

· 论著 · 一次研究 ·

他汀类药物对危重患者脓毒症相关性谵妄的影响： 基于MIMIC-IV数据库的回顾性队列研究



李 静, 沈 骁, 陈文秀, 洪 亮

南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）重症医学科（南京 210006）

【摘要】目的 探讨他汀类药物对危重患者脓毒症相关性谵妄（SAD）发生风险的影响。**方法** 从美国重症监护医学信息数据库 IV（MIMIC-IV）中选取入住重症监护病房（ICU）的成年患者进行回顾性队列研究，采用单因素和多因素 Logistic 回归分析、倾向性评分匹配（PSM）、逆概率加权（IPW）及在亚组分析中应用 PSM 和 IPW 等方法，探讨 ICU 入院前使用他汀类药物与 SAD 发生率之间的关联，并调整潜在混杂因素，计算各对应队列中校正后的比值比（OR）及其 95% 置信区间（CI）。**结果** 共纳入 6 649 例患者，35.1% 的患者发生了 SAD。与未使用他汀类药物的患者相比，入 ICU 前使用他汀类药物的患者 SAD 发生率较低（原始队列中为 27.6% vs. 38.0%，PSM 队列中为 27.2% vs. 33.9%）。在不同分析方法中，入 ICU 前使用他汀类药物均对 SAD 具有保护作用[在原始队列中，OR=0.562，95%CI（0.491，0.642）， $P < 0.001$ ；在 PSM 队列中，OR=0.707，95%CI（0.630，0.794）， $P < 0.001$ ；在 IPW 队列中，OR=0.627，95%CI（0.573，0.686）， $P < 0.001$]。亚组分析显示，他汀类药物对 SAD 的保护作用仅在年龄 ≥ 65 岁的人群中较为显著 [OR=0.622，95%CI（0.525，0.736）， $P < 0.001$]，且使用亲脂性他汀类药物对 SAD 发生的保护作用更加明显 [OR=0.527，95%CI（0.454，0.609）， $P < 0.001$]。E 值分析显示该关联对未测量混杂因素具有一定稳健性。**结论** 入住 ICU 前使用他汀类药物可降低危重患者的 SAD 发生率，尤其在老年患者及使用亲脂性他汀类药物的患者中更为显著。他汀类药物在脓毒症患者谵妄管理中具有潜在价值，应强调在危重病期间维持他汀类药物治疗的重要性。未来仍需开展前瞻性研究，以进一步验证以上结论。

【关键词】 他汀类药物；脓毒症；谵妄；重症监护；MIMIC-IV 数据库**【中图分类号】** R 972+.6 **【文献标识码】** A

Effects of statins on sepsis-associated delirium in critically ill patients:
a retrospective cohort study based on the MIMIC-IV database

LI Jing, SHEN Xiao, CHEN Wenxiu, HONG Liang

Department of Intensive Care Unit, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, to Nanjing
210006, China

Corresponding author: HONG Liang, Email: hong3031@163.com

【Abstract】Objective To explore the impact of statins on the risk of sepsis-associated delirium (SAD) in critically ill patients. **Methods** This retrospective cohort study analyzed data of adult intensive care unit (ICU) patients from the MIMIC-IV database who met the inclusion

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508078

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82372217）

通信作者：洪亮，博士，副主任医师，硕士研究生导师，Email: hong3031@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

criteria. The association between before ICU admission (pre-ICU) statin use and the incidence of SAD was examined by univariate and multivariable Logistic regression analysis, propensity score matching (PSM), inverse probability weighting (IPW), and subgroup analysis employing propensity score matching and inverse probability weighting to adjust for potential confounders. The adjusted odds ratio (OR) with 95% CI was calculated in corresponding cohorts. **Results** A total of 6,649 critically ill patients were included in the analysis, among whom 35.1% developed SAD. Patients with pre-ICU statin use showed a lower incidence of SAD compared to those without (27.6% vs. 38.0% in origin cohort, 27.2% vs. 33.9% in the PSM cohort). Pre-ICU statin use showed a stable protective effect against SAD across different analyses: in original cohort [OR=0.562, 95%CI (0.491, 0.642), $P<0.001$], the PSM cohort [OR=0.707, 95%CI (0.630, 0.794), $P<0.001$] and the IPW cohort [OR=0.627, 95%CI (0.573, 0.686), $P<0.001$]. Subgroup analyses indicated that the protective effects of statins were more pronounced in the population aged (≥ 65 years) [OR=0.622, 95%CI (0.525, 0.736), $P<0.001$], and that lipophilic statins demonstrated a significant protective effect against SAD [OR=0.527, 95%CI (0.454, 0.609), $P<0.001$]. *E-value* analysis indicated that this association was robust to unmeasured confounding factors. **Conclusion** Pre-ICU statin use is associated with a reduced incidence of SAD, particularly among elderly patients and those receiving lipophilic statins. These findings support the potential role of statins administration in the management of delirium in septic patients and underscore the importance of maintaining statin therapy during critical illness. Future prospective studies are needed to confirm these results and guide clinical practice.

【Keywords】 Statin; Sepsis; Delirium; Critical care; MIMIC-IV database

脓毒症是机体对感染的反应失调所致的危及生命的器官功能障碍^[1]。过去数十年间,脓毒症的研究不断深入,其诊断与治疗策略已逐步规范化,但该病仍维持着较高的发病率和死亡率^[2-3]。在脓毒症的急性期,脓毒症相关性谵妄(sepsis-associated delirium, SAD)是常见并发症,不仅与患者死亡风险升高密切相关,还可能导致长期认知功能障碍,严重影响患者生活质量,给社会及家庭带来沉重负担^[4-6]。

近年来研究^[4]表明,神经炎症、脑灌注异常及神经递质失衡可能是SAD发生的主要机制。他汀类药物具有抗炎、改善内皮功能和抗凝等多重药理作用,理论上可阻断SAD的发生进程。既往前瞻性队列研究^[7-8]显示,他汀类药物可降低危重患者谵妄发生风险,但此类研究样本量普遍较小;后续随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)^[9]未能证实这一结论,且上述研究均未专门针对SAD人群,因此他汀类药物与SAD的关联性仍不明确。此外,有研究^[10]指出,他汀类药物对谵妄的预防效果可能受药物类型(亲水性或亲脂性)及患者病情严重程度等因素影响。基于此,本研究拟通过大型临床数据库开展回顾性队列分析,探讨入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)前使用他汀类药物对危重患者ICU住院期间SAD发生风险的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

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)299 712例住院患者的详细医疗记录,对患者的身份信息进行了隐私化处理,确保数据获取不涉及伦理风险^[11]。该数据库的使用已获得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:48772850)。

1.2 研究对象

研究纳入符合以下标准的患者:①住院期间首次入住ICU;②年龄 ≥ 18 岁;③诊断为脓毒症,诊断标准符合第3版国际脓毒症和脓毒性休克定义(Sepsis 3.0)^[12]。排除标准包括:①ICU住院时间不足1 d;②合并痴呆症的患者;③ICU住院期间无重症监护室意识模糊评估法(confusion assessment method for intensive care unit, CAM-ICU)评估记录者;④因病情无法接受CAM-ICU

评估者；⑤直接入住 ICU 的患者；⑥在诊断脓毒症之前即已发生谵妄者；⑦ ICU 出院后才发生谵妄者。

1.3 数据提取

所有数据均通过结构化查询语言 (structured query language, SQL) 从 MIMIC-IV 数据库中提取。数据提取内容包括：①人口学资料，如年龄、性别、种族、入院类型。②主要合并症，如 ICU 期间急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、充血性心力衰竭、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、风湿性疾病、截瘫、肾病、糖尿病、肝病、恶性肿瘤、获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)。③疾病严重程度评分，如 Charlson 合并症指数 (Charlson comorbidity index, CCI)、简化急性生理评分系统 II (simplified acute physiology score II, SAPS II)、器官功能障碍逻辑性评分系统 (Logistic organ dysfunction system, LODS)、序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分。④主要治疗措施，如入 ICU 前是否使用他汀类药物 (根据既往研究^[13]，他汀类药物使用定义为有阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀的处方记录；其中，普伐他汀与瑞舒伐他汀被归类为亲水性他汀类药物；阿托伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀归类为亲脂性他汀类药物；在本研究中，入院前或入 ICU 前住院期间的任何时间点有他汀类药物的处方记录即定义为“入 ICU 前使用他汀类药物”)，ICU 期间是否接受透析、机械通气或使用血管加压药。⑤主要结局，如 ICU 住院期间发生的 SAD。SAD 定义为在脓毒症发生之后诊断为谵妄^[14]。

1.4 谵妄评估

采用 CAM-ICU^[15] 对以下特征进行评估：

①精神状态的急性改变或波动；②注意力障碍；③思维混乱；④意识水平改变。若患者符合第①项和第②项，并同时符合第③项或第④项，即可诊断为谵妄。

1.5 数据处理及分析

①为减少潜在混杂因素的影响，采用倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 分析评估入 ICU 前使用他汀类药物与 SAD 之间的关

联。首先，采用 Logistic 回归模型计算倾向性评分 (propensity score, PS)，采用 1:1 最近邻匹配法，设置卡钳值为 0.01，除研究终点谵妄以及他汀使用情况以外其他变量均纳入为混杂变量，将入 ICU 前使用与未使用他汀类药物的患者按照 PS 进行配对。同时，基于 PS 构建逆概率加权 (inverse probability weighting, IPW) 队列，采用加权 Logistic 回归分析，形成“双重稳健性分析”。通过计算标准化均值差 (standard mean difference, SMD) 评估模型平衡效果，若 2 组间的 SMD 小于 0.1，视为差异无统计学意义。②采用单因素与多因素 Logistic 回归模型分析入 ICU 前他汀类药物使用与 SAD 的相关性。首先计算未调整的比值比 (odds ratio, OR)，再建立 3 个多变量模型。模型 1：调整人口学变量 (年龄、性别、种族)；模型 2：在模型 1 基础上进一步调整患者疾病危重程度的各种评分 (CCI、SAPSII、LODS、SOFA 评分)；模型 3：在模型 2 基础上再纳入治疗措施 (透析、机械通气、血管加压药使用)。此外，在 PSM 队列与 IPW 队列中，采用与模型 3 相同的变量进一步计算 OR 值。③亚组分析：按以下维度对研究人群进行分层，(1) 他汀类药物类型 (亲脂性 vs. 亲水性)；(2) 是否继续使用他汀类药物 (住院前有使用他汀类药物的患者在住院期间是否停用)；(3) 年龄 (是否 ≥ 65 岁)；(4) 疾病严重程度 [按 SAPS II 评分四分位数分组：第 1 组 (Q1) $< 25\%$ ；第 2 组 (Q2) $25\% \sim 49\%$ ；第 3 组 (Q3) $50\% \sim 74\%$ ；第 4 组 (Q4) $\geq 75\%$]。分别分析各亚组中入 ICU 前使用他汀类药物与 SAD 发生之间的关系。④敏感性分析：为评估未测量混杂因素对入 ICU 前使用他汀类药物与 SAD 发生关联性的影响，通过 R 软件包 EValue 计算 E 值^[16]。E 值用于估算需要多强的未测量混杂因子才能使当前观察到的关联性失效。

1.6 统计学分析

采用 R 软件 (版本 4.1.3) 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，采用 Wilcoxon 秩和检验比较；计数资料以例 (%) 表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群

最终纳入 6 649 例患者。其中, 1 831 例患者 (27.5%) 在入 ICU 前使用过他汀类药物, 4 818 例患者 (72.5%) 在入 ICU 前未使用过他汀类药物, SAD 总发生率为 35.1%。患者纳入排除流程见图 1。

2.2 按是否发生SAD分类的患者基线特征

SAD 与非 SAD 患者的基线临床特征、短期和长期预后见表 1。患者的平均年龄为 67.03

岁, 男性占比为 59.4%。在 SAD 组中, 以下合并症发生率更高: 充血性心力衰竭 (31.6% vs. 27.9%, $P=0.002$)、脑血管疾病 (15.9% vs. 7.9%, $P<0.001$)、COPD (28.7% vs. 24.8%, $P=0.001$)、截瘫 (6.0% vs. 1.7%, $P<0.001$)、肾病 (23.9% vs. 21.0%, $P=0.007$) 及肝病 (19.4% vs. 11.1%, $P<0.001$)。

此外, SAD 组患者的疾病严重程度评分 (CCI、SAPSII、LODS 和 SOFA) 均显著高于非 SAD 组 ($P<0.001$)。SAD 患者的 ICU 住院时间 (5.33 d vs. 2.15 d, $P<0.001$)、总住院时间 (13.50 d vs. 7.52 d, $P<0.001$) 更长, 且 28 d 病死率 (22.1% vs. 7.0%, $P<0.001$) 与 1 年病死率 (39.6% vs. 19.5%, $P<0.001$) 均显著升高。

2.3 按是否使用他汀类药物分类的患者基线特征

PSM 前的原始队列中, 未使用他汀类药物的患者年龄更小 [(65.23 ± 15.78) 岁 vs. (1.77 ± 10.85) 岁], 合并症发生率较低, 如充血性心力衰竭 (25.6% vs. 38.7%)、肾病 (26.9% vs. 43.6%) 和糖尿病 (26.9% vs. 43.6%)。经 PSM 后的队列 (PSM 队列) 中, 共成功匹配 1 612 对, 匹配后 2 组患者的上述基线指标差异均无统计学意义 ($SMD<0.1$), 2 组间匹配因素分布均衡性较好。见表 2。

PSM 前后的分布情况见图 2。匹配后, 使用他汀类药物的患者中, SAD 的发生率依然较低, 无论在原始队列 (27.6% vs. 38.0%) 还是 PSM 队列 (27.2% vs. 33.9%) 中均如此。

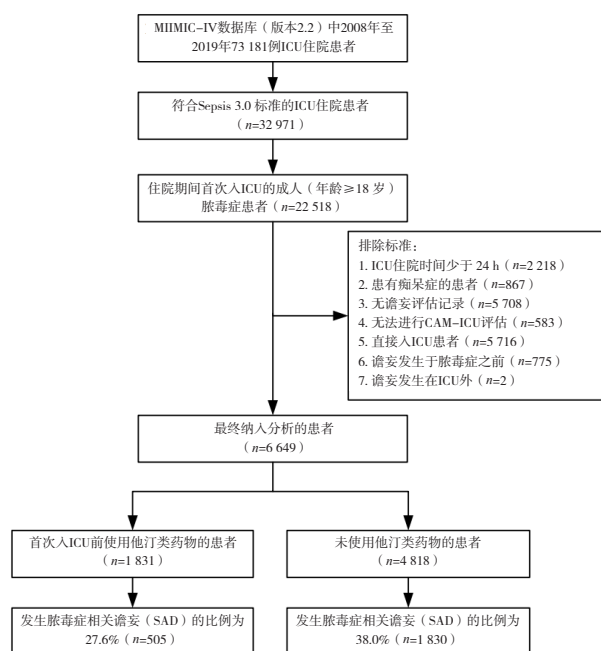


图1 研究人群纳排流程图

Figure 1. Flow chart for inclusion and exclusion of the study population

表1 谵妄组与非谵妄组患者的基线资料及结局指标对比 [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

Table 1. Baseline characteristics and outcomes of patients with and without delirium [$\bar{x} \pm s$, n (%)]

变量	全部患者 (n=6 649)	无谵妄组 (n=4 314)	谵妄组 (n=2 335)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	67.03 ± 14.88	66.79 ± 14.60	67.47 ± 15.37	-1.75	0.080
男性	3 952 (59.4)	2 594 (60.1)	1 358 (58.2)	2.36	0.124
种族				36.65	<0.001
白种人	4 538 (68.3)	3 054 (70.8)	1 484 (63.6)		
黑种人	540 (8.1)	321 (7.5)	219 (9.4)		
其他	1 571 (23.6)	939 (21.8)	632 (27.1)		
入院类型				128.97	<0.001
计划入院	697 (10.5)	558 (12.9)	139 (6.0)		
急诊入院	2 872 (43.2)	1 694 (39.3)	1 178 (50.4)		
紧急入院	1 155 (17.4)	735 (17.0)	420 (18.0)		
其他	1 925 (29.0)	1 327 (30.8)	598 (25.6)		
AKI				611.74	<0.001
1级	1 239 (18.6)	928 (21.5)	311 (13.3)		
2级	2 376 (35.7)	1 543 (35.8)	833 (35.7)		

续表1

变量	全部患者 (n=6 649)	无谵妄组 (n=4 314)	谵妄组 (n=2 335)	t/χ^2	P
3级	1 448 (21.8)	576 (13.4)	872 (37.3)		
合并症					
充血性心力衰竭	1 940 (29.2)	1 203 (27.9)	737 (31.6)	9.74	0.002
脑血管疾病	711 (10.7)	339 (7.9)	372 (15.9)	102.56	<0.001
COPD	1 740 (26.2)	1 069 (24.8)	671 (28.7)	12.07	0.001
风湿性疾病	277 (4.2)	182 (4.2)	95 (4.1)	0.05	0.819
截瘫	212 (3.2)	72 (1.7)	140 (6.0)	90.48	<0.001
肾病	1 467 (22.1)	908 (21.0)	559 (23.9)	7.20	0.007
糖尿病	2 094 (31.5)	1 332 (30.9)	762 (32.6)	2.09	0.148
肝病	930 (14.0)	478 (11.1)	452 (19.4)	85.59	<0.001
癌症	1 200 (18.0)	786 (18.2)	414 (17.7)	0.21	0.644
AIDS	51 (0.8)	31 (0.7)	20 (0.9)	0.22	0.640
疾病严重程度评估					
CCI	5.18 ± 2.92	4.98 ± 2.89	5.56 ± 2.94	-7.80	<0.001
SAPS II评分	38.8 ± 13.6	36.0 ± 12.4	43.8 ± 14.3	-22.20	<0.001
LODS评分	4.97 ± 2.80	4.26 ± 2.43	6.27 ± 2.97	-27.97	<0.001
SOFA评分	5.90 ± 3.23	5.19 ± 2.74	7.19 ± 3.65	-23.18	<0.001
治疗					
他汀类药物	1 831 (27.5)	1 326 (30.7)	505 (21.6)	62.55	<0.001
透析治疗	507 (7.63)	178 (4.13)	329 (14.1)	212.12	<0.001
机械通气	3 352 (50.4)	1 655 (38.4)	1 697 (72.7)	712.18	<0.001
血管加压药	655 (9.85)	197 (4.57)	458 (19.6)	384.61	<0.001
预后					
ICU 住院时间 (d)	2.78 (1.61, 5.20)	2.15 (1.36, 3.36)	5.33 (2.97, 10.1)	-29.93	<0.001
住院时间 (d)	8.86 (5.75, 15.10)	7.52 (5.24, 11.8)	13.50 (7.94, 22.7)	-20.60	<0.001
28 d死亡	816 (12.3)	301 (7.0)	515 (22.1)	318.53	<0.001
1年死亡	1 767 (26.6)	842 (19.5)	925 (39.6)	312.54	<0.001

表2 PSM前后使用与未使用他汀类药物患者的基线资料和谵妄发生状况对比[$\bar{x} \pm s, n (\%)$]
Table 2. Comparison of baseline characteristics and delirium incidence between patients with and without stain use before and after PSM [$\bar{x} \pm s, n (\%)$]

变量	原始队列			PSM队列		
	未使用他汀类药物 (n=4 818)	使用他汀类药物 (n=1 831)	SMD	未使用他汀类药物 (n=1 612)	使用他汀类药物 (n=1 612)	SMD
年龄(岁)	65.23 ± 15.78	71.77 ± 10.85	0.483	71.45 ± 12.90	71.12 ± 10.94	0.027
男性	2 716 (56.4)	1 236 (67.5)	0.231	1 067 (66.2)	1 057 (65.6)	0.013
种族			0.149			0.049
白种人	3 226 (67.0)	1 312 (71.7)		1 146 (71.1)	1 143 (70.9)	
黑种人	440 (9.1)	100 (5.5)		115 (7.1)	98 (6.1)	
其他	1 152 (23.9)	419 (22.9)		351 (21.8)	371 (23.0)	
入院类型			0.569			0.076
计划入院	375 (7.8)	322 (17.6)		250 (15.5)	258 (16.0)	
急诊入院	2 328 (48.3)	544 (29.7)		527 (32.7)	536 (33.3)	
紧急入院	629 (13.1)	526 (28.7)		354 (22.0)	388 (24.1)	
其他	1 486 (30.8)	439 (24.0)		481 (29.8)	430 (26.7)	
AKI			0.294			0.029
1级	794 (16.5)	445 (24.3)		385 (23.9)	367 (22.8)	
2级	1 645 (34.1)	731 (39.9)		614 (38.1)	627 (38.9)	
3级	1 116 (23.2)	332 (18.1)		309 (19.2)	306 (19.0)	
合并症						
充血性心力衰竭	1 232 (25.6)	708 (38.7)	0.283	602 (37.3)	594 (36.8)	0.010

续表2

变量	原始队列			PSM队列		
	未使用他汀类药物 (<i>n</i> =4 818)	使用他汀类药物 (<i>n</i> =1 831)	SMD	未使用他汀类药物 (<i>n</i> =1 612)	使用他汀类药物 (<i>n</i> =1 612)	SMD
脑血管疾病	492 (10.2)	219 (12.0)	0.056	197 (12.2)	184 (11.4)	0.025
COPD	1 230 (25.5)	510 (27.9)	0.053	468 (29.0)	451 (28.0)	0.023
风湿性疾病	206 (4.3)	71 (3.9)	0.020	68 (4.2)	60 (3.7)	0.025
截瘫	179 (3.7)	33 (1.8)	0.117	28 (1.7)	32 (2.0)	0.018
肾病	928 (19.3)	539 (29.4)	0.239	468 (29.0)	438 (27.2)	0.041
糖尿病	1 296 (26.9)	798 (43.6)	0.355	664 (41.2)	648 (40.2)	0.020
肝病	819 (17.0)	111 (6.1)	0.348	115 (7.1)	107 (6.6)	0.020
癌症	1 003 (20.8)	197 (10.8)	0.279	187 (11.6)	187 (11.6)	<0.001
AIDS	46 (1.0)	5 (0.3)	0.087	3 (0.2)	5 (0.3)	0.025
疾病严重程度评估						
CCI	5.00 ± 2.96	5.66 ± 2.75	0.232	5.58 ± 2.84	5.50 ± 2.72	0.028
SAPS II评分	38.78 ± 13.94	38.77 ± 12.60	0.001	38.78 ± 12.57	38.67 ± 12.93	0.008
LODS评分	5.02 ± 2.85	4.83 ± 2.67	0.068	4.85 ± 2.63	4.81 ± 2.71	0.015
SOFA评分	5.98 ± 3.37	5.67 ± 2.84	0.099	5.66 ± 3.00	5.62 ± 2.86	0.014
治疗						
透析治疗	376 (7.8)	131 (7.2)	0.025	116 (7.2)	118 (7.3)	0.005
机械通气	2 403 (49.9)	949 (51.8)	0.039	837 (51.9)	814 (50.5)	0.029
血管加压药	508 (10.5)	147 (8.0)	0.087	123 (7.6)	133 (8.3)	0.023
谵妄	1 830 (38.0)	505 (27.6)	0.223	547 (33.9)	438 (27.2)	0.147

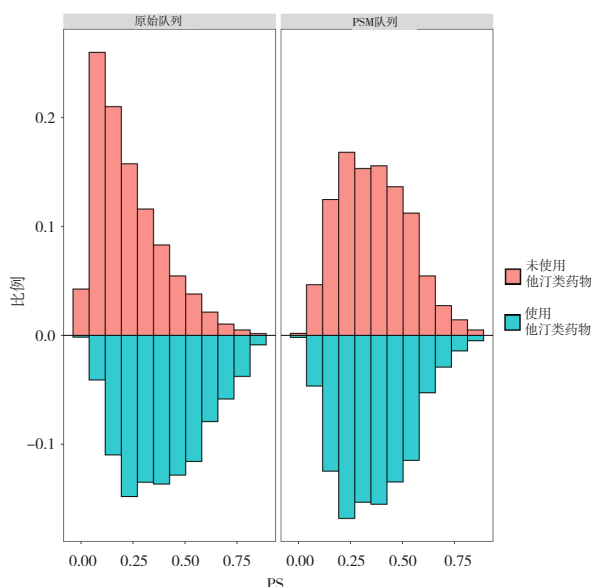


图2 PSM前后的分布情况

Figure 2. Distribution of PSM before and after matching

2.4 入ICU前使用他汀类药物与SAD的相关性分析

采用4种Logistic回归模型评估入ICU前使用他汀类药物与SAD的相关性。在单因素分析结果显示,入ICU前使用他汀类药物可降低危重患者SAD发生风险[OR=0.622, 95%CI (0.552, 0.699), $P < 0.001$].在多因素分析的3个模型中,该保护作用依然显著(OR范围为0.562~0.621,

$P < 0.001$),见图3。

在PSM队列中,他汀类药物使用仍可显著降低SAD风险[OR=0.707, 95%CI (0.630, 0.794), $P < 0.001$],而在IPW队列中,效果一致[OR=0.627, 95%CI (0.573, 0.686), $P < 0.001$],见图3。

2.5 敏感性分析

通过E值分析评估未测量的混杂因素对结果的影响。主效应估计的E值为0.499,置信区间下限的E值为0.554,说明除非存在与SAD发生密切相关($OR < 0.499$)且同时影响他汀类药物使用的潜在混杂因子,否则本研究结果较为稳健可靠。

2.6 亚组分析

使用亲脂性他汀类药物对SAD发生显示出更明显的保护作用,而亲水性他汀类药物的效果相对较弱。对于既往使用过他汀类药物的患者,入院后停用他汀类药物显著增加SAD发生的风险。

在年龄分层分析中,他汀类药物的保护作用仅在年龄 ≥ 65 岁的人群中较为显著。根据SAPSII四分位数对疾病严重程度分层发现:在疾病程度轻(Q1)或极重(Q4)的人群中,他汀类药物对SAD的保护效应较弱;而在中度严重(Q2和Q3)的人群中,他汀类药物对SAD的保护作用更加明显。见图4。

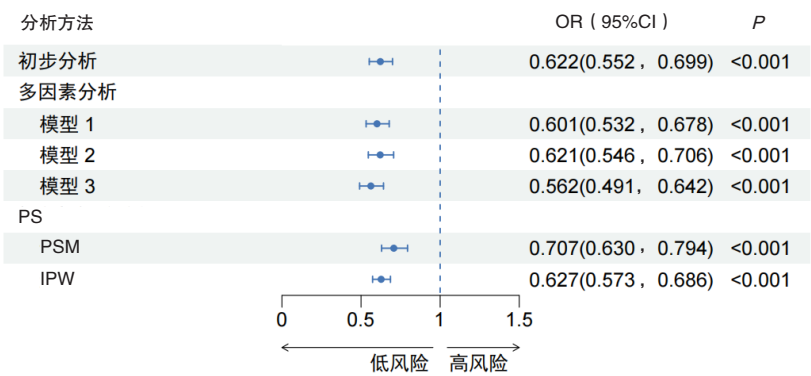


图3 入院前他汀类药物使用与脓毒症相关谵妄发生风险的关联分析

Figure 3. Association between preadmission statin use and the risk of delirium associated with sepsis

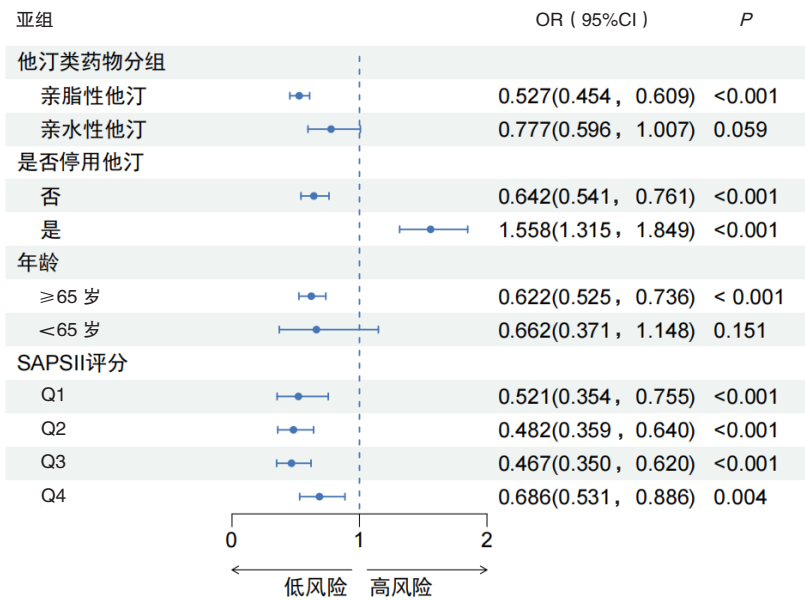


图4 亚组分析结果

Figure 4. The results of subgroup analyses

注：患者根据其SAPS II评分的四分位值进行分组，以便进行分层分析。

3 讨论

本项回顾性队列研究基于 MIMIC-IV 数据库，探讨了危重患者入 ICU 前使用他汀类药物与发生 SAD 之间的相关性。研究结果显示，无论是在原始队列还是 PSM 队列中，入 ICU 前使用他汀类药物均与 SAD 的发生率降低相关，这一关联在调整其他变量后仍然显著，支持他汀类药物在降低 SAD 发生风险方面可能存在保护效应。

本研究观察到脓毒症患者入 ICU 期间的谵妄发生率为 35.1%，这一比例与既往文献^[17-18]报道的 30%~70% 的 SAD 发生率相一致。脓毒症时的全身炎症反应可引起神经炎症、血管内皮损伤、血脑屏障破坏、脑灌注异常、神经递质紊乱及氧化应激等损伤，这些损伤机制相互作用或者联合

作用可能导致 SAD 的发生^[17, 19-21]。他汀类药物被尝试用于治疗或预防 SAD 正是基于其多效性，包括可减轻神经炎症、减少有害神经递质、改善内皮功能、缓解脑灌注不足和降低微血栓形成^[22-25]，存在阻断 SAD 发生的可能。然而，在既往的研究中他汀类药物对谵妄的作用一直存在争议，其原因可能与研究人群、他汀类药物种类以及他汀类药物使用时机的差异有关。

危重症患者的谵妄可继发于缺氧、脓毒症、应用镇静药物、代谢性疾病等多种危险因素^[26-27]。不同因素诱发的谵妄其发生机制并不完全一致，因此对他汀类药物的治疗反应可能存在差异。在过去针对危重症患者谵妄的研究中，研究对象多纳入包括脓毒症在内的各种危重患者，混杂因素相对较多。因此本研究仅纳入入住 ICU 的成人脓

毒症患者,观察他汀类药物对 SAD 的发生是否有保护作用,结果具有一定的针对性。同时本研究考虑到疾病危重程度可能对谵妄产生影响,纳入多重疾病严重程度评分进行 PSM,并且对疾病危重程度进行亚组分析,发现在中度严重的脓毒症患者中他汀类药物的保护作用更明显。

此外,亲脂性与亲水性他汀类药物对 SAD 风险降低的 OR 值大小差异提示他汀类药物的溶解性及其穿透血脑屏障的能力可能是其产生保护作用的关键因素之一^[28-29]。由于亲脂性他汀类药物更易穿透血脑屏障,其使用与 SAD 发生率降低的相关性更强。这表明在临床治疗中,尤其是针对高风险的谵妄易感患者,应充分考虑他汀类药物的理化性质。

本研究的亚组分析还强调了他汀类药物治疗连续性的意义。入院后中断使用他汀类药物与 SAD 发生风险升高相关,提示在危重状态下停止使用他汀类药物可能存在风险。该风险可能与停药后的炎症反弹相关^[30-31]。除此之外,他汀类药物的停用可产生有害的血管影响^[32-33],推测可能的机制在于停用他汀类药物治疗导致内皮功能障碍的患者内皮型一氧化氮合酶生成受到抑制,氧自由基产生增加,在短时间内迅速导致血管内皮功能恶化^[34-36],进而促使 SAD 发生率上升。因此在临床中应仔细了解服药史,对于既往服用他汀类药物的脓毒症患者,无禁忌时需持续服药,或在病情允许后第一时间重启他汀类药物治疗,以避免撤药可能带来的 SAD 风险增加。本研究中他汀类药物在老年患者中表现出更强的保护作用,也与既有文献中老年人可能更能从他汀类药物神经保护效应中获益的观点相符。

尽管本研究具有样本量大、分析结果稳健等优势,但回顾性研究本身存在不可避免的局限性,如无法控制未测量混杂因素的偏倚。然而, E 值分析结果表明,只有潜在混杂因素具有极强的干扰效应时才能影响到本研究的结论,因此,这也进一步加强了本研究结果的稳健性。此外,本研究也存在其他局限性:①仅探讨了是否使用他汀类药物,而未分析用药剂量及持续时间。因此,未来的前瞻性研究应进一步明确脓毒症中使用他汀类药物的最佳类型与时机,并探索使用他汀类药物减少 SAD 风险的具体机制;②仅评估了患者的短期结局,未来如能探讨使用他汀类药物在脓毒症患者中的长期影响,将有助于明确其在患者

出院后康复过程中的潜在益处,拓展本研究发现的临床应用价值。

综上所述,本研究发现入 ICU 前使用他汀类药物与 SAD 发生风险降低之间存在显著关联,尤其在老年患者及使用亲脂性他汀类药物的患者中更为显著。提示他汀类药物在脓毒症患者谵妄管理中具有潜在价值,应强调在危重病期间维持他汀类药物治疗的重要性。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287).
- 2 Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital-and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and Meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562. DOI: [10.1007/s00134-020-06151-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06151-x).
- 3 Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
- 4 Tsuruta R, Oda Y. A clinical perspective of sepsis-associated delirium[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 18. DOI: [10.1186/s40560-016-0145-4](https://doi.org/10.1186/s40560-016-0145-4).
- 5 Mostel Z, Perl A, Marek M, et al. Post-sepsis syndrome—an evolving entity that afflicts survivors of sepsis[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 6. DOI: [10.1186/s10020-019-0132-z](https://doi.org/10.1186/s10020-019-0132-z).
- 6 Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia?[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 703. DOI: [10.3390/jcm9030703](https://doi.org/10.3390/jcm9030703).
- 7 Page VJ, Davis D, Zhao XB, et al. Statin use and risk of delirium in the critically ill[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(6):666-673. DOI: [10.1164/rccm.201306-1150OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201306-1150OC).
- 8 Morandi A, Hughes CG, Thompson JL, et al. Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): 1899-1909. DOI: [10.1097/CCM.0000000000000398](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000398).
- 9 Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, et al. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: an ancillary study to a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(3): 203-212. DOI: [10.1016/S2213-2600\(16\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00005-9).
- 10 An JY, Park JY, Cho J, et al. The relationship between delirium and statin use according to disease severity in patients in the

- intensive care unit[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2023, 21(1): 179–187. DOI: [10.9758/cpn.2023.21.1.179](https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.179).
- 11 王晓莉, 毛智. MIMIC 数据库的多维透视: 发展历程、数据概况、分析方法及全球影响综述 [J]. *数理医药学杂志*, 2025, 38(7): 484–490. [Wang XL, Mao Z. A multidimensional perspective on MIMIC database: a review of development history, data overview, analytical methods, and global influence[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(7): 484–490.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202504023](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202504023).
- 12 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486–552. DOI: [10.1097/CCM.0000000000002255](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255).
- 13 Kunutsor SK, Laukkanen JA. Heart failure risk reduction: hydrophilic or lipophilic statins?[J] *Cardiology*, 2020, 145(6): 384–386. DOI: [10.1159/000506151](https://doi.org/10.1159/000506151).
- 14 Tsuruta R, Oda Y. A clinical perspective of sepsis-associated delirium[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 18. DOI: [10.1186/s40560-016-0145-4](https://doi.org/10.1186/s40560-016-0145-4).
- 15 Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1370–1379. DOI: [10.1097/00003246-200107000-00012](https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012).
- 16 Haneuse S, VanderWeele TJ, Arterburn D. Using the E-value to assess the potential effect of unmeasured confounding in observational studies[J]. *JAMA*, 2019, 321(6): 602–603. DOI: [10.1001/jama.2018.21554](https://doi.org/10.1001/jama.2018.21554).
- 17 Tauber SC, Djukic M, Gossner J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(2): 215–231. DOI: [10.1080/14787210.2020.1812384](https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1812384).
- 18 Danielski LG, Giustina AD, Gava FF, et al. The many faces of astrocytes in the septic brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(12): 7229–7235. DOI: [10.1007/s12035-022-03027-7](https://doi.org/10.1007/s12035-022-03027-7).
- 19 Tokuda R, Nakamura K, Takatani Y, et al. Sepsis-associated delirium: a narrative review[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1273. DOI: [10.3390/jcm12041273](https://doi.org/10.3390/jcm12041273).
- 20 Manabe T, Heneka MT. Cerebral dysfunctions caused by sepsis during ageing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(7): 444–458. DOI: [10.1038/s41577-021-00643-7](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00643-7).
- 21 Atterton B, Paulino MC, Pova P, et al. Sepsis associated delirium[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(5): 240. DOI: [10.3390/medicina56050240](https://doi.org/10.3390/medicina56050240).
- 22 Chen J, Wang Y, Hu X, et al. The Role of Statins in the management of delirium: recent advances[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021, 26, 20(3): 203–215. DOI: [10.2174/1871527319666200720111318](https://doi.org/10.2174/1871527319666200720111318).
- 23 Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 89–118. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748).
- 24 McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, et al. Beneficial microvascular and anti-inflammatory effects of pravastatin during sepsis involve nitric oxide synthase III[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(2): 183–190. DOI: [10.1093/bja/aep361](https://doi.org/10.1093/bja/aep361).
- 25 Bu DX, Griffin G, Lichtman AH. Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(3): 165–170. DOI: [10.1097/MOL.0b013e3283453e41](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283453e41).
- 26 孙珊珊, 陶蕾, 钟明明, 等. ICU 患者谵妄发展轨迹及危险因素研究 [J]. *医学新知*, 2024, 34(9): 978–988. [Sun SS, Tao L, Zhong MM, et al. Development trajectory and risk factors of delirium in ICU patients[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(9): 978–988.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202405097](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202405097).
- 27 Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: A prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 213–222. DOI: [10.1016/S2213-2600\(18\)30062-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30062-6).
- 28 Sierra S, Ramos MC, Molina P, et al. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(2): 307–318. DOI: [10.3233/JAD-2010-101179](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101179).
- 29 Sirtori CR. The pharmacology of statins[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 88: 3–11. DOI: [10.1016/j.phrs.2014.03.002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002).
- 30 Li JJ, Li YS, Chu JM, et al. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 366(1–2): 269–273. DOI: [10.1016/j.cca.2005.10.021](https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.021).
- 31 Sposito AC, Carvalho LSF, Cintra RMR, et al. Rebound inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction after simvastatin withdrawal[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 207(1): 191–194. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.008](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.008).
- 32 Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. *Neurology*, 2007, 69(9): 904–910. DOI: [10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47).
- 33 Risselada R, Straatman H, van Kooten F, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2887–2892. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.552760](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.552760).
- 34 Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription[J]. *Circulation*, 2000, 102(25): 3104–3110. DOI: [10.1161/01.cir.102.25.3104](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.25.3104).
- 35 Westphal S, Abletshauser C, Luley C. Fluvastatin treatment and withdrawal: effects on endothelial function[J]. *Angiology*, 2008, 59(5): 613–618. DOI: [10.1177/0003319708316005](https://doi.org/10.1177/0003319708316005).
- 36 Hughes CG, Morandi A, Girard TD, et al. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 631–639. DOI: [10.1097/ALN.0b013e31827bd193](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31827bd193).

收稿日期: 2025 年 08 月 19 日 修回日期: 2025 年 11 月 25 日
 本文编辑: 杨 燕 周璐敏