

重症监护室中再喂养综合征患者预后营养指数与全因死亡率的关联

——基于MIMIC-IV数据库的回顾性研究

王钰轩^{1,2}, 秦一依², 贾钿月^{1,2}, 卢孔渺^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛市市立医院东院区急诊科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月13日

摘要

1) 背景: 再喂养综合征(Refeeding Syndrome, RFS)是一种潜在的致命性营养代谢紊乱, 常与不良预后相关。预后营养指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)作为一项综合血清白蛋白水平和淋巴细胞计数的复合指标, 能够反映机体的营养和免疫状态, 并在多种疾病中显示出良好的预后价值。然而, PNI对RFS患者的预后意义尚不明确。本研究旨在探讨PNI与重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)中RFS患者全因死亡率之间的关联。2) 方法: 本研究利用MIMIC-IV数据库进行了一项回顾性队列研究, 目标人群为成年RFS患者。根据PNI的三分位数将患者分为低、中、高三组, 采用Kaplan-Meier生存曲线、Cox比例风险模型、限制性立方样条(RCS)模型, 分析患者PNI与30天和90天全因死亡率之间的关联。通过亚组分析和交互作用, 进一步评估PNI对不同人群预后的影响。3) 结果: 共纳入269例RFS患者, 30天和90天全因死亡率分别为30.7%和38.2%。生存分析表明, 低PNI组的患者生存率也较低。多因素Cox回归模型显示, 在调整协变量后, 较高的PNI与显著降低的死亡风险独立相关(中PNI组: 30天HR 0.46, 95% CI 0.26~0.83, P = 0.010; 90天HR 0.50, 95% CI: 0.31~0.81, P = 0.004; 高PNI组: 90天HR 0.58, 95% CI: 0.37~0.92, P = 0.021), 限制性立方样条模型揭示了PNI与死亡率之间的L形关系。亚组分析表明, 各亚组内效应方向与总体研究结果一致, 进一步证实了PNI对RFS患者预后预测价值的稳健性。4) 结论: 预后营养指数是再喂养综合征患者短期死亡率的有效预测指标, 是识别预后不良患者的潜在工具。

关键词

预后营养指数, 再喂养综合征, 死亡率, MIMIC-IV数据库, 限制性立方样条分析

*通讯作者。

Association between Prognostic Nutritional Index and All-Cause Mortality among Refeeding Syndrome Patients in the Intensive Care Unit

—A Retrospective Study Based on MIMIC-IV Database

Yuxuan Wang^{1,2}, Yinong Qin², Tianyue Jia^{1,2}, Kongmiao Lu^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Emergency Department, East Branch of Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 13, 2026

Abstract

1) Background: Refeeding syndrome (RFS) is a potentially life-threatening metabolic disorder associated with poor clinical outcomes. The Prognostic Nutritional Index (PNI), a composite biomarker calculated from serum albumin and total lymphocyte count, reflects nutritional and immune status. While the PNI has established prognostic value across various diseases, its utility in predicting outcomes in patients with RFS remains undefined. Therefore, this study aimed to investigate the association between PNI and all-cause mortality in critically ill patients with RFS. **2) Methods:** This retrospective cohort study utilized the MIMIC-IV database and included adult patients with RFS. These patients were then stratified into low, medium, and high PNI groups based on tertiles for comparative analysis. Kaplan-Meier survival curves, multivariate Cox proportional hazards models, and restricted cubic spline (RCS) models were employed to analyze the association between PNI and 30-day and 90-day all-cause mortality. Furthermore, subgroup analyses and interaction tests were performed to further evaluate the impact of PNI on prognosis across different populations. **3) Results:** A total of 269 patients with RFS were included in the final analysis. The all-cause mortality rates at 30 and 90 days were 30.7% and 38.2%, respectively. Kaplan-Meier analysis showed that patients in the low PNI group had the poorest survival. In the multivariable Cox regression model, after adjustment for potential confounders, higher PNI remained an independent predictor of reduced mortality (Medium PNI group: 30-day HR 0.46, 95% CI 0.26~0.83, $P = 0.010$; 90-day HR 0.50, 95% CI: 0.31~0.81, $P = 0.004$; High PNI group: 90-day HR 0.58, 95% CI: 0.37~0.92, $P = 0.021$). This non-linear association was further characterized by a L-shaped relationship between PNI and mortality risk using restricted cubic spline analysis. Moreover, subgroup analyses revealed consistent effect directions across all subgroups, indicating the robustness of PNI as a prognostic marker in RFS patients. **4) Conclusion:** The Prognostic Nutritional Index effectively predicts short-term mortality, supporting its use as a risk-stratification tool in refeeding syndrome.

Keywords

Prognostic Nutritional Index, Refeeding Syndrome, Mortality, MIMIC-IV Database, Restricted Cubic Spline Analysis



1. 引言

再喂养综合征(Refeeding Syndrome, RFS)是一种复杂的代谢性疾病[1], 常见于营养不良或处于高分解代谢状态的患者启动营养支持后[2] [3], 其主要特征为血清磷、钾、镁水平的显著下降[4] [5]。目前, 关于 RFS 的发病率仍然存在异质性, 一项纳入 35 项观察性研究的综述显示 RFS 的总体发生率为 0%~62% [2], 受应激和高代谢状态影响, 危重患者 RFS 发生率高达 36.8%~59% [6]。此外, 大量研究表明 RFS 与危重患者的多系统损伤和不良预后相关[3] [7]。然而, 关于 RFS 的预后影响因素仍不明确。一项基于美国肠外与肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)指南的回顾性研究将 RFS 按电解质下降程度分为轻、中、重三级, 结果显示仅重度 RFS(血磷、钾或镁水平下降幅度 > 50%)与死亡率增加独立相关, 而轻、中度 RFS 患者的死亡率甚至低于非 RFS 组。这表明单纯依赖电解质的相对下降水平作为 RFS 患者的结局预测指标表现不佳[8] [9]。Doig 等人的研究及 2023 年欧洲临床营养与代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)指南采用了结合电解质绝对与相对下降水平来定义 RFS (血磷 < 0.65 mmol/L 且较基线下降 > 0.16 mmol/L), 并指出在此标准下限制热量喂养可降低死亡风险[10] [11]。因此, 寻找重症 RFS 患者的预后影响因素对临床早期干预具有重要意义。

重症 RFS 患者的营养不良状态会加剧应激和全身炎症反应, 而高分解和代谢紊乱状态, 会进一步影响营养消耗和免疫抑制[12] [13]。鉴于营养状况、免疫功能和炎症之间复杂的相互作用, 寻找能够综合反映上述病理生理过程的生物标志物具有重要临床意义。预后营养指数(Prognostic Nutritional Index, PNI)基于血清白蛋白水平和淋巴细胞计数得出, 最初用于评估外科患者的术前营养状况及预测术后并发症[14]。PNI 易于获得, 并对营养和免疫状态进行了全面评估, 目前已在多种疾病中显示出良好的预后预测价值[15]。例如, PNI 水平降低与脓毒症患者死亡风险升高有关[16] [17]。此外, 研究还显示 PNI 能有效预测心血管疾病、慢性肺部疾病、肾脏疾病、自身免疫性疾病等患者的结局[18]-[21]。然而, PNI 在危重 RFS 患者中的预后作用尚未明确, 亟需数据来阐明在一致的临床环境中 PNI 与 RFS 患者结局之间的关系。

本研究旨在评估 ICU 中 RFS 患者 PNI 与 30 天及 90 天全因死亡率的关联, 并深入探讨 PNI 与死亡风险之间潜在的非线性关系, 以期确定是否存在风险分层阈值, 从而指导早期风险评估和个性化临床干预。

2. 方法

2.1. 数据来源

本研究利用了重症监护医疗信息集市-IV (MIMIC-IV, 3.1 版)的数据, 这是一个由麻省理工学院(MIT)与贝斯以色列女执事医疗中心(BIDMC)合作开发的公开数据库[12]。该数据库收录了 2008 年至 2022 年多家医院信息系统的结构化电子健康记录, 涵盖人口统计学、生命体征、实验室检查、治疗干预和生存数据等详细信息。由于所有数据已进行去标识化处理, 因此根据《赫尔辛基宣言》, 免除了征得患者知情同意的要求[12]。第一作者王钰轩(认证号: 7225726)在完成协作机构培训计划(CITI)后被授权访问 MIMIC-IV 数据库。

2.2. 研究人群

研究对象的纳入基于 Doig 等人的研究及 ESPEN 指南推荐的 RFS 诊断标准, 具体定义为: 在接受重

新喂养的患者中,血磷 <0.65 mmol/L 且较基线下降幅度超过 0.16 mmol/L [10][11]。我们使用 PostgreSQL 提取首次入住 ICU 的 18 岁以上 RFS 患者。排除标准为: (1) ICU 住院时间 <72 h 的患者; (2) 近 3 个月内存在其他低磷血症危险因素,如持续血液透析治疗、高磷血症治疗、甲状旁腺切除术后、甲状旁腺功能异常、糖尿病酮症酸中毒等; (3) 关键数据如血磷、白蛋白、淋巴细胞计数缺失者(图 1)。

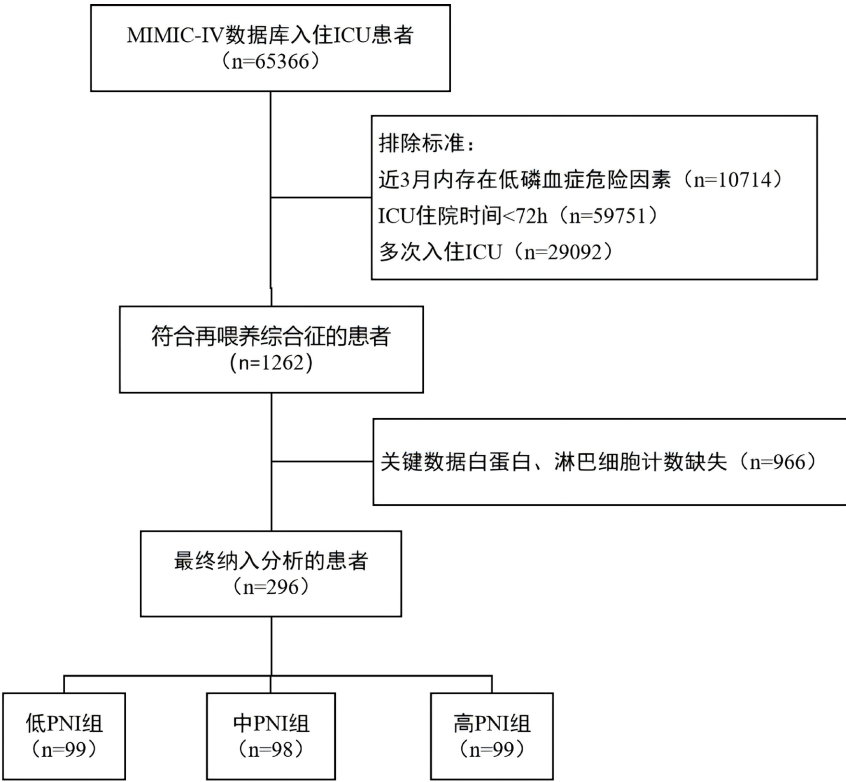


Figure 1. Flow chart of the study participants
图 1. 研究参与者流程图

2.3. 数据提取和定义

人口统计学信息包括年龄、性别、身高、体重、身体质量指数(BMI); 生命体征包括心率、收缩压、呼吸频率和血氧饱和度; 实验室指标包括白细胞计数、红细胞计数、血小板计数、白蛋白、淋巴细胞计数、钾、磷、镁、葡萄糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酐、乳酸; 临床严重程度通过查尔森合并症指数(CCI)、格拉斯哥昏迷量表(GCS)、序贯器官衰竭评估(SOFA)、急性生理学评分 III (APS III)和简化急性生理学评分 II (SAPS II)来衡量; 合并症涵盖了糖尿病、脑血管疾病、急性心肌梗死、心力衰竭、慢性肺部疾病、肾脏疾病、恶性肿瘤; 治疗数据包括机械通气、血管加压素、胰岛素、肠内营养液及白蛋白使用情况。PNI 的计算公式为: $= (10 \times \text{血清白蛋白}[\text{g/dL}]) + (0.005 \times \text{淋巴细胞}[\text{K}/\mu\text{L}])$ [22]; 根据 PNI 的三分位数将患者分为三组[23]: 低 PNI 组: ≤ 32.7 ; 中 PNI 组: $32.7 \sim 38.8$; 高 PNI 组: > 38.8 。主要结局为 30 天和 90 天全因死亡率。次要结局包括住院和 ICU 住院时间。所有数据均从患者入 ICU 前后 24 小时内生成的记录中检索。

2.4. 统计分析

对于正态分布的连续变量用平均值 $\pm$ 标准差表示,对于非正态分布的连续变量用四分位距的中位数

表示, 参数检验(包括 t 检验或方差分析)应用于正态分布变量, 而非参数检验(例如 Mann-Whitney U 检验和 Kruskal-Wallis 检验)用于偏态分布。分类变量以频率和百分比表示, 并使用卡方检验或 Fisher 精确检验分析差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估不同 PNI 分位组间与 30 天、90 天死亡率之间的关联, 差异采用对数秩检验进行评估。使用多因素 Cox 比例风险模型, 计算 PNI 与终点结局之间关联的风险比(HR)和 95%置信区间(CI), 多变量 Cox 回归中包含的变量是根据单变量 Cox 回归分析(补充表 S1)和临床专家的建议选择的。为了探索 PNI 与死亡之间的非线性关系, 应用了具有 3 个节点的限制性立方样条(RCS)回归模型。最后, 通过亚组分析评估年龄、SAPS II 评分等不同群体中 PNI 预后价值的一致性, 计算交互作用的 P 值以评估效应差异。

所有统计分析均使用 R 4.4.2 进行, 设置双侧 $P < 0.05$ 具有统计学意义。对缺失超过 30% 的变量予以剔除, 其余变量删除缺失值后纳入分析。采用方差膨胀因子评估协变量间的多重共线性, 分类变量采用广义 VIF 进行判断, $VIF > 10$ 的变量被认为存在高度共线性并从最终模型中排除。此外, 通过 $3 \times IQR$ 法则识别和消除异常值来进行敏感性分析。

3. 结果

3.1. 患者特征

本研究最终纳入 296 例 RFS 患者, 平均年龄为 64 岁, 男性占比 47.97%, 参与者的平均 PNI 为 35.38。表 1 显示了根据 PNI 三分位数分层后患者的基线特征: 与 PNI 值较低的患者相比, 高 PNI 组的患者通常有更低的 APS III 评分和 SAPS II 评分, 并且表现出较高的红细胞和血压水平, 血管加压素及白蛋白的使用率也显著降低。此外, 在高 PNI 组中, 心肌梗死和脑血管疾病的患病率较高, 而慢性肺部疾病与恶性肿瘤的患病率则相对较低。各组间的 ICU 住院时间与总住院时间差异均无统计学意义。

Table 1. Baseline characteristics of patients stratified by PNI tertiles

表 1. 根据 PNI 三分位数分组的患者基线特征

	总体(n = 296)	低 PNI 组(n = 99)	中 PNI 组(n = 98)	高 PNI 组(n = 99)	p 值
年龄(岁)	64.00 [54.75, 75.00]	64.00 [55.50, 73.00]	62.00 [50.50, 74.75]	69.00 [56.50, 79.00]	0.097
男性, n (%)	154 (52.03)	53 (53.54)	52 (53.06)	49 (49.49)	0.824
身高(cm)	168.00 [160.00, 178.00]	168.00 [160.00, 178.00]	168.00 [163.00, 175.00]	168.00 [160.00, 178.00]	0.783
体重(kg)	74.50 [62.20, 91.78]	71.00 [61.15, 89.75]	78.55 [66.43, 94.57]	74.40 [61.60, 87.30]	0.213
BMI (kg/m ²)	26.30 [23.16, 32.08]	26.30 [22.26, 31.80]	26.51 [24.13, 33.56]	25.97 [23.16, 31.52]	0.584
糖尿病, n (%)	59 (19.93)	19 (19.19)	14 (14.29)	26 (26.26)	0.107
脑血管疾病, n (%)	64 (21.62)	16 (16.16)	16 (16.33)	32 (32.32)	0.007
急性心肌梗死, n (%)	57 (19.26)	19 (19.19)	9 (9.18)	29 (29.29)	0.002
充血性心力衰竭, n (%)	85 (28.72)	27 (27.27)	31 (31.63)	27 (27.27)	0.738
慢性肺部疾病, n (%)	76 (25.68)	26 (26.26)	33 (33.67)	17 (17.17)	0.029
肾脏疾病, n (%)	29 (9.80)	10 (10.10)	10 (10.20)	9 (9.09)	0.959
恶性肿瘤, n (%)	44 (14.86)	26 (26.26)	12 (12.24)	6 (6.06)	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	12.56 [8.84, 15.74]	12.63 [8.91, 17.49]	12.53 [8.74, 15.27]	12.58 [8.87, 15.51]	0.701
红细胞计数($\times 10^9/L$)	3.68 (0.74)	3.44 (0.71)	3.71 (0.64)	3.89 (0.79)	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	170.00 [120.88, 235.00]	155.75 [105.02, 246.75]	173.98 [107.12, 233.44]	190.75 [141.90, 232.19]	0.219

续表

白蛋白(g/dL)	3.00 [2.60, 3.50]	2.40 [2.20, 2.75]	3.10 [2.90, 3.38]	3.70 [3.50, 4.00]	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	0.90 [0.53, 1.42]	0.74 [0.39, 1.06]	0.79 [0.47, 1.20]	1.33 [0.82, 1.92]	<0.001
磷(mmol/L)	3.17 [2.54, 3.85]	3.20 [2.41, 3.80]	3.16 [2.62, 3.81]	3.10 [2.70, 4.00]	0.833
钾(mmol/L)	4.02 [3.70, 4.37]	4.05 [3.70, 4.39]	3.97 [3.64, 4.33]	4.05 [3.73, 4.40]	0.342
镁(mmol/L)	2.00 [1.83, 2.15]	1.97 [1.80, 2.22]	1.97 [1.80, 2.12]	2.00 [1.87, 2.15]	0.563
血糖(mg/dL)	140.35 [115.25, 173.91]	139.80 [111.83, 168.83]	129.08 [112.54, 170.53]	149.00 [127.25, 188.60]	0.029
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	34.25 [18.88, 76.88]	36.00 [19.50, 85.67]	34.00 [19.00, 66.00]	28.33 [18.38, 76.38]	0.746
天冬氨酸氨基转移酶(IU/L)	57.00 [31.50, 132.50]	63.00 [37.33, 168.00]	59.50 [31.38, 104.00]	46.00 [29.00, 134.50]	0.418
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	1.20 (0.81)	1.24 (0.86)	1.20 (0.90)	1.16 (0.67)	0.784
血乳酸(mmol/L)	2.60 (1.47)	2.67 (1.48)	2.54 (1.50)	2.58 (1.43)	0.848
心率(bpm)	89.17 [76.99, 101.69]	90.04 [79.14, 100.89]	95.15 [79.08, 106.21]	85.13 [74.25, 97.49]	0.007
收缩压(mmHg)	112.51 [104.20, 126.31]	107.38 [102.39, 116.79]	113.04 [104.26, 123.71]	118.64 [106.51, 132.09]	0.001
呼吸频率(insp/min)	20.19 [17.67, 22.66]	19.82 [17.33, 22.10]	20.69 [18.27, 23.85]	19.71 [17.41, 22.38]	0.107
血氧饱和度(%)	97.69 [95.60, 98.84]	97.41 [95.51, 98.70]	97.40 [95.48, 98.86]	98.04 [96.22, 98.96]	0.139
营养开始后 24h 内卡路里摄入量(kcal)	746.66 [369.27, 1036.19]	663.88 [336.38, 960.92]	741.64 [402.49, 1139.00]	839.60 [543.82, 1038.34]	0.288
机械通气使用, n (%)	248 (83.78)	83 (83.84)	86 (87.76)	79 (79.80)	0.317
血管活性药物使用, n (%)	48 (16.22)	28 (28.28)	16 (16.33)	4 (4.04)	<0.001
胰岛素使用, n (%)	20 (6.76)	6 (6.06)	3 (3.06)	11 (11.11)	0.075
白蛋白使用, n (%)	39 (13.18)	23 (23.23)	10 (10.20)	6 (6.06)	0.001
CCI 指数	5.00 [3.00, 7.00]	6.00 [3.00, 7.00]	4.00 [2.00, 6.75]	5.00 [3.00, 7.00]	0.101
GCS 评分	15.00 [15.00, 15.00]	15.00 [15.00, 15.00]	15.00 [15.00, 15.00]	15.00 [14.00, 15.00]	0.012
SOFA 评分	3.00 [1.00, 4.00]	3.00 [1.00, 5.00]	3.00 [0.25, 4.75]	2.00 [0.50, 4.00]	0.096
APS III 评分	55.00 [42.00, 68.00]	60.00 [48.00, 73.00]	54.00 [43.25, 67.00]	48.00 [35.50, 62.50]	<0.001
SAPS II 评分	42.00 [35.00, 51.00]	43.00 [35.50, 54.50]	41.00 [34.00, 50.75]	40.00 [33.50, 49.00]	0.038
医院住院时长(天)	14.00 [10.00, 21.00]	16.00 [10.00, 20.00]	13.00 [9.00, 21.75]	15.00 [10.00, 20.50]	0.541
ICU 住院时长(天)	8.00 [5.00, 13.00]	8.00 [5.00, 13.00]	7.00 [5.00, 12.00]	9.00 [6.00, 13.00]	0.109

注: BMI, 身体质量指数; CCI 指数, 查尔森合并症指数; GCS 评分, 格拉斯哥昏迷量表评分; SOFA 评分, 序贯器官衰竭评估; APS III 评分, 急性生理学评分 III; SAPS II 评分, 简化急性生理学评分 II。

3.2. Kaplan-Meier 生存曲线

根据不同 PNI 水平, 低、中、高 PNI 组的 30 天死亡率分别为 37.37%、17.75%、35.35%, 90 天死亡率分别为 49.49%、27.55%、37.37%, 这表明低 PNI 组的死亡率最高。Kaplan-Meier 曲线进一步证实了这种关系(图 2), 低 PNI 组的患者生存概率下降幅度最大, 其次是高 PNI 组, 中 PNI 组的患者在 30 天观察期内表现出最有利的生存轨迹(对数秩 $P = 0.00096$, 图 2(A))。在 90 天的结局中也观察到类似趋势(对数秩 $P = 0.00096$, 图 2(B))。这一生存概率差异的持续存在, 表明 PNI 是 RFS 患者短期死亡率的重要预测指标。

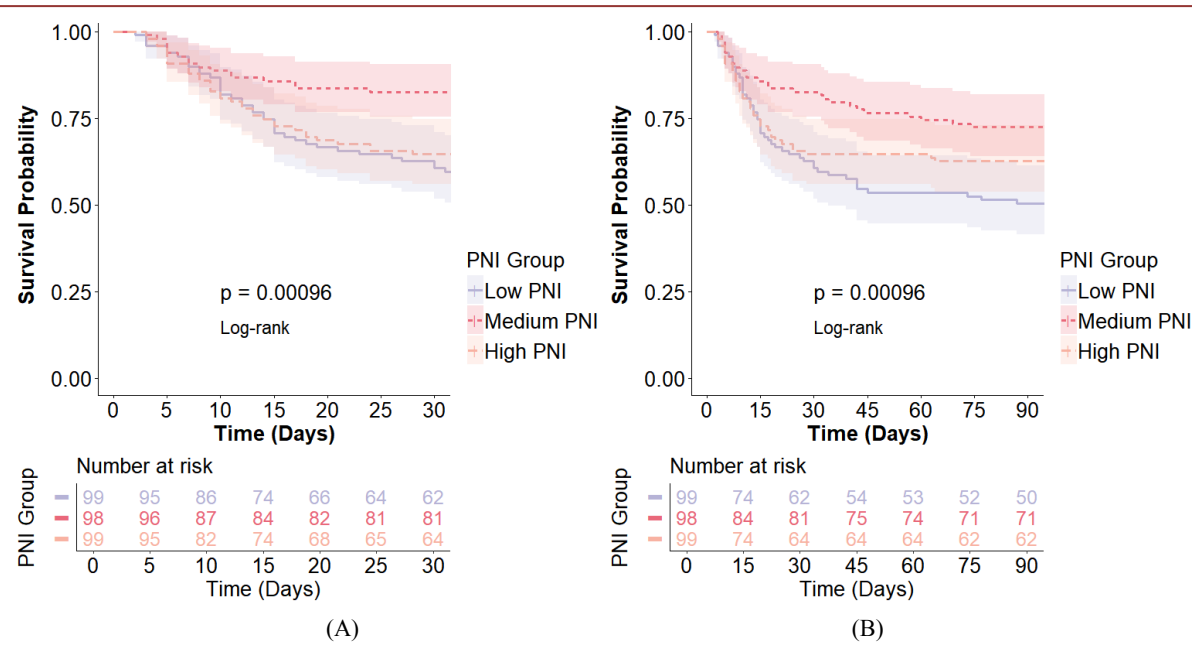


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for 30-day (A) and 90-day (B) all-cause mortality

图 2. 30 天(A)和 90 天(B)全因死亡率的 Kaplan-Meier 生存曲线

3.3. Cox 比例风险模型评估 PNI 与全因死亡率的关系

采用多因素 Cox 比例风险模型(表 2)评估 RFS 患者 PNI 与全因死亡率之间的关系,在未调整的模型(模型 1)中,与低 PNI 组相比,中 PNI 组 30 天全因死亡风险降低 57% (HR 0.43, 95% CI 0.24~0.76, $P = 0.004$),而高 PNI 组风险无显著变化(HR 0.95, 95% CI 0.60~1.51, $P = 0.830$)。在模型 2 中,调整了年龄、SAPS II 评分、脑血管疾病、充血性心力衰竭、急性心肌梗死等基线变量,结果观察到与模型 1 一致的死亡风险变化趋势。模型 3 进一步调整了血清镁、血管活性药物使用情况后,中 PNI 组死亡风险仍显著降低(HR 0.48, 95% CI 0.27~0.86, $P = 0.014$),这证实中等水平的 PNI 是改善患者短期生存状况的独立影响因素。趋势分析未发现 PNI 与 30 天死亡率之间存在显著线性关联。

在 90 天全因死亡风险的分析中,中 PNI 组在不同调整模型中均表现出显著的风险降低,且结果一致。高 PNI 组的 90 天死亡风险在模型 1 和模型 2 中呈下降趋势但未达统计学意义,而在完全调整的模型 3 中,死亡风险显著降低 38% (HR 0.62, 95% CI 0.39~0.99, $P = 0.045$)。趋势分析显示 PNI 与 90 天死亡率在完全调整的模型中存在显著线性关系($P = 0.036$)。为确保模型稳定性,我们采用方差膨胀因子评估协变量间的多重共线性,所有调整后的 GVIF 值均为 < 2 ,表明模型不存在明显共线性问题(补充表 S2)。

Table 2. Multivariable cox regression analysis of PNI and all-cause mortality

表 2. PNI 和全因死亡率的多变量 cox 回归分析

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
30 天全因死亡率						
低 PNI 组	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
中 PNI 组	0.43 (0.24~0.76)	0.004	0.46 (0.26~0.83)	0.010	0.46 (0.26~0.82)	0.009
高 PNI 组	0.95 (0.60~1.51)	0.830	0.88 (0.55~1.43)	0.619	0.84 (0.51~1.41)	0.530
趋势 P 值	0.807		0.587		0.462	

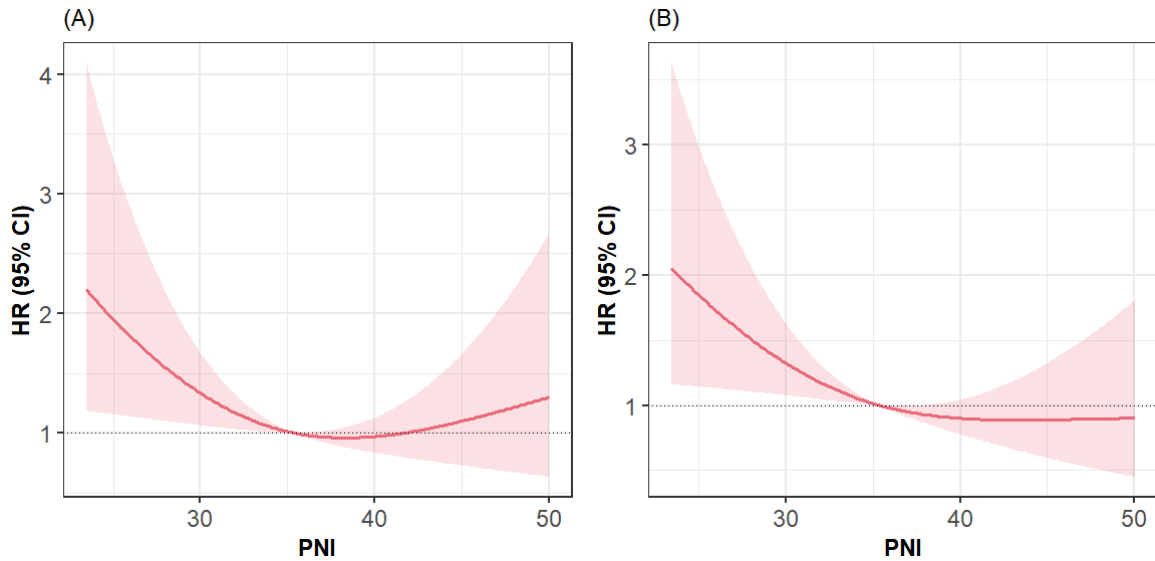
续表

90 天全因死亡率						
低 PNI 组	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
中 PNI 组	0.49 (0.30~0.78)	0.003	0.51 (0.32~0.83)	0.006	0.50 (0.31~0.81)	0.004
高 PNI 组	0.74 (0.48~1.13)	0.163	0.64 (0.41~1.01)	0.054	0.58 (0.37~0.92)	0.021
趋势 P 值	0.133		0.044		0.016	

注：模型 1：未调整；模型 2：根据年龄、SAPS II 评分、脑血管疾病、充血性心力衰竭、急性心肌梗死进行调整；模型 3：根据年龄、SAPS II 评分、脑血管疾病、充血性心力衰竭、急性心肌梗死、镁、血管活性药物使用进行调整。

3.4. 基于限制性立方样条(RCS)模型的 PNI 与全因死亡率的关系

为进一步探讨 PNI 与死亡风险之间的潜在非线性关系，采用限制性立方样条模型进行分析(图 3)。在未调整任何变量时，PNI 与 30 天死亡率之间存在显著的非线性关系(总体效应 $P = 0.0250$ ，非线性 $P = 0.0182$)。在校正多项混杂因素后，总体效应依然显著，非线性关系仍然存在(总体效应 $P < 0.0001$ ，非线性 $P = 0.0476$ ，图 3(A))。为了进一步探索 PNI 的潜在阈值，进行了分段 Cox 回归分析(补充表 S3)，证实了阈值效应的存在， $PNI < 32.53$ 与 30 天死亡风险增加密切相关。在临床上，该阈值可以作为早期识别高危患者并及时干预的预警指标。尽管 PNI 与 90 天死亡率的 RCS 曲线在图形上也呈现 L 型趋势(图 3(B))，然而非线性成分在调整前和调整后均未达到统计学显著性(校正前 $P = 0.0897$ ，校正后 $P = 0.1759$)。



注：曲线表示估计的调整后风险比，阴影带表示 95%置信区间。水平虚线表示风险比为 1.0。缩写：HR，风险比；CI，置信区间。

Figure 3. RCS analysis of 28-day (A) and 90-day (B) all-cause mortality.

图 3. 30 天(A)和 90 天(B)全因死亡率的 RCS 生存曲线

3.5. 亚组分析

在亚组分析中，分析按变量进行分层，包括年龄(< 65 岁和 ≥ 65 岁)、是否存在心脏疾病、脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病以及是否使用血管活性药物治疗。如图 4 所示，未发现 PNI 与上述变量之间存在显著的交互作用(所有交互作用 P 值 > 0.05)，各亚组内效应方向与总体研究结果一致。

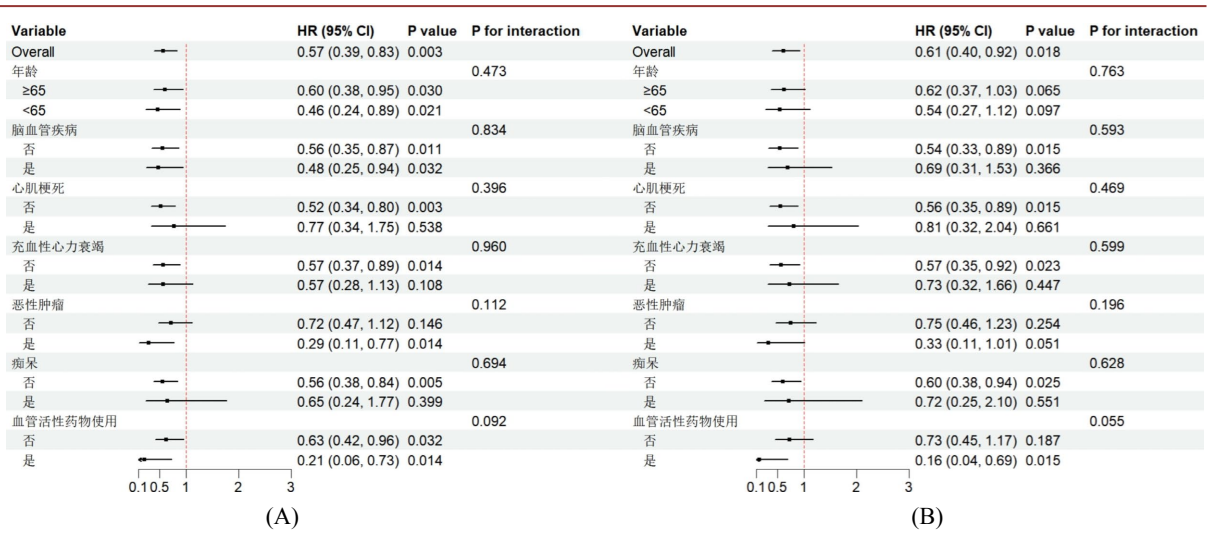


Figure 4. Subgroup analysis of associations between PNI and 30-day (A) and 90-day (B) all-cause mortality
图 4. PNI 与 30 天(A)和 90 天(B)全因死亡率关联的亚组分析

4. 讨论

本研究首次探讨了 ICU 中 RFS 患者 PNI 与全因死亡率之间的关联。结果显示，PNI 水平与 30 天和 90 天全因死亡率之间呈 L 型趋势，尤其低水平 PNI 会显著增加 RFS 患者的死亡风险。

RFS 是营养不良或高分解代谢患者开始营养支持后出现的严重并发症，是机体对代谢状态变化的反应[24]。PNI 由血清白蛋白和淋巴细胞计数构成，能够综合反映患者的营养与免疫状态[12]。在重症 RFS 患者中，血清白蛋白作为一种负性急性期蛋白[25]，其水平下降不仅源于营养摄入不足，还与氧化应激导致的毛细血管通透性增加、炎症因子释放和肝脏合成功能受损密切相关。低蛋白状态会进一步加重体液转移、组织水肿和灌注受损，最终损害器官功能和组织修复[26] [27]。淋巴细胞计数是另一关键要素，长时间禁食和热量摄入不足会抑制淋巴细胞生成，而持续的炎症会诱导淋巴细胞凋亡，从而造成细胞免疫功能受损[28]。这种免疫抑制状态使得患者无法有效应对机体的炎症反应，最终导致 RFS 患者的疾病进展，使死亡风险显著增加。

近年来，PNI 的预后价值已在多种疾病中得到验证，部分研究发现 PNI 与死亡率之间存在非线性 L 型趋势[12] [15] [29] [32]。此外，由于不同疾病的病理机制与临床特点存在差异，PNI 的最佳截断值也有所不同[18]。例如，PNI 在胃肠道肿瘤术后患者中的理想阈值为 46 [33]，糖尿病患者中用于预测疾病严重程度的阈值为 50.05 [31]，而在社区获得性肺炎和压力性损伤患者中该值分别为 35.63 和 19.02 [15] [32]。本研究进一步确认了 PNI 与 RFS 预后的 L 型关系，并确定 PNI 为 32.53 是 ICU 中 RFS 患者 30 天死亡风险的关键阈值，PNI <32.53 时患者死亡风险急剧上升，而 PNI 大于该值时则趋于稳定。这一结果为患者的早期风险分层提供了客观、量化的工具。值得注意的是，本研究观察到中 PNI 组患者的生存结局优于高 PNI 组，这提示极高的 PNI 水平或许并非理想的营养免疫平衡，其背后的生物学机制有待未来研究深入阐明。最后，亚组分析结果显示，PNI 的预后预测价值在不同临床特征人群中保持一致，进一步支持其作为稳健预测指标的潜力。

本研究亦存在若干局限性。其一，回顾性研究设计可能存在选择偏倚，尽管在分析中已对多项混杂因素进行校正，但仍不能完全排除残留混杂的影响。同时，作为观察性研究，本文仅能揭示 PNI 与预后的相关性，而无法确立因果关系，进一步阐明二者关系仍需后续前瞻性队列研究及干预实验加以验证。其次，我们排除了缺乏白蛋白或淋巴细胞检测数据的患者，这可能会引起选择偏倚，并对研究结论的普

适性产生一定影响。第三,本文仅基于入ICU时的PNI进行评估,未能探讨PNI在住院期间的动态变化。最后,本研究数据来源于MIMIC-IV数据库,其患者群体特征可能无法充分代表不同医疗体系或地域的人群,因此结论的外推性受到限制。今后的研究应致力于在不同人群中开展大规模、多中心、前瞻性的队列研究,以进一步验证本研究结论。

5. 结论

PNI指数是重症RFS患者死亡风险的有效预测指标,PNI与RFS患者的全因死亡率呈L型相关。RFS患者常规监测PNI有助于医护人员迅速甄别营养与免疫功能低下、短期内不良结局风险较高的患者,为及时干预创造重要机会。

基金项目

感谢国家自然科学基金委员会,青年项目,SIRT3介导CypD竞争性结合ANT1调控线粒体自噬在再喂养综合征心肌损伤中的机制研究(82202384)对本研究的支持。

参考文献

- [1] Friedli, N., Baumann, J., Hummel, R., Kloter, M., Odermatt, J., Fehr, R., *et al.* (2020) Refeeding Syndrome Is Associated with Increased Mortality in Malnourished Medical Inpatients: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Medicine*, **99**, e18506. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018506>
- [2] Cioffi, I., Ponzo, V., Pellegrini, M., Evangelista, A., Bioletto, F., Ciccone, G., *et al.* (2021) The Incidence of the Refeeding Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analyses of Literature. *Clinical Nutrition*, **40**, 3688-3701. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.023>
- [3] Friedli, N., Stanga, Z., Sobotka, L., Culkin, A., Kondrup, J., Laviano, A., *et al.* (2017) Revisiting the Refeeding Syndrome: Results of a Systematic Review. *Nutrition*, **35**, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.016>
- [4] Olsen, S.U., Hesseberg, K., Aas, A., Ranhoff, A.H. and Bye, A. (2021) Refeeding Syndrome Occurs among Older Adults Regardless of Refeeding Rates: A Systematic Review. *Nutrition Research*, **91**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.004>
- [5] Terlisten, K., Wirth, R., Daubert, D. and Pourhassan, M. (2023) Refeeding Syndrome in Older Hospitalized Patients: Incidence, Management, and Outcomes. *Nutrients*, **15**, Article 4084. <https://doi.org/10.3390/nu15184084>
- [6] Zhang, W., Zhang, S., Chen, S., Yu, T. and Tang, Y. (2023) Development and Validation of Risk Prediction Model for Refeeding Syndrome in Neurocritical Patients. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article ID: 1083483. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1083483>
- [7] 崔钰, 盖恬恬, 何月, 等. 危重症患者再喂养综合征识别及预防的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2019, 54(9): 1419-1422.
- [8] da Silva, J.S.V., Seres, D.S., Sabino, K., Adams, S.C., Berdahl, G.J., Citty, S.W., *et al.* (2020) ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*, **35**, 178-195. <https://doi.org/10.1002/ncp.10474>
- [9] Adika, E., Jia, R., Li, J., Seres, D. and Freedberg, D.E. (2022) Evaluation of the ASPEN Guidelines for Refeeding Syndrome among Hospitalized Patients Receiving Enteral Nutrition: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **46**, 1859-1866. <https://doi.org/10.1002/jpen.2368>
- [10] Doig, G.S., Simpson, F., Heighes, P.T., Bellomo, R., Chesher, D., Caterson, I.D., *et al.* (2015) Restricted versus Continued Standard Caloric Intake during the Management of Refeeding Syndrome in Critically Ill Adults: A Randomised, Parallel-Group, Multicentre, Single-Blind Controlled Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 943-952. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00418-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00418-x)
- [11] Singer, P., Blaser, A.R., Berger, M.M., Calder, P.C., Casaer, M., Hiesmayr, M., *et al.* (2023) ESPEN Practical and Partially Revised Guideline: Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit. *Clinical Nutrition*, **42**, 1671-1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
- [12] Ji, W., Wang, G. and Liu, J. (2025) Association between Prognostic Nutritional Index and All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Ventilator-Associated Pneumonia: A Retrospective Study Based on MIMIC-IV Database. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1605032. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1605032>

- [13] Mehta, Y. and Joshi, A. (2022) Nutrition in ICU Patients. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*, **6**, 5-6. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739526>
- [14] Onodera, T., Goseki, N. and Kosaki, G. (1984) Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery of Malnourished Cancer Patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, **85**, 1001-1005.
- [15] Wang, G., Wang, N., Liu, T., Ji, W., Sun, J., Lv, L., *et al.* (2024) Association between Prognostic Nutritional Index and Mortality Risk in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 555. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03373-3>
- [16] 张洋, 曹爽, 肖文艳, 等. 预后营养指数对脓毒症休克患者 ICU 28 天死亡率的预测价值[J]. 临床急诊杂志, 2024, 25(10): 516-520.
- [17] Wu, H., Zhou, C., Kong, W., Zhang, Y. and Pan, D. (2022) Prognostic Nutrition Index Is Associated with the All-Cause Mortality in Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24297. <https://doi.org/10.1002/jcla.24297>
- [18] Li, M., Cai, J., Jiang, K., Li, Y., Li, S., Wang, Q., *et al.* (2024) Prognostic Nutritional Index during Hospitalization Correlates with Adverse Outcomes in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, **36**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1007/s40520-024-02702-0>
- [19] Peng, J., Nie, F., Li, Y., Xu, Q., Xing, S. and Gao, Y. (2022) Prognostic Nutritional Index as a Predictor of 30-Day Mortality among Patients Admitted to Intensive Care Unit with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor*, **28**, e934687. <https://doi.org/10.12659/msm.934687>
- [20] Correa-Rodríguez, M., Pocovi-Gerardino, G., Callejas-Rubio, J., Fernández, R.R., Martín-Amada, M., Cruz-Caparros, M., *et al.* (2019) The Prognostic Nutritional Index and Nutritional Risk Index Are Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*, **11**, Article 638. <https://doi.org/10.3390/nu11030638>
- [21] Gao, T. and Yu, X. (2023) Association between Nutritional Status Scores and the 30-Day Mortality in Patients with Acute Kidney Injury: An Analysis of MIMIC-III Database. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 296. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03329-5>
- [22] Buzby, G.P., Mullen, J.L., Matthews, D.C., Hobbs, C.L. and Rosato, E.F. (1980) Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery. *The American Journal of Surgery*, **139**, 160-167. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(80\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(80)90246-9)
- [23] Ding, Z., He, Y., Guo, X., Feng, R., Ren, G., Deng, L., *et al.* (2025) Prognostic Nutritional Index and Mortality in Pneumonia: A Retrospective Cohort Study in China. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1660457. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1660457>
- [24] Krutkyte, G., Wenk, L., Odermatt, J., Schuetz, P., Stanga, Z. and Friedli, N. (2022) Refeeding Syndrome: A Critical Reality in Patients with Chronic Disease. *Nutrients*, **14**, Article 2859. <https://doi.org/10.3390/nu14142859>
- [25] Evans, D.C., Corkins, M.R., Malone, A., Miller, S., Mogensen, K.M., Guenter, P., *et al.* (2021) The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*, **36**, 22-28. <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>
- [26] Cahill, G.F. (2006) Fuel Metabolism in Starvation. *Annual Review of Nutrition*, **26**, 1-22. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258>
- [27] Duran-Güell, M., Garrabou, G., Flores-Costa, R., Casulleras, M., López-Vicario, C., Zhang, I.W., *et al.* (2023) Essential Role for Albumin in Preserving Liver Cells from TNF α -Induced Mitochondrial Injury. *The FASEB Journal*, **37**, e22817. <https://doi.org/10.1096/fj.202201526r>
- [28] Ge, Y., Wang, Z. and Zhang, C. (2025) Association between Prognostic Nutritional Index and All-Cause Mortality among Intestinal Obstruction Patients in the Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1583201. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1583201>
- [29] Yu, J., Chen, Y. and Yin, M. (2023) Association between the Prognostic Nutritional Index (PNI) and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*, **45**, Article 2264393. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2023.2264393>
- [30] Wu, T., Pan, Y., Zhi, X., Deng, C., Wang, S., Guo, X., *et al.* (2024) Association between Extremely High Prognostic Nutritional Index and All-Cause Mortality in Patients with Coronary Artery Disease: Secondary Analysis of a Prospective Cohort Study in China. *BMJ Open*, **14**, e079954. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-079954>
- [31] Zhang, J., Chen, Y., Zou, L. and Gong, R. (2023) Prognostic Nutritional Index as a Risk Factor for Diabetic Kidney Disease and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, **60**, 235-245. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-01985-x>

- [32] Gao, W., Zhou, J., Shi, K. and Zhou, J. (2025) Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Mortality in Intensive Care Unit Patients with Pressure Injuries: Insights from a Large Cohort Study. *Advances in Wound Care*. Ahead of Print. <https://doi.org/10.1177/21621918251387643>
- [33] Jiang, N. (2014) Prognostic Nutritional Index Predicts Postoperative Complications and Long-Term Outcomes of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 10537-10544. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10537>

附 录

Table S1. Univariate cox proportional analysis.

表 S1. 单因素 COX 回归分析

变量	HR (95%CI)	P
年龄(岁)	1.04 (1.03~1.05)	<0.001
CCI 指数	1.19 (1.12~1.26)	<0.001
SAPS II 评分	1.03 (1.02~1.04)	<0.001
脑血管疾病, n (%)	2.02 (1.36~2.99)	<0.001
恶性肿瘤, n (%)	1.75 (1.12~2.75)	0.015
APS III 评分	1.01 (1.00~1.02)	0.017
BMI (kg/m ²)	0.97 (0.94~1.00)	0.037
丙氨酸氨基转移酶(IU/L)	1.00 (1.00~1.00)	0.094
镁(mmol/L)	1.66 (0.89~3.08)	0.107
天冬氨酸氨基转移酶(IU/L)	1.00 (1.00~1.00)	0.155
营养开始后 24 h 内卡路里摄入量(kcal)	1.00 (1.00~1.00)	0.172
GCS 评分	0.95 (0.89~1.03)	0.199
血肌酐(μmol/L)	0.84 (0.65~1.09)	0.197
呼吸频率(insp/min)	0.97 (0.93~1.02)	0.263
慢性肺部疾病, n (%)	0.78 (0.50~1.21)	0.265
心率(bpm)	0.99 (0.98~1.01)	0.251
血乳酸(mmol/L)	1.07 (0.95~1.21)	0.239
收缩压(mmHg)	1.00 (0.99~1.01)	0.518
红细胞计数(×10 ⁹ /L)	0.92 (0.71~1.19)	0.536
钾(mmol/L)	1.13 (0.84~1.52)	0.428
血糖(mg/dL)	1.00 (1.00~1.00)	0.435
血小板计数(×10 ⁹ /L)	1.00 (1.00~1.00)	0.797
磷(mmol/L)	1.02 (0.86~1.21)	0.807
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	1.00 (0.98~1.02)	0.902
SOFA 评分	1.00 (0.94~1.08)	0.892
充血性心力衰竭, n (%)	0.97 (0.65~1.45)	0.882
肾脏疾病, n (%)	1.05 (0.56~1.95)	0.879
血氧饱和度(%)	1.02 (0.93~1.11)	0.690
血管活性药物使用, n (%)	0.90 (0.54~1.50)	0.682
机械通气使用, n (%)	0.79 (0.49~1.27)	0.340
白蛋白使用, n (%)	1.31 (0.79~2.17)	0.292
男性, n (%)	1.18 (0.81~1.71)	0.377
糖尿病, n (%)	1.15 (0.73~1.80)	0.551
急性心肌梗死, n (%)	1.24 (0.79~1.93)	0.351
胰岛素使用, n (%)	1.11 (0.56~2.19)	0.770

Table S2. Multicollinearity assessment

表 S2. 共线性检查

变量	VIF
年龄(岁)	1.32
SAPS II 评分	1.30
脑血管疾病, n (%)	1.13
急性心肌梗死, n (%)	1.12
充血性心力衰竭, n (%)	1.12
镁(mmol/L)	1.06
血管活性药物使用, n (%)	1.17

Table S3. Multivariable cox regression analysis of 30-day mortality using a PNI cutoff of 32.53.
表 S3. 基于 PNI = 32.53 的 30 天死亡率分段 COX 回归分析

组别	模型 3	
	HR (95%CI)	P 值
PNI < 32.53	1.00 (Reference)	
PNI > 32.53	0.61 (0.40~0.95)	0.028