

血清白蛋白动态变化对脓毒症合并急性肺损伤患者预后的增量预测价值：一项基于 MIMIC-IV 数据库的纵向生存分析

方鹏¹ 徐帅^{1▲} 金磊¹

1 浙江中医药大学附属温州市中医院急诊科，浙江省温州市，**325000**

[摘要]

目的 本研究旨在评估脓毒症相关急性肺损伤（ALI）患者中，早期血清白蛋白的动态演变（涵盖入院时基线值及短期变化速率）对 28 天预后的影响，并进一步验证该动态指标在传统风险因素之外是否具备独立的预后增益效能。

方法 基于 MIMIC-IV 数据库，回顾性纳入 3071 例脓毒症合并 ALI 患者。利用入 ICU 后 0~72 小时内的所有重复白蛋白测量数据，构建纵向-生存联合模型，估计白蛋白的当前水平和变化斜率与 28 天全因死亡风险的关联。采用嵌套模型策略评估增量预测价值。次要结局包括 90 天死亡率和 28 天无呼吸机天数。动态白蛋白分析主要限于 0~72 h 内至少完成 2 次白蛋白测量的患者。

结果 本研究发现，当前白蛋白每降低 0.5g/dl 与 28 天死亡风险增加独立相关（HR=1.289，95%CI: 1.196~1.390， $P<0.001$ ）；与此同时在至少 2 次白蛋白测量的患者中，白蛋白下降斜率亦显著增加死亡风险（HR=1.991，95%CI: 1.048~3.781， $P=0.035$ ）。其中液体平衡和氧合状态对白蛋白的预后效应具有显著修饰作用（交互 $P<0.05$ ）。在临床基准模型（AUROC=0.710）的基础上，加入静态白蛋白后提升至 0.716；加入动态白蛋白后进一步提升至 0.727。校准斜率良好（0.958），而含动态白蛋白的模型在临床合理阈值概率范围内具有正向净获益。以上结果得到了敏感性分析的进一步验证。

结论 早期动态白蛋白（尤其是当前水平和下降速度）与脓毒症合并 ALI 患者短期死亡风险独立相关，并在传统临床指标基础上提供更多的增量预测信息。动态白蛋白可作为现有风险分层体系的补充辅助指标，其临床决策价值仍需前瞻性、多中心研究进一步验证。

[关键词] 脓毒症；急性肺损伤；白蛋白；MIMIC-IV 数据库；动态预后标志物

徐帅，wzszyjzkxs@163.com

温州市基础性公益科研项目（编号：Y20240175）；温州市基础性公益科研项目（编号：Y20250153）

中图分类号：R631；R563.8 文献标识码：A

Dynamic Serum Albumin Changes and Incremental Prognostic Value in Sepsis-Associated Acute Lung Injury: A Longitudinal-Survival Analysis Using the MIMIC-IV Database

Peng Fang¹, Shuai Xu^{1▲}, Lei Jin¹

1 Emergency Department , Wenzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang China

Objective This study aims to evaluate the impact of early dynamic changes in serum albumin levels—encompassing baseline values upon admission and short-term rate of change—on 28-day outcomes in patients with sepsis-associated acute lung injury (ALI), and further assess whether this dynamic marker provides independent prognostic value beyond traditional risk factors.

Methods Based on the MIMIC-IV database, 3,071 patients with sepsis complicated by acute lung injury (ALI) were retrospectively included. Using all repeated albumin measurements within 0~72 hours after ICU admission, a longitudinal-survival joint model was constructed to estimate the association between current albumin levels and their rate of change with 28-day all-cause mortality risk. A nested model strategy was employed to assess incremental predictive value. Secondary outcomes included 90-day mortality and ventilator-free days at 28 days. **Dynamic albumin analysis is mainly applicable to patients who have had at least two albumin measurements within a period of 0 to 72 hours.**

Results This study found that each 0.5 g/dl decrease in current albumin level was independently associated with an increased risk of 28-day mortality (**hazard ratio [HR] = 1.289, 95% confidence interval [CI]: 1.196~1.390, P < 0.001**). Meanwhile, among patients with at least two albumin measurements, a steeper decline in albumin levels also significantly increased the risk of death (HR=1.991, 95% CI: 1.048 ~

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

3.781, $P = 0.035$). Fluid balance and oxygenation status significantly modified the prognostic effect of albumin (interaction $P < 0.05$). Adding static albumin to the clinical baseline model improved the AUROC from 0.710 to 0.716; further inclusion of dynamic albumin increased it to 0.727. The calibration slope was favorable (0.958), and the model incorporating dynamic albumin demonstrated positive net benefit within clinically reasonable threshold probability ranges. These findings were further confirmed by sensitivity analyses.

Conclusions Early dynamic albumin (especially the current level and the rate of decline) is independently associated with the short-term mortality risk of patients with sepsis complicated by ALI, and provides additional incremental predictive information beyond traditional clinical indicators. Dynamic albumin can serve as an auxiliary indicator to complement the existing risk stratification system. The clinical value of this approach still requires further verification through prospective and multi-center studies.

【Keywords】 Sepsis; Acute Lung Injury; Serum Albumin; MIMIC-IV Database

1. 引言

脓毒症是感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，是重症监护病房（intensive care unit, ICU）患者死亡的主要原因之一^[1]。据全球疾病负担研究数据显示，全球每年新发脓毒症病例超过 4900 万例，28 天死亡率高达 24%~30%^[2]。急性肺损伤（acute lung injury, ALI）是脓毒症最常见的严重并发症之一，可引发急性低氧性呼吸衰竭，显著增加患者的短期病死率^[1]，相关研究显示，脓毒症合并 ALI 患者的 28 天病死率可达 30%~40%^[3]，合并急性呼吸衰竭者死亡率是未合并患者的 2 倍，此类患者病情进展迅速，早期识别高危人群对于改善预后至关重要^[4]。

尽管器官支持技术不断进步，脓毒症合并 ALI 的病死率仍居高不下。目前临床常用的预后评估工具包括急性生理学与慢性健康状况评分 II（acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II）、序贯器官衰竭评分（sequential organ failure assessment, SOFA）等评分系统在临床实践中已得到广泛应用。血清白蛋白作为临床常规检测的生化指标，不仅可反映患者的营养状态，还可体现机体的炎症反应程度及血管通透性变化^[5]，已

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

被证明较低水平与危重症患者的不良预后密切相关^[6]。同时亦有研究证实，血清白蛋白可有效预测脓毒症合并 ALI 患者的短期预后^[7]。

然而，现有研究多基于单次静态白蛋白测量值^{[1],[8],[9]}，较少利用重复测量数据探究白蛋白的动态变化轨迹对预后的影响；另外预后效应是否受液体负荷和氧合状态等 ALI 核心病理生理因素的影响，亦缺乏系统评估；能否在 SOFA、乳酸等成熟指标之外是否提供增量预测信息，尚未被严格量化。

为此，本研究基于 MIMIC-IV 数据库，旨在通过纵向-生存联合模型评估 0~72 小时内白蛋白当前水平和变化速度与 28 天死亡风险的关联，探究检验液体平衡和氧合状态对白蛋白预后效应的修饰作用并评估静态与动态白蛋白在传统指标之上的增量预测价值。

2. 方法

2.1 数据来源

本研究为基于美国重症监护医学信息数据库 IV（**medical information mart for intensive care IV**，MIMIC-IV，版本 2.2）的回顾性队列研究。该数据库包含 2008~2019 年贝斯以色列女执事医疗中心（**Beth Israel Deaconess Medical Center**，BIDMC）住院患者的详细医疗记录。已对患者身份信息进行去标识化处理，并且获得了 BIDMC 与麻省理工学院伦理委员会批准。研究者之一已签署数据使用协议并完成培训，获得 MIMIC-IV 数据的使用授权（编号：[15562817](#)）。

2.2 研究对象

本研究纳入首次入住 ICU 的成人患者，并逐一排除以下患者：（1）不符合脓毒症第三次国际共识定义（**the third international consensus definitions for sepsis and septic shock**，Sepsis-3）诊断标准^[10]；（2）入 ICU 后 24 小时内氧合指数（**arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen**，PaO₂/FiO₂）>300 mmHg；（3）合并重度肝病；（4）0~72 小时内无蛋白检测数据；（5）白蛋白仅在死亡或删除后检测；（6）缺失 24 小时内最高乳酸值，最终共纳入 3071 例患者，其中 28 天内死亡患者 768 例，具体纳排流程见图 1。

[在此处键入]

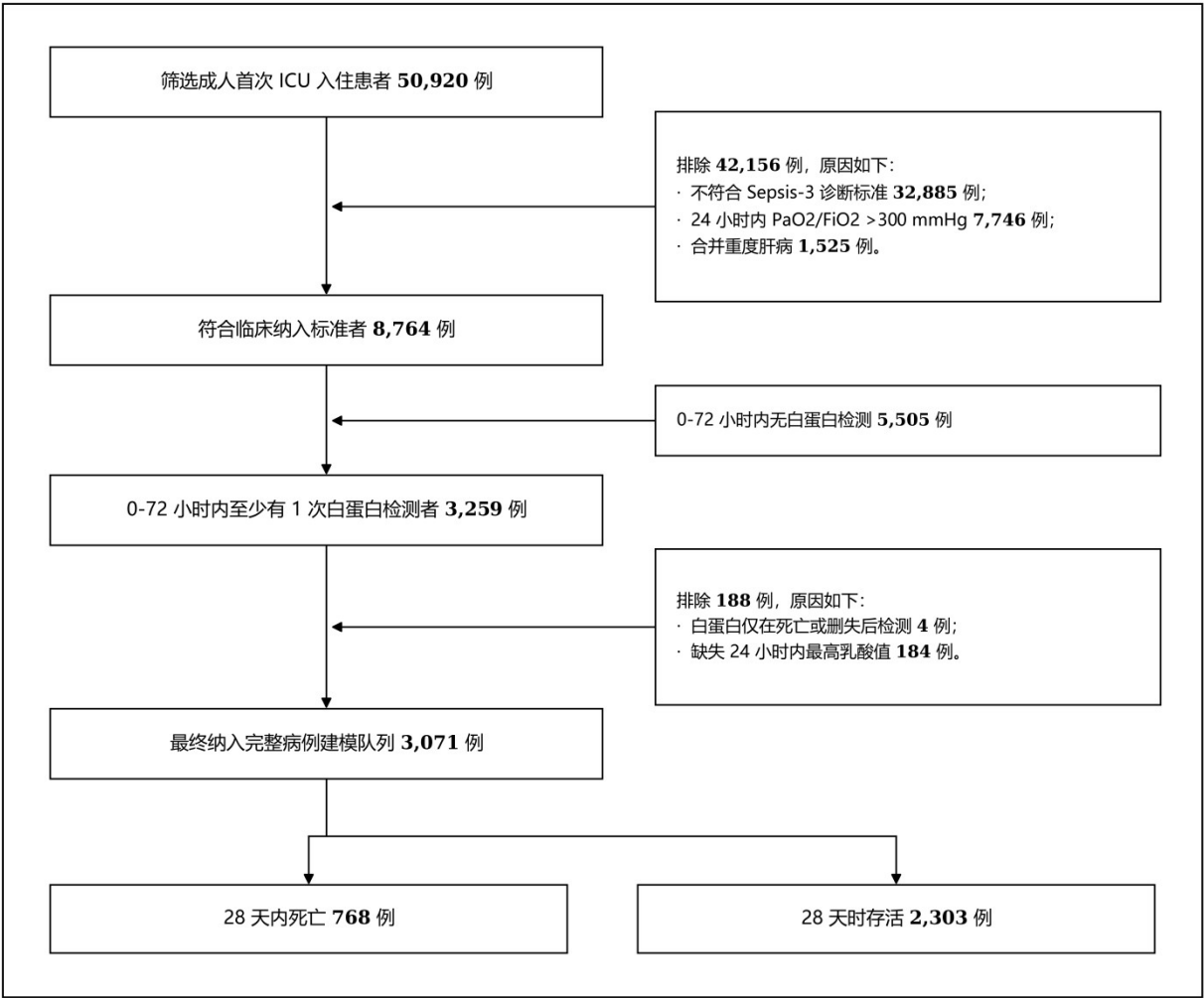


图 1. 研究流程图

2.3 动态白蛋白暴露评估

本研究核心暴露为入 ICU 后 0~72 小时内血清白蛋白的动态变化。提取该时间窗内所有白蛋白测量值构建纵向数据集，通过线性混合效应模型估计各时间点的当前白蛋白水平及其变化速度。同时提取入 ICU 后 24 小时内最低白蛋白作为静态暴露，用于分类分析（<2.5、2.5~2.99、3.0~3.49、≥3.5g/dl）和限制性立方样条分析。由于 0~72 h 内白蛋白测量中位次数仅为 1 次，仅 1066 例（34.7%）患者至少有 2 次测量，动态轨迹和下降斜率分析主要适用于该亚组人群。

2.4 液体平衡，氧合状态与治疗暴露

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

提取入 ICU 后 24h，48h，72h 液体平衡，24 小时内最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 以及有效 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 配对次数，完整率分别为 83.6%，83.6%，83.6%，100%，100%。（附录表 1）。

2.5 研究结局

主要结局为 28 天全因死亡率，即从 ICU 入科至第 28 天的全因死亡状态。次要结局包括：（1）90 天全因死亡率；（2）28 天无呼吸机天数，定义为入 ICU 后 28 天内无需有创机械通气的时间。

2.6 协变量与缺失数据处理

协变量包括年龄、性别、首日 SOFA、Charlson 合并症指数、24 小时最高乳酸、最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及器官支持治疗（有创通气、血管活性药物、肾脏替代治疗），各变量定义见附录表 2。相关变量的缺失模式见附录图 1。

2.7 统计学处理

采用纵向-生存联合模型作为主要分析方法。纵向子模型为线性混合效应模型，固定效应包括时间、年龄、性别、SOFA、乳酸和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ，随机截距和随机斜率；生存子模型为 Cox 比例风险模型，结局为 28 天全因死亡。两子模型通过关联结构连接，同时估计当前白蛋白水平及变化速度与死亡风险的关联。由于联合模型收敛不稳定，主分析采用两阶段法，斜率分析限于 ≥ 2 次白蛋白测量者。预先设定两个交互项，当前白蛋白 $\times$ 72 小时累计液体平衡和当前白蛋白 $\times$ 24 小时最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ，以检验 ALI 病理生理的修饰效应，通过似然比检验评估显著性，并以边际图展示。协变量选择的因果框架见附录图 2。采用嵌套模型评估增量预测价值。临床基准模型含年龄、首日 SOFA、24 小时最高乳酸、Charlson 合并症指数和最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ；依次加入首次白蛋白，以及当前白蛋白与斜率。模型性能通过校正 AUROC 及 ΔAUROC 、Brier 评分、校准斜率和决策曲线分析评估，均经 1000 次 Bootstrap 内部验证。基于 landmark 框架在 24、48、72 小时更新个体化风险预测。敏感性分析包括 48 小时观察窗、排除白蛋白输注者、输注作为时变协变量、多重插补等。双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义。使用 R 4.4.3 软件分析。

结果

3.1 基线特征

[在此处键入]

本研究共纳入 3071 例脓毒症合并 ALI 患者，28 天存活 2303 例（75.0%），死亡 768 例（25.0%）。与存活组相比，死亡组年龄更大（72 岁 vs 65 岁）、SOFA 评分更高（8 分 vs 6 分）、乳酸水平更高（2.9 vs 2.1 mmol/L）、氧合状态更差（PaO₂/FiO₂ 86.6 vs 118.8），组间差异均有统计学意义（*P* 均<0.001）。0~72 小时动态指标方面，死亡组首次白蛋白（2.7 vs 3.0g/dl）及最低白蛋白（2.6 vs 2.9g/dl）均显著低于存活组，72 小时累计液体平衡亦明显更高（38.6 vs 24.0ml/kg）。值得注意的是，死亡组白蛋白输注比例低于存活组（13.3% vs 26.7%，*P*<0.001），提示临床实践中对极重症患者的输注决策可能存在选择性偏倚（表 1）。纵向分析中，0~72 小时共获得 4717 例次白蛋白测定，中位测量次数为 1 次（IQR：1~2），其中 1066 例（34.7%）至少有 2 次测量，375 例（12.2%）至少有 3 次测量。测定时间中位数为入 ICU 后 16.23 小时（IQR：3.12~40.17 小时）（附录图 3，附录表 3）。24 小时最低白蛋白缺失率为 27.4%，72 小时液体平衡缺失率为 16.4%（附录表 4）。

表 1. 基线特征：按 28 天生存状态分层（n(%),M（Q1,Q3））

特征	总体 (n=3071)	28 天 存 活 (n=2303)	28 天 死 亡 (n=768)	<i>P</i> 值
N	3071	2303	768	
人口统计学特征				
年龄，岁	67.0 (55.0~77.0)	65.0 (53.0~76.0)	72.0 (61.0 ~ 82.0)	<0.001
女性	1240 (40.4)	906 (39.3)	334 (43.5)	0.047
疾病严重程度与合并症				
SOFA 评分（首日）	7.0 (5.0~9.0)	6.0 (4.0~9.0)	8.0 (6.0~11.0)	<0.001
Charlson 合并症评分	2.0 (1.0~4.0)	2.0 (1.0~4.0)	3.0 (1.0~5.0)	<0.001
最高乳酸，mmol/L（0~24 h）	2.3 (1.5~4.0)	2.1 (1.4~3.6)	2.9 (1.7~5.3)	<0.001
最差 PaO ₂ /FiO ₂ （0~24 h）	112.0 (72.0 ~ 172.0)	118.8 (78.2 ~ 177.5)	86.6 (57.1 ~ 150.0)	<0.001
严格 ARDS 表型（0~24 h）	2382 (77.6)	1763 (76.6)	619 (80.6)	0.023
器官支持（0~24 h）				
血管活性药物	1997 (65.0)	1417 (61.5)	580 (75.5)	<0.001
有创机械通气	2709 (88.2)	2037 (88.4)	672 (87.5)	0.521
肾脏替代治疗	185 (6.0)	116 (5.0)	69 (9.0)	<0.001
白蛋白与液体平衡				
首次白蛋白（0~72 h），g/dl	2.9 (2.5~3.4)	3.0 (2.6~3.4)	2.7 (2.2~3.2)	<0.001
最低白蛋白（0~72 h），g/dl	2.8 (2.4~3.3)	2.9 (2.5~3.3)	2.6 (2.1~3.1)	<0.001
白蛋白输注（0~72 h）	717 (23.3)	615 (26.7)	102 (13.3)	<0.001
72 h 累积液体平衡，ml/kg	27.2 (5.9~64.8)	24.0 (3.2~55.8)	38.6 (14.6 ~ 85.0)	<0.001
体重指数，kg/m ²	27.6 (23.7~34.1)	27.6 (24.0~34.0)	27.0 (23.4 ~ 34.6)	0.875

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

临床结局				
ICU 住院时间，天	5.0 (2.6~9.5)	5.2 (2.8~9.8)	4.3 (2.0~8.5)	<0.001
90 天死亡	936 (30.5)	168 (7.3)	768 (100.0)	<0.001
28 天无呼吸机天数，天	25.0 (12.0~27.0)	26.0 (25.0~27.0)	0.0 (0.0~0.0)	<0.001

图注 / Legend. 连续变量以中位数 [四分位距] 表示，分类变量以例数（百分比）表示，比较 28 天存活与死亡患者的人口学、疾病严重度与合并症、器官支持、白蛋白与液体相关指标及主要结局，*P* 值为组间比较。

3.2 早期白蛋白动态轨迹

从白蛋白的动态轨迹来看（图 2 和图 3），死亡组在 0 至 72 小时内的白蛋白水平始终低于存活组，两组轨迹在早期即出现分离，死亡组在 72 h 内呈更明显的下降趋势或维持于更低位，提示白蛋白的变化方向可能携带重要的预后信息。另外，附录图 4 和附录图 5 分别展示了按 24 小时最低白蛋白分类的 90 天和 28 天 Kaplan-Meier 生存曲线，与主分析结果一致，低白蛋白组生存率显著低于高白蛋白组。

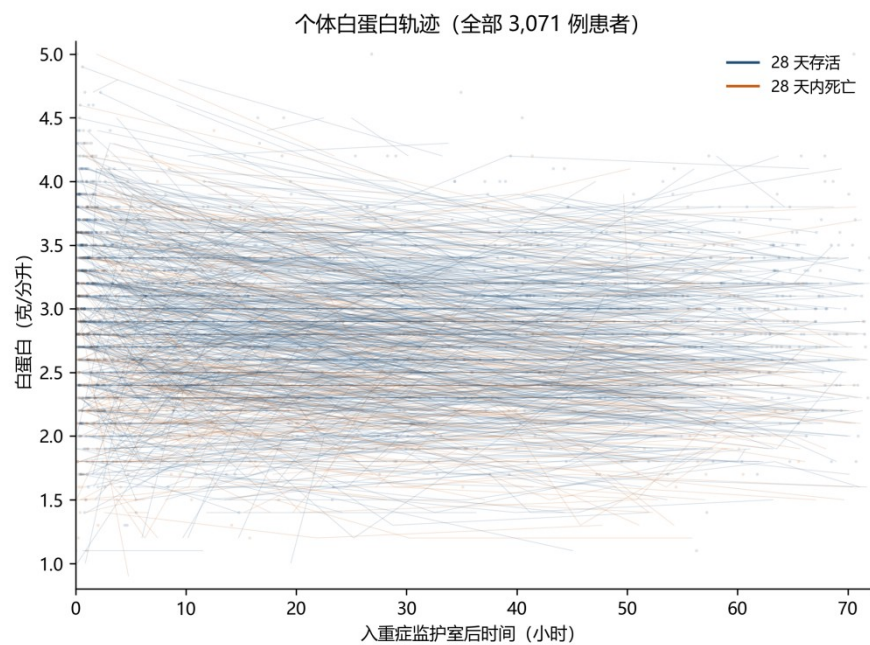


图 2. ICU 入科后 72 小时内的血清白蛋白轨迹

图注 / Legend. 全部建模队列患者的个体白蛋白轨迹，单次测定者以散点表示；蓝色为 28 天存活，橙色为 28 天死亡。

[在此处键入]

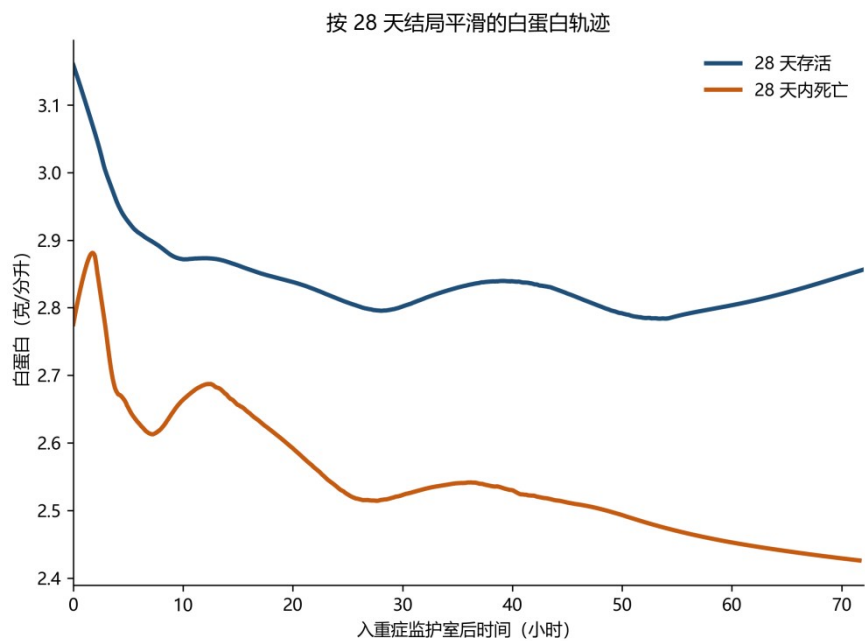


图 3. ICU 入科后 72 小时内按 28 天结局分组的血清白蛋白轨迹

图注 / Legend. 按 28 天结局分组的 LOWESS 平滑轨迹。

3.3 生存分析

纵向-生存联合模型结果表明（表 2），在 Model 1 中，当前白蛋白每降低 0.5g/dl，28 天死亡风险增加约 29%（HR=1.289，95%CI：1.196～1.390， $P<0.001$ ）。在 Model 2 中，当前白蛋白的效应更强（HR=1.455，95%CI：1.262～1.677， $P<0.001$ ），白蛋白下降斜率每 0.5g/dl/天显著增加死亡风险（HR=1.991，95%CI：1.048～3.781， $P=0.035$ ）。协变量方面，年龄增长、乳酸升高、Charlson 合并症指数升高以及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 降低均为死亡的独立危险因素，方向与临床预期一致。另外图 4 展示了动态白蛋白暴露与 28 天死亡风险的校正关联。在校正年龄、性别、Charlson 合并症指数、首日 SOFA 评分、24 小时内最高乳酸及最差氧合指数后，全人群中白蛋白当前水平每降低 0.5g/dl 与死亡风险增加独立相关（Model 1）。在至少接受两次白蛋白检测的亚组中，白蛋白当前水平的预后效应依然存在（Model 2）；同时，该亚组中白蛋白每日下降斜率每增加 0.5g/dl 亦与死亡风险显著独立相关（Model 3）。

表 2. 动态白蛋白暴露与 28 天死亡的主要关联分析结果（HR（95%CI））

[在此处键入]

模型	条件	HR	P 值
模型 1	年龄（每增加 1 岁）	1.019 (1.014 ~ 1.024)	< 0.001
	Charlson 评分（每增加 1 分）	1.096 (1.065 ~ 1.129)	< 0.001
	首日 SOFA 评分（每增加 1 分）	1.064 (1.036 ~ 1.094)	< 0.001
	最高乳酸（每增加 1 mmol/L）	1.104 (1.080 ~ 1.129)	< 0.001
	最差 PaO ₂ /FiO ₂ （每增加 1 个单位）	0.997 (0.996 ~ 0.999)	< 0.001
	当前白蛋白（每降低 0.5 g/dl）	1.289 (1.196 ~ 1.390)	< 0.001
	年龄（每增加 1 岁）	1.014 (1.006 ~ 1.022)	< 0.001
	Charlson 评分（每增加 1 分）	1.118 (1.064 ~ 1.174)	< 0.001
	首日 SOFA 评分（每增加 1 分）	1.027 (0.981 ~ 1.075)	0.253
	最高乳酸（每增加 1 mmol/L）	1.112 (1.071 ~ 1.154)	< 0.001
模型 2	最差 PaO ₂ /FiO ₂ （每增加 1 个单位）	0.996 (0.994 ~ 0.998)	< 0.001
	当前白蛋白（每降低 0.5 g/dl）	1.455 (1.262 ~ 1.677)	< 0.001
	白蛋白下降（每 0.5 g/dl/天）	1.991 (1.048 ~ 3.781)	0.035

图注 / Legend. 报告两阶段模型校正后的 HR（95% CI）及 P。Model 1：校正年龄、性别、Charlson、首日 SOFA、24 h 最高乳酸及最差 PaO₂/FiO₂；Model 2：在 Model1 的基础上加上 ≥2 次测定亚组中的当前白蛋白和白蛋白下降斜率（每 0.5g/dl/天）。当前值以“每降低 0.5g/dl”、斜率以“每下降 0.5g/dl/天”报告。

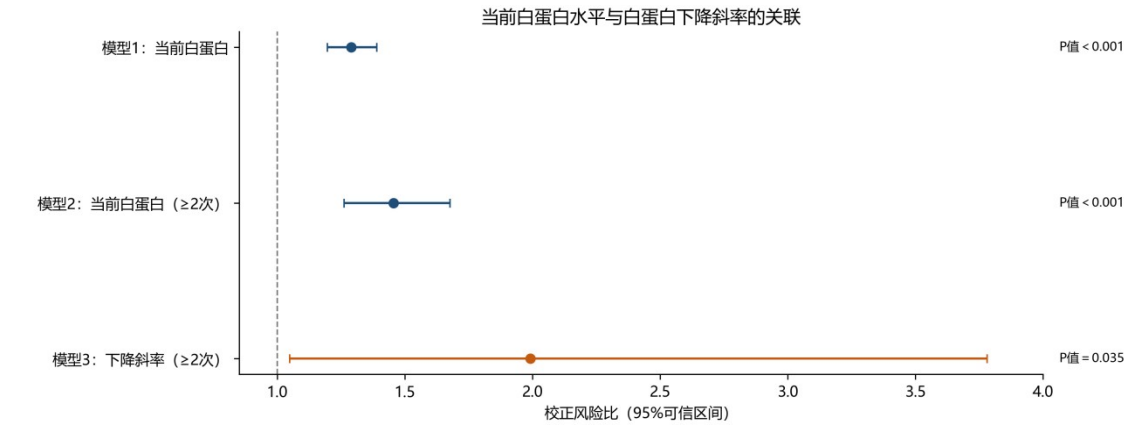


图 4. 动态白蛋白暴露与 28 天死亡风险的校正关联（森林图）

图注 / Legend. 展示两阶段线性混合效应—Cox 模型的校正 HR 及 95% CI。Model 1：当前白蛋白（每降低 0.5g/dl）；Model 2：≥2 次测定亚组中的当前白蛋白（每降低

[在此处键入]

0.5 g/dl)；Model 3：同一亚组的白蛋白下降斜率（每 0.5g/dl/天）。校正年龄、性别、Charlson、首日 SOFA、24 h 最高乳酸及最差 PaO₂/FiO₂。

3.4 ALI 特异性交互分析

基于 ALI 的病理生理特征，本研究进一步评估了液体平衡与氧合状态对白蛋白预后效应的调节作用（图 5 和图 6）。交互分析表明，72 小时累积液体平衡与当前白蛋白水平之间存在显著交互效应（交互 $P<0.05$ ），在液体正平衡更明显的患者中，低白蛋白所对应的预测死亡率升幅更为陡峭。类似地，氧合状态亦呈现显著交互作用（交互 $P<0.05$ ），即 PaO₂/FiO₂ 越低者，低白蛋白相关的死亡风险增幅越大。上述发现提示，液体超负荷与严重低氧血症可能协同增强低白蛋白的不利预后影响，这体现了白蛋白风险预测在 ALI 人群中的特异性。

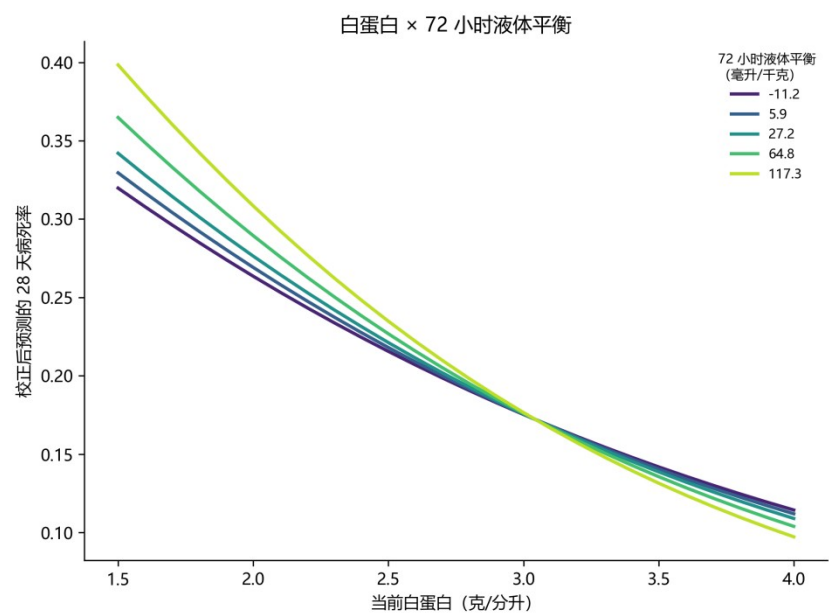


图 5. 当前白蛋白与 72 h 累计液体平衡对 28 天死亡风险的交互作用

图注 / Legend. 基于校正模型的预测 28 天死亡率曲线，展示当前白蛋白与 72 h 累计液体平衡（ml/kg）之间的交互作用。横轴为当前白蛋白（g/dl），纵轴为校正后预测 28 天死亡率，不同颜色曲线代表不同的 72 h 累计液体平衡水平。

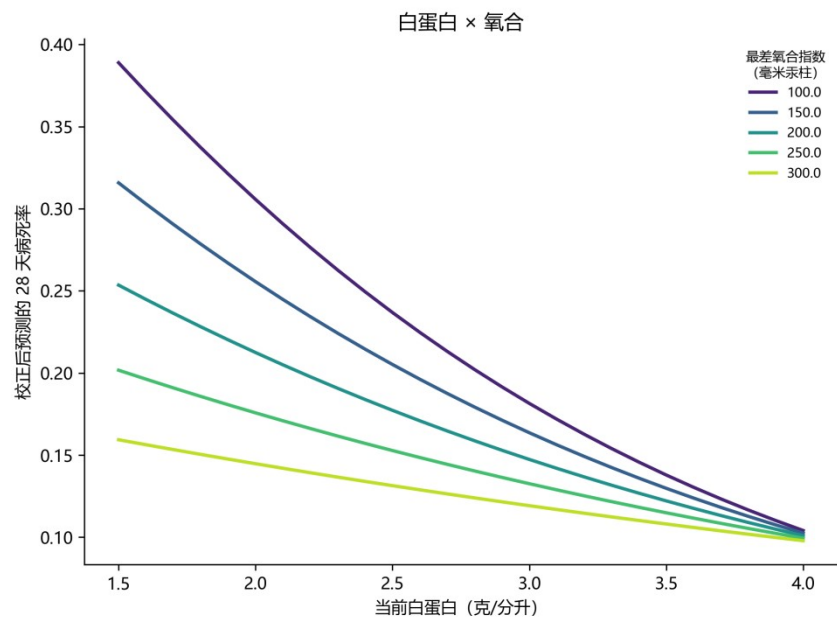


图 6. 当前白蛋白与 24 h 最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 对 28 天死亡风险的交互作用

图注 / Legend. 基于校正模型的预测 28 天死亡率曲线，展示当前白蛋白与 24 h 最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 之间的交互作用。横轴为当前白蛋白 (g/dl)，纵轴为校正后预测 28 天死亡率，不同颜色曲线代表不同的 24 h 最差 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平。

3.5 增量预测价值

本研究通过嵌套模型策略评估白蛋白指标的临床增量价值（表 3）。基准临床模型的校正 AUROC 为 0.710；单独引入静态白蛋白后提升至 0.716 ($\Delta\text{AUROC} = +0.006$)；以动态白蛋白替代静态指标后，AUROC 进一步提高至 0.727，较基准净增 0.017，较静态指标净增 0.011。校准方面，三模型的校准斜率分别为 0.949、0.941、0.958，Brier 评分依次为 0.168、0.167、0.163，提示整体校准性能良好且呈渐进改善趋势。决策曲线分析显示，在约 10%~50% 的阈值概率范围内，包含动态白蛋白的模型较基准模型可获得正向净临床获益，且预测与实际结局具有良好一致性（图 7-9）。综合上述结果，动态白蛋白在常规临床指标之外提供了方向一致的增量预测信息，可作为预后评估的有效补充指标，但其对区分度的提升幅度有限，不宜过度强调其单独改变临床决策的能力。

表 3. 嵌套模型的增量预测表现（校正）

模型	校 正 AUROC	相 对 临 床 模 型 ΔAUROC	校 正 Brier 评分	校 正 校 准 斜率
临床模型	0.710	0	0.168	0.949
临床模型 + 静态白蛋白	0.716	0.006	0.167	0.941

[在此处键入]

临床模型 + 动态白蛋白	0.727	0.017	0.163	0.958
--------------	-------	-------	-------	-------

图注 / Legend. 列出临床基准及依次加入静态白蛋白、动态白蛋白的校正 AUROC、相对临床的 Δ AUROC、校正 Brier 与校准斜率。

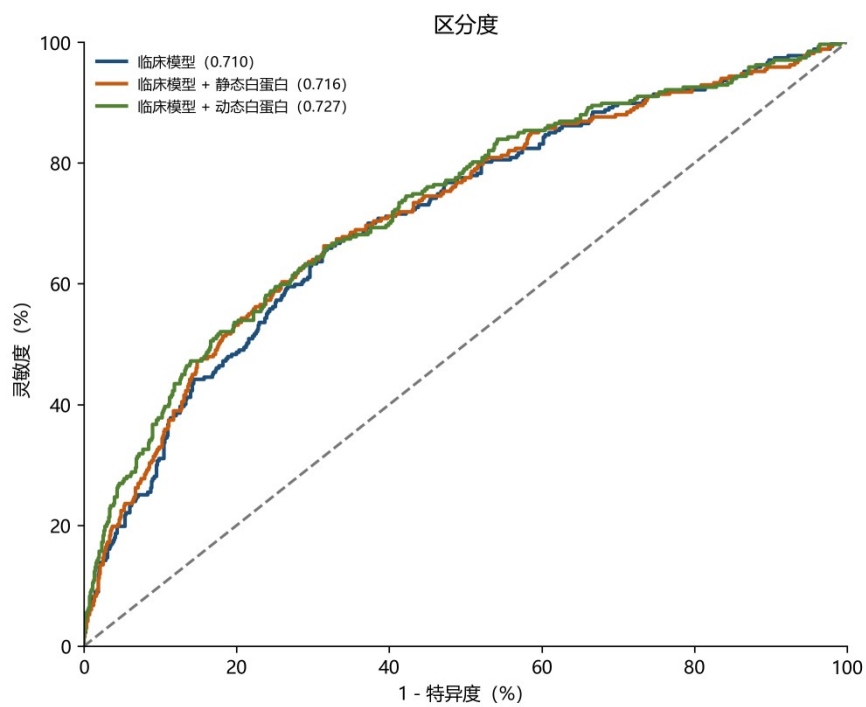


图 7. 静态与动态白蛋白对 28 天死亡预测的 ROC 曲线及 AUROC 比较

图注 / Legend. 比较嵌套 logistic 模型对脓毒症合并急性肺损伤患者 28 天死亡的区分度。临床基准模型包含年龄、首日 SOFA 评分、24 h 最高乳酸、Charlson 合并症指数及最差 PaO₂/FiO₂；随后依次加入静态白蛋白、动态白蛋白（当前值+斜率）。横轴为 1-特异度，纵轴为敏感度，图中标注各模型表现 AUROC。

10.12201/bmr.202610.00020V1

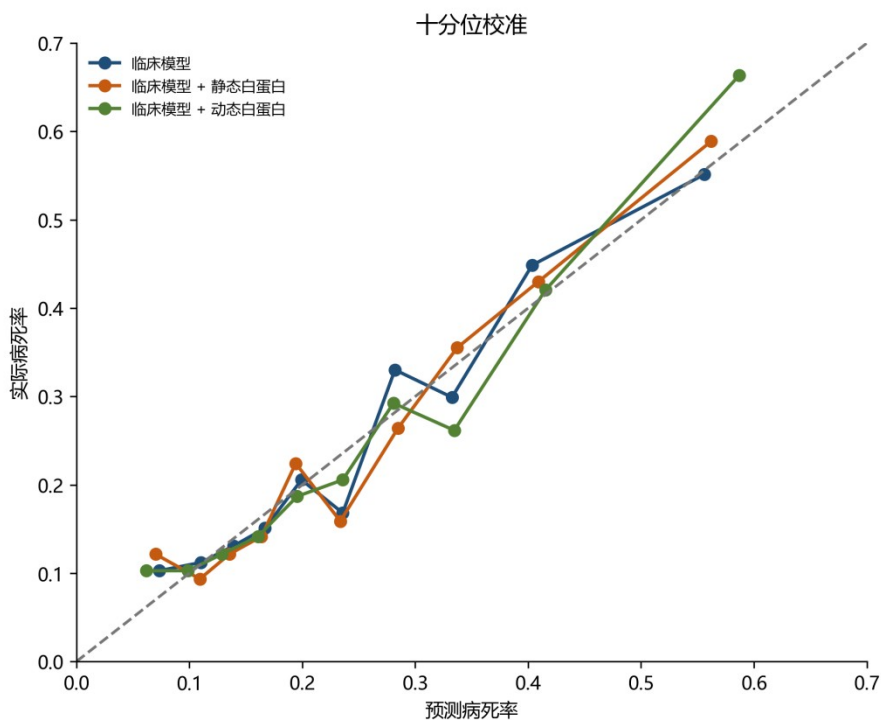


图 8. 静态与动态白蛋白预测 28 天死亡的十分位校准图

图注 / Legend. 比较嵌套 logistic 模型对 28 天死亡风险的校准性能。临床基准模型包含年龄、首日 SOFA 评分、24 h 最高乳酸、Charlson 合并症指数及最差 PaO₂/FiO₂；随后依次加入静态白蛋白、动态白蛋白（当前值+斜率）。横轴为模型预测死亡率，纵轴为实际观察死亡率，按预测风险十分位分组展示。对角线为理想校准线。

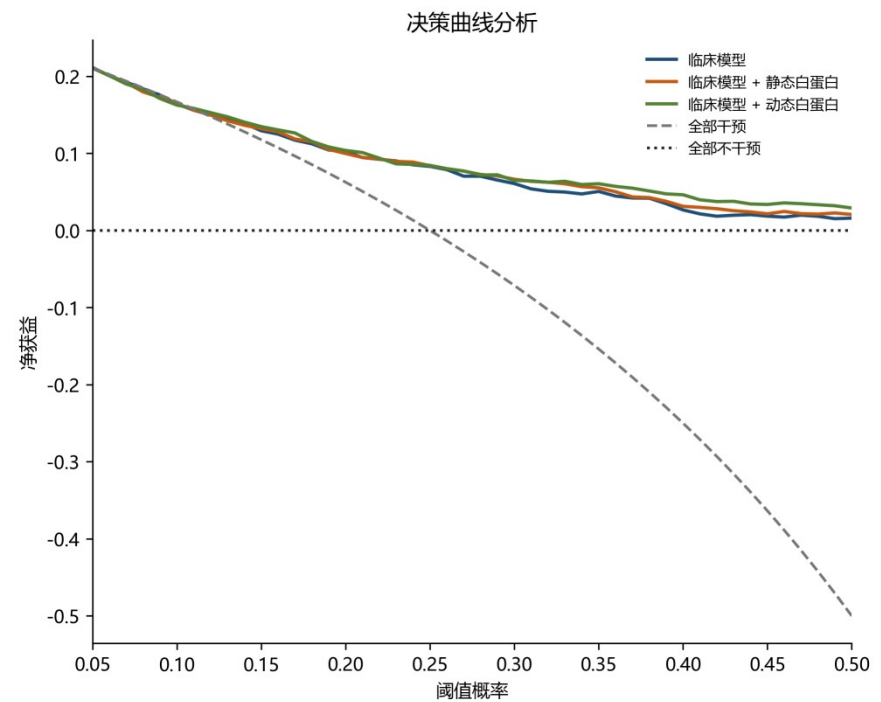


图 9. 静态与动态白蛋白预测 28 天死亡的决策曲线分析

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

图注 / Legend. 采用决策曲线分析（decision curve analysis, DCA）比较嵌套 logistic 模型的临床净获益。临床基准模型包含年龄、首日 SOFA 评分、24 h 最高乳酸、Charlson 合并症指数及最差 PaO₂/FiO₂；随后依次加入静态白蛋白、动态白蛋白（当前值 + 斜率）。横轴为阈值概率，纵轴为净获益。虚线分别代表“全部干预”和“全部不干预”策略。

3.6 动态个体化风险预测

基于两阶段 landmark 动态预测框架，我们选取了三类典型患者以展示白蛋白动态信息对个体化风险预测的更新能力。其中，左图展示白蛋白下降最显著者，中图展示白蛋白回升最显著者，右图则选取了 72 小时累计液体平衡最高者（约 464ml/kg）作为临床背景示例，以反映液体潴留状态下的风险演变情景。结果显示，在右图所示的高液体正平衡患者中，其白蛋白水平从 2.7g/dl 降至 2.2g/dl 并维持偏低，与之对应的 28 天条件死亡风险从约 14% 逐步升高至约 20%-22%（图 10-12）；左图中白蛋白持续下降者的预测风险亦随时间逐步升高，而中图白蛋白回升者的风险则相应降低。上述趋势表明，重复测量的白蛋白动态信息能够持续更新风险估计，其对风险的修正作用独立于液体平衡状态。

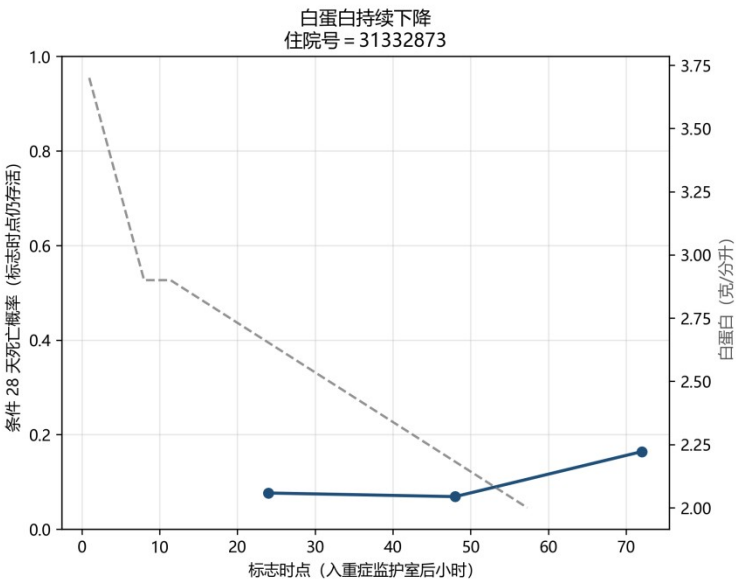


图 10. 白蛋白持续下降患者的个体化动态死亡风险预测

图注 / Legend. 基于已验证的两阶段 landmark 动态预测框架，展示白蛋白持续下降患者随新白蛋白信息更新而变化的个体化 28 天死亡风险预测。左侧纵轴为 landmark 时刻后的 28 天条件死亡概率，右侧纵轴为白蛋白水平（g/dl），横轴为入 ICU 后 landmark 时间（h）。虚线表示白蛋白轨迹，实线表示对应的动态预测死亡风险。

[在此处键入]

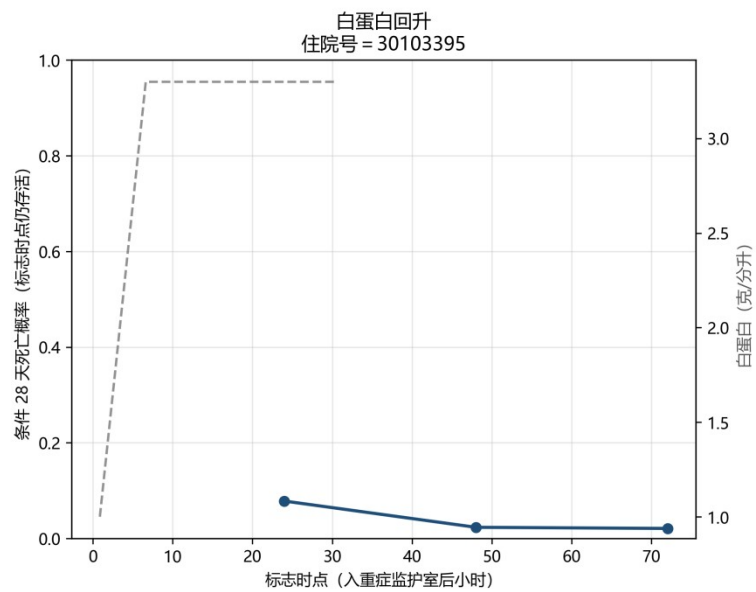


图 11. 白蛋白回升患者的个体化动态死亡风险预测

图注 / Legend. 基于已验证的两阶段 landmark 动态预测框架，展示白蛋白回升患者随新白蛋白信息更新而变化的个体化 28 天死亡风险预测。左侧纵轴为 landmark 时刻后的 28 天条件死亡概率，右侧纵轴为白蛋白水平 (g/dl)，横轴为入 ICU 后 landmark 时间 (h)。虚线表示白蛋白轨迹，实线表示对应的动态预测死亡风险。

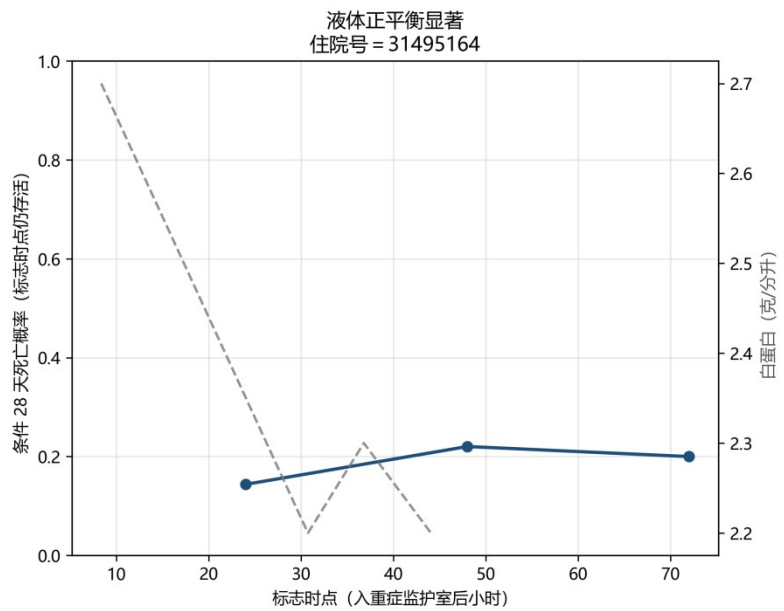


图 12. 液体正平衡显著患者的个体化动态死亡风险预测

图注 / Legend. 基于已验证的两阶段 landmark 动态预测框架，展示 72 h 累计液体平衡最高 (约 464 ml/kg) 患者的个体化 28 天死亡风险预测。左侧纵轴为 landmark 时刻后的 28 天条件死亡概率，右侧纵轴为白蛋白水平 (g/dl)，横轴为入 ICU 后 landmark 时间 (h)。虚线表示白蛋白轨迹，实线表示对应的动态预测死亡风险。

[在此处键入]

3.7 静态白蛋白剂量-反应关系

作为补充分析，我们按 24 小时内最低白蛋白临床截点（<2.5、2.5～2.99、3.0～3.49、≥3.5 g/dl）行多因素 Cox 回归（附录表 5）。结果显示，仅<2.5 g/dl 组较≥3.5g/dl 组死亡风险升高（HR=1.387，95%CI：1.094～1.759，P=0.007），2.5～2.99g/dl 组（HR=0.990，P=0.936）及 3.0～3.49g/dl 组（HR=0.928，P=0.551）均无统计学意义，与主分析动态白蛋白的线性负相关趋势一致。进一步采用限制性立方样条分析剂量-反应关系（附录图 6），以 3.5 g/dl 为参照，白蛋白与 28 天死亡风险呈非线性关联（非线性检验 P<0.01），风险随白蛋白降低而上升，低端上升更陡。在样本自由度为 3，4，5 的情况下结果稳健（P<0.05）（附录表 6）。

3.8 次要结局

次要结局方面，当前白蛋白每降低 0.5g/dl，90 天死亡风险增加 34.3%（95%CI：25.4%～43.8%，P<0.001），与 28 天主结局方向一致且效应略强（表 4）。无呼吸机天数分析显示，白蛋白最低四分位组的中位天数显著短于最高四分位组，提示低白蛋白同时关联死亡风险升高与通气恢复延迟（附录图 7）。

3.9 敏感性分析

本研究通过系列敏感性分析检验主结论的稳健性（表 4）。在不同分析设定中，当前白蛋白与死亡风险的关联始终保持显著且效应方向一致：采用 48 小时白蛋白测量值时，其风险效应依然存在（附录图 8）；限制于严格急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）表型队列后，白蛋白每降低 0.5g/dl 对应的死亡风险增加 30.6%（95%CI：20.2%～41.9%）；以 90 天死亡为终点时，风险增幅为 34.3%（95%CI：25.4%～43.8%）。值得注意的是，按测量频次分层后，效应量呈递增趋势（≥2 次测定组为 36.8%，≥3 次测定组达 71.2%），提示频繁监测有助于获得更精确的风险估计。各亚组分析中白蛋白与死亡风险的关联方向保持一致（附录图 9）。

表 4. 关键敏感性分析摘要（n，HR（95%CI））

分析	例数	事件数	HR（95% CI）	P 值	C 指数
----	----	-----	------------	-----	------

[在此处键入]

主分析	307 1	768	1.289 1.390)	(1.196 ~	<0.00 1	0.703
ICU 住院时间≥24 h	295 0	687	1.275 1.380)	(1.179 ~	<0.00 1	0.680
严格 ARDS 表型	238 2	619	1.306 1.419)	(1.202 ~	<0.00 1	0.701
扩大肝病排除标准	293 5	734	1.276 1.378)	(1.182 ~	<0.00 1	0.700
至少 2 次白蛋白测量	106 8	267	1.368 1.566)	(1.196 ~	<0.00 1	0.696
至少 3 次白蛋白测量	377 2.210)	93	1.712 2.210)	(1.326 ~	<0.00 1	0.748
72 h 内未输注白蛋白	235 4	666	1.239 1.344)	(1.142 ~	<0.00 1	0.709
90 天死亡	307 1	936	1.343 1.438)	(1.254 ~	<0.00 1	0.704

图注 / Legend. 对“当前白蛋白每降低 0.5g/dl”的校正 HR（95% CI）、P 与 C-index 在多种设定下复现：主分析、ICU≥24 h、严格 ARDS、更宽泛肝病排除、≥2/≥3 次测定、72 h 无白蛋白输注、以及 90 天死亡结局。

讨论

本研究基于 MIMIC-IV 大样本数据库，通过纵向-生存联合模型系统评估了早期血清白蛋白动态变化与脓毒症合并 ALI 患者 28 天死亡风险的关联及其增量预测价值。当前白蛋白每降低 0.5g/dl 与死亡风险增加约 29%独立相关，白蛋白下降斜率每 0.5g/dl/天亦显著增加风险，提示动态变化信息具有重要的预后价值。其次，液体正平衡和低氧血症对死亡风险具有特有的病理生理修饰作用。另外在年龄、SOFA、乳酸、Charlson 合并症指数和 PaO₂/FiO₂ 构成的临床基准模型基础上，动态白蛋白能够带来额外的增量效应。表明白蛋白动态信息可作为现有风险分层体系的重要补充指标。

关于白蛋白在危重症患者中的预后意义可从以下病理生理机制角度加以理解。ALI 的核心病理改变为肺泡-毛细血管屏障损伤，导致富含蛋白的肺水肿液积聚^{[11],[12]}。白蛋白作为血浆胶体渗透压的主要维持者，其水平降低可降低跨肺毛细血管的胶体渗透压梯度，促进肺水从血管内进入间质和肺泡腔，恶化氧合功能。此外，脓毒症中白蛋白降低涉及多重机制，包括全身炎症反应介导的肝脏合成下降、毛细血管渗漏导致的蛋白外漏至组织间隙，以及液体复苏带来的稀释效应^{[13]-[16]}。白蛋白还具有抗氧化、结合内毒素和调节炎症介质释放等非胶体功能^[17]，低白蛋白血症可能通过削弱上述保护机制，加重局部炎症反应和肺泡上皮损伤。本研究观察到液体平衡和氧合状态对白蛋白效应的显著修饰作用，

[在此处键入]

10.12201/bmr.202610.00020V1

为上述机制提供了临床层面的间接支持，提示低白蛋白与 **ALI** 病理生理之间存在协同的风险放大效应。

与既往研究相比，**Ren** 等^[7]近期研究以"治疗中白蛋白水平"为主要暴露，关注输注背景下的白蛋白变化，且针对全脓毒症人群；而本研究聚焦早期重复测量的动态白蛋白轨迹（当前水平+变化速度），限定于脓毒症合并 **ALI/ARDS** 这一高危亚群，并进一步探究了液体平衡和氧合状态的修饰作用，这一维度在既往研究中较少涉及。方法学层面，我们引入纵向-生存联合模型，并通过一系列指标严格评估增量预测价值。相较于更早的静态研究，本研究不仅验证低白蛋白与死亡风险的关联，更刻画其动态特征和人群异质性^{[18],[19]}。

从临床层面看，本研究的发现值得关注。动态白蛋白监测的优势在于可及性强、成本可控，其趋势变化能为液体复苏和器官支持过程中的实时决策提供动态参考。同时，液体平衡与氧合状态对白蛋白效应的放大作用提示，临床不应孤立解读白蛋白数值——相同的检测结果，在不同容量或氧合背景下对应截然不同的风险等级，这为风险评估的精细化提供了抓手。但应客观认识到，动态白蛋白对模型区分度的改善幅度较小，尚不足以撼动 **SOFA** 或乳酸的临床地位，是对现有工具体系的补充与完善。

尽管本研究存在上述优势，但也存在一系列局限性。第一，单中心回顾性设计，虽基于 **MIMIC-IV** 数据库并充分控制混杂，仍无法排除残余混杂，结论需前瞻性多中心验证。第二，动态白蛋白分析主要限于 **0~72 h** 内至少完成 **2** 次白蛋白测量的患者，且测量频次受病情影响，可能存在信息性测量偏倚，虽采用纵向-生存联合模型部分缓解，但无法完全排除。第三，未评估白蛋白输注的治疗效应，其与内源性白蛋白存在时依交互，因果关系需 **RCT** 阐明。第四，基于 **ALI** 宽泛定义（**ICD** 编码或 **PaO₂/FiO₂≤300**），与采用柏林标准的前瞻性队列相比，表型精确性可能存在差异。

参考文献

- [1] Lin F, Xu D, Tang J, et al. Early human albumin infusion was associated with 28-day mortality in patients with acute respiratory failure and hypoalbuminaemia in the intensive care unit: a retrospective study of the MIMIC-IV database[J]. Respir Med, 2025, 247: 108273.
- [2] Hu C, He Y, Li J, et al. Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio and 28-day mortality in Chinese patients with sepsis[J]. J Int Med Res, 2023, 51(6): 3000605231178512.

- [3] Wang Y, Chen G, Han M, et al. Early lactate trajectories predict mortality in sepsis-associated acute lung injury: a retrospective cohort study[J]. *Respir Med*, 2025, 249: 108471.
- [4] Zhao L, Yang J, Zhou C, et al. A novel prognostic model for predicting the mortality risk of patients with sepsis-related acute respiratory failure: a cohort study using the MIMIC-IV database[J]. *Curr Med Res Opin*, 2022, 38(4): 629-636.
- [5] Rabi R, Alsaid R M, Matar A N, et al. The role of serum albumin in critical illness, predicting poor outcomes, and exploring the therapeutic potential of albumin supplementation[J]. *Sci Prog*, 2024, 107(3): 368504241274023.
- [6] Yang C, Lu J, Shen F, et al. Serum albumin level is associated with mortality and hospital stays: a real-world data analysis[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2024, 64: 215-220.
- [7] Ren D, Dang X, Ni T, et al. On-treatment serum albumin levels can predict 28-day mortality and guide albumin infusion in sepsis patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1490838.
- [8] Sakr Y, Nierhaus A, Schumacher U, et al. Albumin replacement therapy in septic shock: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2026, 9(2): e2559297.
- [9] Takegawa R, Kabata D, Shimizu K, et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: an observational study[J]. *J Crit Care*, 2019, 51: 139-144.
- [10] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [11] Meegan J E, Rizzo A N, Schmidt E P, et al. Cellular mechanisms of lung injury: current perspectives[J]. *Clin Chest Med*, 2024, 45(4): 821-833.
- [12] Herrero R, Sanchez G, Lorente J A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(2): 32.
- [13] Vincent J L, Dubois M J, Navickis R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials[J]. *Ann Surg*, 2003, 237(3): 319-334.
- [14] Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives[J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1127-1138.
- [15] Evans T W. Review article: albumin as a drug—biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(Suppl 5): 6-11.
- [16] Laube M, Thome U H. Albumin stimulates epithelial Na⁺ transport and barrier integrity by activating the PI3K/AKT/SGK1 pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8823.
- [17] Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside[J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(3): 209-290.
- [18] Viana-Llamas M C, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón J A, et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: an early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study[J]. *Med Clin (Engl Ed)*, 2021, 156(9): 428-436.

[在此处键入]

- [19] Peng W, Zhang C, Wang Z, et al. Prediction of all-cause mortality with hypoalbuminemia in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. Biomarkers, 2019, 24(7): 631-637.

利益冲突声明

所有作者均声明不存在利益冲突

10.12201/bmr.202610.00020V1

[在此处键入]