DOI: 10.12289/j.issn.2097-4345.25044

·临床研究·

总胆红素水平对脓毒症患者发生急性肾损伤的影响及其与短期预后的关联:一项基于MIMIC-Ⅳ数据库的回顾性队列研究

杨琳珊,盛树悦,刘晓彬,樊国亮,马少林,朱 峰
(同济大学附属东方医院重症医学科,上海 200120)

【摘要】**目的** 探讨脓毒症患者总胆红素水平对脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)发生风险的影响,并分析其与患者短期预后的关联。**方法** 使用重症监护医疗信息数据库(Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ, MIMIC-Ⅳ-2.2)数据进行回顾性队列研究。主要结局是在重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者7 d内新发的AKI及28 d全因死亡率,暴露是入住ICU的脓毒症患者24 h内总胆红素水平的初始测量。采用多因素Logistic回归模型和限制性立方样条(restricted cubic spline regression, RCS)分析评估总胆红素与SA-AKI发生风险的相关性,并且还进行了基于不同亚组的分层分析。使用Kaplan-Meier生存曲线分析患者28 d的生存率。**结果** 9 834例患者纳入本研究,其中SA-AKI患者7 159例。多因素Logistic回归模型调整相关混杂因素分析表明:总胆红素作为连续变量时,在模型1中总胆红素每升高10 mg/L,SA-AKI风险升高10.2%($OR=1.102$,95%CI: 1.074~1.131,$P<0.001$);在模型2中总胆红素每升高10 mg/L,SA-AKI风险升高10.8%($OR=1.108$,95%CI: 1.079~1.138,$P<0.001$);在模型3中总胆红素每升高10 mg/L,SA-AKI风险升高5.4%($OR=1.054$,95%CI: 1.021~1.087,$P=0.001$)。同样,当总胆红素水平按三分位数分类时,在各个模型中,随着三分位数增加,SA-AKI发生风险呈持续上升趋势。RCS曲线分析显示,总胆红素水平与SA-AKI发生风险呈线性关系。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,随着总胆红素水平的升高,脓毒症患者28 d的生存率显著降低。**结论** 总胆红素水平与SA-AKI发生风险呈线性关系,且与短期不良预后显著相关,需要更大规模的前瞻性研究来证实这些发现。

【关键词】总胆红素;脓毒症;急性肾损伤;重症监护医疗信息数据库
【中图分类号】R459.7 【文献标志码】A 【文章编号】2097-4345(2025)06-0911-11

The impact of total bilirubin levels on acute kidney injury in sepsis patients and its association with short-term outcomes: a retrospective cohort study based on the MIMIC-Ⅳ database

YANG Linshan, SHENG Shuyue, LIU Xiaobin, FAN Guoliang, MA Shaolin, ZHU Feng
(Department of Critical Care Medicine, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】**Objective** To investigate the impact of total bilirubin levels on the risk of sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) in patients with sepsis and analyze its association with short-term prognosis. **Methods** It was a retrospective cohort study and the data were obtained

收稿日期: 2025-02-08 录用日期: 2025-06-21
基金项目: 国家重点研发计划资助(2024YFC3505700)
作者简介: 杨琳珊(1991—),女,主治医师,博士,E-mail: yls2011114@163.com
通信作者: 朱 峰,E-mail: alexzhufeng@tongji.edu.cn

from the Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ (MIMIC-Ⅳ-2.2) database. The primary outcomes were the incidence of new-onset AKI within 7 days and 28-day all-cause mortality in sepsis patients admitted to the intensive care unit (ICU), and the exposure was the initial measurement of total bilirubin levels within 24 hours of admission to the ICU in patients with sepsis. Multivariate logistic regression model and restricted cubic spline regression (RCS) analysis were used to evaluate the association between total bilirubin and the risk of SA-AKI, and stratified analysis based on different subgroups was performed. The 28-day survival rate was analyzed using Kaplan-Meier survival curve. **Results** A total of 9 834 patients were included in the study, and 7 159 patients developed SA-AKI. Multivariate logistic regression model with adjustment for correlation confounders showed that: when total bilirubin was used as a continuous type variable, the risk of SA-AKI increased by 10.2% for every 10 mg/L increase in total bilirubin in model 1 (OR=1.102, 95%CI: 1.074-1.131, P<0.001); the risk of SA-AKI increased by 10.8% for every 10 mg/L increase in total bilirubin in model 2 (OR=1.108, 95%CI: 1.079-1.138, P<0.001); the risk of SA-AKI increased by 5.4% for every 10 mg/L increase in total bilirubin in model 3 (OR=1.054, 95%CI: 1.021-1.087, P=0.001). Similarly, when total bilirubin was categorized by tertiles, the risk of SA-AKI continued to increase with the increase of the tertiles of total bilirubin in each model. The RCS curve analysis showed a linear relationship between total bilirubin level and the risk of SA-AKI. In addition, Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the 28-day survival rate was significantly reduced with the increase of total bilirubin levels in patients with sepsis. **Conclusion** Total bilirubin levels exhibit a linear relationship with the risk of SA-AKI and are significantly associated with poor short-term prognosis. Larger prospective studies are required to confirm these findings.

【Key words】 total bilirubin; sepsis; acute kidney injury; Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ database

脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)是一种常见于脓毒症患者的严重并发症[1]。SA-AKI不仅显著增加患者的死亡率、ICU停留时间和住院费用,还与慢性肾病、心血管事件等长期不良结局密切相关[2]。SA-AKI的发生机制复杂,涉及炎症反应、内皮功能障碍、微循环衰竭、肾小管损伤等多个环节[3]。因此,深入探索SA-AKI的发病机制,寻找有效的预测和干预靶点,对于改善患者的预后具有重要意义。近年来,总胆红素这一传统上用于评估肝脏功能的指标,在肾脏疾病中的作用逐渐受到重视,其水平与SA-AKI之间的关系逐渐受到关注。

胆红素是血红素代谢的最终产物,主要由衰老红细胞分解产生,经肝脏代谢后随胆汁排入肠道。正常情况下,胆红素水平维持在一定范围内,过高或过低都可能对机体产生不利影响。在生理状态下,总胆红素作为内源性抗氧化剂,能够清除体内的自由基,保护细胞免受氧化损伤。此外,总胆红素还能够抑制炎症介质的释放,减轻炎症反应对组织的损伤[4]。然而,胆红素与SA-AKI之间的关系尚不明确。一方面,胆红素的抗氧化和抗炎作用可能有助于减轻脓毒症引起的肾损伤,从而降低急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率和严重程度[5]。另一方面,高胆红素水平可能与肝功能障碍相关,而肝肾综合征是脓毒症患者中常见的多器官功能障碍综合征之一,胆红素水平的升高可能反映了肝功能的损害,进而影响肾功能[6]。研究表明,脓毒症患者的总胆红素水平显著升高,并与疾病的严重程度和预后密切相关[7]。严重脓毒症患者的平均总胆红素水平常常高于正常范围,并且这一指标的升高与脓毒症导致的多器官功能障碍,包括急性肾损伤存在关联[8-9]。此外,总胆红素水平的变化还可能反映肾脏的灌注和血流动力学状态[10]。在脓毒症患者中,总胆红素水平的升高可能与血管活性物质的释放和血管舒缩功能的改变有关,进一步影响肾脏的血流灌注和微循环状态,从而增加AKI的风险。

本研究旨在通过回顾性队列分析脓毒症患者入院时的总胆红素水平，结合 AKI 发生情况，探讨总胆红素水平与 SA-AKI 关系及其对短期预后的预测价值，为临床管理提供科学依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象

本研究是一项回顾性观察性队列研究，数据来自重症监护医疗信息数据库（Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ，MIMIC-Ⅳ-2.2）。MIMIC-Ⅳ-2.2 是一个免费的公开数据库，包含 2008—2019 年贝斯以色列女执事医疗中心 ICU 患者的去识别化数据，涵盖人口统计学、生命体征、用药、检验检查、住院时间和生存结局等信息[11]。研究者（ID：48693098）已完成培训并获得访问权限。由于该数据库中所有患者个人信息都进行了去识别化处理，因此，同济大学附属东方医院伦理委员会审核本项目不需要伦理学审批。

根据《脓毒症 3.0 诊断标准》[14]将诊断为脓毒症的成年患者纳入此项研究。排除标准如下：（1）非第 1 次入住 ICU 患者；（2）ICU 住院时间<24 h 患者；（3）终末期肾脏病患者；（4）既往肾移植患者；（5）慢性肝衰竭患者；（6）急性酒精性肝炎患者；（7）中毒性肝炎患者；（8）胆囊结石患者；（9）胆管结石胆管炎患者；（10）胆管癌患者；（11）胰腺炎患者；（12）先天性胆管狭窄患者；（13）胆红素数据缺失患者。在这项研究中，共有 33 177 例成年患者诊断为脓毒症。在排除了上述标准后最终有 9 834 例患者纳入本研究，删选流程见图 1。

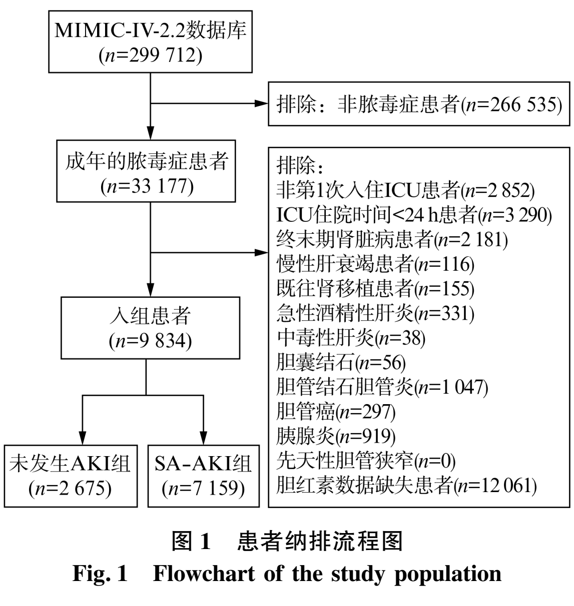

图 1　患者纳排流程图

Fig. 1　Flowchart of the study population

1.2　方法

1.2.1　*变量提取*　使用 PostgreSQL Tools（Version 16.0）版本软件从 MIMIC-Ⅳ-2.2 数据库中提取相关变量。从 MIMIC-Ⅳ-2.2 数据库中获得相关基线资料包括：性别、年龄、身高、体质量、种族。生命体征包括：体温、心率、收缩压、舒张压、平均动脉压。合并症包括：心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性肺疾病、肝脏疾病、糖尿病、肾脏疾病、恶性肿瘤、艾滋病。入住 ICU 24 h 内的实验室检查包括：血常规、血气分析、肝功能、肾功能、凝血功能。28 d 死亡率、ICU 住院时间、总住院时间、血管加压药物的使用、机械通气、肾脏替代治疗、血浆置换、序贯器官衰竭（sequential organ failure assessment，SOFA）评分、终末期肝病模型（model for end stage liver disease，MELD）评分以及查尔森合并症指数（Charlson comorbidity index，CCI）。

1.2.2　*研究结局*　主要结局是 ICU 患者诊断为脓毒症 7 d 内新发 AKI 及 28 d 死亡率。次要结局是 ICU 住院时间、总住院时间。

1.2.3　*分组*　根据尿量及肌酐变化，将入 ICU 7 d 内符合 AKI 诊断标准的患者归为“SA-AKI 组”，不符合者归为“未发生 AKI 组”。

1.2.4　*暴露*　本研究的暴露是入住 ICU 的脓毒症患者 24 h 内总胆红素水平的初始测量。基于既往研究证据[12-13]，在样本量允许的情况下，三分位数能在保留足够统计效力的同时提高分析精度，因此，总胆红素水平根据三分位数分为三类，三分位数 1：≤5 mg/L，三分位数 2：6~10 mg/L，三分位数 3：≥11 mg/L。

1.2.5　*相关定义*　脓毒症 3.0 诊断标准：宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍，器官功能障碍可被确定为感染导致的 SOFA 评分≥2 分[14]。根据改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）发布的指南定义[15]，即 48 h 内血清肌酐增加≥3 mg/L（≥26.5 μmol/L）或 7 d 内血清肌≥基线 1.5 倍或尿量<0.5 mL/（kg·h）持续 6 h 为 AKI。AKI 1 期：血清肌酐升高为基线的 1.5~1.9 倍，或升高≥26.5 μmol/L，或尿量<0.5 mL/（kg·h）持续 6~12 h；2 期：血清肌酐升高为基线的 2.0~2.9 倍，或尿量<0.5 mL/（kg·h）≥12 h；3 期：血清肌酐升高为基线的 3 倍，或绝对值≥353.6 μmol/L，或开始使用肾脏替代治疗，或患者<18 岁且 eGFR<35 mL/（min·

1. 73 m^2),或尿量<0. 3 mL/(kg·h)持续≥24 h,或无尿≥12 h。

1.3 统计学处理

本研究中的数据采用 R4. 3. 2(R Foundation)和 SPSS 22. 0 软件进行统计学分析。符合正态分布的数据使用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布的数据使用中位数和四分位数[$M(P_{25},P_{75})$]描述,分类变量使用百分比描述。为评估总胆红素与 SA-AKI 发生风险的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析。计算比值比(odds ratio, OR)及其相应的 95%置信区间(confidence interval, CI)以量化总胆红素对 SA-AKI 的影响。使用 3 个 Logistic 回归模型来研究总胆红素与 SA-AKI 发生的关系:模型 1 未进行任何调整;在模型 2 中,调整了人口统计学变量(性别、种族、年龄、身高、体质量);在模型 3 中,进一步调整了临床指标(SOFA 评分、生命体征、实验室检查)、合并症(心肌梗死、慢性肺/肾/肝病等)、疾病严重程度评分(查尔森指数、MELD 评分)及治疗干预(血管加压药、机械通气)。

采用限制性立方样条(restricted cubic spline regression, RCS)方法分析总胆红素水平与 SA-AKI 之间潜在的非线性关系。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-rank 检验进行组间生存率的比较。此外,还进行了亚组分析,以验证总胆红素与 SA-AKI 之间的关联。双侧检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 基线特征

本研究共纳入 9 834 例脓毒症患者。其中 SA-AKI 患者 7 159 例,AKI 2 期占 48. 83%,未发生 AKI 患者 2 675 例。将 SA-AKI 患者与未发生 AKI 患者进行比较,发现相较于未发生 AKI 组患者,SA-AKI 组患者男性和欧洲裔占比更高,平均年龄、平均身高和体质量更高,两组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。在生命体征方面,SA-AKI 组患者收缩压、舒张压和平均压值较低($P<0.001$)。在实验室检查方面,SA-AKI 组患者表现出白细胞、阴离子间隙、Na^+、K^+、乳酸、二氧化碳分压(PCO_2)、总胆红素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐、INR、PT、PTT 水平升高,而 pH 值、氧分压(PO_2)和白蛋白水平降低。此外,SA-AKI 组患者的 MELD 评分和查尔森合并症指数更高相比于未发生 AKI 组患者。在合并症方面,本研究的多个合并症在两组间差异有统计学意义,见表 2,SA-AKI 组患者的心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性肺疾病、肝脏疾病、糖尿病、肾脏疾病和艾滋病的患病率更高。且 SA-AKI 组患者,血管加压药的使用、机械通气和肾脏替代治疗的应用明显高于未发生 AKI 组患者。在临床预后方面,与未发生 AKI 组患者相比,SA-AKI 组患者有更长的 ICU 留住时间[2. 10(1. 54,3. 40) d *vs* 4. 43(2. 54,8. 46) d]和总住院时间[6. 78(4. 40,10. 73) d *vs* 9. 44(5. 71,15. 81) d],且两组间差异有统计学意义($P<0.001$)。与未发生 AKI 组相比,SA-AKI 组患者 28 d 死亡率显著增加,且两组间差异有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

2.2 按总胆红素分类的研究人群的基线特征

将总胆红素水平按三分位数分类,比较各组的基线特征。结果显示,总胆红素水平的三分位数 3 组患者男性占比更高,以及平均身高和体质量更高,见表 3。此外,总胆红素水平较高的患者表现出收缩压、血红蛋白、血小板、碳酸氢根、Na^+、PCO_2 和白蛋白水平降低,而心率、阴离子间隙、乳酸、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐、INR、PT、PTT、SOFA 评分和 MELD 评分水平升高。在合并症方面,总胆红素水平较高的患者肝脏疾病的患病率更高,而脑血管疾病、慢性肺疾病、糖尿病和肾脏疾病的患病率更低。且总胆红素水平较高的患者血管加压药的使用高于总胆红素水平较低的患者。在临床预后方面,总胆红素水平较高的患者表现出更高的 28 d 死亡率,见表 4。

2.3 总胆红素与 SA-AKI 的关系

本研究共构建 3 个模型。模型 1:未调整。模型 2:根据性别、种族、平均年龄、平均身高、平均体质量进行了调整。模型 3:根据 SOFA 评分、性别、种族、平均年龄、平均身高、平均体质量、收缩压、舒张压、平均压、体温、白细胞、白蛋白、阴离子间隙、碳酸氢根、尿素氮、肌酐、K^+、INR、PT、PTT、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸、pH 值、PO_2、PCO_2、心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性肺疾病、肾脏疾病、查尔森合并症指数、血管加压药的使用、MELD 评分、机械通气、糖尿病、肝脏疾病进行了调整。随后采用多因素 Logistics 回归验证胆红素与 SA-AKI 风险的关系,见表 5。

表 1　SA-AKI 和未发生 AKI 组的研究人群的基线和临床特征

Tab. 1　Baseline and clinical characteristics of the study population with sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) and non-AKI groups　[n(%), M(P_{25}, P_{75})]

变量	整体(N=9 834)	未发生 AKI 组(n=2 675)	SA-AKI 组(n=7 159)	P
性别				0.014
男性	5 559(56.53)	1 458(54.50)	4 101(57.28)	
女性	4 275(43.47)	1 217(45.50)	3 058(42.72)	
种族				<0.001
欧洲裔	6 302(64.08)	1 738(64.97)	4 564(63.75)	
非洲裔	881(8.96)	232(8.67)	649(9.07)	
拉丁裔	319(3.24)	118(4.41)	201(2.81)	
其他	2 332(23.71)	587(21.94)	1 745(24.37)	
年龄/岁	67.39(55.62,79.03)	64.37(51.05,76.35)	68.43(57.14,79.84)	<0.001
身高/cm	170.00(160.74,175.90)	169.39(160.00,175.00)	170.00(161.44,176.93)	<0.001
平均体质量/kg	79.13(66.15,94.90)	72.10(61.39,85.00)	81.80(68.71,98.39)	<0.001
体温/℃	37.57±0.88	37.61±0.82	37.56±0.91	0.009
心率/(次·min^{-1})	107.00(93.00,122.00)	107.00(82.00,99.00)	86.00(77.00,95.00)	0.326
收缩压/mmHg	87.00(78.00,96.00)	90.00(70.00,79.00)	74.00(69.00,78.00)	<0.001
舒张压/mmHg	45.00(38.00,51.00)	46.00(40.00,53.00)	44.00(38.00,51.00)	<0.001
平均动脉压/mmHg	57.00(50.00,64.00)	59.00(52.00,65.00)	57.00(49.00,63.00)	<0.001
血红蛋白/(g·L^{-1})	9.90(8.30,11.50)	9.90(8.40,11.50)	9.90(8.30,11.50)	0.692
血小板(×10^9)/(个·L^{-1})	164.00(107.00,231.00)	166.00(109.50,231.00)	163.00(107.00,230.00)	0.364
白细胞(×10^9)/(个·L^{-1})	13.80(9.60,19.20)	12.80(8.60,18.00)	14.30(10.00,19.70)	<0.001
阴离子间隙	17.00(14.00,20.00)	16.00(14.00,19.00)	17.00(14.00,20.00)	<0.001
HCO_3^-/(mmol·L^{-1})	21.00(18.00,24.00)	21.00(18.00,24.00)	21.00(17.00,24.00)	<0.001
Na^+/(mmol·L^{-1})	140.00(138.00,143.00)	140.00(137.00,143.00)	141.00(138.00,143.00)	0.007
K^+/(mmol·L^{-1})	4.50(4.10,5.00)	4.30(4.00,4.80)	4.50(4.10,5.10)	<0.001
乳酸/(mmol·L^{-1})	2.20(1.40,3.60)	1.83(1.20,2.90)	2.31(1.50,4.00)	<0.001
pH	7.33(7.25,7.39)	7.36(7.30,7.41)	7.32(7.23,7.38)	<0.001
PO_2/mmHg	66.49(41.00,88.53)	71.78(44.00,89.39)	64.00(41.00,88.00)	<0.001
PCO_2/mmHg	45.68(39.12,53.00)	43.00(38.00,49.00)	47.00(40.00,55.00)	<0.001
白蛋白/(g·L^{-1})	31.10(27.00,35.00)	32.00(28.00,36.00)	31.00(27.00,35.00)	<0.001
总胆红素/(mg·L^{-1})	7.00(4.00,13.00)	6.00(4.00,11.00)	7.00(4.00,14.00)	<0.001
谷草转氨酶/(IU·L^{-1})	43.00(25.00,105.00)	36.00(23.00,71.00)	46.00(26.00,121.50)	<0.001
谷丙转氨酶/(IU·L^{-1})	28.00(17.00,65.00)	26.00(16.00,49.00)	30.00(17.00,73.00)	<0.001
碱性磷酸酶/(IU·L^{-1})	83.00(61.00,119.00)	81.00(60.00,113.00)	84.00(61.00,120.00)	0.003
尿素氮/(mg·L^{-1})	240.00(160.00,390.00)	210.00(140.00,340.00)	260.00(170.00,410.00)	<0.001
肌酐/(mg·L^{-1})	12.00(8.00,18.00)	10.00(8.00,15.00)	12.00(9.00,19.00)	<0.001
INR	1.30(1.20,1.70)	1.30(1.10,1.50)	1.40(1.20,1.80)	<0.001
PT/s	14.89(12.90,18.70)	14.20(12.50,16.60)	15.20(13.10,19.60)	<0.001
PTT/s	33.60(28.80,46.10)	31.60(27.90,38.60)	34.70(29.10,49.80)	<0.001
SOFA 评分	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,5.00)	<0.001
MELD 评分	14.00(9.00,21.60)	12.00(8.00,18.00)	15.00(10.00,22.72)	<0.001
查尔森合并症指数	6.00(4.00,8.00)	5.00(3.00,7.00)	6.00(4.00,8.00)	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa，INR：国际标准化比值，PT：凝血酶原时间，PTT：凝血激活酶时间，SOFA：序贯器官衰竭评估，MELD：终末期肝病模型

表2 SA-AKI和未发生AKI组的研究人群的合并症及临床预后

Tab. 2 Comorbidities and clinical outcomes of the study population with sepsis-associated acute kidney injury(SA-AKI) and non-AKI groups [n(%),M(P_{25},P_{75})]

项目	整体(N=9 834)	未发生AKI组(n=2 675)	SA-AKI组(n=7 159)	P
心肌梗死	1 809(18.40)	346(12.93)	1 463(20.44)	<0.001
充血性心力衰竭	3 057(31.09)	546(20.41)	2 511(35.07)	<0.001
脑血管疾病	1 561(15.87)	382(14.28)	1 179(16.47)	0.009
慢性肺疾病	2 701(27.47)	658(24.60)	2 043(28.54)	<0.001
肝脏疾病	1 821(18.52)	429(16.04)	1 392(19.44)	<0.001
糖尿病	2 778(28.25)	626(23.40)	2 152(30.06)	<0.001
肾脏疾病	1 789(18.19)	369(13.79)	1 420(19.84)	<0.001
恶性肿瘤	1 530(15.56)	443(16.56)	1 087(15.18)	0.100
艾滋病	87(0.88)	45(1.68)	42(0.59)	<0.001
AKI分期				<0.001
0	2 675(27.20)	2 675(100)	0(0.00)	
1	1 331(13.53)	0(0.00)	1 331(18.59)	
2	3 496(40.51)	0(0.00)	3 496(48.83)	
3	2 332(23.71)	0(0.00)	2 332(32.57)	
血管加压药的使用	4 394(44.68)	830(31.03)	3 564(49.78)	<0.001
机械通气	5 178(52.65)	789(29.50)	4 389(61.31)	<0.001
肾脏替代治疗	188(1.91)	4(0.15)	184(2.57)	<0.001
血浆置换	27(0.27)	9(0.34)	18(0.25)	0.617
28 d死亡率	1 933(19.66)	185(6.92)	1 748(24.42)	<0.001
ICU住院时间/d	3.59(2.01,7.06)	2.10(1.54,3.40)	4.43(2.54,8.46)	<0.001
总住院时间/d	8.54(5.14,14.62)	6.78(4.40,10.70)	9.44(5.71,15.81)	<0.001

表3 按总胆红素分类的研究人群的基线和临床特征

Tab. 3 Baseline and clinical characteristics of the study population categorized by total bilirubin levels [n(%),M(P_{25},P_{75})]

项目	整体(n=9 834)	三分位数1(n=3 878)	三分位数2(n=2 862)	三分位数3(n=3 094)	P
性别					<0.001
男性	5 559(56.53)	1 908(49.20)	1 707(59.64)	1 944(62.83)	
女性	4 275(43.47)	1 970(50.80)	1 155(40.36)	1 150(37.17)	
种族					<0.001
欧洲裔	6 302(64.08)	2 430(62.66)	1 883(65.79)	1 989(64.29)	
非洲裔	881(8.96)	415(10.70)	231(8.07)	235(7.60)	
拉丁裔	319(3.24)	126(3.25)	75(2.62)	118(3.81)	
其他	2 332(23.71)	907(23.39)	673(23.52)	752(24.31)	
年龄/岁	67.39(55.62,79.03)	68.25(56.02,79.83)	69.78(57.99,80.78)	64.24(53.71,75.57)	<0.001
身高/cm	170.00(160.74,175.90)	168.00(160.00,175.00)	170.36(161.05,176.66)	172.68(163.00,177.30)	<0.001
体质量/kg	79.13(66.15,94.90)	76.18(63.66,91.99)	79.68(67.04,95.20)	82.14(69.12,97.60)	<0.001
体温/℃	37.40(37.01,38.00)	37.39(37.00,38.00)	37.44(37.06,38.06)	37.39(37.00,38.00)	0.12
心率/(次·min^{-1})	107.00(93.00,122.00)	106.00(92.00,120.00)	106.00(92.00,122.00)	110.00(96.00,125.00)	<0.001
收缩压/mmHg	87.00(78.00,96.00)	88.00(79.00,97.00)	87.00(78.00,96.03)	86.00(78.00,96.00)	<0.001
舒张压/mmHg	45.00(38.00,51.00)	45.00(38.00,51.00)	45.00(38.25,51.00)	45.00(39.00,52.00)	0.028
平均动脉压/mmHg	57.00(50.00,64.00)	57.00(50.00,64.00)	57.00(51.00,64.00)	57.00(50.00,64.00)	0.266
血红蛋白/(g·L^{-1})	9.90(8.30,11.50)	9.90(8.40,11.30)	10.40(8.70,11.90)	9.50(7.90,11.30)	<0.001
血小板(×10^9)/(个·L^{-1})	164.00(107.00,231.00)	198.00(143.00,268.00)	165.00(119.00,225.00)	115.00(68.00,179.00)	<0.001
白细胞(×10^9)/(个·L^{-1})	13.80(9.60,19.20)	13.70(9.80,18.90)	14.10(9.90,19.30)	13.80(9.10,19.60)	0.066
阴离子间隙	17.00(14.00,20.00)	16.00(14.00,19.00)	17.00(14.00,20.00)	17.00(14.00,21.00)	<0.001

续表

项目	整体(n=9 834)	三分位数 1(n=3 878)	三分位数 2(n=2 862)	三分位数 3(n=3 094)	P
HCO_3^-/(mmol·L^{-1})	21.00(18.00,24.00)	21.00(18.00,24.00)	21.00(18.00,24.00)	20.00(17.00,23.00)	<0.001
Na^+/(mmol·L^{-1})	140.00(138.00,143.00)	141.00(138.00,144.00)	140.50(138.00,143.00)	140.00(137.00,143.00)	<0.001
K^+/(mmol·L^{-1})	4.50(4.10,5.00)	4.50(4.10,5.10)	4.40(4.10,5.00)	4.50(4.10,5.10)	<0.001
乳酸/(mmol·L^{-1})	2.20(1.40,3.60)	1.90(1.23,3.07)	2.10(1.40,3.30)	2.71(1.70,4.60)	<0.001
pH	7.33(7.25,7.39)	7.32(7.25,7.38)	7.34(7.26,7.39)	7.33(7.25,7.39)	<0.001
PO_2/mmHg	66.49(41.00,88.53)	67.00(41.00,89.54)	67.00(42.00,89.64)	65.00(41.00,86.53)	0.084
PCO_2/mmHg	45.68(39.12,53.00)	47.00(40.00,55.00)	46.00(40.00,53.00)	44.00(38.00,51.00)	<0.001
白蛋白/(g·L^{-1})	31.10(27.00,35.00)	32.00(28.00,36.00)	32.10(28.50,36.00)	29.20(25.60,33.40)	<0.001
总胆红素/(mg·L^{-1})	7.00(4.00,13.00)	4.00(3.00,4.00)	7.00(6.00,9.00)	19.00(14.00,35.00)	<0.001
谷草转氨酶/(IU·L^{-1})	43.00(25.00,105.00)	32.00(21.00,61.00)	40.00(25.00,86.00)	76.00(38.00,227.89)	<0.001
谷丙转氨酶/(IU·L^{-1})	28.00(17.00,65.00)	23.00(14.00,44.00)	28.00(17.00,58.00)	42.00(23.00,132.00)	<0.001
碱性磷酸酶/(IU·L^{-1})	83.00(61.00,119.00)	78.64(59.00,106.00)	79.00(60.00,108.79)	95.00(65.00,147.00)	<0.001
尿素氮/(mg·L^{-1})	240.00(160.00,390.00)	240.00(150.00,380.00)	240.00(160.00,370.00)	270.00(170.00,440.00)	<0.001
肌酐/(mg·L^{-1})	12.00(8.00,18.00)	11.00(8.00,17.00)	12.00(9.00,17.00)	13.00(9.00,20.00)	<0.001
INR	1.30(1.20,1.70)	1.20(1.10,1.50)	1.30(1.20,1.60)	1.60(1.30,2.10)	<0.001
PT/s	14.89(12.90,18.70)	13.60(12.20,15.90)	14.60(12.90,17.60)	17.40(14.60,23.10)	<0.001
PTT/s	33.60(28.80,46.10)	31.90(27.80,40.90)	32.90(28.30,45.10)	37.20(30.80,52.38)	<0.001
SOFA 评分	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	4.00(2.00,6.00)	<0.001
MELD 评分	14.00(9.00,21.60)	11.00(8.00,18.00)	12.92(9.00,19.00)	20.00(14.00,27.00)	<0.001
查尔森合并症指数	6.00(4.00,8.00)	6.00(4.00,8.00)	6.00(4.00,8.00)	6.00(4.00,8.00)	0.169

INR：国际标准化比值，PT：凝血酶原时间，PTT：凝血激活酶时间，SOFA：序贯器官衰竭评估，MELD：终末期肝病模型

表 4　按总胆红素分类的研究人群的合并症及临床预后

Tab. 4　Comorbidities and clinical outcomes of the study population categorized by total bilirubin levels

[n(%),M(P_{25},P_{75})]

变量	整体(n=9 834)	三分位数 1(n=3 878)	三分位数 2(n=2 862)	三分位数 3(n=3 094)	P
心肌梗死	1 809(18.40)	723(18.64)	607(21.21)	479(15.48)	<0.001
充血性心力衰竭	3 057(31.09)	1 146(29.55)	1 007(35.19)	904(29.22)	<0.001
脑血管疾病	1 561(15.87)	713(18.39)	503(17.58)	345(11.15)	0.009
慢性肺疾病	2 701(27.47)	1 234(31.82)	786(27.46)	681(22.01)	<0.001
肝脏疾病	1 821(18.52)	236(6.09)	342(11.95)	1 243(40.17)	<0.001
糖尿病	2 778(28.25)	1 242(32.03)	781(27.29)	755(24.40)	<0.001
肾脏疾病	1 789(18.19)	771(19.88)	539(18.83)	479(15.48)	<0.001
恶性肿瘤	1 530(15.56)	562(14.49)	427(14.92)	541(17.49)	0.100
AKI 分期					<0.001
0	2 675(27.20)	1 221(31.49)	755(26.38)	699(22.59)	
1	1 331(13.53)	570(14.70)	386(13.49)	375(12.12)	
2	3 496(35.55)	1 347(34.73)	1 094(38.23)	1 055(34.10)	
3	2 332(23.71)	740(19.08)	627(21.91)	965(31.19)	
血管加压药的使用	4 394(44.68)	1 594(41.10)	1 281(44.76)	1 519(49.10)	<0.001
机械通气	5 178(52.65)	2 006(51.73)	1 535(53.63)	1 637(52.91)	0.284
肾脏替代治疗	188(1.91)	56(1.44)	35(1.22)	97(3.14)	<0.001
血浆置换	27(0.27)	8(0.21)	4(0.14)	15(0.48)	0.023
28 d 死亡率	1 933(19.66)	638(16.45)	550(19.22)	745(24.08)	<0.001
ICU 住院时间/d	3.59(2.01,7.06)	3.45(2.00,6.87)	3.71(2.08,7.23)	3.62(1.97,7.08)	0.038
总住院时间/d	8.54(5.14,14.62)	8.00(5.02,13.79)	8.89(5.51,14.93)	8.75(5.13,15.10)	<0.001

表 5　总胆红素与 SA-AKI 相关的混杂因素逐步调整的 Logistics 回归模型

Tab. 5　Logistic regression model with stepwise adjustment for confounders examining the association between total bilirubin and sepsis-associated acute kidney injury(SA-AKI)

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
胆红素/(mg·L^{-1})	11.02(10.74~11.31)	<0.001	11.08(10.79~11.38)	<0.001	10.54(10.21~10.87)	0.001
三分位数 1	参照组		参照组		参照组	
三分位数 2	12.80(11.50~14.30)	<0.001	11.80(10.60~13.20)	0.004	11.40(10.10~12.90)	0.036
三分位数 3	15.70(14.10~17.50)	<0.001	15.40(13.70~17.20)	<0.001	12.00(10.40~13.90)	0.015

结果显示,总胆红素作为连续变量时,总胆红素与 SA-AKI 发生风险升高独立相关。具体而言,在模型 1 中总胆红素每升高 10 mg/L,SA-AKI 风险升高 10.2%(OR = 1.102,95%CI: 1.074~1.131,P<0.001);在模型 2 中总胆红素每升高 10 mg/L,SA-AKI 风险升高 10.8%(OR = 1.108,95%CI: 1.079~1.138,P<0.001);在模型 3 中总胆红素每升高 10 mg/L,SA-AKI 风险升高 5.4%(OR = 1.054,95%CI: 1.021~1.087,P=0.001)。同样,当总胆红素水平按三分位数分类时,以三分位数 1 为参照组,在各个模型中,随着三分位数增加,SA-AKI 发生风险呈持续上升趋势。此外,应用 RCS 曲线分析显示,SA-AKI 发生风险随着总胆红素水平的增加而线性增加,见图 2。

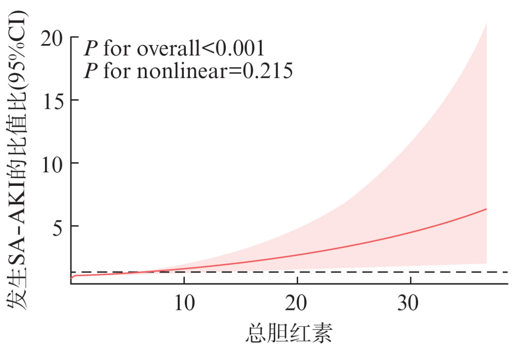

图 2　RCS 曲线分析患者总胆红素与 SA-AKI 的关系

Fig. 2　The association between total bilirubin and sepsis-associated acute kidney injury(SA-AKI) analyzed using restricted cubic splines

2.4　分层分析

此外,为了证实总胆红素水平与 SA-AKI 之间的关系,根据年龄、性别、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性肺疾病、肾脏疾病和糖尿病进行了分层分析,见表 6。本研究结果显示,在≤65 岁合并糖尿病的男性患者中,总胆红素水平与 SA-AKI 发生风险之间可能存在更强的正相关关系,但是交互作用检验未显示出明显差异。

表 6　总胆红素与 SA-AKI 相关性亚组的混杂因素调整 Logistic 回归分析

Tab. 6　Subgroup analysis of the association between total bilirubin and sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) using adjusted logistic regression

变量	n(%)	OR(95%CI)	P	交互作用 P
整体	9 834(100.00)	1.05(1.02~1.09)	0.001	
年龄/岁				0.597
≤65	4 367(44.41)	1.06(1.02~1.10)	0.002	
>65	5 467(55.59)	1.05(0.99~1.12)	0.102	
性别				0.931
男性	5 559(56.53)	1.06(1.02~1.11)	0.004	
女性	4 275(43.47)	1.04(0.99~1.10)	0.11	
充血性心力衰竭				0.371
否	6 777(68.91)	1.05(1.01~1.09)	0.006	
是	3 057(31.09)	1.08(0.97~1.19)	0.153	
脑血管疾病				0.187
否	8 273(84.13)	1.05(1.02~1.09)	0.002	
是	1 561(15.87)	1.15(0.96~1.37)	0.124	
慢性肺疾病				0.452
否	7 133(72.53)	1.05(1.02~1.09)	0.005	
是	2 701(27.47)	1.06(0.98~1.14)	0.147	
肾脏疾病				0.37
否	8 045(81.81)	1.05(1.02~1.08)	0.004	
是	1 789(18.19)	1.12(0.99~1.27)	0.083	
糖尿病				0.051
否	7 056(71.75)	1.03(1.00~1.06)	0.062	
是	2 778(28.25)	1.21(1.09~1.35)	<0.001	

根据 SOFA 评分、性别、种族、平均年龄、平均身高、平均体质量、收缩压、舒张压、平均压、体温、白细胞、白蛋白、阴离子间隙、碳酸氢根、尿素氮、肌酐、钾离子、INR、PT、PTT、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸、pH、PO_2、PCO_2、心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性肺疾病、肾脏疾病、查尔森合并症指数、血管加压药的使用、MELD 评分、机械通气、糖尿病、肝脏疾病进行了调整,但变量本身除外

2.5　次要结局:生存曲线分析

Kaplan-Meier 法生存分析显示,与三分位数 1 组相比,三分位数 2 组和三分位数 3 组患者的 28 d 生存率显著降低(P<0.001),见图 3。

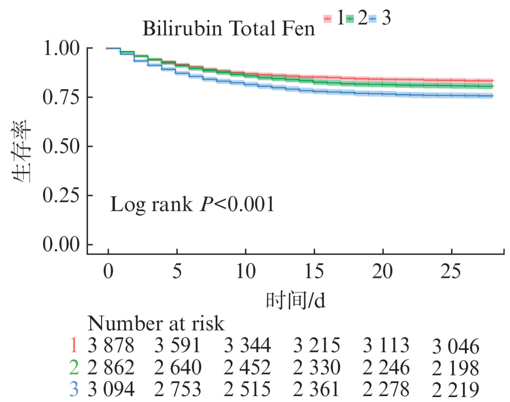

图 3　Kaplan-Meier 法分析三分位数总胆红素对患者 28 d 生存率的影响

Fig. 3　Impact of total bilirubin tertiles on patient 28-day survival with the Kaplan-Meier method

3　讨　论

这项回顾性研究旨在探讨 ICU 成人脓毒症患者中，总胆红素水平与 SA-AKI 发生之间的关系，并分析了总胆红素水平对 SA-AKI 患者预后的影响。结果表明，脓毒症患者总胆红素水平升高与 SA-AKI 发生风险增加之间存在显著的线性关系；且随着总胆红素水平的升高，脓毒症患者 28 d 的生存率显著降低。

本研究显示，即使在调整了多个临床和实验室变量之后，总胆红素水平与脓毒症患者 SA-AKI 发生风险之间存在显著的正相关关系，提示其在脓毒症状态下的损害作用。尽管已有基础研究表明，骨髓间充质干细胞来源外泌体可通过抗炎、抗凋亡等机制保护肾脏[16]，但当胆红素超过某一病理阈值时，其潜在的细胞毒性可诱导氧化应激和细胞凋亡，尤其是在肾功能受损的背景下，胆红素的排泄受阻，可能导致其在肾脏局部积聚，导致肾小管损伤、内皮功能障碍以及肾血流动力学改变，进而共同促进了 SA-AKI 的发生[17]。另外，有研究显示重度高胆红素血症与造影剂增强计算机断层扫描后造影剂相关急性肾损伤的风险增加相关，严重高胆红素血症是造影剂增强计算机断层扫描后造影剂相关急性肾损伤、透析和死亡率的独立危险因素[13]。在一项系统评估和荟萃分析中发现，总胆红素与造影剂诱导的急性肾损伤（contrast-induced acute kidney injury，CI-AKI）发生呈正相关，胆红素浓度低和高都是 CI-AKI 的危险因素，且低胆红素组 CI-AKI 的发生率高于高胆红素组[18]。此外，有研究提示，适度升高的胆红素水平可能对脓毒症患者具有保护作用[5]，通过其抗氧化和抗炎特性，减轻肾小管上皮细胞的氧化应激损伤，抑制细胞凋亡、保护线粒体、促进自噬、调节巨噬细胞极化并减轻炎症反应，从而减少 AKI 的发生[19-21]；在新生儿重症监护病房收治的新生儿中，总胆红素水平偏高可能是 AKI 发生风险的保护因素[12]。

基于分层分析，本研究观察到，在≤65 岁合并糖尿病的男性患者中，总胆红素水平与 SA-AKI 发生风险的线性关系似乎更为显著，尽管组间比较并不明显。这一发现提示，这些特定人群可能更容易受到胆红素毒性的影响，或者他们的肾脏功能在面对胆红素蓄积时更为脆弱。糖尿病通过多种途径导致肾小球损伤、肾小管功能障碍、肾脏微血管病变、血流动力学改变以及炎症激活[22-23]，从而增加肾脏受损的风险，是 SA-AKI 发生风险的一个重要预测因子[24]。此外，本研究的结果表明，在男性脓毒症患者中，总胆红素水平对 SA-AKI 发生风险的影响似乎更为显著，这与之前的研究结果男性与 SA-AKI 风险较高相关一致[25]。男性患者可能由于性激素差异或生活方式因素，如吸烟和饮酒，影响免疫功能和炎症水平，这些因素可能增加男性患者对 SA-AKI 的易感性[26]。因此，这部分人群需要更加密切地监测和治疗，以预防 SA-AKI 的发生。

此外，本研究还观察到，随着总胆红素水平的升高，脓毒症患者的 28 d 生存率显著降低，这与之前研究结果一致[27]。这一结果进一步强调了胆红素水平在脓毒症预后评估中的重要性。心脏术后高胆红素血症是体外循环术后普遍存在的威胁，与住院死亡率升高有关[28]，且持续性高胆红素血症的结局比早期短暂性高胆红素血症更差[29]。有研究显示，心脏瓣膜术后高胆红素是院内死亡率的独立预测因子，且预测院内死亡率的胆红素峰值时间为术后第 5 天[30]。术后高胆红素是斯坦福 A 型主动脉夹层患者院内死亡的独立危险因素，最佳临界值为 121.2 μmol/L，而且总胆红素≥121 μmol/L 的患者也与较差的长期生存率相关[31]。总胆红素水平升高可能不仅反映了肝脏功能的受损，还可能对全身多脏器产生毒性作用以及引起代谢紊乱，从而加重患者的病情，降低其生存率。因此，对于脓毒症患者，及时监测和控制胆红素水平可能对改善的预后具有重要意义。

然而，本研究也有一些局限性。首先，本研究是一项回顾性观察性研究，仅代表此研究人群的结果，

不同遗传背景下的人群胆红素水平可能存在一定的差异,对更广泛人群的推广性仍然不确定。其次,本研究未考虑血管活性药物的使用类型及剂量,可能会对结果产生一定的影响。而且,本研究仅排除了终末期肾病患者,没有排除既往肾病患者,既往肾脏基础疾病对 SA-AKI 的影响具有复杂性,未来研究需进一步探索总胆红素在不同肾功能背景下的作用差异,以更全面地评估其效应。最后,与其他观察性研究一样,本研究不能排除由于测量误差和未测量的变量(如社会心理压力或遗传易感性)引起的残留或未知混杂或意外混杂效应。

总之,本研究的结果为脓毒症患者的临床管理提供了新的启示。对于高风险人群,如合并糖尿病的男性患者,应更加关注其总胆红素水平的变化,并采取积极的干预措施以降低 SA-AKI 的发生风险。同时,对于已经发生 SA-AKI 的患者,应密切监测其总胆红素水平的变化,及时调整治疗方案以改善预后。未来研究可以进一步探讨总胆红素在脓毒症及其并发症中的具体作用机制。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献说明　杨琳珊:提出研究理念和设计研究,撰写文章;盛树悦:分析解释研究数据;刘晓彬:获取研究数据;樊国亮:撰写文章;马少林:对重要文章内容进行关键性修改;朱峰:对最终提交版本进行确认。

【参考文献】

[1] WHITE K C, SERPA-NETO A, HURFORD R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study[J]. Intensive Care Med, 2023,49(9): 1079-1089.

[2] POSTON J T, KOYNER J L. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019,364: k4891.

[3] PEERAPORNRATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019,96(5): 1083-1099.

[4] VITEK L, HINDS T D, STEC D E, et al. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium[J]. Trends Mol Med, 2023,29(4): 315-328.

[5] EFAT A, SHOEIB S, EBRAHIM E, et al. Impact of indirect bilirubin and uric acid on outcomes of sepsis-associated acute kidney injury (sAKI)[J]. Int Urol Nephrol, 2022,54(11): 3009-3016.

[6] LAL B B, ALAM S, SOOD V, et al. Profile, risk factors and outcome of acute kidney injury in paediatric acute-on-chronic liver failure[J]. Liver Int, 2018,38(10): 1777-1784.

[7] NISHINO T, KUBOTA Y, KASHIWAGI T, et al. Hepatic function markers as prognostic factors in patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Ren Fail, 2024,46(1): 2352127.

[8] PENG M L, DENG F X, QI D S, et al. The hyperbilirubinemia and potential predictors influence on long-term outcomes in sepsis: a population-based propensity score-matched study [J]. Front Med, 2021, 8: 713917.

[9] YUAN L, LIAO P P, SONG H C, et al. Hyperbilirubinemia induces pro-apoptotic effects and aggravates renal ischemia reperfusion injury[J]. Nephron, 2019, 142(1): 40-50.

[10] STEC D E, TIRIBELLI C, BADMUS O O, et al. Novel function for bilirubin as a metabolic signaling molecule: implications for kidney diseases[J]. Kidney360, 2022,3(5): 945-953.

[11] JOHNSON A E W, BULGARELLI L, SHEN L, et al. MIMIC-Ⅳ, a freely accessible electronic health record dataset[J]. Sci Data, 2023,10(1): 1.

[12] ZHOU H. Total bilirubin level is associated with acute kidney injury in neonates admitted to the neonatal intensive care units: based on MIMIC-Ⅲ database[J]. Eur J Pediatr, 2024,183(10): 4235-4241.

[13] WU Y H, WU C Y, CHENG C Y, et al. Severe hyperbilirubinemia is associated with higher risk of contrast-related acute kidney injury following contrast-enhanced computed tomography[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231264.

[14] 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.

[15] KELLUM J A, LAMEIRE N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1)[J]. Crit Care, 2013,17(1): 204.

[16] 金翠,曹永梅,尚嘉伟,等. 骨髓间充质干细胞来源外

泌体保护脓毒症相关急性肾损伤的体外研究［J］. 同济大学学报（医学版），2022，43（2）：157-164.

［17］ BRÄSEN J H, MEDERACKE Y S, SCHMITZ J, et al. Cholemic nephropathy causes acute kidney injury and is accompanied by loss of aquaporin 2 in collecting ducts［J］. Hepatology, 2019, 69（5）：2107-2119.

［18］ LYU L, MIAO Y X, LIU X Q, et al. Effect of serum bilirubin levels on contrast-induced acute kidney injury：a systematic evaluation and meta-analysis［J］. Angiology, 2024, 75（7）：605-624.

［19］ HUANG Z W, SHI Y N, ZHAI Y Y, et al. Hyaluronic acid coated bilirubin nanoparticles attenuate ischemia reperfusion-induced acute kidney injury［J］. J Control Release, 2021, 334：275-289.

［20］ WANG Y N, PU M J, YAN J H, et al. 1, 2-bis（2-aminophenoxy）ethane-N, N, N′, N′-tetraacetic acid acetoxymethyl ester loaded reactive oxygen species responsive hyaluronic acid-bilirubin nanoparticles for acute kidney injury therapy *via* alleviating calcium overload mediated endoplasmic reticulum stress［J］. ACS Nano, 2023, 17（1）：472-491.

［21］ SHEN Z Q, WANG X H, LU L, et al. Bilirubin-modified chondroitin sulfate-mediated multifunctional liposomes ameliorate acute kidney injury by inducing mitophagy and regulating macrophage polarization［J］. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16（45）：62693-62709.

［22］ GUI Y, PALANZA Z, FU H Y, et al. Acute kidney injury in diabetes mellitus：Epidemiology, diagnostic, and therapeutic concepts［J］. FASEB J, 2023, 37（4）：e22884.

［23］ ADVANI A. Acute kidney injury：a bona fide complication of diabetes［J］. Diabetes, 2020, 69（11）：2229-2237.

［24］ LIU J F, XIE H B, YE Z W, et al. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury：a systematic review and meta-analysis［J］. BMC Nephrol, 2020, 21（1）：318.

［25］ JIANG W, SONG L, ZHANG Y S, et al. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from sepsis associated acute kidney injury in ICU：a retrospective propensity-matched cohort study［J］. Eur J Med Res, 2024, 29（1）：56.

［26］ KNÖFERL M W, ANGELE M K, DIODATO M D, et al. Female sex hormones regulate macrophage function after trauma-hemorrhage and prevent increased death rate from subsequent sepsis［J］. Ann Surg, 2002, 235（1）：105-112.

［27］ LEE M N, JANG M, JO J, et al. Hyperbilirubinemia as a risk factor for mortality and morbidity in trauma patients［J］. J Clin Med, 2023, 12（13）：4203.

［28］ FARAG M, VERES G, SZABÓ G, et al. Hyperbilirubinaemia after cardiac surgery：the point of no return［J］. ESC Heart Fail, 2019, 6（4）：694-700.

［29］ SHARMA P, ANANTHANARAYANAN C, VAIDHYA N, et al. Hyperbilirubinemia after cardiac surgery：an observational study［J］. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2015, 23（9）：1039-1043.

［30］ CHEN X L, BAI M, ZHAO L J, et al. Time to peak bilirubin concentration and advanced AKI were associated with increased mortality in rheumatic heart valve replacement surgery patients with severe postoperative hyperbilirubinemia：a retrospective cohort study［J］. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21（1）：16.

［31］ CHEN X L, BAI M, ZHAO L J, et al. Characteristics and outcomes of Stanford type A aortic dissection patients with severe post-operation hyperbilirubinemia：a retrospective cohort study［J］. J Cardiothorac Surg, 2020, 15（1）：195.