

查尔森合并症指数对合并急性肾损伤并接受连续肾脏替代治疗的脓毒症患者死亡风险的评估价值*

盛松¹ 张艳虹¹ 马杭琨¹ 高洪阳¹ 黄烨¹

[摘要] **目的:**探讨查尔森合并症指数(CCI)对合并急性肾损伤(AKI)并接受连续肾脏替代治疗(CRRT)的脓毒症患者 28 d 和 90 d 死亡风险的评估价值。**方法:**回顾性连续收集 2009 年 1 月—2016 年 9 月韩国 Health System Severance 医院和 Ilsan 医院 ICU 中合并 AKI 并接受 CRRT 的脓毒症患者。收集 CRRT 启动时患者的人口学和临床资料、生化指标、CCI 评分、SOFA 评分、APACHE II 评分,CRRT 启动后 2 h 尿量和总滤出量等数据。采用 Kaplan-Meier(K-M)生存曲线、Log-Rank 检验、比例风险回归模型(Cox)和趋势性检验分析 CCI 对 28 d 和 90 d 死亡的独立作用,同时采用分层分析和交互作用检验进行亚组分析。**结果:**本研究最终纳入 794 例合并 AKI 并行 CRRT 的脓毒症患者。K-M 曲线和 Log-rank 检验显示高分 CCI 患者 28 d 和 90 d 死亡率显著高于低分 CCI 患者。经有向无环图和效应改变法调整混杂后多因素 Cox 回归和趋势性检验显示 CCI 与 28 d 和 90 d 死亡独立正相关(28 d 死亡 $HR=1.05,95\%CI:1.01\sim 1.09,P=0.0155$,90 d 死亡 $HR=1.05,95\%CI:1.01\sim 1.09,P=0.0080$),且两者之间存在显著线性趋势关系(趋势性检验 $P<0.05$)。分层和交互作用检验发现 MAP 与 CCI 对 90 d 死亡存在显著交互作用。**结论:**CCI 与 AKI 行 CRRT 的脓毒症患者 28 d 和 90 d 死亡风险独立正相关。

[关键词] 查尔森合并症指数;脓毒症;急性肾损伤;连续肾脏替代治疗;死亡风险

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.11.012

[中图分类号] R459.7 **[文献标志码]** A

Assessing the value of charlson comorbidity index for mortality risk in sepsis patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy

SHENG Song ZHANG Yanhong MA Hangkun GAO Hongyang HUANG Ye
(Department of Emergency, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing, 100091, China)

Corresponding author: HUAN Ye, E-mail: yellow_926@163

Abstract Objective: To investigate the value of Charlson Comorbidity Index (CCI) in assessing the risk of death on day 28 and 90 in sepsis patients with acute renal injury (AKI) and continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods:** Retrospectively collected patients with sepsis undergoing CRRT in the ICU of Health System Severance Hospital and Ilsan Hospital in Korea from January 2009 to September 2016. The demographic and clinical data, biochemical indicators, CCI score, SOFA score, APACHE II score, and urine output at two hours and total filtration volume were collected after CRRT initiation. Kaplan-Meier (K-M) survival curve, Log-rank test, proportional hazard regression model (Cox) and trend test were used to analyze the independent effect of CCI on day 28 and 90 mortality. In addition, stratified analysis and interaction test were used for subgroup analysis. **Results:** Seven hundred and ninety-four sepsis patients with AKI undergoing CRRT were finally included in this study. K-M curve and Log-rank test revealed the mortality rate in patients with high CCI was significantly higher

*基金项目:2019 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No:ZZ13-024-4)

¹中国中医科学院西苑医院急诊科(北京,100091)

通信作者:黄烨,E-mail:yellow_926@163

[33] Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(8):894-901.

[34] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1)[J]. JAMA, 2011, 306(15):1659-1668.

[35] Huang L, Li T, Xu L, et al. Extracorporeal Membrane

Oxygenation Outcomes in Acute Respiratory Distress Treatment; Case Study in a Chinese Referral Center [J]. Med Sci Monit, 2017, 23:741-750.

[36] Muñoz J, Santa-Teresa P, Tomey MJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults with acute respiratory distress syndrome (ARDS): A 6-year experience and case-control study [J]. Heart Lung, 2017, 46(2):100-105.

(收稿日期:2021-07-24)

than that in patients with low CCI on day 28 and 90. After adjustment for potential confounders by directed acyclic graph and effect change methods, multivariate Cox regression and trend test showed CCI was independently positively correlated with day 28 and 90 mortality (28 day mortality: $HR = 1.05, 95\%CI: 1.01 - 1.09, P = 0.0155$; 90-day mortality: $HR = 1.05, 95\%CI: 1.01 - 1.09, P = 0.0080$). Also, there was a significant linear trend relationship between them (trend test $P < 0.05$). The stratification and interaction test showed that there was a significant interaction between map and CCI on the 90th day of death. **Conclusion:** CCI is independently and positively correlated with the risk of death on days 28 and 90 in sepsis patients with AKI undergoing CRRT.

Key words charlson comorbidity index; sepsis; acute kidney injury; continuous renal replacement therapy; mortality risk

脓毒症是目前急危重症医学面临的医学难题, 2017年 EPIC-III 研究显示脓毒症是目前全球重症监护室(ICU)排名第一的非心源性死因^[1], 2020年一项研究显示年脓毒症在国内 ICU 中发生率高达 20.6%。脓毒症病情凶险, 可迅速发展为脓毒症休克和多器官功能障碍, 尤其是脓毒症合并急性肾损伤(AKI)在临床中十分常见^[2-3]。虽然通过连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等积极的救治措施, 其 28 d 和 90 d 死亡率仍超过 50%^[4], 临床预后极差。

Charlson 等^[5-6]提出了查尔森合并症指数(CCI), CCI 仅依靠既往病史进行评估, 与临床常用危重病评分如序贯器官衰竭评分(SOFA)^[7]和急性生理与慢性健康状况评分-II(APACHE II)^[8]相比, CCI 计算更加方便快捷。既往研究证实 CCI 对 28 d 脓毒症患者死亡具有很高的预测价值^[9-10], 但是在合并 AKI 并接受 CRRT 的脓毒症患者中目前未见相关报道, 因此本研究对 CCI 和此类患者 28 d 和 90 d 死亡进行关联分析, 旨在分析 CCI 对此类患者的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究是一项基于回顾性队列研究的二次分析, 数据来自 DATADRYAD (<https://datadryad.org/stash>) 数据包 Jung, Su-Young J et al. (2019), Data from: Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy, Dryad, Dataset, <https://doi.org/10.5061/dryad.6v0j9>^[11]。原始研究连续收集了韩国延世大学附属 Health System Severance 医院和国民健康保险服务医疗中心 Ilsan 医院 ICU 中 2009 年 1 月—2016 年 9 月期间接受 CRRT 治疗的 2391 例患者的医疗记录。原始研究纳入标准为: 符合急性肾损伤网络(AKIN) II 期及以上的患者[48 h 内血肌酐增加 > 2 倍或尿量 < 0.5 mL/(kg · h), 持续 12 h 以上]^[12]; 排除标准为: 年龄 < 18 岁, 妊娠或哺乳期, 既往慢性肾病, 透析或 CRRT 史, 肾后梗阻和既往肾移植史。本研究进一步排除了非脓毒症患者, 脓毒症诊断标准为

脓毒症 2.0 版本^[13], 研究人群入选流程图见图 1。原始研究伦理由韩国延世大学卫生系统以及 Severance 医院制度审查委员会批准(No:4-2016-1073)。由于数据是匿名分析的, 因此本研究无须患者知情同意^[14-15]。

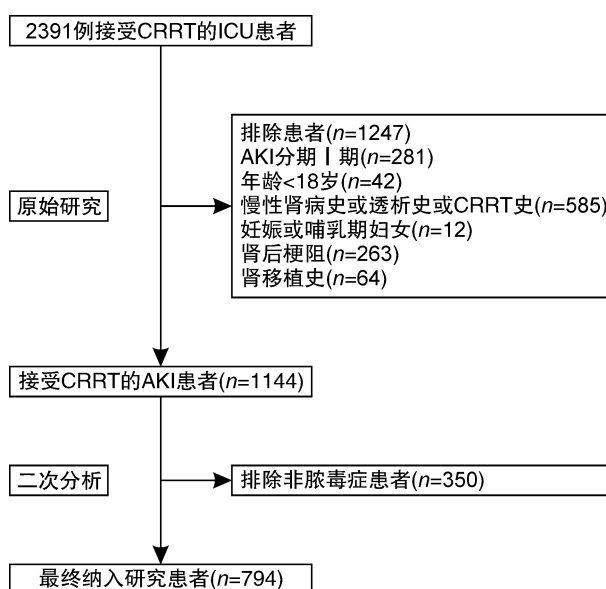


图 1 研究人群入选流程图

1.2 研究数据采集

原始研究收集了 CRRT 启动时患者年龄、性别、体重指数(BMI)、平均动脉压(MAP)、是否机械通气(MV)、血红蛋白(HGB)、白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、肾小球滤过率(GFR)、人血白蛋白(ALB)、血碳酸氢根(HCO_3^-)、血钾(K^+)和血磷(P^{3-})、AKIN 分期、SOFA 评分、APACHE II 评分以及 CRRT 启动后 2 h 内尿量(UO)和 CRRT 启动后的总滤出量。除此之外原始研究中还搜集了患者疾病史, 包括心梗、心衰、周围血管疾病、糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病、结缔组织病和消化道溃疡病史, 但是由于 CCI 是基于既往疾病数目及严重程度的量化积分^[16], 与既往病史存在严重共线性, 因此本研究未纳入疾病史。原始研究中的上述其他变量均纳入了本次分析。

ICU 中患者发生 AKI 后, 由肾病科医师决定

是否启动 CRRT。患者深静脉穿刺途径为颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉,使用 Multifiltered(Fresenius Medical Care, Bad Homburg)或 Prismaflex (Baxter International Inc. Lundia AB)血滤设备进行持续静脉-静脉血液透析,透析器的表面积为 1.0~1.4 m²,白蛋白和 β_2 -微球蛋白的筛分系数分别为 0.001 和 0.58~0.65。CRRT 初始血流量为 100 mL/min,然后增加到 150 mL/min。CRRT 总滤出目标量 \geq 35 mL/(kg·h),首次 CRRT 平均持续时间为 40 h。

本研究的终点是 CRRT 启动后的 28 d 和 90 d 患者是否死亡。

1.3 数据分析

本研究采用 R 4.0.5 (<http://www.R-project.org>, The R Foundation)进行数据分析。所有统计推断均采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准定为 0.05,参数的置信区间估计采用双侧 95%CI。连续性变量符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,连续性变量不符合正态分布用 M(Q1, Q3)表示,分类变量以频率和百分比表示,分别采用独立 *t* 检验(连续性变量符合正态分布)、Mann-Whitney U 检验(连续性变量不符合正态分布)和 χ^2 检验(分类变量)确定 28 d 和 90 d 死亡组和存活组的基线资料组间差异。

使用 Kaplan-Meier (K-M)生存曲线和 Log-rank 检验评估 CCI 四分位数分组对 28 d 和 90 d 死亡的影响和四分位数组间差异。采用比例风险回归模型(Cox)分析 CCI 对死亡风险的独立作用,本研究遵循 STROBE 声明^[17]同时展示了未调整、调整 I、调整 II 共三套 Cox 回归结果,其中未调整模型中没有调整任何混杂,调整 I 模型中仅调整了性别和年龄,调整 II 模型通过有向无环图(DAG)和效应改变法(在未调整模型中引入或在全模型中剔除该变量后回归系数变化超过 10%)调整混杂^[18-19]。应用趋势性检验分析 CCI 和死亡之间是否存在线性趋势改变,使用的方法是把 CCI 四分位数分组后将每一分位数分组的中位数按连续变量纳入 Cox 模型^[20]。本研究的部分变量存在数据缺失,可能会导致有偏估计,因此我们还使用多重数据插补法(MI)评估缺失数据带来的影响。具体方法为:基于链式方程生成 5 套随机插补数据,参与插补的变量包括年龄、性别、BMI、MAP、MV、HGB、WBC、CRP、GFR、ALB、 HCO_3^- 、 K^+ 、 P^{3-} 、AKIN 分期、SOFA、APACHE II、UO 和总滤出量。使用 5 套插补数据分别进行 5 次 Cox 分析,并通过 Rubin's Rule 合并 5 套 Cox 结果的 HR, 95%CI 和 *P* 值,如果合并的 HR 和原始数据的 HR 相差小于 10%,则认为数据缺失是随机的,不会对 Cox 结果产生显著影响^[21-22]。分层分析采用

分层 Cox 模型,调整变量同调整 II 模型,同时分层变量不参与调整,通过似然比检验方法(LRT)进行交互作用检验,分析在分层变量的不同层级水平上 CCI 对死亡的效应量是否存在显著差异^[23]。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入 794 例行 CRRT 的脓毒症合并 AKI 患者,其中男 492 例(61.96%),平均年龄(63.62 \pm 14.11)岁。28 d 死亡率 62.69%,在 28 d 存活组和死亡组中年龄、 K^+ 、 HCO_3^- 、HGB、GFR、总滤出量、性别、AKIN 分期均差异无统计学意义,28 d 死亡组 CCI、 P^{3-} 、CRP、APACHE II、SOFA 和 MV 比例均高于存活组,BMI、MAP、WBC、ALB 和 UO 均低于存活组;90 d 死亡率 73.43%,在 90 d 存活组和死亡组中年龄、 K^+ 、 HCO_3^- 、CRP、GFR、性别、总滤出量和 AKIN 分期均差异无统计学意义,90 d 死亡组 CCI、 P^{3-} 、APACHE II、SOFA 和 MV 比例均高于存活组,BMI、MAP、WBC、HGB、ALB 和 UO 均低于存活组(表 1)。

2.2 K-M 曲线和 Log-rank 检验

按 CCI 四分位数将 CCI 分为 4 组,取值范围分别为 0.00~1.00, 2.00~2.00, 3.00~4.00 和 5.00~12.00,4 组例数分别为 187、193、214 和 200 例。K-M 曲线显示 CCI 四分位数分组在 28 d 和 90 d 的存活率均差异有统计学意义,高分 CCI 患者 28 d 和 90 d 的存活率显著低于低分 CCI 患者(28 d Log-rank 检验, $P < 0.0001$; 90 d Log-rank 检验, $P = 0.0043$)。见图 2。

2.3 Cox 和趋势性检验结果

未调整模型中没有调整任何变量,调整 I 模型中调整了性别和年龄,调整 II 模型基于 DAG 和效应改变法调整变量,其中 28 d 死亡模型调整变量有年龄、性别、 HCO_3^- 、 P^{3-} 、MAP、ALB、UO、SOFA 和 AKIN,90 d 死亡模型调整变量有年龄、性别、MAP、MV、HGB、ALB 和 SOFA。如表 2 所示在未调整模型中 CCI 与 28 d 和 90 d 的死亡独立相关(28 d 死亡 HR = 1.07, 95%CI: 1.03~1.11, $P = 0.0002$; 90 d 死亡 HR = 1.05, 95%CI: 1.02~1.09, $P = 0.0024$)。在调整 I 和 II 模型中,随着 CCI 增高 28 d 和 90 d 死亡显著增加,其效应量方向和大小与未调整模型一致,在调整 II 模型中 28 d 死亡 HR = 1.05, 95%CI: 1.01~1.09, $P = 0.0155$, 90 d 死亡 HR = 1.05, 95%CI: 1.01~1.09, $P = 0.0080$ 。趋势性检验显示在未调整、调整 I 和调整 II 模型中随着 CCI 四分位数的等级增加,28 d 和 90 d 死亡风险均有逐渐增加趋势并且趋势增加是显著的(趋势性检验 $P < 0.05$)。数据中 K^+ 、 HCO_3^- 、 P^{3-} 、BMI、MV、WBC、HGB、CRP、GFR、UO、APACHE II 和 SOFA 均存在数据缺失,

缺失数量分别为 5、110、30、16、1、5、1、166、2、5、12 和 3。合并 5 套插补数据 Cox 的 HR 与原始 Cox 的 HR 相差未超过 10%，因此推断数据是随机缺失，不会显著影响 Cox 结果^[21-22](表 3)。

表 1 合并 AKI 并接受 CRRT 的脓毒症患者的临床基线资料

变量	28 d 存活	28 d 死亡	P	90 d 存活	90 d 死亡	P
例数	298	496	/	211	583	/
CCI	2.00(1.00~4.00)	3.00(2.00~5.00)	<0.001	2.00(1.00~4.00)	3.00(2.00~5.00)	<0.001
年龄/岁	62.74±14.82	64.15±13.66	0.17	63.17±14.96	63.79±13.80	0.59
K ⁺ /(mmol·L ⁻¹)	4.72±1.06	4.70±1.10	0.78	4.69±1.04	4.71±1.10	0.85
HCO ₃ ⁻ /(mmol·L ⁻¹)	17.32±5.20	16.76±5.87	0.21	16.93±5.00	16.99±5.85	0.89
P ³⁻ /(mg·dL ⁻¹)	5.21±2.17	5.91±2.34	<0.001	5.09±2.21	5.85±2.30	<0.001
BMI/(kg/m ²)	24.08±3.99	23.25±4.70	0.01	24.30±4.04	23.30±4.57	0.01
MAP/mmHg	80.27±15.32	75.79±14.23	<0.001	81.34±15.27	76.08±14.38	<0.001
WBC/(×10 ⁶ ·L ⁻¹)	12190.00 (8867.00~19285.00)	10760.00 (4810.00~18310.00)	<0.001	12170.00 (9185.00~19460.00)	10980.00 (5090.00~16812.50)	<0.001
HGB/(g·dL ⁻¹)	9.89±2.21	9.59±2.14	0.06	10.07±2.37	9.57±2.08	0.00
ALB/(g·dL ⁻¹)	2.72±0.61	2.51±0.55	<0.001	2.76±0.64	2.52±0.55	<0.001
CRP/(mg·L ⁻¹)	50.55 (16.38~142.75)	73.05 (19.95~176.75)	0.04	52.00 (16.00~135.50)	72.20 (19.84~172.00)	0.08
GFR/(mL·min ⁻¹)	23.20 (15.60~38.50)	28.30 (18.65~39.25)	0.13	22.30 (15.65~38.15)	27.70 (18.40~39.20)	0.01
UO/mL	51.00 (15.00~130.00)	25.00 (0.00~77.50)	<0.001	60.00 (15.00~130.00)	30.00 (5.00~80.00)	<0.001
APACHE II	25.69±7.45	28.42±8.10	<0.001	25.42±7.78	28.11±7.93	<0.001
SOFA	10.46±3.54	12.92±3.21	<0.001	10.07±3.34	12.70±3.34	<0.001
总滤出量/(mL·kg ⁻¹)	36.73±4.59	36.69±4.82	0.91	36.59±4.74	36.74±4.73	0.69
性别			0.84			0.30
男	186(62.42)	306(61.69)		137(64.93)	355(60.89)	
女	112(37.58)	190(38.31)		74(35.07)	228(39.11)	
MV			<0.001			<0.001
否	87(29.19)	79(15.96)		64(30.33)	102(17.53)	
是	211(70.81)	416(84.04)		147(69.67)	480(82.47)	
AKIN 分期			0.96			0.45
II 期	80(26.85)	134(27.02)		61(28.91)	153(26.24)	
III 期	218(73.15)	362(72.98)		150(71.09)	430(73.76)	

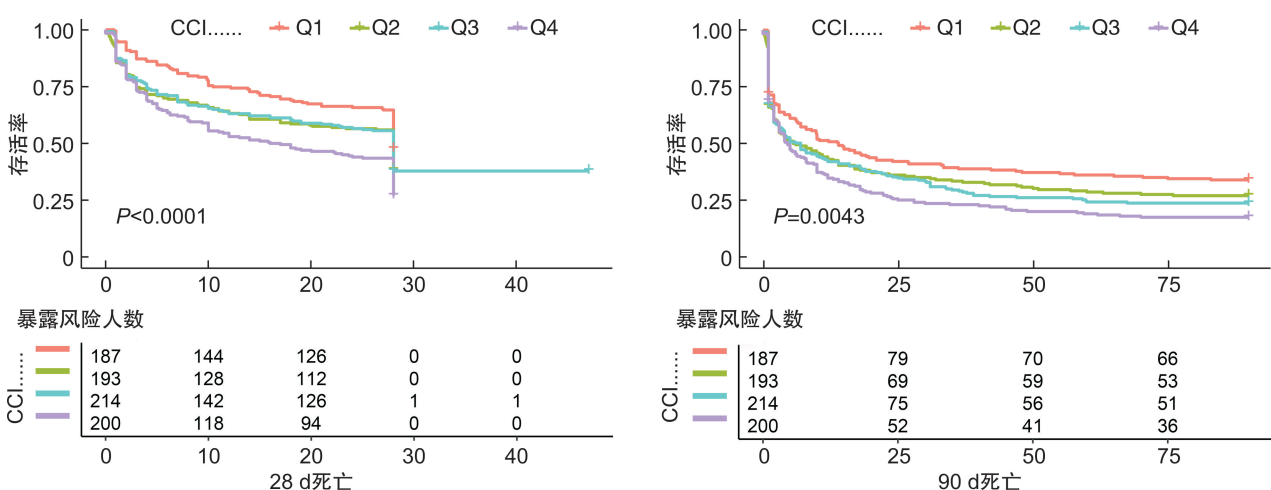


图 2 CCI 四分位数分组 28 d 和 90 d 死亡的 K-M 曲线和 Log-rank 检验

表 2 CCI 与 28 d 和 90 d 死亡的 Cox 和趋势性检验结果

项目	未调整模型	调整 I 模型	调整 II 模型
28 d 死亡			
N	794	794	650
CCI	1.07(1.03,1.11)0.0002	1.07(1.03,1.11)0.0002	1.05(1.01,1.09)0.0155
CCI 四分组			
Q1	Ref	Ref	Ref
Q2	1.35(1.03,1.76)0.0292	1.34(1.03,1.75)0.0312	1.42(1.04,1.94)0.0270
Q3	1.34(1.03,1.74)0.0286	1.34(1.03,1.74)0.0292	1.46(1.08,1.97)0.0145
Q4	1.78(1.37,2.29)<0.0001	1.78(1.38,2.31)<0.0001	1.69(1.26,2.28)0.0006
趋势性检验 P 值	<0.0001	<0.0001	0.001
90 d 死亡			
N	794	794	789
CCI	1.05(1.02,1.09)0.0024	1.06(1.02,1.09)0.0018	1.05(1.01,1.09)0.0080
CCI 四分组			
Q1	Ref	Ref	Ref
Q2	1.25(0.98,1.59)0.0734	1.24(0.97,1.59)0.0792	1.32(1.03,1.69)0.0298
Q3	1.29(1.02,1.64)0.0317	1.30(1.03,1.65)0.0280	1.39(1.09,1.77)0.0090
Q4	1.50(1.18,1.90)0.0007	1.52(1.20,1.92)0.0005	1.46(1.14,1.88)0.0031
趋势性检验 P 值	0.001	0.0006	0.0038

注:表中效应量为 HR(95%CI)和 P 值;Ref:参照;Q1~Q4:CCI 四分位数分组。

表 3 多重数据插补和原始数据 Cox 调整 II 模型结果比较

COX 结果	N(28d 死亡)	调整 II 模型	N(90d 死亡)	调整 II 模型
第 1 套插补数据	794	1.05(1.01,1.09)0.0122	794	1.05(1.01,1.09)0.0093
第 2 套插补数据	794	1.05(1.01,1.08)0.0143	794	1.05(1.01,1.09)0.0093
第 3 套插补数据	794	1.05(1.01,1.09)0.0134	794	1.05(1.01,1.09)0.0096
第 4 套插补数据	794	1.05(1.01,1.09)0.0119	794	1.05(1.01,1.09)0.0086
第 5 套插补数据	794	1.05(1.01,1.09)0.0137	794	1.05(1.01,1.09)0.0095
5 套插补数据合并	794	1.05(1.01,1.09)0.0102	794	1.05(1.01,1.09)0.0121
原始数据结果	650	1.05(1.01,1.09)0.0155	789	1.05(1.01,1.09)0.0080

注:表中效应量为 HR(95%CI)和 P 值。

2.4 分层分析和交互作用检验

CCI 对 28 d 和 90 d 死亡的 HR 在各亚组的不同层级水平上方向一致,说明 CCI 和死亡的正向关系是稳定可靠的。交互作用检验显示 MAP 与 CCI 对 90 d 死亡存在交互作用,在 MAP<70, ≥70 且 <105 和 >105 mmHg 3 个亚组内 HR 和 95%CI

分别为 1.07(1.01, 1.14), 1.06(1.01, 1.12) 和 0.66(0.47, 0.94),交互作用检验 P=0.0065,即在 3 个 MAP 亚组内 CCI 对 90 d 死亡的效应量是显著不同的,但是 MAP 与 CCI 对 28 d 死亡不存在交互作用,交互作用检验 P=0.4457(表 4)。

表 4 分层分析和交互作用检验

变量	N	28 d 死亡	交互作用 P	90 d 死亡	交互作用 P
年龄/岁			0.2099		0.8301
<60	271	1.08(1.01,1.16)0.0187		1.05(0.99,1.12)0.0861	
≥60	523	1.03(0.98,1.08)0.2841		1.05(1.00,1.10)0.0419	
性别			0.3454		0.8844
男	492	1.03(0.98,1.08)0.2925		1.04(1.00,1.09)0.0723	
女	302	1.08(1.01,1.15)0.0225		1.06(1.00,1.12)0.0627	

续表 4

变量	N	28 d 死亡	交互作用 P	90 d 死亡	交互作用 P
K ⁺ /(mmol · L ⁻¹)			0.2534		0.129
<3.5	65	1.10 (0.91,1.33) 0.3080		0.95 (0.84,1.09) 0.4828	
≥3.5~<5.5	560	1.08 (1.02,1.14) 0.0063		1.06 (1.01,1.11) 0.0141	
≥5.5	164	1.02 (0.95,1.10) 0.5304		1.08 (1.01,1.17) 0.0312	
HCO ₃ ⁻ /(mmol · L ⁻¹)			0.1763		0.7016
<22	546	1.04 (0.99,1.09) 0.1173		1.05 (1.00,1.10) 0.0416	
≥22~<27	110	1.11 (0.99,1.24) 0.0813		0.98 (0.89,1.09) 0.7448	
≥27	28	1.15 (0.79,1.67) 0.4541		0.96 (0.75,1.24) 0.7625	
P ³⁻ /(mg · dL ⁻¹)			0.4566		0.9082
<2.7	33	1.20 (0.89,1.63) 0.2368		1.17 (0.91,1.50) 0.2244	
≥2.7~<4.5	224	1.08 (0.99,1.19) 0.0915		1.07 (0.99,1.15) 0.0825	
≥4.5	507	1.04 (0.99,1.09) 0.0910		1.04 (1.00,1.09) 0.0560	
BMI			0.2023		0.6156
<18.5	67	0.92 (0.80,1.06) 0.2453		1.02 (0.90,1.15) 0.7814	
≥18.5~<23.9	359	1.06 (1.00,1.13) 0.0519		1.06 (1.00,1.12) 0.0484	
≥23.9	352	1.06 (0.99,1.12) 0.0855		1.04 (0.98,1.10) 0.1766	
MAP/mmHg			0.4457		0.0065
<70	237	1.06 (1.00,1.13) 0.0670		1.07 (1.01,1.14) 0.0163	
≥70~<105	523	1.04 (0.98,1.09) 0.1953		1.06 (1.01,1.12) 0.0117	
≥105	34	0.27 (0.06,1.12) 0.0717		0.66 (0.47,0.94) 0.0206	
MV			0.5529		0.3362
否	166	1.07 (0.97,1.19) 0.1681		1.09 (1.01,1.18) 0.0339	
是	627	1.04 (1.00,1.09) 0.0626		1.04 (1.00,1.08) 0.0535	
WBC/(×10 ⁶ · L ⁻¹)			0.2461		0.3057
<4000	126	1.01 (0.92,1.10) 0.8688		1.01 (0.93,1.10) 0.7785	
≥4000~<10000	206	1.05 (0.97,1.14) 0.1902		1.03 (0.96,1.11) 0.3683	
≥10000	457	1.07 (1.01,1.13) 0.0264		1.08 (1.03,1.14) 0.0017	
HGB/(g · dL ⁻¹)			0.1108		0.2226
男≥120,女≥110	654	1.03 (0.98,1.07) 0.2338		1.04 (1.00,1.08) 0.0543	
男<120,女<110	140	1.14 (1.03,1.27) 0.0135		1.11 (1.01,1.22) 0.0324	
ALB 分组/(g · dL ⁻¹)			0.0629		0.1521
低(0.00~2.20)	218	0.97 (0.90,1.04) 0.3932		1.02 (0.95,1.08) 0.6279	
中(2.30~2.70)	286	1.11 (1.04,1.19) 0.0033		1.08 (1.01,1.15) 0.0193	
高(2.80~5.90)	290	1.15 (1.06,1.24) 0.0005		1.07 (1.00,1.14) 0.0488	
CRP 三分组/(mg · L ⁻¹)			0.3575		0.3391
低(0.00~28.25)	209	1.15 (1.04,1.26) 0.0061		1.10 (1.02,1.18) 0.0162	
中(28.36~116.10)	208	1.05 (0.97,1.13) 0.2670		1.04 (0.97,1.11) 0.3204	
高(116.60~503.30)	211	1.01 (0.93,1.09) 0.8667		1.00 (0.92,1.08) 0.9594	
GFR/(mL · min ⁻¹)			0.3841		0.0747
<90	775	1.05 (1.01,1.10) 0.0117		1.05 (1.02,1.09) 0.0037	
≥90	17	0.62 (0.19,2.05) 0.4366		0.42 (0.17,1.04) 0.0613	
UO 三分组/mL			0.9457		0.452
低(0.00~13.00)	263	1.07 (1.00,1.13) 0.0500		1.08 (1.02,1.14) 0.0132	
中(14.00~65.00)	249	1.05 (0.97,1.12) 0.2169		0.99 (0.93,1.06) 0.8737	
高(70.00~880.00)	277	1.03 (0.94,1.13) 0.4733		1.06 (0.99,1.14) 0.0829	
APACHE- II 三分组			0.2977		0.683
低(3.00~23.00)	244	1.01 (0.93,1.10) 0.7962		1.06 (0.98,1.14) 0.1490	
中(24.00~30.00)	252	1.10 (1.02,1.17) 0.0080		1.06 (1.00,1.13) 0.0553	
高(31.00~58.00)	286	1.03 (0.97,1.11) 0.3349		1.04 (0.98,1.10) 0.2323	

续表 4

变量	N	28 d 死亡	交互作用 P	90 d 死亡	交互作用 P
SOFA 三分组			0.3783		0.5645
低(1.00~10.00)	258	1.02 (0.94,1.10) 0.7166		1.09 (1.01,1.17) 0.0309	
中(11.00~13.00)	259	1.10 (1.03,1.17) 0.0041		1.05 (0.99,1.12) 0.1067	
高(14.00~21.00)	274	1.03 (0.96,1.10) 0.3628		1.03 (0.97,1.09) 0.3948	
总滤出量三分组/(mL·kg ⁻¹)			0.3497		0.1607
低(13.56~34.92)	264	1.03 (0.97,1.10) 0.2936		1.07 (1.01,1.14) 0.0170	
中(34.93~38.33)	265	1.12 (1.04,1.20) 0.0039		1.08 (1.01,1.15) 0.0232	
高(38.35~68.50)	265	1.03 (0.94,1.13) 0.4646		0.99 (0.93,1.07) 0.8631	
AKIN 分期			0.1758		0.7581
Ⅱ期	214	1.00 (0.93,1.08) 0.9543		1.02 (0.95,1.10) 0.5411	
Ⅲ期	580	1.07 (1.02,1.12) 0.0037		1.06 (1.01,1.10) 0.0104	

注:表中效应量为 HR(95%CI)和 P 值;ALB、CRP、UO、APACHE II、SOFA 和总滤出量采用三分位数分组,括号内显示的是该组内的最小值和最大值。

3 讨论

尽管近年来对脓毒症的研究与探索愈发深入,但脓毒症死亡率仍高居不下。根据 2020 年一项全国 44 所医院 ICU 的研究报告显示,ICU 脓毒症 90 d 死亡率为 35.5%^[1],当脓毒症合并 AKI 时即使行 CRRT 其 28 d 和 90 d 死亡率仍然超 50%^[4],因此加强对脓毒症中高危人群危险因素的早期识别至关重要,有助于早期干预和改善临床结局。Charlson 等提出的 CCI 目前已被证实与脓毒症患者和危重症合并 AKI 患者的死亡独立正相关^[9,16,24],并且 CCI 评价简便、快捷,理论上对急诊和 ICU 需要快速病情评估的危重症患者具有较大的应用价值,但目前合并 AKI 并接受 CRRT 的脓毒症人群中未见关于 CCI 对死亡影响的相关文献报道,在该人群中 CCI 是否是死亡的独立危险因素以及 CCI 对死亡风险的评估价值目前尚不清楚。

本研究首次单独报道了在合并 AKI 并接受 CRRT 的脓毒症高危人群中 CCI 和死亡的关联关系,研究显示在该人群中 CCI 是 28 d 和 90 d 死亡的独立危险因素,CCI 高分患者死亡风险显著高于 CCI 低分患者(Log-rank 检验和趋势性检验 $P < 0.05$)。在调整 II 模型中 CCI 每升高 1 分,28 d 和 90 d 的死亡风险均增加 5% (28 d 死亡 $HR = 1.05, 95\%CI: 1.01 \sim 1.09, P = 0.0155$, 90 d 死亡 $HR = 1.05, 95\%CI: 1.01 \sim 1.09, P = 0.0080$),这与脓毒症患者和危重症合并 AKI 患者中 CCI 与死亡的研究结果一致^[9,16,24]。

相比较既往类似研究^[9,16,24],本研究存在以下优势。第一,本研究纳入患者 794 例,是目前类似研究中样本量最大的,因此得到的结果是最精确的(95%CI 波动范围较小)。第二,相比既往相似研究,本研究纳入的混杂因素更多(18 个);同时与既往研究主要根据单因素回归 P 值筛选变量构建多

元回归的不同之处是,本研究采用了目前被《欧洲流病杂志》和《美国流病杂志》联合推荐的理论驱动(DAG)联合数据驱动(效应改变法)的方法筛选变量构建多元回归^[19,25],能够更准确地筛选出真正对结局有显著影响的变量构建多元回归;另外既往类似研究多采用 Logistic 回归,未考虑到随访时间对死亡的影响,这可能会导致效应量的有偏估计,而本研究采用的方法是 Cox 回归、K-M 曲线和 Log-Rank 检验,充分考虑到了随访时间对死亡的影响,基于以上三点保证了本研究结果的真实性与可靠性。第三,本研究首次报道了 CCI 与死亡的线性趋势和交互作用关系,在本研究中通过线性趋势检验证实 CCI 与 28 d 和 90 d 死亡之间存在有线性趋势和剂量-效应关系(趋势性检验 $P < 0.05$)。另外分层分析和交互作用检验显示 MAP 和 CCI 对 90 d 死亡存在交互作用。当 $MAP \geq 105$ mmHg 时 CCI 与 90 d 死亡呈负相关。本研究 $MAP \geq 105$ mmHg 亚组内 MAP 为 (111.49 ± 4.49) mmHg,提示 MAP 轻度升高对 AKI 并接受 CRRT 脓毒症患者的 90 d 存活可能是有益的。第四,本研究使用了 MI 评估缺失数据对多元 Cox 结果的影响,MI 结果表明数据是随机缺失的,数据缺失没有对结果产生明显偏性。

本研究存在如下局限性:第一,本研究是基于韩国人群,因此目前结论尚不能外推至其他人群和种族,未来需要进一步扩大研究人群。第二,本研究基于回顾性研究数据,数据记录的完整性、真实性、同质性均不如前瞻性研究,可能会存在暴露怀疑等偏倚影响结果可靠性^[26],因此证据等级有限,未来仍需进一步开展前瞻性研究提高证据等级。

综上所述,在韩国人群中 CCI 对 AKI 并接受连续 CRRT 的脓毒症患者死亡具有一定的评估价值,在该人群中 CCI 与 28 d 和 90 d 死亡呈独立正

相关,CCI 每增加 1 分该类患者 28 d 和 90 d 死亡风险均增加 5%。

参考文献

- [1] Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017[J]. *JAMA*, 2020, 323(15): 1478-1487.
- [2] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 517-529.
- [3] Prescott HC, Angus DC. Postsepsis Morbidity[J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 91.
- [4] 盛松, 张艳虹, 马杭琨, 等. 脓毒症合并急性肾损伤并接受连续肾脏替代治疗患者 28 d 死亡预测模型构建与验证[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(3): 200-205, 210.
- [5] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index[J]. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(11): 1245-1251.
- [6] Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(11): 2384-2392.
- [7] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2001, 286(14): 1754-1758.
- [8] Lee H, Lim C W, Hong H P, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2015, 43(2): 175-186.
- [9] 边士淇, 寿松涛, 李望, 等. 查尔森合并症指数对脓毒症患者预后的评估价值[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(14): 1637-1640.
- [10] 崔云亮, 李雨, 张树柳, 等. 查尔森合并症指数联合序贯器官衰竭评分预测脓毒症患者的死亡风险[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(1): 41-45.
- [11] Jung SY, Kwon J, Park S, et al. Phosphate is a potential biomarker of disease severity and predicts adverse outcomes in acute kidney injury patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0191290.
- [12] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [13] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(3): 259-262.
- [14] Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery[J]. *Circulation*, 2016, 133(22): 2132-2140.
- [15] Filion KB, Azoulay L, Platt R W, et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(12): 1145-1154.
- [16] Talib S, Sharif F, Manzoor S, et al. Charlson Comorbidity Index for Prediction of Outcome of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2017, 11(2): 115-123.
- [17] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies [J]. *Int J Surg*, 2014, 12(12): 1495-1499.
- [18] 刘慧鑫, 汪海波, 汪宁. 有向无环图在混杂因素识别与控制中的应用及实例分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(4): 585-588.
- [19] Weng HY, Hsueh YH, Messam LL, et al. Methods of covariate selection: directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(10): 1182-1190.
- [20] Park SY, Freedman ND, Haiman CA, et al. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(4): 228-235.
- [21] Farrar D, Fairley L, Santorelli G, et al. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(10): 795-804.
- [22] Sheng S. Mean arterial pressure and arterial stiffness in Japanese population: a secondary analysis based on a cross-sectional study[J]. *Blood Press Monit*, 2020, 25(6): 310-317.
- [23] Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 897-907.
- [24] 刘晓, 刘志广, 范志松, 等. 严重脓毒症与脓毒性休克患者预后分析[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(10): 80-84.
- [25] Talbot D, Massamba VK. A descriptive review of variable selection methods in four epidemiologic journals; there is still room for improvement[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34(8): 725-730.
- [26] Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, et al. Cohort studies: prospective versus retrospective [J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 113(3): c214-217.

(收稿日期: 2021-06-04)