· 论著 ·

去甲肾上腺素联合多巴胺 / 多巴酚丁胺与脓毒症相关性心肌损伤患者 28 d 死亡风险的关系：基于 MIMIC-Ⅳ的脉压分层研究

黄俊瑜[1,2]　温星奇[3]　李京桦[4]　赵海瑶[2]　何珺[1]　林梓伦[1]　黄文幸[1]　黄敏萱[1]　陈伟燕[1]

[1]广州医科大学附属第二医院重症医学科，广州市多器官功能衰竭防治重点实验室，广州 510260；[2]广州医科大学第二临床学院，广州 511436；[3]广州医科大学第三临床学院，广州 511436；[4]广州医科大学第一临床学院，广州 511436

通信作者：陈伟燕，Email：sam11124@163.com

【摘要】 目的　探讨去甲肾上腺素（NE）联合多巴胺（DA）/多巴酚丁胺（DBA）与脓毒症相关性心肌损伤（SIMI）患者 28 d 死亡风险的关系，并观察不同脉压（PP）水平下该关系的变化。**方法**　基于美国重症监护医学信息数据库Ⅳ（MIMIC-Ⅳ）开展回顾性观察性队列研究，纳入符合 Sepsis-3 脓毒症诊断标准、心肌肌钙蛋白 T（cTnT）首次异常升高（>0.01 μg/L）且排除其他独立致心肌损伤因素的成人脓毒症患者。将 cTnT 首次异常升高时间定义为索引时间（T_0），暴露窗口设定为 T_0 前 12 h 至 T_0 后 24 h。根据暴露窗口内是否存在 NE 联合 DA/DBA，将患者分为 NE 单药组和 NE 联合 DA/DBA 组。主要结局为自 T_0 起 28 d 全因死亡。采用 Cox 比例风险模型及倾向评分匹配（PSM）评估 NE 联合 DA/DBA 与 28 d 死亡风险的关联，并进行 PP 分层、限制性立方样条及治疗 ×PP 交互作用分析。采用不同 PSM 参数和稳定化逆概率处理加权（IPTW）进行敏感性分析。**结果**　最终纳入 1 155 例 SIMI 患者，NE 单药组 991 例，NE 联合 DA/DBA 组 164 例；总体队列经 1∶1 匹配后保留 306 例，PP<50 mmHg、<55 mmHg、<60 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）分层匹配后，分别获得 176、212、250 例。在总体队列中，匹配前 NE 联合 DA/DBA 组 28 d 死亡风险大于 NE 单药组〔50.6%（83/164）比 42.3%（419/991）；风险比（*HR*）=1.384，95% 置信区间（95%*CI*）为 1.081～1.773，*P*=0.010〕；经多因素调整后，两组 28 d 死亡风险差异无统计学意义（*HR*=1.112，95%*CI* 为 0.750～1.650，*P*=0.596）。匹配后，两组 28 d 死亡风险差异无统计学意义〔48.4%（74/153）比 46.4%（71/153）；*HR*=1.044，95%*CI* 为 0.733～1.488，*P*=0.810〕。在 PP<50 mmHg 队列中，匹配前 NE 联合 DA/DBA 组 28 d 死亡风险是 NE 单药组的 1.6 倍（*HR*=1.598，95%*CI* 为 1.179～2.167，*P*=0.003），匹配后两组差异无统计学意义（*HR*=1.225，95%*CI* 为 0.819～1.832，*P*=0.324）。以 55 mmHg 和 60 mmHg 作为替代切点时结果相似，低 PP 层匹配后及各高 PP 层匹配前后均未观察到具有统计学意义的组间差异（均 *P*>0.05）。限制性立方样条分析未发现治疗与 PP 存在显著的交互作用（*P*=0.821）。不同 PSM 参数及稳定化 IPTW 分析均未观察到联合用药与 28 d 死亡风险存在显著关联。**结论**　在校正混杂因素及 PSM 后，未发现 NE 联合 DA/DBA 与 SIMI 患者 28 d 死亡风险存在显著关联；PP 分层亦未识别出 NE 联合 DA/DBA 获益的特定亚组。

【关键词】　脓毒症；脓毒症相关性心肌损伤；去甲肾上腺素；正性肌力药物；脉压

基金项目：广州医科大学 2024 年科研能力提升计划重大临床研究项目（GMUCR2024-02001）；广州医科大学附属第二医院临床研究项目（2022-LCYJ-YY-03）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20260510-00235

Association between norepinephrine combined with dopamine/dobutamine and 28-day death risk in patients with sepsis-induced myocardial injury: a pulse pressure-stratified study based on MIMIC-Ⅳ

Huang Junyu[1,2], Wen Xingqi[3], Li Jinghua[4], Zhao Haiyao[2], He Jun[1], Lin Zilun[1], Huang Wenxing[1], Huang Minxuan[1], Chen Weiyan[1]

[1]Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Key Laboratory for Prevention and Treatment of Multiple Organ Failure, Guangzhou 510260, China; [2]Second Clinical School, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; [3]Third Clinical School, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China; [4]First Clinical School, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China

Corresponding author: Chen Weiyan, Email: sam11124@163.com

【Abstract】 Objective　To investigate the association between norepinephrine (NE) combined with dopamine (DA) or dobutamine (DBA) and the risk of 28-day death in patients with sepsis-induced myocardial injury (SIMI), and to examine whether this association varied across different pulse pressure (PP) levels. **Methods**　A retrospective observational cohort study was conducted using the Medical Information Mart for Intensive Care Ⅳ (MIMIC-Ⅳ) database. Adult patients with sepsis who met the Sepsis-3 diagnostic criteria, had a first abnormal elevation in cardiac troponin T (cTnT; >0.01 μg/L), and had no other independent causes of myocardial injury were included. The time

of the first abnormal cTnT elevation was defined as the index time point (T_0), and the exposure window extended from 12 hours before T_0 to 24 hours after T_0. Patients were divided into an NE-alone group and an NE combined with DA/DBA group according to whether DA or DBA was administered in addition to NE during the exposure window. The primary outcome was 28-day all-cause death from T_0. Cox proportional hazards models and propensity score matching (PSM) were used to evaluate the association between NE combined with DA/DBA and 28-day death risk. PP-stratified analyses, restricted cubic spline analyses, and treatment×PP interaction analyses were also performed. Sensitivity analyses were conducted using alternative PSM specifications and stabilized inverse probability of treatment weighting (IPTW). **Results** A total of 1 155 patients with SIMI were included, of whom 991 received NE alone and 164 received NE combined with DA/DBA. After PSM, 306 patients were retained in the overall cohort. After stratified PSM, 176, 212, and 250 patients were retained in the PP<50 mmHg, PP<55 mmHg, and PP<60 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) strata, respectively. Before PSM, 28-day mortality was higher in the NE combined with DA/DBA group than in the NE-alone group in the overall cohort [50.6% (83/164) vs. 42.3% (419/991); hazard ratio (*HR*)=1.384, 95% confidence interval (95%*CI*) was 1.081–1.773, *P*=0.010]. After multivariable adjustment, the difference in 28-day death risk between the two groups was not statistically significant (*HR*=1.112, 95%*CI* was 0.750–1.650, *P*=0.596). After PSM, 28-day death risk did not differ significantly between the two groups [48.4% (74/153) vs. 46.4% (71/153); *HR*=1.044, 95%*CI* was 0.733–1.488, *P*=0.810]. In the PP<50 mmHg stratum, the risk of 28-day death in the NE combined with DA/DBA group was 1.6 fold higher than that in the NE-alone group before PSM (*HR*=1.598, 95%*CI* was 1.179–2.167, *P*=0.003), whereas no statistically significant difference was observed after PSM (*HR*=1.225, 95%*CI* was 0.819–1.832, *P*=0.324). The results were similar when using 55 mmHg and 60 mmHg as alternative cut-off points, with no statistically significant inter-group differences observed either after PSM in the low PP stratum or before and after PSM in each high PP stratum. No significant treatment×PP interaction was identified by restricted cubic spline analysis (*P*=0.821). No significant association between combined therapy and 28-day death risk was observed in analyses using alternative PSM specifications and stabilized IPTW. **Conclusions** After multivariable adjustment and PSM, no significant association was found between NE combined with DA/DBA and 28-day death risk in patients with SIMI. PP stratification did not identify a specific subgroup that benefited from NE combined with DA/DBA.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-induced myocardial injury; Norepinephrine; Inotropic agents; Pulse pressure

Fund program: Major Clinical Research Project Cultivation Program of Scientific Research Capacity Improvement Plan of Guangzhou Medical University in 2024 (GMUCR2024-02001); The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University New Technology Clinical Research Project (2022-LCYJ-YY-03)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260510-00235

脓毒症是感染导致宿主反应失调所致的危及生命的器官功能障碍，是重症医学领域的主要死亡原因之一[1-2]。心脏是脓毒症常累及的器官之一，可表现为心肌损伤标志物升高、心脏收缩或舒张功能异常，严重者可影响组织灌注和循环稳定，使脓毒症发展至顽固性脓毒性休克阶段，增加病死率[3-4]。脓毒症相关性心肌损伤（sepsis-induced myocardial injury，SIMI）是指脓毒症患者伴有心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）增高至超过第 99 百分位正常参考值上限或高敏肌钙蛋白检测为阳性，并排除急性冠脉综合征等明确原因，是一种可随脓毒症治愈而恢复的可逆性病变[5]。有研究报告，入住重症监护病房（intensive care unit，ICU）的脓毒症患者 SIMI 的发生率为 36%～85%[6]。多项研究表明，SIMI 与住院病死率及远期病死率显著相关，其中住院病死率波动于 30%～70%，器官支持需求明显增加[7-10]。

目前针对 SIMI 患者治疗的相关研究较少。拯救脓毒症运动（Surviving Sepsis Campaign，SSC）指南（2021）提出，在脓毒性休克的循环支持中，去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）仍是首选血管加压药，但经充分液体复苏后仍存在低灌注且心功能障碍的患者，可考虑加用多巴酚丁胺（dobutamine，DBA）等正性肌力药物[11]。事实上，既往随机对照试验和系统评价未能稳定证明 NE 联合 DBA 或其他儿茶酚胺方案可改善脓毒性休克患者的 28 d 生存率[12-14]。目前针对脓毒性心肌病仍缺乏统一的定义和明确的诊断标准，SIMI 虽不能等同于脓毒性心肌病，但较无 cTn 升高的脓毒症患者具有更高的心功能损害与抑制风险。然而，目前关于正性肌力药物治疗对 SIMI 患者预后影响的研究较少[15-16]，值得在真实世界数据中进一步探索。

脉压（pulse pressure，PP）即收缩压与舒张压之差，临床计算方便，能够在一定程度上反映每搏量、动脉顺应性、外周血管张力等综合状态[17]。既往研究显示，PP 及其他动脉压指标与脓毒症患者预后密切相关[18-19]，而且较大的 PP 与立即使用血管加压药的显著生存获益相关[20]。在已使用 NE 的 SIMI 患者中，当其他条件相对稳定时，PP 受每搏量的影响，同时受动脉顺应性、血管张力及血管活性药物作用的共同影响，因此可作为常规监测中较容易获得的探索性综合血流动力学指标，用于观察不同 PP 水平下联合用药与预后的关系。基于此，本研究基于美国

重症监护医学信息数据库Ⅳ（Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅳ, MIMIC-Ⅳ），比较了 NE 单药及 NE 联合多巴胺（dopamine，DA）/DBA 与 SIMI 患者 28 d 死亡风险的关系，并按照 PP 水平进行了分层及连续变量分析，以期为此类患者循环支持方案的选择提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究设计、数据来源与伦理审查：本研究为基于 MIMIC-Ⅳ数据库开展的回顾性观察性队列研究。MIMIC-Ⅳ为公开、去标识化重症电子病历数据库，收录了美国贝斯以色列女执事医疗中心重症监护病房（intensive care unit，ICU）患者的人口学特征、生命体征、实验室检查、治疗信息、住院结局等资料[21]。本次研究者在完成数据库规定培训后获得访问权限（编号：14576965），并使用 PostgreSQL 与结构化查询语言提取分析数据。经广州医科大学附属第一医院临床研究与应用伦理委员会审核，本研究使用的数据来源于合法公开的、已完全去标识化的 MIMIC-Ⅳ数据库，结合研究性质，免除伦理审查。

1.2　研究对象

1.2.1　纳入标准：① 年龄≥18 岁；② 首次入住 ICU 且 ICU 住院时间≥24 h；③ 符合 Sepsis-3 脓毒症诊断标准[1]，且 cTnT 首次异常升高（＞0.01 μg/L）。

1.2.2　排除标准：① 存在急性冠脉综合征 / 急性心肌梗死、心肌炎、心包填塞、肺栓塞、气胸、心脏手术后等可独立造成急性心肌损伤的情况，参考第 4 版心肌梗死的定义[22]；② 存在慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）5 期或终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）；③ 暴露窗口内使用米力农。

1.3　索引时间、暴露定义与 PP 分层：将 cTnT 首次异常升高时间定义为索引时间（T_0）。暴露窗口设定为 T_0 前 12 h 至 T_0 后 24 h。根据该时间窗内的用药情况定义研究暴露：NE 单药组为窗口内使用 NE 但未合并使用 DA 或 DBA；NE 联合 DA/DBA 组为窗口内使用 NE 且合并使用 DA 或 DBA 中任意一种。本研究主分析将 DA 与 DBA 合并为同一暴露，评价临床实践中 NE 基础上加用 DA 或 DBA 与患者预后的总体关联，并在暴露组样本量有限的情况下维持效应估计的稳定性；该合并仅针对用药策略层面的分析，并不意味着两种药物在药理作用和临床使用场景上完全相同。该窗口为研究前预设，用于界定与首次心肌损伤证据相邻的早期循环支持。“T_0 前 12 h”主要考虑 cTnT 检测及结果记录存在时间差，能够捕捉结果记录前已因循环恶化或疑似心功能受累而启动 DA 或 DBA 的患者；“T_0 后 24 h”用于纳入 cTnT 异常确认后的早期治疗决策，并减少后期病情进展、并发症或临终治疗改变对用药的影响。

PP 取入 ICU 6 h 内收缩压与舒张压的差值。分层分析遵循先按 PP 分层、再在各层内独立实施倾向评分匹配（propensity score matching，PSM）的路径。既往大样本 ICU 脓毒症研究提示，PP 与死亡风险呈非线性关系，其风险变化点约为 57 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）[18]。基于此，本研究以＜50 mmHg 作为相对保守的低 PP 主切点，并采用 55 mmHg、60 mmHg 作为邻近该变化点的替代切点，从而检验不同低 PP 定义下结果的稳健性。

1.4　变量提取与结局定义：人口学变量包括年龄、性别、体质量指数（body mass index，BMI）；疾病严重程度指标包括序贯器官衰竭评分（Sequential Organ Failure Assessment，SOFA）、简化急性生理学评分Ⅱ（Simplified Acute Physiology Score Ⅱ，SAPS Ⅱ）和急性生理学评分Ⅲ（Acute Physiology Score Ⅲ，APS Ⅲ）；治疗措施包括机械通气、肾脏替代治疗（renal replacement therapy，RRT）及暴露窗口内肾上腺素使用情况；循环与复苏相关变量包括 6 h 平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）、初始乳酸、6 h 液体输入量、6 h 尿量、NE 前 24 h 剂量；实验室变量包括 1 d cTnT、1 d 肌酸激酶同工酶（MB isoenzyme of creatine kinase，CK-MB）、1 d 血小板计数（platelet count，PLT）、1 d 总胆红素（total bilirubin，TBil）和基础肌酐；基础疾病包括冠心病 / 陈旧性心肌梗死、慢性心力衰竭、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmo-nary disease，COPD）、CKD 等；感染来源用于分层匹配模型。

主要结局为自 T_0 起 28 d 全因死亡；次要结局为 28 d 呼吸机无依赖天数（ventilator-free days within 28 days，VFD-28）、RRT 使用率、ICU 住院时间、总住院时间及血管活性药物持续使用时间。

1.5　统计学分析：正态分布连续变量以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；偏态分布连续变量以中位数（四分位数）〔$M(Q_1, Q_3)$〕表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数（百分比）表示，组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。

倾向评分模型按照预设协变量建立。总体队列的倾向评分模型纳入年龄、性别、BMI、SOFA 评分、

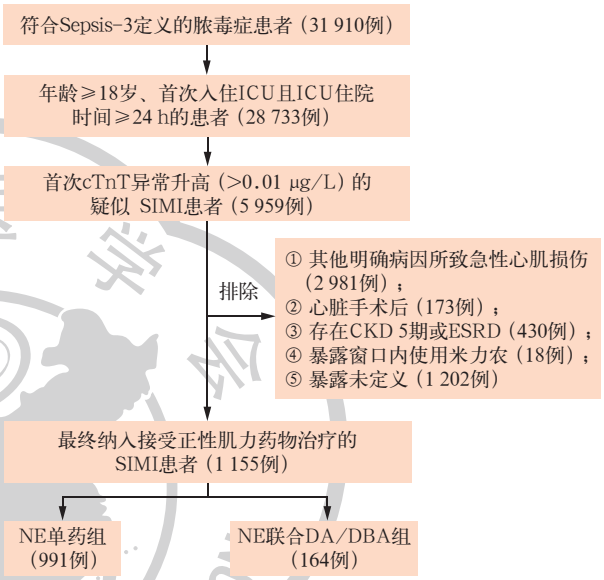
机械通气、RRT、暴露窗口内肾上腺素使用情况、6 h MAP、初始乳酸、6 h 液体输入量、6 h 尿量对数转换值、NE 前 24 h 剂量、1 d cTnT、1 d CK-MB、1 d PLT、1 d TBil、基础肌酐、慢性心力衰竭、CKD、6 h 平均心率和 6 h 平均收缩压。PP 分层后的层内匹配模型在此基础上加入 APS Ⅲ评分和感染来源。对于缺失率≤30% 的协变量，采用多重插补链式方程（multiple imputation by chained equations，MICE）处理缺失值（m=5，迭代 10 次）后，再构建倾向评分模型。

PSM 的主匹配策略为 1∶1 最近邻匹配，logit 倾向评分，卡钳值 0.1，无放回；总体队列优先采用性别精确匹配。对于样本量较小或匹配受限的分层，按照预设策略放宽匹配限制，并以平衡诊断最佳者作为最终报告结果。采用标准化均数差（standardized mean difference，*SMD*）评价平衡情况，*SMD*<0.10 视为理想平衡，*SMD*<0.20 视为可接受平衡。

主要结局采用二元 Logistic 回归评估优势比（odds ratio，*OR*）及其 95% 置信区间（95% confidence interval，95%*CI*）。时间到事件结局采用 Kaplan-Meier 曲线、Cox 比例风险模型分析，并报告风险比（hazard ratio，*HR*）及其 95%*CI*，随访时间自 T_0 起计算，28 d 时截尾。探索性亚组分析在匹配后的总体队列中进行。组间 28 d 病死率比较主要报告 Logistic 回归 *OR* 值，生存曲线及时间到事件分析报告 Cox 比例风险模型 *HR* 值，二者分别反映二分类死亡结局和 28 d 截尾时间到事件结局。以 NE 单药组为参照，*OR* 值或 *HR* 值>1 提示 NE 联合 DA/DBA 与较高的 28 d 死亡风险相关，即呈危险因素方向；*OR* 值或 *HR* 值<1 提示与较低的 28 d 死亡风险相关，即呈保护因素方向；*OR* 值或 *HR* 值=1 表示效应点估计为无差异，不归入危险或保护因素方向。95%*CI* 跨 1 时认为差异无统计学意义。敏感性分析仅针对总体队列，包括不同卡钳值、不同匹配比例、稳定化逆概率处理加权（inverse probability of treatment weighting，IPTW；99 百分位数截尾），分别比较 NE 联合 DBA 与 NE 单药及 NE 联合 DA 与 NE 单药的结局关联，并进行 NE 联合 DA 组与 NE 联合 DBA 组之间的探索性直接比较。为评估 PP 是否修饰治疗关联，在总体队列中另外进行连续 PP 的限制性立方样条分析，并在模型中加入治疗×PP 交互作用项，采用似然比（likelihood ratio，*LR*）检验评估 PP 总体关联、非线性关系及治疗×PP 交互作用。所有统计检验均为双侧，检验水准 α 值取 0.05。统计分析应用 R 软件（v4.5.0）完成。

2　结　果

2.1　研究对象纳入情况：最终纳入 1 155 例 SIMI 患者，NE 单药组 991 例，NE 联合 DA/DBA 组 164 例。PP 数据完整者共 1 127 例。总体队列经 1∶1 匹配后保留 306 例；按照 PP<50 mmHg、PP<55 mmHg、PP<60 mmHg 分层后，分别形成 176、212、250 例匹配样本。研究对象筛选流程见图 1。



注：NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，ICU 为重症监护病房，cTnT 为心肌肌钙蛋白 T，CKD 为慢性肾脏病，ESRD 为终末期肾病

图 1　NE 联合 DA/DBA 与 SIMI 患者 28 d 死亡风险的关系研究对象纳入流程

2.2　基线特征：在未经匹配的总体队列中，NE 联合 DA/DBA 组疾病严重程度、心肌损伤及复苏相关指标总体较高，慢性心力衰竭比例较高，PP 较低；匹配后，组间差异缩小，总体队列最大 *SMD* 由 0.873 降至 0.144。总体队列匹配前后基线特征见表 1，匹配前后协变量平衡情况见图 2；各低 PP 分层（PP<50 mmHg、PP<55 mmHg、PP<60 mmHg）匹配后最大 *SMD* 均<0.20，提示协变量平衡改善。

2.3　主要结局

2.3.1　总体队列：匹配前，NE 联合 DA/DBA 组 28 d 病死率高于 NE 单药组（P<0.05；表 2）。Cox 比例风险模型分析显示，NE 联合 DA/DBA 与更高的 28 d 死亡风险相关（*HR*=1.384，95%*CI* 为 1.081～1.773，P=0.010）；经过调整人口学特征、疾病严重程度、循环及复苏相关指标、心肌损伤标志物、器官功能指标、治疗措施、主要基础疾病等混杂因素后，上述关联无统计学意义（*HR*=1.112，95%*CI* 为 0.750～1.650，P=0.596）。匹配后，NE 联合 DA/DBA 组与 NE

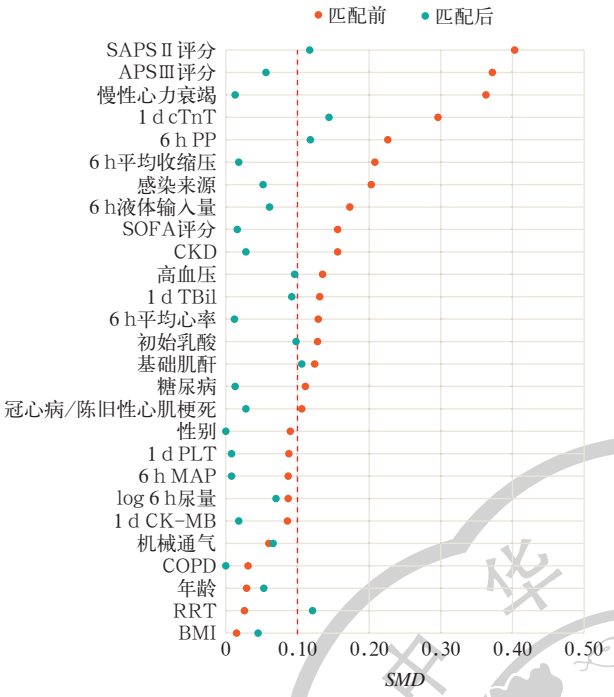
表 1　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组基线特征平衡情况

变量	匹配前			匹配后		
	NE 单药组（991 例）	NE 联合 DA/DBA 组（164 例）	*SMD*	NE 单药组（153 例）	NE 联合 DA/DBA 组（153 例）	*SMD*
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	67.47±16.64	67.93±14.88	0.029	68.81±17.41	67.95±14.93	0.053
男性〔例（%）〕	588（59.3）	90（54.9）	0.090	85（55.6）	85（55.6）	<0.001
BMI〔kg/m^2，$M(Q_1, Q_3)$〕	28.06（24.20，33.71）	27.68（24.62，32.84）	0.015	28.40（24.80，33.51）	27.95（24.59，33.33）	0.045
SOFA 评分〔分，$M(Q_1, Q_3)$〕	4.00（3.00，6.00）	4.00（4.00，7.00）	0.156	4.00（3.00，6.00）	4.00（4.00，6.00）	0.016
SAPSⅡ评分（分，$\bar{x}\pm s$）	49.91±15.25	55.98±14.90	0.403	56.01±15.91	54.29±13.46	0.117
APSⅢ评分（分，$\bar{x}\pm s$）	67.06±24.91	76.01±23.15	0.372	73.01±25.40	74.36±22.53	0.056
机械通气〔例（%）〕	838（84.6）	135（82.3）	0.060	121（79.1）	125（81.7）	0.066
RRT〔例（%）〕	189（19.1）	33（20.1）	0.026	23（15.0）	30（19.6）	0.121
6 h MAP（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	76.44±12.41	75.34±12.80	0.087	75.57±12.12	75.67±12.91	0.008
初始乳酸〔mmol/L，$M(Q_1, Q_3)$〕	2.40（1.50，4.10）	2.90（1.90，4.67）	0.128	2.30（1.40，4.00）	2.80（1.80，4.50）	0.098
6 h 液体输入量〔mL，$M(Q_1, Q_3)$〕	956.00（314.50，2 061.00）	1 094.00（295.50，2 663.25）	0.173	1 069.00（316.00，2 127.00）	980.00（287.00，2 485.00）	0.061
log 6 h 尿量（mL，$\bar{x}\pm s$）	5.58±1.13	5.48±1.33	0.087	5.41±1.08	5.49±1.30	0.070
1 d cTnT〔μg/L，$M(Q_1, Q_3)$〕	0.11（0.06，0.25）	0.16（0.07，0.54）	0.296	0.14（0.07，0.34）	0.16（0.07，0.50）	0.144
1 d CK-MB〔U/L，$M(Q_1, Q_3)$〕	7.00（4.00，18.00）	8.50（5.00，25.25）	0.086	9.00（5.00，20.00）	8.00（5.00，21.00）	0.018
1 d PLT（×10^9/L，$\bar{x}\pm s$）	194.54±107.11	185.61±94.66	0.088	185.09±86.41	185.80±91.47	0.008
1 d TBil〔μmol/L，$M(Q_1, Q_3)$〕	13.68（6.84，30.14）	14.25（7.41，32.06）	0.131	13.68（6.84，23.94）	13.68（7.41，31.64）	0.092
基础肌酐〔μmol/L，$M(Q_1, Q_3)$〕	128.18（88.40，194.48）	152.49（96.69，223.54）	0.124	132.60（97.24，229.84）	146.74（95.03，221.00）	0.106
基础疾病〔例（%）〕						
冠心病 / 陈旧性心肌梗死	278（28.1）	54（32.9）	0.106	53（34.6）	51（33.3）	0.028
慢性心力衰竭	397（40.1）	95（57.9）	0.363	88（57.5）	87（56.9）	0.013
高血压	613（61.9）	112（68.3）	0.135	96（62.7）	103（67.3）	0.096
糖尿病	328（33.1）	63（38.4）	0.111	59（38.6）	58（37.9）	0.013
COPD	261（26.3）	41（25.0）	0.031	37（24.2）	37（24.2）	<0.001
CKD	256（25.8）	54（32.9）	0.156	51（33.3）	49（32.0）	0.028
感染来源〔例（%）〕			0.203			0.052
腹腔感染	46（4.6）	7（4.3）		6（3.9）	7（4.6）	
血流感染	213（21.5）	32（19.5）		28（18.3）	29（18.9）	
其他 / 未知	188（19.0）	44（26.8）		41（26.8）	39（25.5）	
肺炎	504（50.9）	72（43.9）		70（45.8）	69（45.1）	
泌尿系感染	40（4.0）	9（5.5）		8（5.2）	9（5.9）	
6 h PP（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	48.73±14.70	45.55±13.42	0.226	47.00±12.75	45.47±13.19	0.118
6 h 平均心率（次 /min，$\bar{x}\pm s$）	89.88±18.19	87.36±20.67	0.129	88.11±19.99	87.87±20.95	0.012
6 h 平均收缩压（mmHg，$\bar{x}\pm s$）	111.34±16.16	108.03±15.52	0.208	108.73±14.30	108.47±15.57	0.018

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*SMD* 为标准化均数差，BMI 为体质量指数，SOFA 为序贯器官衰竭评分，SAPSⅡ为简化急性生理学评分Ⅱ，APSⅢ为急性生理学评分Ⅲ，RRT 为肾脏替代治疗，MAP 为平均动脉压，cTnT 为心肌肌钙蛋白 T，CK-MB 为肌酸激酶同工酶，PLT 为血小板计数，TBil 为总胆红素，COPD 为慢性阻塞性肺疾病，CKD 为慢性肾脏病，PP 为脉压；1 mmHg=0.133 kPa

单药组 28 d 病死率差异无统计学意义（$P>0.05$；表 2）。Cox 比例风险模型分析结果与匹配前一致（$HR=1.044$，95%*CI* 为 0.733～1.488，$P=0.810$）。Kaplan-Meier 生存曲线显示（图 3A），匹配前两组 28 d 累积生存率差异有统计学意义（$P<0.05$），匹配后差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3.2　PP 分层分析：以 PP 50 mmHg 为主切点进行分层分析，当 PP<50 mmHg 时，匹配前 NE 联合 DA/DBA 组 28 d 病死率高于 NE 单药组（$P<0.05$）；匹配后两组差异无统计学意义（$P>0.05$；表 3）。Cox 风险比例模型分析显示，匹配前 NE 联合 DA/DBA 组 28 d 死亡风险是 NE 单药组的 1.6 倍（$HR=1.598$，95%*CI* 为 1.179～2.167，$P=0.003$），匹配后两组差异无统计学意义（$HR=1.225$，95%*CI* 为 0.819～1.832，$P=0.324$）。Kaplan-Meier 生存曲线显示（图 3B），匹配前 NE 联合 DA/DBA 组 28 d 累积生存率低于 NE 单药组（$P<0.05$），匹配后两组差异无统计学意义（$P>0.05$）。当 PP≥50 mmHg 时，无论是 Logistic 回归分析（表 3），还是 Cox 比例风险模型分析，均提示匹配前后两组 28 d 死亡风险差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。分别以 55 mmHg 和 60 mmHg 作为 PP 的替代切点时，结果相似，低 PP 层匹配后及高 PP 层匹配前后均未观察到具有统计学意义的组间差异（均 $P>0.05$）。



注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，SAPS Ⅱ 为简化急性生理学评分Ⅱ，APS Ⅲ 为急性生理学评分Ⅲ，cTnT 为心肌肌钙蛋白 T，PP 为脉压，SOFA 为序贯器官衰竭评分，CKD 为慢性肾脏病，TBil 为总胆红素，PLT 为血小板计数，MAP 为平均动脉压，CK-MB 为肌酸激酶同工酶，COPD 为慢性阻塞性肺疾病，RRT 为肾脏替代治疗，BMI 为体质量指数；以标准化均数差（*SMD*）反映协变量平衡情况，*SMD*＜0.10 视为理想平衡，*SMD*＜0.20 视为可接受平衡

图 2　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配前后协变量平衡情况

表 2　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组 28 d 死亡的 Logistic 回归比较

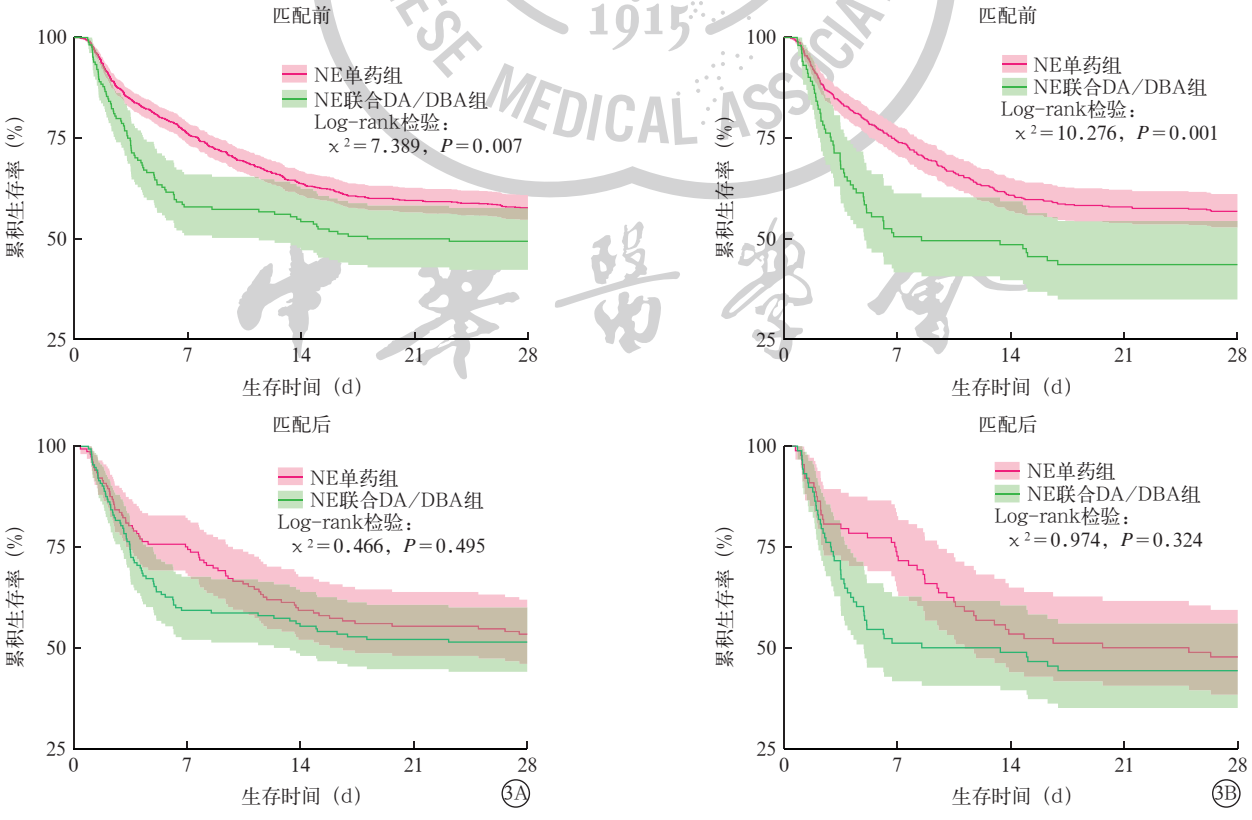
分析集	NE 单药组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DA/DBA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
匹配前	42.3（419/991）	50.6（83/164）	1.399（1.005 ~ 1.948）	0.047
匹配后	46.4（71/153）	48.4（74/153）	1.082（0.691 ~ 1.695）	0.731

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间

2.4　次要结局

2.4.1　总体队列（表 4）：匹配前，NE 联合 DA/DBA 组 ICU 住院时间和总住院时间均较 NE 单药组缩短（均 *P*＜0.05），两组 28 d 无机械通气天数、RRT 使用率及血管活性药物持续使用时间差异无统计学意义（均 *P*＞0.05）。匹配后，NE 联合 DA/DBA 组总住院时间仍较 NE 单药组缩短（*P*＜0.05），两组其他次要结局差异均无统计学意义（均 *P*＞0.05）。

2.4.2　PP＜50 mmHg 队列（表 5）：匹配前，NE 联合 DA/DBA 组 28 d 无机械通气天数较 NE 单药组减少，总住院时间较短（均 *P*＜0.05），而两组 RRT 使用率、ICU 住院时间及血管活性药物持续使用时间差异无



注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，PP 为脉压，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺

图 3　SIMI 患者总体队列（A）及 PP＜50 mmHg 队列（B）倾向评分匹配前后 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

统计学意义（均 $P>0.05$）。匹配后，NE 联合 DA/DBA 组总住院时间较 NE 单药组缩短（$P<0.05$），两组其他次要结局差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 3　不同 PP 分层 SIMI 患者倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组 28 d 死亡的 Logistic 回归比较

PP 分层	NE 单药组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DA/DBA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
＜50 mmHg				
匹配前	43.2（238/551）	56.4（57/101）	1.704（1.111～2.614）	0.014
匹配后	52.3（46/88）	55.7（49/88）	1.147（0.634～2.076）	0.650
≥50 mmHg				
匹配前	42.1（175/416）	39.0（23/59）	0.880（0.503～1.538）	0.653
匹配后	38.6（17/44）	37.3（19/51）	0.943（0.411～2.165）	0.890

注：PP 为脉压，SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间；1 mmHg=0.133 kPa

2.5　探索性亚组分析（图 4）：在匹配后的总体队列中，针对 cTnT、初始乳酸、NE 前 24 h 剂量、SOFA 评分、慢性心力衰竭、冠心病 / 陈旧性心肌梗死进行探索性亚组分析，结果显示，各亚组 NE 联合 DA/DBA 与 28 d 死亡风险均无显著关联（*OR* 值的 95%*CI* 均跨越 1）；上述分层变量的交互作用检验提示差异均无统计学意义（交互 *P* 值均＞0.05）。

2.6　连续 PP 分析及治疗×PP 交互作用检验：连续 PP 与 28 d 死亡风险的总体关联及非线性关联均无统计学意义（总体关联：*LR* $\chi^2=3.123$，自由度＝3，$P=0.373$；非线性关联：*LR* $\chi^2=0.573$，自由度＝2，$P=0.751$）；治疗×PP 交互作用亦无统计学意义（*LR* $\chi^2=0.919$，自由度＝3，$P=0.821$）。两组标准化风险曲线整体接近（图 5）。

2.7　敏感性分析：在 1∶1 匹配且卡钳值为 0.1、0.2、0.3 的模型中，均无统计学意义（均 $P>0.05$），提示主要结果不受卡钳值设定的明显影响。不同匹配比例及稳定化 IPTW 分析结果亦与主分析一致，进一步支持主要结果的稳健性（表 6）。

DA 与 DBA 分药敏感性分析显示（表 7），匹配后 NE 联合 DBA 组、NE 联合 DA 组与相应 NE 单药组 28 d 病死率差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。两项分药最大 *SMD* 提示，匹配后协变量平衡情况较匹配前明显改善，但部分协变量仍处于可接受平衡的临界范围，存在一定残余不平衡，因此分药分析结果仍需谨慎解释。进一步排除同时使用 DA 和 DBA 的 4 例患者后，对 NE 联合 DA 组与 NE 联合 DBA 组进行探索性直接比较，结果显示（表 8），匹配前后，两组 28 d 死亡风险差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 4　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组次要结局比较〔*M*（Q_1，Q_3）〕

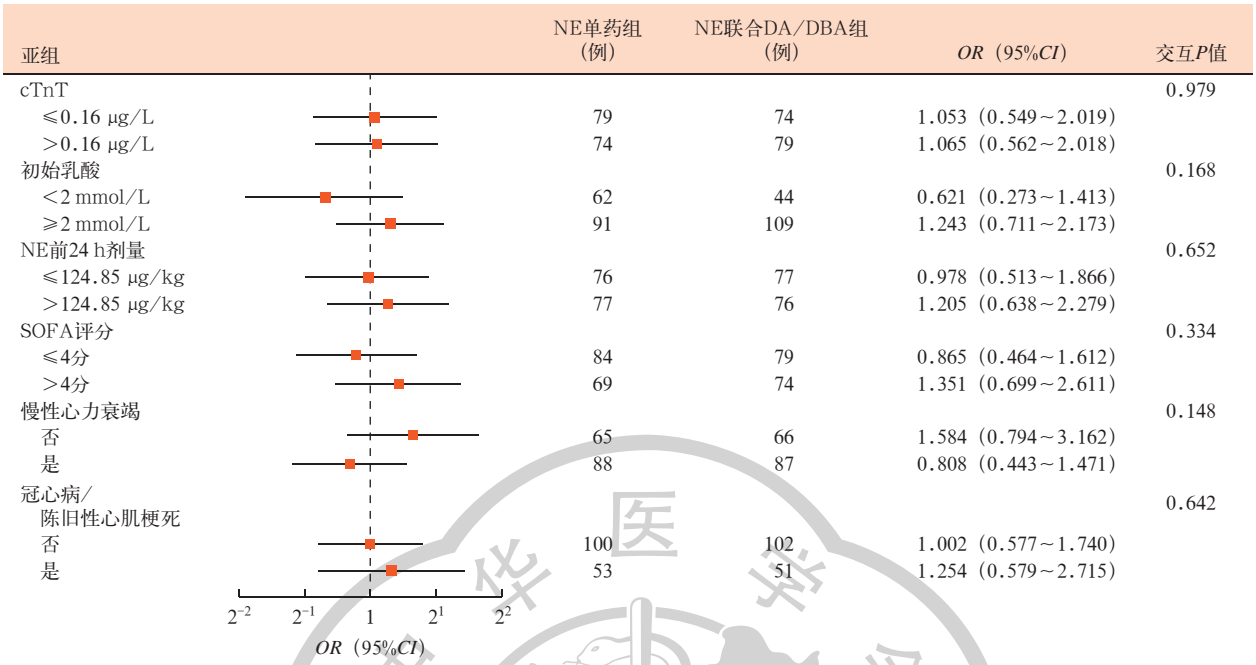
指标	匹配前				匹配后			
	NE 单药组（991 例）	NE 联合 DA/DBA 组（164 例）	统计量值	*P* 值	NE 单药组（153 例）	NE 联合 DA/DBA 组（153 例）	统计量值	*P* 值
28 d 无机械通气天数（d）	10.0（0，25.0）	0（0，24.2）	$U=85\,820.000$	0.219	0（0，25.0）	0（0，25.0）	$U=11\,691.000$	0.985
RRT〔例（%）〕	189（19.1）	33（20.1）	$\chi^2=0.100$	0.752	23（15.0）	30（19.6）	$\chi^2=1.118$	0.290
ICU 住院时间（d）	5.9（3.1，10.6）	4.7（3.0，8.9）	$U=90\,630.000$	0.018	5.4（2.8，9.7）	4.7（3.0，8.9）	$U=12\,281.000$	0.457
总住院时间（d）	11.7（5.9，20.1）	8.0（3.3，15.1）	$U=97\,570.000$	＜0.001	11.0（5.3，19.2）	8.3（3.5，15.3）	$U=13\,286.000$	0.041
血管活性药物持续使用时间（h）	54.4（22.3，125.5）	58.7（26.1，109.5）	$U=80\,907.000$	0.929	58.2（22.4，128.1）	52.6（21.6，108.2）	$U=12\,214.500$	0.510

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，RRT 为肾脏替代治疗，ICU 为重症监护病房

表 5　PP＜50 mmHg SIMI 患者倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组次要结局比较〔*M*（Q_1，Q_3）〕

指标	匹配前				匹配后			
	NE 单药组（551 例）	NE 联合 DA/DBA 组（101 例）	统计量值	*P* 值	NE 单药组（88 例）	NE 联合 DA/DBA 组（88 例）	统计量值	*P* 值
28 d 无机械通气天数（d）	13.0（0，25.0）	0（0，22.0）	$U=31\,751.000$	0.016	0（0，25.0）	0（0，23.0）	$U=4\,072.000$	0.510
RRT〔例（%）〕	91（16.5）	21（20.8）	$\chi^2=1.097$	0.295	16（18.2）	16（18.2）	$\chi^2<0.001$	1.000
ICU 住院时间（d）	5.7（3.0，9.6）	4.9（2.5，8.9）	$U=29\,804.000$	0.256	6.9（3.3，9.7）	4.7（2.5，8.9）	$U=4\,329.000$	0.177
总住院时间（d）	11.5（5.7，19.4）	6.2（2.8，15.1）	$U=34\,102.000$	＜0.001	10.9（5.3，17.6）	6.2（2.8，15.1）	$U=4\,627.000$	0.026
血管活性药物持续使用时间（h）	59.0（26.1，131.3）	63.9（31.9，120.5）	$U=27\,474.000$	0.840	79.8（35.7，142.0）	70.5（32.0，117.4）	$U=4\,205.000$	0.325

注：PP 为脉压，SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，RRT 为肾脏替代治疗，ICU 为重症监护病房；1 mmHg=0.133 kPa



注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，cTnT 为心肌肌钙蛋白 T，SOFA 为序贯器官衰竭评分，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间

图 4　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配后 NE 联合 DA/DBA 与 28 d 死亡风险关联的探索性亚组分析

表 6　SIMI 患者总体队列不同 PSM 参数及稳定化 IPTW 下不同正性肌力药物治疗方案两组 28 d 死亡风险的敏感性分析

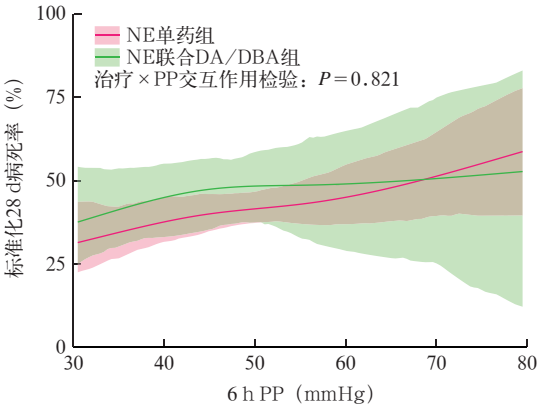
项目	NE 单药组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DA/DBA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	*OR*（95%*CI*）	*P* 值	匹配 / 加权样本量	样本损失（%）	最大 *SMD*（前→后）
PSM 参数							
卡钳值=0.1	46.4（71/153）	48.4（74/153）	1.082（0.691～1.695）	0.731	306	73.5	0.873→0.144
卡钳值=0.2	47.8（75/157）	49.7（78/157）	1.079（0.693～1.681）	0.735	314	72.8	0.873→0.110
卡钳值=0.3	48.1（76/158）	50.0（79/158）	1.079（0.694～1.677）	0.736	316	72.6	0.873→0.107
匹配比例=1∶1	46.4（71/153）	48.4（74/153）	1.082（0.691～1.695）	0.731	306	73.5	0.873→0.144
匹配比例=1∶2	46.0（132/287）	48.4（74/153）	1.100（0.742～1.629）	0.635	440	61.9	0.873→0.080
匹配比例=1∶3	43.8（182/416）	48.4（74/153）	1.204（0.831～1.746）	0.327	569	50.7	0.873→0.085
匹配比例=1∶4	42.2（219/519）	48.4（74/153）	1.283（0.894～1.842）	0.177	672	41.8	0.873→0.085
匹配比例=1∶5	42.8（256/598）	48.4（74/153）	1.251（0.877～1.787）	0.217	751	35.0	0.873→0.086
稳定化 IPTW（99 百分位截尾）	42.3（419/991）	50.6（83/164）	1.183（0.812～1.724）	0.380	1 155		

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，PSM 为倾向评分匹配，IPTW 为逆概率处理加权，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间，*SMD* 为标准化均数差；最大 *SMD*（前→后）中，“前”表示实施相应匹配或加权前的最大 *SMD*，“后”表示实施相应匹配或加权后的最大 *SMD*；空白代表无此项

表 7　SIMI 患者总体队列倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组 28 d 死亡风险比较的分药敏感性分析

分析集	NE 单药组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DBA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	Logistic 回归分析			Cox 比例风险模型分析	
			OR（95%*CI*）	*P* 值	最大 *SMD*	*HR*（95%*CI*）	*P* 值
匹配前	42.3（419/991）	54.0（34/63）	1.601（0.960～2.669）	0.071	0.702	1.388（0.823～2.340）	0.219
匹配后	51.7（31/60）	50.0（30/60）	0.935（0.457～1.914）	0.855	0.184	0.935（0.569～1.538）	0.793
分析集	NE 单药组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	Logistic 回归分析			Cox 比例风险模型分析	
			OR（95%*CI*）	*P* 值	最大 *SMD*	*HR*（95%*CI*）	*P* 值
匹配前	42.3（419/991）	52.6（51/97）	1.514（0.996～2.299）	0.052	0.426	1.156（0.716～1.868）	0.553
匹配后	42.9（39/91）	49.5（45/91）	1.304（0.727～2.339）	0.373	0.200	1.246（0.814～1.908）	0.312

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间，*SMD* 为标准化均数差



注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，PP 为脉压；NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺；1 mmHg=0.133 kPa

图 5　SIMI 患者总体队列中按治疗分组的标准化 PP-风险曲线

表 8　SIMI 患者倾向评分匹配前后不同正性肌力药物治疗方案两组 28 d 死亡风险的探索性直接比较

分析集	NE 联合 DA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	NE 联合 DBA 组 28 d 病死率〔%（例 / 例）〕	*OR*（95%*CI*）	*P* 值	最大 *SMD*
匹配前	51（49/97）	51（32/63）	0.989（0.524～1.865）	0.973	0.599
匹配后	41（16/39）	49（19/39）	0.700（0.266～1.839）	0.469	0.236

注：SIMI 为脓毒症相关性心肌损伤，NE 为去甲肾上腺素，DA 为多巴胺，DBA 为多巴酚丁胺，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间，*SMD* 为标准化均数差；结果以 NE 联合 DBA 组作为参照

3　讨　论

在本研究中，以 PSM 及多重敏感性分析校正混杂因素后，未观察到 NE 联合 DA/DBA 相较于 NE 单药与 SIMI 患者 28 d 全因死亡风险的独立关联。分别按照 PP＜50 mmHg、＜55 mmHg 或＜60 mmHg 分层，匹配后联合用药与死亡风险的关联均明显减弱，连续 PP 的限制性立方样条分析也未发现治疗与 PP 间存在显著交互作用。总体而言，本研究结果不支持在 SIMI 患者中常规联合 DA/DBA 改善 28 d 生存的假设，亦未辨识出明确获益的 PP 定义亚组，但联合应用 DA/DBA 未增加 SIMI 患者的死亡风险。

上述结果与此前在一般脓毒症 / 脓毒性休克人群中开展的随机对照试验及荟萃分析的结果方向大体一致。关于 NE 联合 DBA 与单用肾上腺素比较的随机对照试验[12]，以及 NE 与 DA 比较的大型随机对照试验[13]，均未显示常规加用正性肌力药物能够带来明确的生存优势。基于随机对照试验的网络荟萃分析亦未发现 DA 或 DBA 联合 NE 在脓毒性休克患者中能够降低全因病死率的获益信号[14]。大样本真实世界研究同样显示，DBA 的使用并未降低脓毒症患者校正后住院死亡风险[23]。本研究在以 cTnT 异常升高操作性定义的 SIMI 患者中进行分析，结果仍呈中性，提示至少在当前临床实践的普遍条件下，床旁决策加用 DA/DBA 未能转化为可测量的生存效应。鉴于 DA 与 DBA 均为 NE 基础上的附加正性肌力支持，且分药后样本量有限，本研究主分析中将两者合并，以评价联合用药策略与患者预后的总体关联。考虑到两药的药理作用和临床使用场景并不完全相同，本研究进行了分药敏感性分析。结果显示，NE 联合 DBA 及 NE 联合 DA 分别与 NE 单药比较时，PSM 及 Cox 比例风险模型分析中均未观察到 28 d 死亡风险的差异存在统计学意义，与主分析结果方向一致。NE 联合 DA 组与 NE 联合 DBA 组的探索性直接比较亦未显示与上述结果明显不一致的关联。该结果提示，尽管主分析中将 DA 与 DBA 合并，可能在一定程度上弱化了两药之间的差异，但分药分析中并未改变本研究的主要结论。由于分药后暴露组样本量减少，相关结果仍需作为探索性敏感性分析解释。

引起这一现象的可能原因值得进一步探讨。首先，在回顾性观察性研究中，药物暴露与预后的关系极易受混杂偏倚的影响。本研究中，匹配前 NE 联合 DA/DBA 组患者较 NE 单药组具有更高的 SAPS Ⅱ 评分、APS Ⅲ 评分和 cTnT 水平，慢性心力衰竭比例也更高，同时 PP 更低，均指向 NE 联合 DA/DBA 组患者本身血流动力学障碍和基础器官功能损害更严重。经多因素校正和 PSM 充分校正后，组间 28 d 死亡风险接近且差异无统计学意义，提示校正混杂因素和匹配前观察到的联合用药组更高的死亡风险，很大程度上归因于治疗指征的偏倚和疾病严重程度的混杂。其次，尽管 DA/DBA 可以提高心排血量，但同时也可能导致心率增快、心肌氧耗增加和心律失常风险上升，在微循环层面未必能带来灌注的实质性改善[24-25]。再次，SIMI 患者并不等同于心功能受损 / 抑制患者，正性肌力药物带来的生存获益可能极其有限。此外，即使是存在心功能障碍的患者，目前已明确，脓毒性心肌病的高度异质性，涵盖了从左室收缩功能障碍、单纯性左室舒张功能障碍、孤立性右心功能障碍到弥漫性心肌抑制等多种类型，而非单一的血流动力学表型。不同表型不仅病理生理基础各异，对正性肌力药物治疗的反应也截然不同。DBA 主要通过激动 β_1 肾上腺素能受体增强心肌收缩力并降低后负荷，理论上可提升左室收缩功能下降患者的每搏量；然而，在单纯舒张功能障碍的患者中，

正性肌力药物不仅难以改善心室充盈，反而可能因增快心率、缩短舒张期而进一步损害心室舒张期充盈；在孤立性右心功能障碍，尤其是合并急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）的患者中，容量管理、右心保护的呼吸机策略往往比强心药物更为关键[26]。本研究仅依据 cTnT 升高定义 SIMI，未用超声心动图对上述表型进行区分，不同病理生理类型的患者被混合在单一人群中分析，可能将联合用药在某一亚型中的潜在获益稀释甚至掩盖[3,27-33]。

PP 是收缩压与舒张压之差，反映心脏射血与动脉系统特性共同作用的结果，其大小受到每搏量、动脉顺应性、外周血管张力、血管活性药物等多种因素的影响。在脓毒性休克及 NE 治疗背景下，NE 可通过改变血管张力和心脏后负荷进一步影响 PP，因此 PP 可作为反映整体循环状态的综合指标。由于 PP 床旁容易获取，目前已有研究探讨并证实 PP 可作为血流动力学分层指标指导血管活性药物的启动[20]。本研究拟初步探索 PP 作为血流动力学分层指标能否区分联合用药的适用人群。然而，3 个 PP 分层的分析结果高度一致：匹配前低 PP 患者联合用药的死亡风险升高，但匹配后该信号完全消失；而无论匹配前后，在高 PP 患者中均未观察到两组死亡风险差异存在统计学意义。这一现象进一步支持低 PP 本身是疾病严重程度加重的临床表现，而非修饰治疗效果的独立调节因素。限制性立方样条模型中治疗×PP 交互作用未达到统计学意义，亦与此解读吻合[17-18,34-36]。

在次要结局方面，本研究中两组 28 d 无机械通气天数、RRT 使用率、ICU 住院时间及血管活性药物持续使用时间在匹配后差异均无统计学意义；但匹配后 NE 联合 DA/DBA 组总住院时间较 NE 单药组更短，并在 PP＜50 mmHg 分层中呈相同趋势。考虑到住院时间易受早期死亡、治疗终止及转归方式的影响，且该结果未伴随主要死亡结局或其他器官支持结局改善，因此不能简单解释为联合 DA/DBA 带来了明确的临床获益。这些发现对当前 SSC 指南针对脓毒症合并心功能障碍的弱推荐提供了间接的经验性补充，提示临床实践中启动正性肌力药物时应超越单纯血压或单一低心排血量指标的判断，尽可能整合超声心动图进行心脏功能表型的精细评估，针对不同分型采取差异化治疗策略：对左室收缩功能下降者审慎试用正性肌力药物，对单纯舒张功能障碍者优先容量管理，对孤立性右心功能障碍者侧重右心保护性通气与压力调控，对常规治疗无效的顽固性心功能衰竭者适时评估静脉-动脉体外膜肺氧合（veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation，VA-ECMO）支持的必要性[11]。

本研究存在若干局限。第一，基于单中心、回顾性设计仍有残余混杂，PSM 只能平衡已测量变量。第二，本研究主分析中仍将 DA 与 DBA 合并为同一暴露，可能掩盖两药差异。虽分药敏感性分析结果与主分析结果总体方向一致，但分药后样本量减少，仍不足以充分评价两药各自的独立效应。第三，MIMIC-Ⅳ数据库缺乏连续超声心动图、心排血量、容量反应性、心律失常等资料，仅依据 cTnT 升高识别脓毒症背景下的心肌损伤表型，不能替代超声证实的脓毒性心肌病，因此对特定心功能表型的外推性有限。第四，高 PP 分层及部分亚组样本量较小，未来仍需在结合床旁超声和动态血流动力学分型的更大样本中验证。第五，暴露窗口虽围绕 cTnT 首次异常升高前后设定，以尽量捕捉与 SIMI 发生及早期处理相关的用药，但数据库无法准确还原临床医生启动 DA/DBA 的即时原因、床旁超声结果及剂量调整过程，仍可能存在暴露错分和时间相关偏倚。

4　结　论

本研究经多因素调整和 PSM 后，未发现 NE 联合 DA/DBA 与 SIMI 患者 28 d 死亡风险存在显著关联，PP 分层亦未识别出明确获益的亚组。上述结果不支持在当前 SIMI 人群中常规联用 DA/DBA 以改善短期生存。未来仍需结合床旁超声和动态血流动力学监测，在不同心功能表型中进一步验证个体化治疗策略。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　黄俊瑜：酝酿和设计实验、实施研究、分析/解释数据、起草文章、统计分析；温星奇：实施研究、采集数据、起草文章、统计分析；李京桦、林梓伦：分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析；赵海瑶：分析/解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、指导；何珺、黄文幸：酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、起草文章、统计分析；黄敏萱：采集数据、起草文章、统计分析；陈伟燕：酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析、获取研究经费、指导

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.

[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.
[3] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy[J]. Crit Care Med, 2018, 46(4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
[4] L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(5): 35. DOI: 10.1007/s11886-020-01277-2.
[5] 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, 国家老年医学中心(北京医院). 成人脓毒症相关心肌损伤和(或)心功能障碍: 急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2025, 26(9): 503-514. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2025.09.001.
[6] Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins[J]. Heart, 2006, 92(7): 987-993. DOI: 10.1136/hrt.2005.071282.
[7] Xu KZ, Xu P, Li JJ, et al. Predictors and nomogram of in-hospital mortality in sepsis-induced myocardial injury: a retrospective cohort study[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1): 230. DOI: 10.1186/s12871-023-02189-8.
[8] Zheng PQ, Wang X, Guo T, et al. Cardiac troponin as a prognosticator of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(9): e1014. DOI: 10.1002/iid3.1014.
[9] Gajardo AIJ, Ferrière-Steinert S, Valenzuela Jiménez J, et al. Early high-sensitivity troponin elevation and short-term mortality in sepsis: a systematic review with meta-analysis[J]. Crit Care, 2025, 29(1): 76. DOI: 10.1186/s13054-025-05249-2.
[10] Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(7): 1181-1189. DOI: 10.1007/s00134-013-2902-3.
[11] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
[12] CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial[J]. Lancet, 2007, 370(9588): 676-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61344-0. Erratum in: Lancet, 2007, 370(9592): 1034.
[13] SOAP Ⅱ Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 779-789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.
[14] Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials[J]. J Crit Care, 2017, 37: 91-98. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010.
[15] Zhu YF, Yin HY, Zhang R, et al. The effect of dobutamine vs milrinone in sepsis: a big data, real-world study[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11): e14689. DOI: 10.1111/ijcp.14689.
[16] Hollenberg SM. Sepsis-associated cardiomyopathy: long-term prognosis, management, and guideline-directed medical therapy[J]. Curr Cardiol Rep, 2025, 27(1): 5. DOI: 10.1007/s11886-024-02175-7.
[17] Putowski Z, Teboul JL, Castro R, et al. Can we reliably use pulse pressure as a surrogate for stroke volume? Physiological background and potential clinical implications for shock resuscitation[J]. Crit Care, 2025, 29(1): 249. DOI: 10.1186/s13054-025-05490-9.
[18] Khanna AK, Kinoshita T, Natarajan A, et al. Association of systolic, diastolic, mean, and pulse pressure with morbidity and mortality in septic ICU patients: a nationwide observational study[J]. Ann Intensive Care, 2023, 13(1): 9. DOI: 10.1186/s13613-023-01101-4.
[19] Jouffroy R, Gilbert B, Tourtier JP, et al. Prehospital pulse pressure and mortality of septic shock patients cared for by a mobile intensive care unit[J]. BMC Emerg Med, 2023, 23(1): 97. DOI: 10.1186/s12873-023-00864-0.
[20] Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Time-to-vasopressors and clinical outcome by level of diastolic blood pressure and pulse pressure in patients with septic shock: a retrospective analysis of prospective multicenter cohort study[J]. Crit Care, 2026, 30(1): 88. DOI: 10.1186/s13054-026-05859-4.
[21] Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-Ⅳ, a freely accessible electronic health record dataset[J]. Sci Data, 2023, 10(1): 1. DOI: 10.1038/s41597-022-01899-x. Erratum in: Sci Data, 2023, 10(1): 31. DOI: 10.1038/s41597-023-01945-2. Erratum in: Sci Data, 2023, 10(1): 219. DOI: 10.1038/s41597-023-02136-9.
[22] Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Circulation, 2018, 138(20): e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617. Erratum in: Circulation, 2018, 138(20): e652. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000632.
[23] Aso S, Matsui H, Fushimi K, et al. Effect of dobutamine on patients with septic shock: a retrospective nationwide study[J]. Ann Clin Epidemiol, 2022, 4(2): 41-48. DOI: 10.37737/ace.22006.
[24] Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(8): 1435-1443. DOI: 10.1007/s00134-013-2982-0.
[25] Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock[J]. J Crit Care, 2012, 27(6): 630-638. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.002.
[26] Shvilkina T, Shapiro N. Sepsis-induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance[J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1200441. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1200441.
[27] Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(6): 1004-1013. DOI: 10.1007/s00134-015-3748-7. Erratum in: Intensive Care Med, 2015, 41(6): 1178-1179. DOI: 10.1007/s00134-015-3799-9.
[28] Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 183. DOI: 10.1186/s13054-018-2113-y.
[29] Sanfilippo F, Huang S, Messina A, et al. Systolic dysfunction as evaluated by tissue Doppler imaging echocardiography and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crit Care, 2021, 62: 256-264. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.026.
[30] Sato R, Sanfilippo F, Hasegawa D, et al. Prevalence and prognosis of hyperdynamic left ventricular systolic function in septic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 22. DOI: 10.1186/s13613-024-01255-9.
[31] Messina A, Vieillard-Baron A. How we could use critical care echocardiography in the assessment of and management of cardiovascular phenotypes in septic shock: the good, the bad, and the ugly profiles[J]. Intensive Care Med, 2025, 51(2): 397-400. DOI: 10.1007/s00134-025-07782-8.
[32] Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(10): 1560-1563. DOI: 10.1007/s00134-014-3367-8.
[33] Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. J Intensive Care, 2015, 3: 48. DOI: 10.1186/s40560-015-0112-5.
[34] Monnet X, Anguel N, Naudin B, et al. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices[J]. Crit Care, 2010, 14(3): R109. DOI: 10.1186/cc9058.
[35] Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension[J]. Crit Care, 2010, 14(4): R142. DOI: 10.1186/cc9207.
[36] Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine[J]. Crit Care Med, 2011, 39(6): 1394-1399. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820edcf0.

（收稿日期：2026-05-10）
（本文编辑：孙茜）