol/L)	3.80 (3.40, 4.20)	4.00 (3.60, 4.50)	4.20 (3.70, 4.70)	4.30 (3.90, 4.80)	<0.001
乳酸(mmol/L)	1.80 (1.25, 2.65)	1.90 (1.30, 2.95)	2.20 (1.40, 3.75)	2.05 (1.30, 3.80)	<0.001
机械通气	11,931 (61.11)	1885 (70.02)	1575 (70.00)	713 (72.46)	<0.001
CRRT	756 (3.87)	355 (13.19)	606 (26.93)	251 (25.51)	<0.001
血管活性药物	9001 (46.10)	1524 (56.61)	1338 (59.47)	582 (59.15)	<0.001
28 天死亡					<0.001
存活	16,083 (78.2)	1763 (65.49)	1529 (67.96)	526 (53.46)	
死亡	3441 (17.62)	929 (34.51)	721 (32.04)	458 (46.54)	
90 天死亡					<0.001
存活	14,486 (74.20)	1526 (56.69)	1282 (56.98)	458 (46.54)	
死亡	5038 (25.80)	1166 (43.31)	968 (43.02)	526 (53.46)	

符合正态分布的数据显示为平均值 $\pm$ 标准差，而非正态分布的数据显示为中位数和四分位数范围。CRRT，连续肾脏透析疗法。

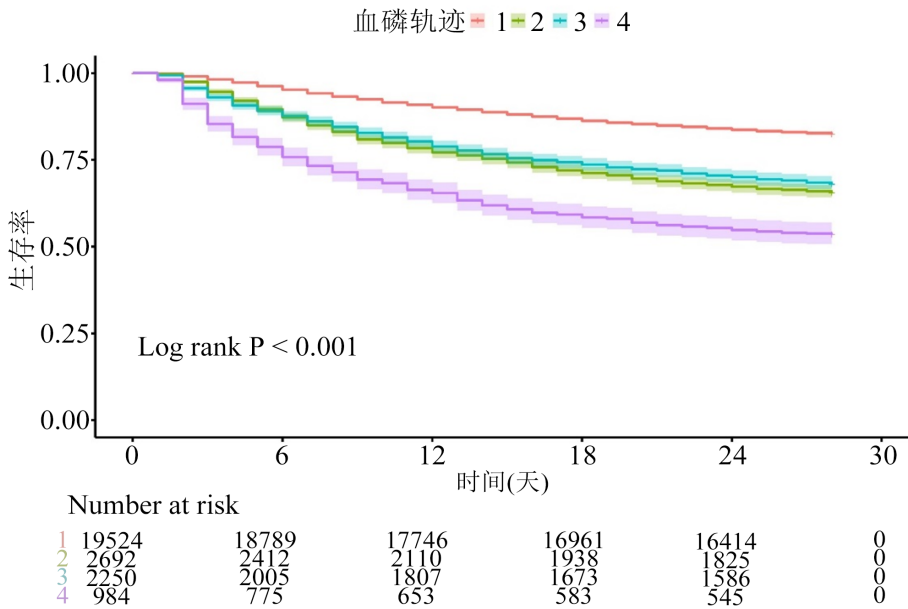


Figure 3. Kaplan-Meier survival estimates of 28-day mortality in each blood phosphate trajectory
图 3. 每个血磷轨迹中 28 天死亡率的 Kaplan-Meier 生存估计

通过 Kaplan-Meier 生存曲线的绘制，见图 3 与图 4 所示，结果显示不同血磷轨迹组的生存曲线存在

显著差异(Log-rank $P < 0.001$)。对全部人群进行 COX 回归分析显示, 血磷轨迹的不同组别在短期死亡率上存在显著差异。在 28 天死亡率中, 与轨迹 1 相比, 轨迹 4 的死亡风险最高, 风险比(HR)为 2.83 (95% CI: 2.53~3.16), 轨迹 2 和轨迹 3 也显示出更高的死亡风险, HR 分别为 1.96 (95% CI: 1.82~2.12)和

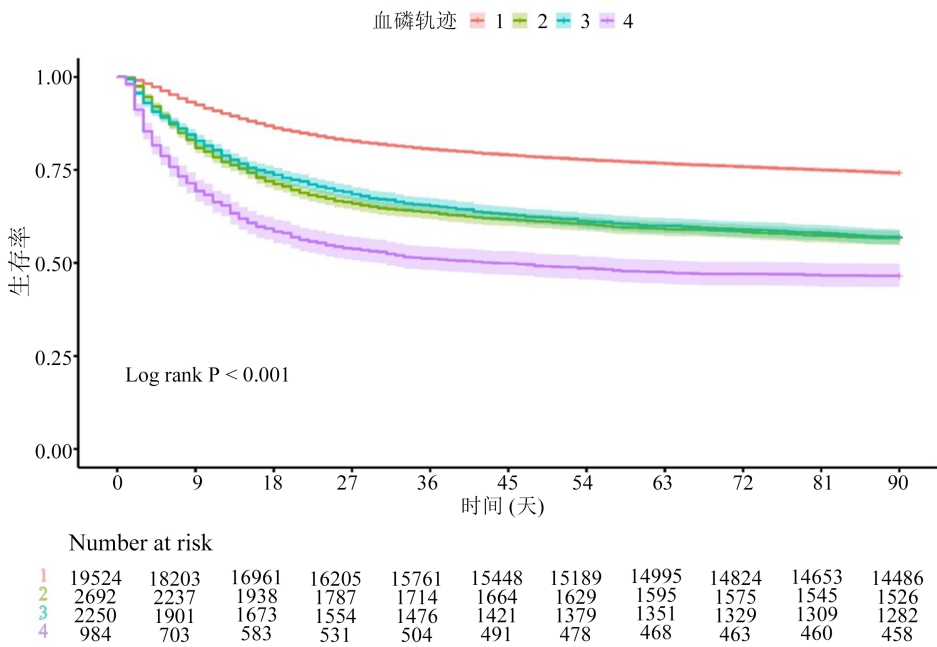


Figure 4. Kaplan-Meier survival estimates of 90-day mortality in each blood phosphate trajectory
图 4. 每个血磷轨迹中 90 天死亡率的 Kaplan-Meier 生存估计

Table 4. Association between blood phosphate trajectory group and ICU 28-day mortality
表 4. 血磷轨迹组与 ICU 28 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P	模型 3	P
组 1	1.00 参考		1.00 参考		1.00 参考	
组 2	2.20 (2.05~2.37)	<0.001	2.26 (2.10~2.43)	<0.001	1.96 (1.82~2.12)	<0.001
组 3	2.02 (1.87~2.19)	<0.001	2.09 (1.92~2.26)	<0.001	1.41 (1.29~1.55)	<0.001
组 4	3.43 (3.11~3.78)	<0.001	3.75 (3.40~4.13)	<0.001	2.83 (2.53~3.16)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型; 模型 2 为调整人口学变量的 COX 回归模型, 包括年龄、性别、体重、种族; 模型 3 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

Table 5. Association between blood phosphate trajectory group and 90-day mortality in the ICU
表 5. 血磷轨迹组与 ICU 90 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P	模型 3	P
组 1	1.00 参考		1.00 参考		1.00 参考	
组 2	1.96 (1.84~2.09)	<0.001	2.03 (1.91~2.17)	<0.001	1.77 (1.65~1.89)	<0.001
组 3	1.92 (1.79~2.06)	<0.001	1.99 (1.86~2.13)	<0.001	1.36 (1.26~1.47)	<0.001
组 4	2.84 (2.60~3.11)	<0.001	3.15 (2.88~3.45)	<0.001	2.45 (2.21~2.71)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型; 模型 2 为调整人口学变量的 COX 回归模型, 包括年龄、性别、体重、种族; 模型 3 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

1.41 (95% CI: 1.29~1.55)。在 90 天死亡率中，与持续正常组相比，轨迹 2、轨迹 3、轨迹 4 的风险比分别为 1.77 (95% CI: 1.65~1.89)，1.41 (95% CI: 1.29~1.55)和 2.83 (95% CI: 2.53~3.16)。除此之外，轨迹 2、轨迹 3、轨迹 4 之间 28 天与 90 天死亡率也存在类似结果，见表 6~9。

Table 6. Association between blood phosphorus trajectory group and ICU 28-day mortality
表 6. 血磷轨迹组与 ICU 28 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P
组 2	1.00 参考		1.00 参考	
组 3	0.92 (0.83~1.01)	0.092	0.74 (0.67~0.82)	<0.001
组 4	1.54 (1.38~1.72)	<0.001	1.50 (1.32~1.69)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型；模型 2 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

Table 7. Association between blood phosphorus trajectory group and 90-day mortality in the ICU
表 7. 血磷轨迹组与 ICU 90 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P
组 2	1.00 参考		1.00 参考	
组 3	0.98 (0.90~1.07)	0.666	0.81 (0.74~0.89)	<0.001
组 4	1.43 (1.29~1.59)	<0.001	1.45 (1.30~1.63)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型；模型 2 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

Table 8. Association between blood phosphorus trajectory group and ICU 28-day mortality
表 8. 血磷轨迹组与 ICU 28 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P
组 3	1.00 参考		1.00 参考	
组 4	1.66 (1.48~1.87)	<0.001	1.96 (1.74~2.21)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型；模型 2 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

Table 9. Association between blood phosphorus trajectory group and 90-day mortality in the ICU
表 9. 血磷轨迹组与 ICU 90 天死亡率之间的关联

	模型 1 (调整 HR, 95%CI)	P	模型 2	P
组 2	1.00 参考		1.00 参考	
组 4	1.45 (1.31~1.62)	<0.001	1.75 (1.57~1.95)	<0.001

模型 1 为未调整的 COX 回归模型；模型 2 为纳入全部协变量的 COX 回归模型。HR 风险比、CI 置信区间。

4. 讨论

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症反应，可能导致多脏器功能障碍和死亡。目前脓毒症死亡率仍高，在患者的有效管理方面仍存在局限性[1]。因此，深入研究脓毒症的病理生理机制及其预后指标，对于提高临床管理和患者生存率至关重要。磷酸盐是一种重要的微量元素，在人体中具有多种重要的生理功能，既往已有研究血磷与脓症患者预后的影响，Wei S 等人的 META 分析中[11]，纳入了 10 项研究、40,000 名脓症患者，他们发现与血磷正常患者相比，早期血磷水平高与全因死亡风险增加相关，这与本研究结果一致。

在既往的研究中,血清磷酸盐一般定义为 24 小时或 48 小时内的测量值[13][17]-[21],或者以所有磷酸盐测量值计算时间加权磷酸盐代替总体水平[22],这些均无法反映磷酸盐变化情况。本研究通过 GBTM 模型,提出了入住 ICU 的脓毒症患者 7 天内血清磷酸盐变化情况,并将其分为不同的轨迹。在本研究中确定的 4 条血清磷酸盐轨迹表明了脓毒症患者之间的异质性,同时在患者短期死亡率中,轨迹 4 显著高于轨迹 1,表明不同的预后与血清磷酸盐变化轨迹相关。

本研究表明,对于大多数脓毒症患者,血清磷酸盐水平在最初的 7 天内保持正常水平。与正常组相比,不论是早期高磷(轨迹 2 vs. 轨迹 1)、后期高磷(轨迹 3 vs. 轨迹 1)或始终高磷组(轨迹 4 vs. 轨迹 1),血清磷酸盐轨迹与脓毒症患者调整潜在混杂因素后的 28 天、90 天死亡率呈正相关。因此,血清磷酸盐轨迹是脓毒性休克导致死亡的独立危险因素。现有文献表明,初始存在高磷血症是构成脓毒症患者不良结局的预后指标,因此临床医生可能会预期该队列出现最不利的预后。然而,我们对动态轨迹的分析表明,入住 ICU 时的高磷血症与不良预后并不直接相关,相反,应将注意力集中在整个治疗期间血清磷酸盐水平的变化上。与先低后高组相比,先高后低组(轨迹 3 vs. 轨迹 2)的 HR 0.74 (0.67~0.82, <0.001)。如果及时纠正高磷血症,患者通常会获得更好的临床结果。这一发现强调了在脓毒症患者中早期纠正高磷血症的必要性,并且进一步阐明了治疗后血清磷酸盐水平变化模式与预后之间的密切关联。这使得医生能够更好地制定个性化的治疗方案,从而提升患者的生存率。

血清磷酸盐动态变化对脓毒症患者预后影响的具体机制尚不明确,可能的机制包括高磷血症导致的炎症、氧化应激以及线粒体功能障碍[11][22],同时高磷血症也可以引起内皮功能障碍和血管钙化,从而损害微循环血流和器官功能[15][23]。这一方面仍需要进一步的基础研究来阐明机制。

尽管本研究的发现具有重要的临床意义,但也存在一些局限性。首先,本研究采用了回顾性数据,无法避免的存在选择偏倚、信息偏倚和混杂偏移。除本研究多因素 COX 中涉及的混杂因素外,还有其他多种因素,诸如患者的营养状况、基础疾病控制情况、影响血磷水平的药物使用情况等,这些因素均可能对患者的血磷水平及预后产生潜在影响。其次,虽然本研究通过多重插补方法处理了缺失值,但 GBTM 模型未能分离出低磷血症患者的轨迹组,尚不清楚这一人群的血磷轨迹变化情况,以及它们在脓毒症预后中的表现。因此,未来的研究应致力于设计多中心、前瞻性临床试验,更严格地控制混杂因素,深入探讨高磷、正常血磷以及低磷轨迹对脓毒症患者预后的影响。这将为临床制定更为全面、细致的血磷监测策略提供有力依据,同时也有助于评估和优化针对脓毒症患者血清磷酸盐的最佳干预方案。此外,未来还需要更多针对脓毒症与血磷水平关系的机制研究,以寻找新的治疗靶点,为脓毒症的治疗开辟新的途径。

5. 结论

本研究使用 GBTM 模型,将入住 ICU 的脓毒症患者根据血磷水平变化情况分为四个轨迹组。根据不同的临床结局,发现血磷轨迹可用于风险分层和预后评估。我们的结果揭示了脓毒症患者血磷的波动情况,但仍需更大规模的队列研究和前瞻性试验来验证我们的发现。

致 谢

衷心感谢我的老师和同门师兄姐妹们给予的无私支持与宝贵帮助。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J. and Adam, D. (2020) Mortality in Sepsis and Septic

- Shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—Results from a Systematic Review and Meta-analysis. *Critical Care*, **24**, Article No. 239. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
- [3] Font, M.D., Thyagarajan, B. and Khanna, A.K. (2020) Sepsis and Septic Shock—Basics of Diagnosis, Pathophysiology and Clinical Decision Making. *Medical Clinics of North America*, **104**, 573-585. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
 - [4] Michigami, T. (2022) Advances in Understanding of Phosphate Homeostasis and Related Disorders. *Endocrine Journal*, **69**, 881-896. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej22-0239>
 - [5] Portales-Castillo, I., Rieg, T., Khalid, S.B., Nigwekar, S.U. and Neyra, J.A. (2023) Physiopathology of Phosphate Disorders. *Advances in Kidney Disease and Health*, **30**, 177-188. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2022.12.011>
 - [6] Blaine, J., Chonchol, M. and Levi, M. (2015) Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **10**, 1257-1272. <https://doi.org/10.2215/cjn.09750913>
 - [7] Biber, J., Hernando, N. and Forster, I. (2013) Phosphate Transporters and Their Function. *Annual Review of Physiology*, **75**, 535-550. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183748>
 - [8] Vervloet, M.G., Sezer, S., Massy, Z.A., Johansson, L., Cozzolino, M. and Fouque, D. (2016) The Role of Phosphate in Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 27-38. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.164>
 - [9] Minisola, S., Peacock, M., Fukumoto, S., Cipriani, C., Pepe, J., Tella, S.H., et al. (2017) Tumour-Induced Osteomalacia. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17044. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.44>
 - [10] Kendrick, J., Kestenbaum, B. and Chonchol, M. (2011) Phosphate and Cardiovascular Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **18**, 113-119. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.12.003>
 - [11] Wei, S., Li, Y., Zhang, C., Guo, X., Liang, X., Huang, Y., et al. (2023) Prognostic Value of Serum Phosphate Levels in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PeerJ*, **11**, e16241. <https://doi.org/10.7717/peerj.16241>
 - [12] Liu, Z., Li, T., Du, Y., Li, C. and Chong, W. (2022) Both Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia Are Associated with Increased Mortality in Septic Patients. *Frontiers in Nephrology*, **2**, Article ID: 935288. <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.935288>
 - [13] Xu, X., Zhang, L., Liu, W., Li, S., Zhao, Q., Hua, R., et al. (2023) Analysis of the Relationship between Early Serum Phosphate Levels and Short-Term Mortality in Septic Patients: A Retrospective Study Based on MIMIC-IV. *Shock*, **59**, 838-845. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002119>
 - [14] Chen, Y., Luo, M., Xu, H., Zhao, W. and He, Q. (2021) Association between Serum Phosphate and Mortality in Critically Ill Patients: A Large Retrospective Cohort Study. *BMJ Open*, **11**, e044473. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044473>
 - [15] Guo, C., Su, Y., He, L., Zeng, Z. and Ding, N. (2022) A Non-Linear Positive Relationship between Serum Phosphate and Clinical Outcomes in Sepsis. *Heliyon*, **8**, e12619. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12619>
 - [16] Nagin, D.S., Jones, B.L., Passos, V.L. and Tremblay, R.E. (2016) Group-Based Multi-Trajectory Modeling. *Statistical Methods in Medical Research*, **27**, 2015-2023. <https://doi.org/10.1177/0962280216673085>
 - [17] Jung, S., Kim, H., Park, S., Jhee, J.H., Yun, H., Kim, H., et al. (2016) Electrolyte and Mineral Disturbances in Septic Acute Kidney Injury Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Medicine*, **95**, e4542. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004542>
 - [18] Al Harbi, S.A., Al-Dorzi, H.M., Al Meshari, A.M., Tamim, H., Abdukahil, S.A.I., Sadat, M., et al. (2021) Association between Phosphate Disturbances and Mortality among Critically Ill Patients with Sepsis or Septic Shock. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **22**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s40360-021-00487-w>
 - [19] Li, Z., Shen, T. and Han, Y. (2022) Effect of Serum Phosphate on the Prognosis of Septic Patients: A Retrospective Study Based on MIMIC-IV Database. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 728887. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.728887>
 - [20] Jang, D., Jo, Y.H., Lee, J.H., Kim, J., Park, S.M., Hwang, J.E., et al. (2020) Moderate to Severe Hyperphosphataemia as an Independent Prognostic Factor for 28-Day Mortality in Adult Patients with Sepsis. *Emergency Medicine Journal*, **37**, 355-361. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2019-208976>
 - [21] Nan, W., Huang, Q., Wan, J. and Peng, Z. (2023) Association of Serum Phosphate and Changes in Serum Phosphate with 28-Day Mortality in Septic Shock from MIMIC-IV Database. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 21869. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49170-6>
 - [22] Miller, C.J., Doepker, B.A., Springer, A.N., Exline, M.C., Phillips, G. and Murphy, C.V. (2018) Impact of Serum Phosphate in Mechanically Ventilated Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, **35**, 485-493. <https://doi.org/10.1177/0885066618762753>
 - [23] Raikou, V.D. (2021) Serum Phosphate and Chronic Kidney and Cardiovascular Disease: Phosphorus Potential Implications in General Population. *World Journal of Nephrology*, **10**, 76-87. <https://doi.org/10.5527/wjn.v10.i5.76>