

乳酸/白蛋白比值与重症冠心病短期结局 ——双数据库验证

柏福洋¹, 屈峰^{2*}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁市第一人民医院重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月5日

摘要

目的: 在既往单一数据库研究基础上, 进一步评价乳酸/白蛋白比值(Lactate-to-Albumin Ratio, LAR)与重症冠心病患者入住重症监护病房(ICU)后28 d死亡风险的关系, 并观察该关联在独立重症数据库中的一致性。方法: 基于MIMIC-IV v3.1和eICU Collaborative Research Database开展回顾性队列研究。纳入年龄 > 18岁、首次入住ICU且诊断为冠心病的患者。MIMIC-IV主队列纳入4324例, 按LAR三分位分为<0.46组、0.46~0.81组和>0.81组; eICU队列纳入331例, 作为支持性验证队列。采用Kaplan-Meier生存曲线、Cox回归模型、限制性立方样条、亚组分析及模型诊断评估LAR与短期死亡风险的关系。结果: 在MIMIC-IV队列中, 较高的LAR伴随白蛋白降低, 白细胞计数、肌酐、尿素氮、SOFA评分及SAPS II评分升高, 提示炎症负荷加重和器官功能障碍更明显。三组28 d死亡率分别为16.3%、22.9%和33.7%。完全调整后, 连续型LAR仍与28 d死亡风险增加相关(HR = 1.136, 95% CI: 1.071~1.204, P < 0.001); 与LAR < 0.46组相比, LAR > 0.81组死亡风险升高(HR = 1.471, 95% CI: 1.236~1.750, P < 0.001)。eICU队列中, 连续型LAR与死亡风险的关联方向一致(HR = 2.276, 95% CI: 1.740~2.978, P < 0.001), 但分类分析置信区间较宽。限制性立方样条和亚组分析均支持总体上呈正向关联, 但eICU队列的曲线和分类分析结果应谨慎解读。结论: 入ICU早期LAR升高与重症冠心病患者短期死亡风险增加相关。该结果更适宜作为既有证据的扩大样本和跨数据库支持性验证, 提示LAR可作为早期个体化风险评估的辅助指标, 其阈值稳定性和临床增量价值仍需前瞻性研究确认。

关键词

乳酸/白蛋白比值, 冠心病, 重症监护病房, 死亡率, 预后

Lactate-to-Albumin Ratio and Short-Term Outcomes in Critically Ill Patients with Coronary Heart Disease —A Two-Database Validation Study

*通讯作者。

文章引用: 柏福洋, 屈峰. 乳酸/白蛋白比值与重症冠心病短期结局[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 100-117.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.54229

Fuyang Bai¹, Feng Qu^{2*}¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical College, Jining Shandong²Department of Critical Care Medicine, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 5, 2026

Abstract

Objective: To further evaluate the association between the lactate-to-albumin ratio (LAR) measured early after intensive care unit (ICU) admission and short-term mortality in critically ill patients with coronary heart disease (CHD), with particular attention to whether a previously reported single-database association could be supported in an independent critical care database. **Methods:** This retrospective cohort study used two publicly available critical care databases, MIMIC-IV version 3.1 and the eICU Collaborative Research Database. Adult patients were eligible if they were older than 18 years, had CHD identified by International Classification of Diseases codes, and were admitted to the ICU for the first time. LAR was calculated as serum lactate divided by serum albumin, using the first available measurements after ICU admission. In the MIMIC-IV cohort, patients were categorized by LAR tertiles into <0.46, 0.46~0.81, and >0.81 groups. The primary outcome was 28-day mortality after ICU admission in the main cohort. The eICU cohort was used for supportive validation because of its smaller sample size and differences in outcome availability. Kaplan-Meier curves, Cox regression models, restricted cubic splines, subgroup analyses, proportional hazards assumption tests, and collinearity diagnostics were used to characterize the association. **Results:** The study included 4324 patients from MIMIC-IV and 331 patients from eICU. In MIMIC-IV, higher LAR was accompanied by lower albumin and higher white blood cell count, creatinine, blood urea nitrogen, SOFA score, and SAPS II, suggesting greater inflammatory burden and organ dysfunction. The 28-day mortality rates were 16.3%, 22.9%, and 33.7% across increasing LAR tertiles. After full adjustment, continuous LAR remained associated with increased mortality risk (HR = 1.136, 95% CI: 1.071~1.204, $P < 0.001$). Compared with the lowest tertile, the highest LAR tertile had a higher mortality risk (HR = 1.471, 95% CI: 1.236~1.750, $P < 0.001$), whereas the middle tertile did not reach statistical significance. In the eICU cohort, continuous LAR showed a directionally consistent association after full adjustment (HR = 2.276, 95% CI: 1.740~2.978, $P < 0.001$), although categorical estimates were imprecise. Restricted cubic spline and subgroup analyses supported a generally positive association, but the eICU curves and categorical results should be interpreted cautiously. **Conclusion:** Elevated early LAR is associated with higher short-term mortality among critically ill patients with CHD. The present study should be interpreted as an expanded and supportive validation of previous evidence rather than a claim of a first discovery. LAR may provide a simple auxiliary marker for individualized early risk assessment, but its optimal threshold, incremental predictive value, and clinical utility require further prospective validation.

Keywords

Lactate-to-Albumin Ratio, Coronary Heart Disease, Intensive Care Unit, Mortality, Prognosis

Copyright © 2026 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

冠心病患者一旦需要入住重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU), 病情往往已超出单纯冠状动脉狭

窄或缺血事件本身,常同时涉及血流动力学不稳定、急性心肌损伤、感染、肾功能受损以及多器官功能障碍等问题。此类患者的短期转归受多种因素共同影响,临床上需要可及性较好、解释相对清楚的指标,用于早期识别风险较高的人群,并为后续分层管理提供参考[1]-[3]。

乳酸和白蛋白反映的是危重患者不同层面的生理状态。乳酸升高多见于组织灌注不足、氧供需失衡或急性应激增强;白蛋白下降则可能与炎症反应、毛细血管渗漏、肝脏合成功能、营养储备以及疾病严重程度有关。单独观察其中任一指标,容易受到基础状态和治疗过程的影响。LAR 将乳酸与白蛋白置于同一比值框架内,在理论上可同时反映代谢应激和机体储备受损,因而近年来被用于多种危重症及心血管危重症人群的预后研究[4]-[9]。

需要说明的是,LAR 与重症冠心病患者 28 d 死亡之间的关系已有基于 MIMIC-IV 数据库的研究报道[10]。因此,本研究并不将“发现该关联”作为主要创新点,而是将研究重点放在两方面:其一,在 MIMIC-IV v3.1 中以较大样本重新评估该关联的稳定性;其二,引入 eICU 数据库进行支持性验证,并结合模型诊断、RCS 和亚组分析对结果进行更谨慎的解释。通过这种定位,本文旨在补充既有证据,而不是重复性地提出同一结论。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源与研究设计

本研究采用回顾性队列设计,数据来自 MIMIC-IV v3.1 和 eICU Collaborative Research Database。MIMIC-IV 基于美国 Beth Israel Deaconess Medical Center 的电子病历资料建立,eICU 数据库则汇集了美国多中心 ICU 患者信息。两套数据库均包含人口学资料、诊断信息、实验室检查、治疗记录及住院结局等内容[11][12]。相关数据在公开发布前已完成去标识化处理,研究者完成数据库使用培训后进行数据提取和分析。

2.2. 研究对象

研究纳入标准为:1) 年龄 > 18 岁;2) 依据 ICD-9 或 ICD-10 编码诊断为冠心病;3) 研究期间首次入住 ICU。MIMIC-IV 队列中,初步筛选 18,183 例符合年龄、诊断和首次 ICU 入住条件的患者,依次排除 LAR 缺失 11,731 例、BMI 缺失 2113 例及生存信息缺失 15 例后,最终纳入 4324 例。eICU 队列初筛 2199 例,排除 LAR 缺失 1868 例后纳入 331 例。由于两套数据库在随访和死亡信息记录方式上并不完全相同,eICU 结果在本文中作为支持性验证证据解读。研究对象筛选流程见图 1,冠心病诊断依据 ICD-9/10 缺血性心脏病相关编码确定,详细编码可作为补充材料另行提供。

2.3. 暴露因素与结局定义

本研究的主要暴露因素为 LAR,其计算方法为乳酸(mmol/L)除以白蛋白(g/dL)。若同一患者在入住 ICU 后存在多次检测结果,则选取最早一次记录,以反映入 ICU 初期状态。依据 MIMIC-IV 队列 LAR 三分位数,将研究对象划分为<0.46 组、0.46~0.81 组和>0.81 组。主要结局为 MIMIC-IV 队列入住 ICU 后 28 d 死亡;eICU 队列依据数据库可获得的死亡状态及时间信息构建相应短期死亡结局,主要用于观察方向一致性,而不作为完全等同的重复验证。

2.4. 协变量

协变量主要从四个方面提取。人口学资料包括年龄、性别、种族和 BMI;合并症包括癌症、慢性肾病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心肌梗死和心力衰竭;实验室指标包括白细胞计数(White Blood Cell count,

WBC)、红细胞计数(Red Blood Cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(Platelet count, PLT)、肌酐(Creatinine, Cr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)、钠(Na)、钾(K)和钙(Ca)等; 治疗及严重程度相关变量包括血管活性药物、抗高血压药物、Glasgow 昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)、序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分和简化急性生理学评分II (Simplified Acute Physiology Score II, SAPSII)。

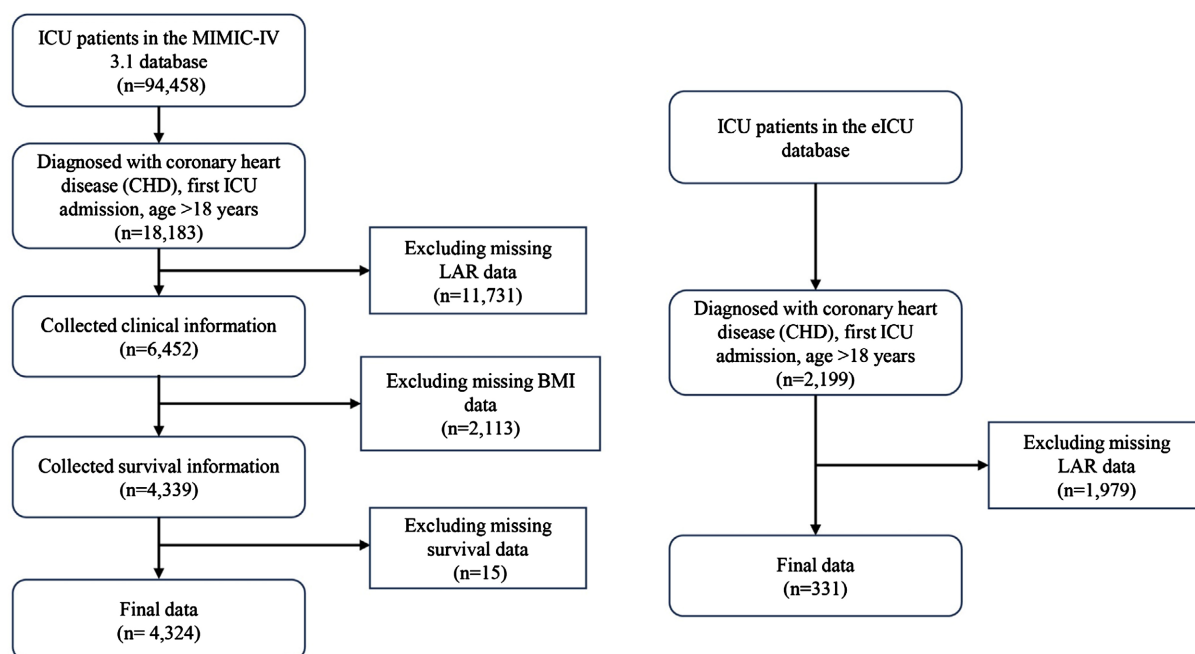


Figure 1. Flow chart of patient selection

图 1. 研究对象纳入流程图

2.5. 缺失值处理

对缺失数据进行预先处理。缺失比例超过 20%的变量未进入主要模型; 缺失比例不超过 20%的变量采用多重插补, 以尽量保留样本信息并降低单纯完整病例分析可能带来的偏倚。

2.6. 统计学方法

连续变量根据分布情况采用均数±标准差或中位数(四分位间距)描述; 分类变量采用例数和百分比描述。组间比较时, 正态分布连续变量使用 t 检验或单因素方差分析, 非正态分布连续变量使用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis 检验, 分类变量使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。上述比较主要用于描述不同 LAR 水平患者的临床特征差异, 不作为因果推断依据。

采用 Kaplan-Meier 法绘制不同 LAR 分组的生存曲线, 并通过 log-rank 检验比较组间差异。进一步建立 Cox 比例风险模型分析 LAR 与 28 d 死亡风险的关系, LAR 分别以连续变量和分类变量形式进入模型。模型设置如下: 未调整模型不纳入协变量; 模型 1 纳入年龄、BMI、性别和种族; 模型 2 在模型 1 基础上增加慢性肾病、心力衰竭、心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病和癌症; 模型 3 继续纳入血管活性药物和抗高血压药物; 模型 4 进一步调整 WBC、RBC、Hb、Cr、BUN、Na、K、Ca 和 PLT; 模型 5 在模型 4 基础上加入 GCS、SOFA 和 SAPSII 评分。考虑到 LAR 由乳酸和白蛋白构成, 主要模型未再同时纳入这两个组成指标, 以避免重复调整。

采用 Schoenfeld 残差评估 Cox 模型的等比例风险假设[13]。若该假设未能完全满足, 本文将 HR 解释为随访期间的平均效应估计, 而非任意时间点均恒定的风险比。LAR 与 28 d 死亡风险的非线性关系通过限制性立方样条(Restricted Cubic Spline, RCS)进行探索。亚组分析在 MIMIC-IV 主队列中完成, 并按年龄、BMI、性别、癌症、慢性肾病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心肌梗死和心力衰竭等分层, 同时检验交互作用。采用方差膨胀因子(Variance Inflation Factor, VIF)评估多重共线性, 通常 $VIF > 5 \sim 10$ 提示存在较明显共线性[14]。所有统计分析在 R 4.3.1 软件中完成, 双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究所用分析数据暂未能对入 ICU 后 24 h 液体平衡、白蛋白输注及乳酸/白蛋白检测时间窗进行可靠提取和统一校验, 因此上述变量未纳入主要模型; 本研究结果需在这一前提下解释。鉴于液体复苏、白蛋白治疗及检测时点可能影响 LAR 及其与死亡风险的关联, 后续在原始数据库变量进一步核验后, 应补充纳入这些变量的调整模型, 并开展限定入 ICU 后 6 h 和 12 h 内完成乳酸及白蛋白检测患者的敏感性分析。

3. 结果

3.1. 研究对象与基线特征

MIMIC-IV 主队列最终纳入 4324 例重症冠心病患者, 其中 $LAR < 0.46$ 组 1414 例, $LAR 0.46 \sim 0.81$ 组 1487 例, $LAR > 0.81$ 组 1423 例。随 LAR 水平升高, 白蛋白呈下降趋势, WBC、Cr、BUN、乳酸、K、SOFA 评分及 SAPSII 评分呈升高趋势, 血管活性药物使用比例也逐渐增加。三组 28 d 死亡率分别为 16.3%、22.9%和 33.7%, 组间差异有统计学意义($P < 0.001$), 见表 1。该结果提示高 LAR 患者具有更明显的急性病情负荷, 但不能据此直接推断 LAR 本身具有因果作用。

Table 1. Baseline characteristics of the MIMIC-IV cohort by LAR tertiles
表 1. MIMIC-IV 主队列按 LAR 三分位分组的基线特征

指标	LAR < 0.46 组	LAR 0.46~0.81 组	LAR > 0.81 组	P 值
	n = 1 414	n = 1 487	n = 1 423	
LAR	0.34 [0.28; 0.40]	0.61 [0.53; 0.69]	1.24 [0.96; 1.80]	<0.001
白蛋白	3.34 (0.53)	3.08 (0.54)	2.80 (0.61)	<0.001
PLT	192 [144; 250]	174 [128; 240]	167 [116; 240]	<0.001
年龄	71.0 [63.0; 79.0]	72.0 [64.0; 80.0]	72.0 [64.0; 80.0]	0.063
性别				0.007
女	474 (33.5%)	463 (31.1%)	521 (36.6%)	
男	940 (66.5%)	1024 (68.9%)	902 (63.4%)	
种族				0.012
亚洲裔	21 (1.49%)	34 (2.29%)	32 (2.25%)	
非洲裔	80 (5.66%)	98 (6.59%)	114 (8.01%)	
西班牙裔	31 (2.19%)	48 (3.23%)	47 (3.30%)	
其他	334 (23.6%)	342 (23.0%)	366 (25.7%)	
白人	948 (67.0%)	965 (64.9%)	864 (60.7%)	

续表

BMI	29.5 (6.88)	29.6 (7.49)	29.2 (6.95)	0.256
WBC	10.4 [7.90; 14.0]	12.7 [9.40; 17.1]	13.9 [10.0; 19.2]	<0.001
RBC	3.53 [3.01; 4.12]	3.40 [2.93; 4.04]	3.38 [2.86; 4.05]	<0.001
Hb	10.6 [9.00; 12.5]	10.2 [8.70; 12.0]	10.1 [8.45; 12.0]	<0.001
Cr	1.10 [0.80; 1.70]	1.20 [0.90; 1.80]	1.30 [0.90; 2.10]	<0.001
BUN	22.0 [15.0; 37.0]	24.0 [17.0; 40.0]	26.0 [17.0; 43.0]	<0.001
乳酸	1.10 [0.90; 1.30]	1.80 [1.60; 2.20]	3.50 [2.75; 5.00]	<0.001
Na	138 [136; 141]	138 [136; 141]	139 [136; 141]	0.069
K	4.20 [3.80; 4.60]	4.30 [3.90; 4.80]	4.30 [3.80; 4.90]	<0.001
Ca	8.50 [8.00; 8.90]	8.30 [7.90; 8.70]	8.20 [7.60; 8.70]	<0.001
癌症				0.905
否	1202 (85.0%)	1268 (85.3%)	1205 (84.7%)	
是	212 (15.0%)	219 (14.7%)	218 (15.3%)	
CKD				0.502
否	1019 (72.1%)	1043 (70.1%)	1017 (71.5%)	
是	395 (27.9%)	444 (29.9%)	406 (28.5%)	
DM				0.429
否	865 (61.2%)	879 (59.1%)	841 (59.1%)	
是	549 (38.8%)	608 (40.9%)	582 (40.9%)	
COPD				0.025
否	1114 (78.8%)	1165 (78.3%)	1168 (82.1%)	
是	300 (21.2%)	322 (21.7%)	255 (17.9%)	
MI				0.067
否	993 (70.2%)	1038 (69.8%)	947 (66.5%)	
是	421 (29.8%)	449 (30.2%)	476 (33.5%)	
HF				0.096
否	677 (47.9%)	689 (46.3%)	716 (50.3%)	
是	737 (52.1%)	798 (53.7%)	707 (49.7%)	
SOFA	5.00 [3.00; 7.00]	6.00 [4.00; 9.00]	8.00 [6.00; 11.0]	<0.001
SAPSII	37.0 [31.0; 45.0]	41.0 [34.0; 51.0]	48.0 [39.0; 59.0]	<0.001
GCS	15.0 [14.0; 15.0]	15.0 [14.0; 15.0]	15.0 [14.0; 15.0]	0.007
血管活性药物				<0.001
是	1034 (73.1%)	1206 (81.1%)	1263 (88.8%)	
否	380 (26.9%)	281 (18.9%)	160 (11.2%)	

续表

抗高血压药物				0.001
是	1281 (90.6%)	1314 (88.4%)	1226 (86.2%)	
否	133 (9.41%)	173 (11.6%)	197 (13.8%)	
28 d 死亡				<0.001
否	1184 (83.7%)	1147 (77.1%)	943 (66.3%)	
是	230 (16.3%)	340 (22.9%)	480 (33.7%)	

注：连续变量根据分布特征以均数(标准差)或中位数[四分位间距]表示；分类变量以例数(%)表示。LAR：乳酸/白蛋白比值；BMI：体质量指数；WBC：白细胞计数；RBC：红细胞计数；Hb：血红蛋白；Cr：肌酐；BUN：尿素氮；Na：钠；K：钾；Ca：钙；PLT：血小板计数；CKD：慢性肾病；DM：糖尿病；COPD：慢性阻塞性肺疾病；MI：心肌梗死；HF：心力衰竭；SOFA：序贯器官衰竭评估评分；SAPSII：简化急性生理学评分II；GCS：Glasgow 昏迷评分。

3.2. LAR 与 28 d 死亡风险的关联

在 MIMIC-IV 队列中，将 LAR 作为连续变量分析时，未调整模型显示其与 28 d 死亡风险增加有关 (HR = 1.370, 95% CI: 1.312~1.432, P < 0.001)。在依次纳入人口学特征、合并症、治疗因素、实验室指标及严重程度评分后，该关联仍存在，模型 5 中 HR 为 1.136 (95% CI: 1.071~1.204, P < 0.001)，见表 2。

Table 2. Cox proportional hazards regression analysis of LAR and 28-day mortality
表 2. LAR 与 28 d 死亡风险的 Cox 比例风险回归分析

模型	连续型 LAR HR (95% CI)	P 值	LAR < 0.46 组	LAR 0.46~0.81 组 HR (95% CI)	P 值	LAR > 0.81 组 HR (95% CI)	P 值
MIMIC-IV							
未调整模型	1.370 (1.312~1.432)	<0.001	参照	1.465 (1.239~1.732)	<0.001	2.365 (2.021~2.768)	<0.001
模型 1	1.369 (1.309~1.431)	<0.001	参照	1.449 (1.226~1.714)	<0.001	2.313 (1.975~2.707)	<0.001
模型 2	1.373 (1.312~1.437)	<0.001	参照	1.444 (1.221~1.707)	<0.001	2.346 (2.004~2.748)	<0.001
模型 3	1.346 (1.283~1.412)	<0.001	参照	1.352 (1.143~1.600)	<0.001	2.137 (1.821~2.508)	<0.001
模型 4	1.316 (1.251~1.385)	<0.001	参照	1.295 (1.092~1.535)	0.003	2.041 (1.729~2.409)	<0.001
模型 5	1.136 (1.071~1.204)	<0.001	参照	1.163 (0.980~1.381)	0.084	1.471 (1.236~1.750)	<0.001
eICU							
未调整模型	1.570 (1.388~1.777)	<0.001	参照	0.462 (0.124~1.721)	0.250	1.762 (0.674~4.608)	0.248
模型 1	1.664 (1.441~1.922)	<0.001	参照	0.420 (0.109~1.615)	0.207	1.599 (0.599~4.271)	0.349
模型 2	1.766 (1.504~2.074)	<0.001	参照	0.370 (0.092~1.486)	0.161	1.655 (0.594~4.611)	0.335

续表

模型 3	1.726 (1.456~2.045)	<0.001	参照	0.259 (0.062~1.084)	0.064	1.197 (0.410~3.499)	0.742
模型 4	2.323 (1.785~3.022)	<0.001	参照	0.321 (0.063~1.641)	0.172	1.178 (0.343~4.048)	0.794
模型 5	2.276 (1.740~2.978)	<0.001	参照	0.288 (0.056~1.477)	0.136	1.037 (0.308~3.496)	0.953

注：连续型 LAR 的 HR 表示 LAR 每增加 1 个单位对应的死亡风险变化。未调整模型：未纳入协变量；模型 1：调整年龄、BMI、性别和种族；模型 2：在模型 1 基础上进一步调整慢性肾病、心力衰竭、心肌梗死、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病和癌症；模型 3：在模型 2 基础上进一步调整抗高血压药物和血管活性药物；模型 4：在模型 3 基础上进一步调整 WBC、RBC、Hb、Cr、BUN、Na、K、Ca 和 PLT；模型 5：在模型 4 基础上进一步加入 GCS、SOFA 和 SAPSII 评分。

分类变量分析中，以 LAR < 0.46 组为参照，完全调整后 LAR 0.46~0.81 组的死亡风险差异未达到统计学意义(HR = 1.163, 95% CI: 0.980~1.381, P = 0.084)；LAR > 0.81 组的死亡风险仍较高(HR = 1.471, 95% CI: 1.236~1.750, P < 0.001)，见表 2。Schoenfeld 残差检验显示，部分模型的 GLOBAL 检验具有统计学意义，提示比例风险假设并非完全满足，因此相关 HR 应理解为随访期内的平均效应估计，检验结果见附录表 A2。

3.3. eICU 队列支持性验证

eICU 队列的基线资料列于附录表 A1。连续型 LAR 分析结果与主队列方向一致：未调整模型 HR 为 1.570 (95% CI: 1.388~1.777, P < 0.001)，完全调整后 HR 为 2.276 (95% CI: 1.740~2.978, P < 0.001)。按三分位分组分析时，各组置信区间较宽且差异未达到统计学意义。考虑到 eICU 样本量较小、事件数有限以及结局记录方式与 MIMIC-IV 存在差异，该部分结果更适合作为支持性一致性证据，而不宜解读为严格的外部重复。

3.4. Kaplan-Meier 生存分析

Kaplan-Meier 曲线显示，MIMIC-IV 主队列中不同 LAR 分组的 28 d 生存概率存在分离，高 LAR 组生存概率最低，中间组居中，低 LAR 组最高。eICU 队列中总体上也可见高 LAR 组生存较差的趋势，但曲线稳定性弱于主队列，置信区间亦较宽，见图 2。

3.5. RCS 分析

RCS 结果提示，在 MIMIC-IV 队列中，LAR 与 28 d 死亡风险之间呈剂量 - 反应关系，总体关联和非线性检验均有统计学意义；随着 LAR 升高，死亡风险总体上升。eICU 队列同样提示统计学关联及非线性趋势，但曲线形态与主队列并不完全相同，尤其在高 LAR 区间置信区间明显增宽，因此相关结果仅用于提示可能趋势，不能作为确定阈值的依据，见图 3。

3.6. 分层分析

MIMIC-IV 队列的亚组分析显示，LAR 与 28 d 死亡风险增加的关系在多数分层中方向一致。交互作用检验提示，癌症、慢性肾病和糖尿病状态可能影响效应强度；年龄、BMI、性别、慢性阻塞性肺疾病、心肌梗死及心力衰竭分层未观察到显著交互作用，见图 4。由于亚组分析属于探索性分析，相关效应修饰仍需在更大样本或前瞻性研究中验证。

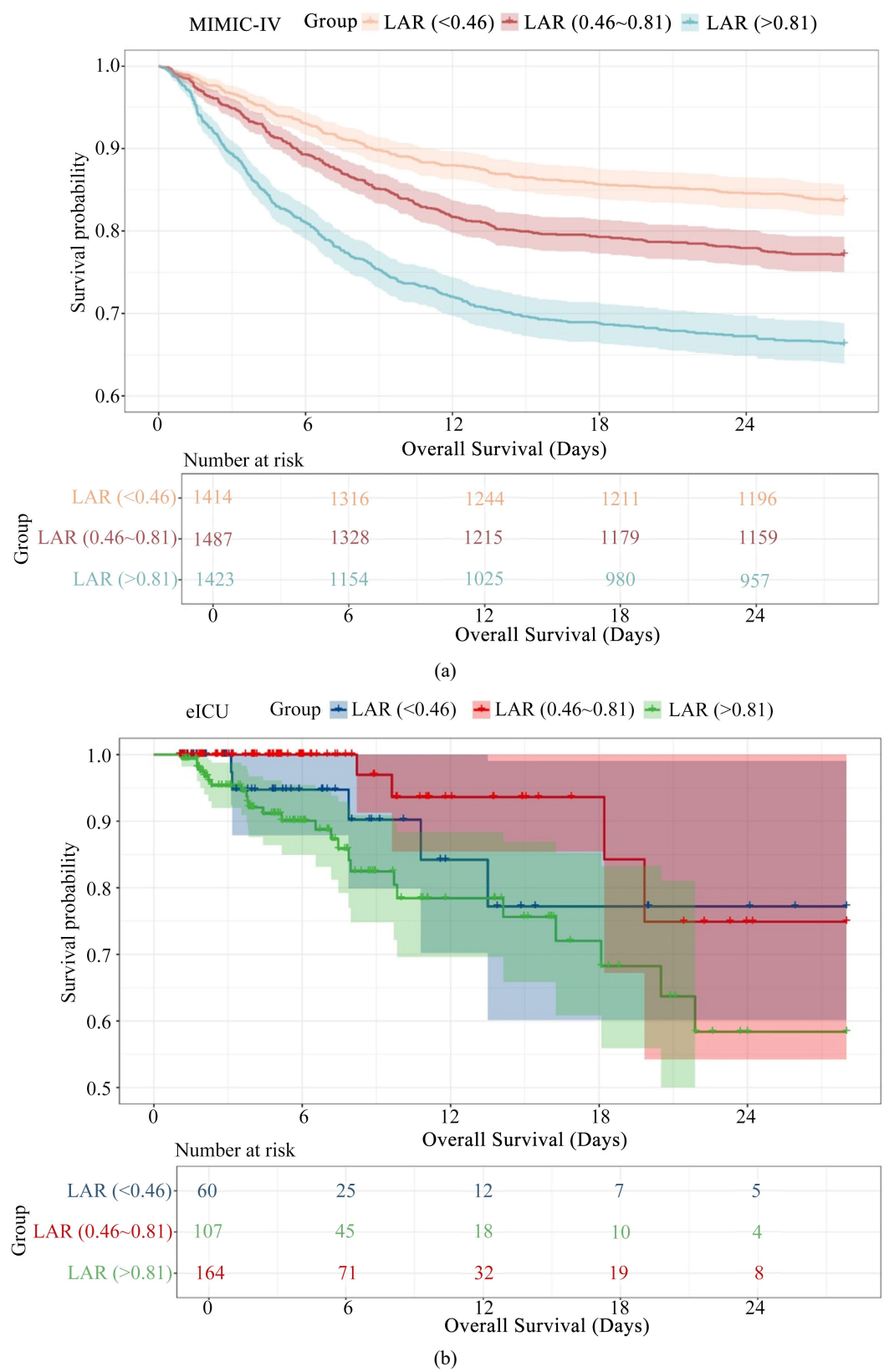


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves for 28-day mortality by LAR group
图 2. 不同 LAR 分组重症冠心病患者 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

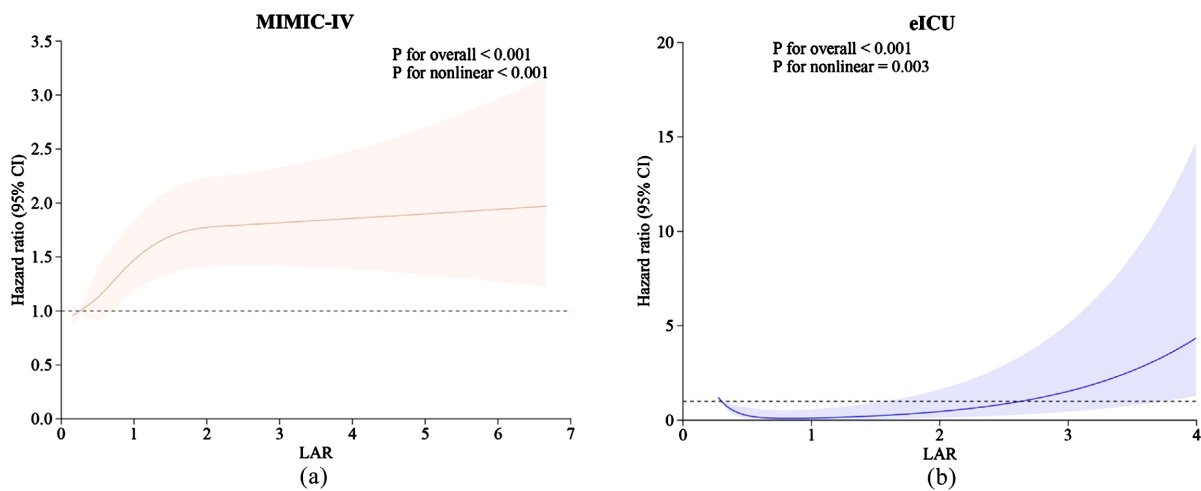


Figure 3. Restricted cubic spline analysis of LAR and 28-day mortality risk
图 3. LAR 与重症冠心病患者 28 d 死亡风险关系的限制性立方样条分析

Variable	Group	Count	Percent		HR (95% CI)	P value	P for interaction
	Overall	4324	100%		1.129 (1.065 to 1.197)	<0.001	
Age	0–60	706	16.3%		1.116 (0.946 to 1.317)	0.194	0.932
	>60	3618	83.7%		1.139 (1.069 to 1.215)	<0.001	
BMI	< 25	1148	26.5%		1.117 (0.990 to 1.260)	0.073	0.196
	25–30	1458	33.7%		1.076 (0.957 to 1.210)	0.218	
	>30	1718	39.7%		1.206 (1.099 to 1.323)	<0.001	
Gender	Female	1458	33.7%		1.146 (1.049 to 1.251)	0.003	0.903
	Male	2866	66.3%		1.130 (1.041 to 1.226)	0.003	
Cancer	No	3675	85%		1.099 (1.030 to 1.174)	0.005	0.008
	Yes	649	15%		1.370 (1.177 to 1.595)	<0.001	
CKD	No	3079	71.2%		1.135 (1.055 to 1.220)	0.001	0.048
	Yes	1245	28.8%		1.101 (0.990 to 1.225)	0.076	
DM	No	2585	59.8%		1.249 (1.153 to 1.353)	<0.001	0.005
	Yes	1739	40.2%		1.042 (0.951 to 1.141)	0.379	
COPD	No	3447	79.7%		1.121 (1.051 to 1.195)	0.001	0.565
	Yes	877	20.3%		1.169 (1.003 to 1.361)	0.045	
MI	No	2978	68.9%		1.155 (1.067 to 1.250)	<0.001	0.731
	Yes	1346	31.1%		1.104 (1.006 to 1.211)	0.037	
HF	No	2082	48.1%		1.095 (1.003 to 1.195)	0.042	0.699
	Yes	2242	51.9%		1.151 (1.058 to 1.254)	0.001	

Figure 4. Subgroup analysis of the association between LAR and 28-day mortality in the MIMIC-IV cohort
图 4. MIMIC-IV 队列中 LAR 与 28 d 死亡风险关联的亚组分析

3.7. 多重共线性分析

VIF 分析显示，多变量模型中大部分协变量的 VIF 较低，未见明显多重共线性。RBC 和 Hb 的 VIF 相对较高，但仍低于常用警戒值 10，提示模型整体共线性风险可接受，见附录图 A1。

4. 讨论

本研究利用 MIMIC-IV 主队列和 eICU 支持性验证队列, 分析了入 ICU 早期 LAR 与重症冠心病患者短期死亡风险之间的关系。结果显示, LAR 较高的患者通常伴有更低的白蛋白水平、更高的炎症和器官功能障碍相关指标; 在多因素调整后, LAR 仍与 28 d 死亡风险升高相关; eICU 队列中连续型 LAR 的结果与主队列方向一致, 但分类分析和 RCS 曲线的稳定性有限。上述结果提示, LAR 可能具有早期风险提示价值, 但证据强度应限定在观察性关联和支持性验证层面。

本研究仍具有一定临床参考价值。重症冠心病患者的早期预后评估直接关系到监测强度、器官支持和治疗资源配置。LAR 由乳酸和白蛋白两项常规实验室指标计算获得, 获取方便且可重复, 具有床旁应用潜力。乳酸升高多提示组织低灌注或代谢应激增强, 白蛋白降低则可能反映炎症负荷、毛细血管渗漏或营养储备不足; 两者构成的比值可能比单一指标更接近危重状态下“灌注-炎症-储备”共同失衡的临床图景。

从可能的生物学解释看, LAR 并不是单纯的实验室换算指标。乳酸升高常提示循环灌注不足、缺氧代谢增强或急性应激反应, 而白蛋白降低则常见于炎症负荷增加、血管通透性改变、营养储备不足或基础疾病较重的患者。对于入住 ICU 的冠心病患者而言, 这些因素可能共同指向低灌注、炎症激活和器官功能受损的复合状态。因此, 本研究观察到的关联在病理生理上具有一定合理性, 但该解释仍是基于临床背景的推断, 不能替代机制实验或前瞻性验证。

与既往文献的关系需要在本文中作出清楚界定。已有研究[10]基于 MIMIC-IV 数据库报道了 LAR 与 ICU 冠心病患者 28 d 死亡之间的关联, 因此本文不宜将同一问题表述为首次发现。与该研究相比, 本研究的增量主要体现在: 使用 MIMIC-IV v3.1 获得更大的主队列样本; 引入 eICU 数据库观察结果方向是否一致; 同时补充等比例风险假设、共线性检查以及对 eICU 不稳定结果的限制性解释。换言之, 本文的定位是对既有结论的扩大样本和跨数据库支持性验证, 而不是简单重复同一数据库分析。

MIMIC-IV 与 eICU 结果之间的差异不能简单归因于样本量。MIMIC-IV 来源于单一学术医疗中心, eICU 为多中心 ICU 数据库, 医院层级、ICU 类型、患者来源、疾病谱、检测流程和治疗策略均可能不同。从本研究基线数据看, eICU 队列在年龄、心肌梗死、慢性肾病和癌症等合并症比例、血管活性药物使用比例以及 SOFA/SAPSII 评分分布方面与 MIMIC-IV 存在差异, 这些差异可能影响基线死亡风险和 LAR 暴露分布, 从而改变效应估计。

此外, 乳酸和白蛋白并非对所有患者按固定时间常规检测, 其检测往往受病情变化和临床决策影响。乳酸检测可能更常见于疑似低灌注、休克或治疗升级场景, 白蛋白检测则可能受营养评估、肝肾功能、液体复苏及白蛋白输注策略影响。因此, eICU 连续变量模型中较大的效应值可能部分反映检测选择和治疗情境差异; 而按三分位分组后, 受病例数、事件数和组内分布限制, 分类结果更容易出现置信区间较宽或中间组估计不稳定。

RCS 结果的差异亦应谨慎解释。MIMIC-IV 主队列样本量较大, 高 LAR 区间仍保留一定数量的观测值, 因此曲线形态相对平滑, 能够较稳定地呈现总体剂量-反应趋势。相比之下, eICU 队列总体样本量和死亡事件数均有限, 特别是在高 LAR 区间, 估计结果更容易受到极端值、病例构成差异及事件分布不均的影响。此外, 两套数据库在 ICU 类型、患者来源、诊疗流程、死亡结局记录方式及时间截断方面可能存在差异, 这些因素均可能影响 RCS 曲线形态。因此, eICU 队列中高 LAR 区间曲线上升及置信区间增宽, 更应理解为估计不稳定的表现, 而不宜据此推断不同数据库间存在明确的临床阈值差异。未来研究应在统一结局定义、规范 LAR 检测时间窗, 并进一步纳入液体管理、白蛋白输注及 ICU 类型等因素后, 再评价 LAR 风险阈值的跨数据库稳定性。

从临床角度看, 乳酸和白蛋白均属于 ICU 常规检测项目, LAR 无需额外复杂检测即可获得, 因而具有一定床旁应用便利性。不过, 便利性并不等同于可直接指导治疗。当前结果只能支持 LAR 作为风险分层的辅助信号, 不能说明降低 LAR 或针对 LAR 采取特定干预能够改善预后。若后续研究能够进一步证明其阈值稳定、可改善传统评分模型的预测能力, 并能为临床决策带来实际增益, LAR 才可能更稳妥地进入重症冠心病患者的个体化评估流程。

本研究仍有局限。首先, 研究设计为回顾性观察性研究, 选择偏倚、信息偏倚和残余混杂难以完全避免, 因此不能据此进行因果推断。其次, LAR 采用入住 ICU 后的首次检测值, 未能纳入其动态变化轨迹。第三, eICU 队列样本量有限, 且其死亡结局可获得性和时间记录方式与 MIMIC-IV 并不完全一致, 因此只能作为支持性验证。第四, 研究中 LAR 缺失比例较高, 尽管采用预设排除和插补策略, 仍可能带来选择偏倚。第五, 部分可能影响白蛋白水平和死亡风险的治疗因素、液体管理和营养状态指标未能充分校正。第六, 部分 Cox 模型存在等比例风险假设偏离, 相关 HR 应结合模型诊断结果谨慎解释。最后, 由于已有相似主题研究发表, 本文的学术贡献应限定为证据补充和一致性验证, 而非原创性发现。

此外, 入 ICU 后 24 h 液体平衡和白蛋白输注是解释 LAR 临床含义时需要重点控制的因素。液体正平衡可能通过稀释效应、组织水肿和疾病严重程度影响白蛋白水平及死亡风险; 白蛋白输注则可能直接改变血清白蛋白, 并常与低白蛋白血症、液体管理和危重程度相关。由于本研究尚未完成上述变量的可靠提取与建模, 关于 LAR 独立关联的表述应保持保守。检测时间窗同样可能带来偏倚: 若乳酸与白蛋白并非在入 ICU 后相近时点获取, LAR 可能同时反映入 ICU 初始病情和早期治疗反应。后续应优先补充 24 h 液体平衡、白蛋白输注、LAR 检测时间及入 ICU 后 6 h/12 h 检测时间窗敏感性分析, 以进一步验证结果稳健性。

5. 结论

入 ICU 早期 LAR 升高与重症冠心病患者 28 d 死亡风险增加有关。该结果在 MIMIC-IV 主队列中较为稳定, 并在 eICU 队列中得到方向一致的支持。结合既往同主题研究, 本文更适宜作为扩大样本和跨数据库支持性验证证据。LAR 可作为重症冠心病患者个体化早期风险评估的辅助指标, 但其最佳阈值、增量预测价值及临床转化意义仍需进一步研究。

致 谢

感谢 MIMIC-IV 和 eICU Collaborative Research Database 数据库建设团队及 PhysioNet 平台提供去标识化临床数据, 也感谢相关开源工具对本研究分析工作的支持。

参考文献

- [1] Van Diepen, S., Sligl, W.I., Washam, J.B., Gilchrist, I.C., Arora, R.C. and Katz, J.N. (2017) Prevention of Critical Care Complications in the Coronary Intensive Care Unit: Protocols, Bundles, and Insights from Intensive Care Studies. *Canadian Journal of Cardiology*, **33**, 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.06.011>
- [2] Wei, X., Chen, X., Zhang, Z., Wei, J., Hu, B., Long, N., *et al.* (2024) Risk Analysis of the Association between Different Hemoglobin Glycation Index and Poor Prognosis in Critical Patients with Coronary Heart Disease—A Study Based on the MIMIC-IV Database. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02206-1>
- [3] Cheng, Y., Chen, Y., Mao, M., Wang, R., Zhu, J. and He, Q. (2023) Association of Inflammatory Indicators with Intensive Care Unit Mortality in Critically Ill Patients with Coronary Heart Disease. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1295377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1295377>
- [4] Shin, J., Hwang, S.Y., Jo, I.J., Kim, W.Y., Ryoo, S.M., Kang, G.H., *et al.* (2018) Prognostic Value of the Lactate/Albumin Ratio for Predicting 28-Day Mortality in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock*, **50**, 545-550. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001128>

- [5] Liu, Q., Zheng, H.L., Wu, M., Wang, Q., Yan, S., Wang, M., *et al.* (2022) Association between Lactate-to-Albumin Ratio and 28-Days All-Cause Mortality in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Analysis of the MIMIC-IV Database. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1076121. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1076121>
- [6] Yi, X., Jin, D., Huang, S., Xie, Z., Zheng, M., Zhou, F., *et al.* (2024) Association between Lactate-to-Albumin Ratio and 28-Days All-Cause Mortality in Patients with Sepsis-Associated Liver Injury: A Retrospective Cohort Study. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-08978-x>
- [7] Xu, C., Liu, H., Zhang, H., Zeng, J., Li, Q., Yi, Y., *et al.* (2023) Predictive Value of Arterial Blood Lactate to Serum Albumin Ratio for In-Hospital Mortality of Patients with Community-Acquired Pneumonia Admitted to the Intensive Care Unit. *Postgraduate Medicine*, **135**, 273-282. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2110769>
- [8] Wang, D., Luo, C., Li, Q., Zheng, T., Gao, P., Wang, B., *et al.* (2023) Association between Lactate/Albumin Ratio and All-Cause Mortality in Critical Patients with Acute Myocardial Infarction. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15561. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42330-8>
- [9] Jin, P., Bian, Y., Cui, Q., Liang, X., Sun, Y. and Zheng, Q. (2024) Association between Lactate/Albumin Ratio and 28-Day All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Acute Myocardial Infarction. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23677. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73788-9>
- [10] Liu, Y. (2024) Association between Lactate/Albumin Ratio and 28-Day Mortality in ICU Critical Patients with Coronary Heart Disease: A Retrospective Analysis of the MIMIC-IV Database. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1486697. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1486697>
- [11] Johnson, A.E.W., Bulgarelli, L., Shen, L., Gayles, A., Shammout, A., Horng, S., *et al.* (2023) MIMIC-IV, a Freely Accessible Electronic Health Record Dataset. *Scientific Data*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01899-x>
- [12] Pollard, T.J., Johnson, A.E.W., Raffa, J.D., Celi, L.A., Mark, R.G. and Badawi, O. (2018) The eICU Collaborative Research Database, a Freely Available Multi-Center Database for Critical Care Research. *Scientific Data*, **5**, Article No. 180178. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.178>
- [13] Sjölander, A. and Dickman, P.W. (2024) Why Test for Proportional Hazards—Or Any Other Model Assumptions? *American Journal of Epidemiology*, **193**, 926-927. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae002>
- [14] Kim, J.H. (2019) Multicollinearity and Misleading Statistical Results. *Korean Journal of Anesthesiology*, **72**, 558-569. <https://doi.org/10.4097/kja.19087>

附 录

Table A1. Baseline characteristics of the eICU cohort by LAR tertiles
表 A1. eICU 队列按 LAR 三分位分组的基线特征

指标	LAR < 0.46 组	LAR 0.46~0.81 组	LAR > 0.81 组	P 值
	n = 60	n = 107	n = 164	
LAR	0.37 [0.29; 0.41]	0.62 [0.51; 0.68]	1.43 [1.01; 2.65]	<0.001
白蛋白	3.30 (0.51)	3.07 (0.59)	2.93 (0.62)	<0.001
PLT	244 [187; 320]	263 [210; 364]	274 [194; 369]	0.308
年龄	64.0 [55.8; 74.2]	66.0 [58.5; 72.0]	68.0 [60.0; 76.0]	0.188
性别				0.040
女	22 (36.7%)	21 (19.6%)	50 (30.5%)	
男	38 (63.3%)	86 (80.4%)	114 (69.5%)	
种族				0.452
非洲裔	6 (10.0%)	20 (18.7%)	27 (16.5%)	
其他	12 (20.0%)	13 (12.1%)	28 (17.1%)	
白人	42 (70.0%)	74 (69.2%)	109 (66.5%)	
BMI	29.0 (6.52)	29.2 (5.79)	29.1 (7.29)	0.984
WBC	16.2 [13.3; 20.7]	16.2 [12.2; 22.2]	19.6 [15.3; 23.7]	0.003
RBC	3.88 [3.54; 4.36]	3.88 [3.50; 4.30]	3.84 [3.47; 4.33]	0.811
Hb	11.6 [10.5; 13.6]	11.8 [10.8; 13.2]	12.3 [11.0; 13.5]	0.178
Cr	1.29 [1.04; 2.31]	1.32 [1.10; 2.32]	1.59 [1.11; 2.74]	0.062
BUN	31.5 [20.0; 56.2]	34.0 [21.0; 47.0]	35.0 [25.0; 57.0]	0.200
乳酸	1.19 [0.90; 1.35]	1.80 [1.58; 2.16]	4.10 [3.08; 8.22]	<0.001
Na	142 [139; 144]	142 [139; 145]	144 [141; 148]	<0.001
K	4.80 [4.57; 5.12]	4.80 [4.60; 5.10]	5.00 [4.70; 5.60]	0.003
Ca	8.90 [8.67; 9.33]	8.90 [8.55; 9.20]	8.80 [8.50; 9.20]	0.243
癌症				0.514
否	59 (98.3%)	105 (98.1%)	163 (99.4%)	
是	1 (1.67%)	2 (1.87%)	1 (0.61%)	
CKD				0.210
否	56 (93.3%)	93 (86.9%)	152 (92.7%)	
是	4 (6.67%)	14 (13.1%)	12 (7.32%)	
DM				0.244
否	42 (70.0%)	76 (71.0%)	129 (78.7%)	
是	18 (30.0%)	31 (29.0%)	35 (21.3%)	

续表

COPD				0.895
否	56 (93.3%)	99 (92.5%)	149 (90.9%)	
是	4 (6.67%)	8 (7.48%)	15 (9.15%)	
MI				1.000
否	57 (95.0%)	102 (95.3%)	155 (94.5%)	
是	3 (5.00%)	5 (4.67%)	9 (5.49%)	
HF				0.177
否	34 (56.7%)	64 (59.8%)	112 (68.3%)	
是	26 (43.3%)	43 (40.2%)	52 (31.7%)	
SOFA	5.00 [2.75; 8.00]	6.00 [3.00; 8.00]	7.00 [5.00; 9.25]	0.001
SAPSII	35.0 [23.0; 48.2]	35.0 [26.0; 44.0]	44.0 [34.2; 57.2]	<0.001
GCS	10.5 (4.99)	10.3 (4.48)	8.92 (4.59)	0.020
血管活性药物				0.181
否	31 (51.7%)	58 (54.2%)	71 (43.3%)	
是	29 (48.3%)	49 (45.8%)	93 (56.7%)	
抗高血压药物				0.024
否	28 (46.7%)	73 (68.2%)	98 (59.8%)	
是	32 (53.3%)	34 (31.8%)	66 (40.2%)	
28 d 死亡				0.008
否	55 (91.7%)	103 (96.3%)	139 (84.8%)	
是	5 (8.33%)	4 (3.74%)	25 (15.2%)	

注：连续变量根据分布特征以均数(标准差)或中位数[四分位间距]表示；分类变量以例数(%)表示。缩略语含义同表 1。

Table A2. Proportional hazards assumption tests for Cox models

表 A2. Cox 比例风险模型的等比例风险假设检验

模型	变量	P 值
未调整模型	LAR	0.017
未调整模型	GLOBAL	0.017
模型 1	LAR	0.018
模型 1	Age	0.989
模型 1	Race	0.056
模型 1	Gender	0.155
模型 1	BMI	0.805
模型 1	GLOBAL	0.015
模型 2	LAR	0.018

续表

模型 2	Age	0.996
模型 2	Race	0.058
模型 2	Gender	0.153
模型 2	BMI	0.801
模型 2	Cancer	0.742
模型 2	Ckd	0.932
模型 2	Tdm	0.86
模型 2	Copd	0.724
模型 2	Mi	0.875
模型 2	Hf	0.925
模型 2	GLOBAL	0.134
模型 3	LAR	0.048
模型 3	Age	0.962
模型 3	Race	0.092
模型 3	Gender	0.189
模型 3	BMI	0.773
模型 3	Cancer	0.784
模型 3	Ckd	0.961
模型 3	Tdm	0.821
模型 3	Copd	0.708
模型 3	Mi	0.95
模型 3	Hf	0.854
模型 3	Vasopressor	0.036
模型 3	Antihypertensive	<0.001
模型 3	GLOBAL	<0.001
模型 4	LAR	0.05
模型 4	Age	0.876
模型 4	Race	0.113
模型 4	Gender	0.189
模型 4	BMI	0.732
模型 4	Cancer	0.791
模型 4	Ckd	0.969
模型 4	Tdm	0.807
模型 4	Copd	0.702
模型 4	Mi	0.957
模型 4	Hf	0.753
模型 4	Vasopressor	0.03

续表

模型 4	Antihypertensive	<0.001
模型 4	WBC	0.23
模型 4	RBC	0.644
模型 4	Hb	0.89
模型 4	Cr	0.751
模型 4	BUN	0.064
模型 4	Na	0.194
模型 4	K	0.334
模型 4	Calcium	0.592
模型 4	PLT	0.181
模型 4	GLOBAL	<0.001
模型 5	LAR	0.021
模型 5	Age	0.877
模型 5	Race	0.143
模型 5	Gender	0.144
模型 5	BMI	0.73
模型 5	Cancer	0.952
模型 5	Ckd	0.966
模型 5	Tdm	0.984
模型 5	Copd	0.685
模型 5	Mi	0.984
模型 5	Hf	0.76
模型 5	Vasopressor	0.021
模型 5	Antihypertensive	<0.001
模型 5	WBC	0.14
模型 5	RBC	0.585
模型 5	Hb	0.795
模型 5	Cr	0.762
模型 5	BUN	0.064
模型 5	Na	0.217
模型 5	K	0.29
模型 5	Calcium	0.657
模型 5	PLT	0.222
模型 5	Sofa	0.17
模型 5	Sapsii	0.19
模型 5	Gcs	0.653
模型 5	GLOBAL	<0.001

注：采用 Schoenfeld 残差检验等比例风险假设。GLOBAL 表示模型整体检验。

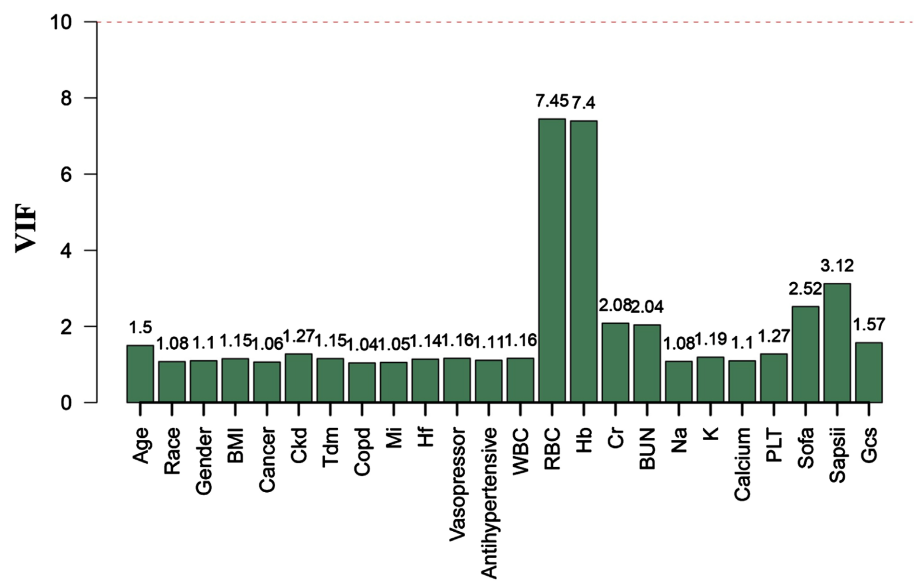


Figure A1. Variance inflation factor analysis of covariates in the multivariable Cox model
图 A1. 多变量 Cox 模型协变量的方差膨胀因子分析