

入院动脉血乳酸联合剩余碱检测对脓毒症患者预后评估的回顾性研究

刁孟元 王涛 崔云亮 林兆奋

【摘要】 目的 探讨早期联合检测动脉血乳酸与剩余碱(BE)对脓毒症患者预后的评估价值。方法 回顾性分析 2009 年 7 月至 2012 年 12 月入住本院重症监护病房(ICU)脓毒症患者的临床资料,按照预后分为存活组和死亡组,比较两组患者入院时动脉血乳酸及 BE 的差异,观察动脉血乳酸、BE 及两者联合判断预后的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC),并寻找出动脉血乳酸及 BE 预测脓毒症预后的最佳截断值。结果 共纳入 118 例脓毒症患者,其中存活组 75 例,死亡组 43 例。存活组和死亡组入院动脉血乳酸[mmol/L: 1.20(0.90)和 2.30(1.90)]及 BE(mmol/L: 0.44 ± 5.13 和 -4.35 ± 4.86)比较差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。动脉血乳酸、BE 及两者联合预测脓毒症的 AUC 分别为 0.805、0.755 及 0.822。在动脉血乳酸 >1.7 mmol/L 及 BE <-3 mmol/L 时,具有较高的敏感度(79.1%和 69.8%)及阳性似然比(3.955 和 2.493)。结论 入院时动脉血乳酸联合 BE 检测可以较好地预测脓毒症患者的预后。

【关键词】 乳酸; 剩余碱; 脓毒症; 预后

Prognostic value of arterial lactate content combined with base excess in patients with sepsis: a retrospective study DIAO Meng-yuan, WANG Tao, CUI Yun-liang, LIN Zhao-fen. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China
Corresponding author: LIN Zhao-fen, Email: linzhaofen@sina.com

【Abstract】 **Objective** To study the prognostic value of arterial lactate combined with base excess (BE) in sepsis patients. **Methods** Clinical data of patients admitted to intensive care unit (ICU) from July 2009 to December 2012 were retrospectively analyzed. Patients were divided into survivor group and non-survivor group, and the arterial blood lactate and BE concentrations were compared between groups. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn and area under the ROC curve (AUC) was calculated to analyze the function of arterial lactate, BE and their combination in judging the prognosis of sepsis. The best cut-off values of arterial lactate and BE for sepsis prognosis were searched. **Results** One hundred and eighteen patients were enrolled with 75 in survivor group and 43 in non-survivor group. There were significant differences in arterial lactate [mmol/L: 1.20(0.90), 2.30(1.90)] and BE (mmol/L: 0.44 ± 5.13 , -4.35 ± 4.86) between two groups (both $P=0.000$). The AUC for mortality prediction was 0.805, 0.755 and 0.822 for arterial blood lactate, BE, and their combination respectively. Using arterial lactate higher than 1.7 mmol/L and BE lower than -3 mmol/L as cut-off values, a better sensitivity (79.1% and 69.8%) and positive predictive value (3.955 and 2.493) can be obtained. **Conclusion** Combination of arterial lactate and BE can be a better indicator of prognosis in sepsis patients.

【Key words】 Lactate; Base excess; Sepsis; Prognosis

脓毒症患者常常存在严重的酸碱失衡,入院时患者酸碱失衡的严重程度常常与患者最终的预后密切相关,而这其中又以代谢性酸中毒最为明显^[1]。代谢性酸中毒在临床上常常表现为高乳酸血症及较低的剩余碱(BE)。动脉血乳酸是反映外周组织灌注情况和细胞内是否缺氧的间接指标^[2],对判断脓毒症患儿的预后及治疗效果有重要意义^[3]。BE 表示血液中碱储备增加或减少的量,是一个能更直接、更快速判断代谢性酸、碱中毒的重要指标。有研究发现 BE

可以替代乳酸作为预测脓毒症患者预后的指标^[4]。关于两者预测脓毒症的截断值及两者联合评价脓毒症患者预后的价值我们知之甚少。本研究旨在探讨入院时动脉血乳酸水平联合 BE 值评估脓毒症患者预后的价值,并寻找出其评判脓毒症患者预后的最佳截断值。

1 资料和方法

1.1 病例选择:回顾性分析 2009 年 7 月至 2012 年 12 月入住本院重症监护病房(ICU)脓毒症患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:①符合 2001 年国际脓毒症定义会议制定的诊断标准^[5];②入院 6 h 内进行过动脉血乳酸、BE 检测,入院 24 h 内进行过降钙素原(PCT)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.008

基金项目:上海市公共卫生重点学科建设基金(08GWZX1103)

作者单位:200003 上海长征医院急救科(刁孟元现在南京军区杭州疗养院海勤疗养区工作)

通信作者:林兆奋,Email:linzhaofen@sina.com

检测以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分者。

1.1.2 排除标准:①年龄<14 周岁者;②急性心肌梗死(AMI)、心源性休克者;③严重慢性病[肝硬化、慢性肝肾疾病终末期、慢性心力衰竭(心衰)、呼吸衰竭(呼衰)、肺源性心脏病(肺心病)]伴器官功能不全者;④长期服用水杨酸类、双胍类等对血乳酸水平有影响的药物者;⑤入院前曾使用过大剂量儿茶酚胺类药物者;⑥癫痫、碱血症、哮喘持续状态等对体内的酸碱平衡有影响者;⑦入院前使用酸、碱性药物影响血乳酸水平者;⑧先天性代谢病或中途放弃治疗或临床资料不完整者及入院后 24 h 内死亡者。符合以上任何一项即予以排除。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 观察指标:①一般指标:包括性别、年龄、既往慢性病史、吸烟史、饮酒史、感染部位,及其他进行 APACHE II 评分所需要的临床资料[体温、呼吸频率、心率、平均动脉压(MAP)、血常规、肝肾功能等];②入院 6 h 内的动脉血乳酸、BE,入院 24 h 内的动静脉血 PCT 和 APACHE II 评分^[6];③患者入院后均按照指南接受脓毒症规范治疗^[7],记录患者 28 d 预后及感染程度等相关数据。

1.3 研究方法:①将纳入的脓症患者按预后分为存活组和死亡组,比较两组间动脉血乳酸、BE、PCT 及 APACHE II 评分的差异;②观察动脉血乳酸及 BE 判断预后的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC),并寻找出动脉血乳酸及 BE 预测脓毒症预后的最佳截断值;③比较动脉血乳酸联合 BE、PCT 及 APACHE II 评分判断预后的 AUC;④选取单因素分析对预后有影响的指标进行多因素 logistic 回归分析。

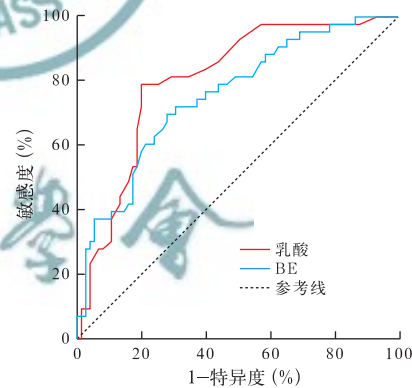
1.4 统计学方法:采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量数据呈正态分布则以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,呈偏态分布则以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示;两组比较采用 t 检验或非参数检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。若 $P < 0.05$,则纳入单因

素 logistic 回归方程分析其对预后的影响,若 $P < 0.05$,纳入多因素 logistic 回归方程分析其对预后的影响。绘制 ROC 曲线,分析动脉血乳酸、BE、PCT 及 APACHE II 评分对脓症患者 28 d 预后的预测能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况(表 1):共纳入 118 例脓症患者,不同预后两组患者的性别及感染部位比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);死亡组患者年龄、入院时血乳酸、PCT、APACHE II 评分均高于存活组(均 $P < 0.01$),入院时 BE 及严重脓毒症发生数低于存活组(均 $P < 0.01$)。

2.2 入院血乳酸、BE 预测脓毒症预后的 ROC 曲线分析及最佳截断值(图 1):通过分析入院血乳酸和 BE 预测脓毒症预后的 ROC 曲线得出,其 AUC 分别为 0.805[95%可信区间(95%CI)为 0.724~0.885]及 0.755(95%CI 为 0.665~0.845)。而当血乳酸 > 1.7 mmol/L 及 $BE < -3$ mmol/L 时,具有较高的敏感度(79.1%和 69.8%)及阳性似然比(3.955 和 2.493)。血乳酸 > 1.7 mmol/L 的脓症患者病死率为 69.39%(34/49), $BE < -3$ mmol/L 的脓症患者病死率为 58.00%(29/50),同时满足上述条件的脓症患者病死率为 78.12%(25/32)。



注:BE:剩余碱,ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 1 入院血乳酸、BE 预测脓症患者预后的 ROC 曲线

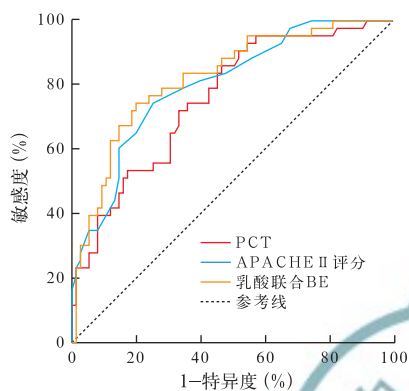
2.3 入院血乳酸联合 BE、PCT、APACHE II 评分预

表 1 不同预后脓症患者入院时的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	乳酸[mmol/L, $M(Q_R)$]	BE (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PCT[μ g/L, $M(Q_R)$]	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	严重脓 毒症(例)	感染部位(例)		
		男性	女性							肺部	腹腔	其他
存活组	75	53	22	50.37 ± 18.58	1.20(0.90)	0.44 ± 5.13	1.79(3.76)	11.81 ± 5.54	42	47	20	8
死亡组	43	29	14	60.12 ± 19.36	2.30(1.90)	-4.35 ± 4.86	5.17(13.31)	19.28 ± 6.94	40	26	10	7
全部	118	82	36	53.96 ± 19.38	1.50(1.53)	-1.31 ± 5.52	2.67(4.56)	14.53 ± 7.05	82	73	30	15
P 值		0.714		0.007	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.813	0.682	0.813

注:BE:剩余碱,PCT:降钙素原,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

测脓毒症预后的 ROC 曲线分析(图 2):对乳酸联合 BE、PCT 及 APACHE II 评分进行 ROC 曲线分析显示,PCT 及 APACHE II 对判断脓毒症预后的 AUC 分别为 0.758(95%CI 为 0.669 ~ 0.846, $P=0.000$)及 0.800(95%CI 为 0.719 ~ 0.881, $P=0.000$),而乳酸联合 BE 预测脓毒症预后的 AUC 为 0.822(95%CI 为 0.774 ~ 0.900, $P=0.000$)。



注:BE:剩余碱,PCT:降钙素原,APACHE II:急性生理学
与慢性健康状况评分系统 II,ROC 曲线:受试者工作特征曲线

图 2 入院时乳酸联合 BE、PCT 及 APACHE II 评分预测
脓症患者预后的 ROC 曲线

2.4 脓症患者预后危险因素的 logistic 回归分析(表 2):选取表 1 中死亡组与存活组间差异有统计学意义的危险因素进行单因素 logistic 回归分析,结果显示,年龄、乳酸、BE、PCT、APACHE II 评分及严重脓毒症均与患者的预后相关(均 $P<0.01$)。选择年龄、乳酸、BE、PCT、APACHE II 评分及严重脓毒症纳入回归方程,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,BE、APACHE II 评分及严重脓毒症是评价脓症患者预后的独立危险因素(均 $P<0.01$)。

表 2 评价脓症患者预后的单 / 多因素 logistic 回归分析

危险因素	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
年龄	1.027	1.007 ~ 1.050	0.009	1.204	0.994 ~ 1.055	0.124
乳酸	1.851	1.342 ~ 2.552	0.000	1.141	0.799 ~ 1.628	0.468
BE	0.824	0.752 ~ 0.903	0.000	0.820	0.727 ~ 0.926	0.001
PCT	1.104	1.307 ~ 1.176	0.002	1.012	0.953 ~ 1.075	0.691
APACHE II	1.203	1.116 ~ 1.296	0.000	1.229	1.102 ~ 1.369	0.000
严重脓毒症	0.095	0.027 ~ 0.336	0.000	0.044	0.007 ~ 0.291	0.001

注:BE:剩余碱,PCT:降钙素原,APACHE II:急性生理学与健康状况评分系统 II,OR:优势比,95%CI:95%可信区间

3 讨论

脓毒症是由感染引起的机体过度炎症反应所导致的临床综合征,其最重要的病理生理改变就是微循环功能障碍^[8]。微循环的主要功能是向组织细胞

输送氧气及营养物质,微循环功能正常是维持组织器官充分氧合和保证组织器官灌注的必要前提。

乳酸是机体无氧糖酵解的最终产物,动脉血乳酸水平反映了机体内乳酸产生和消耗的平衡状态,是目前 ICU 常用的评价脓症患者微循环功能的指标。正常动脉血乳酸 <2 mmol/L,当组织缺氧导致无氧代谢时,这种平衡状态被打破,丙酮酸在辅酶参与下转化为乳酸,使血乳酸水平升高^[9]。脓症患者多伴有不同程度的缺氧,当缺氧严重时,产生的大量乳酸不能被清除,导致高乳酸血症甚至是乳酸酸中毒,患者病死率也明显升高。大量的临床研究也已经发现,脓症患者入院时高乳酸血症预示着较高的病死率^[10-12]。

BE 是指在标准条件下[即动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)为 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),温度为 38℃,血氧饱和度为 1.00 时],用酸或碱滴定全血标本至 pH 7.40 时所需的酸或碱的量,正常参考值范围为 $-3.0 \sim 3.0$ mmol/L。BE 不受呼吸因素的影响,是反映代谢因素的指标,代谢性酸中毒时 BE 负值增加。2007 严重创伤出血处理的欧洲指南^[13]指出,动脉血气分析检测 BE 是间接评估组织灌注不足引起的酸中毒严重程度及持续时间的一个敏感指标,可独立地预测创伤后并发症的发生率及病死率。目前也有研究发现,BE 在评价脓症患者预后方面也体现出了很好的价值^[14-15]。但动脉血乳酸联合 BE 评价脓症患者预后方面的研究鲜有报道。

本研究发现,不同预后患者间动脉血乳酸及 BE 差异具有统计学意义,死亡患者的动脉血乳酸水平较存活患者明显升高,而 BE 明显下降。通过 ROC 曲线分析我们发现,乳酸及 BE 预测脓症患者预后的截断值分别为 1.7 mmol/L 及 -3 mmol/L,这也与 Hajjar 等^[16]的研究基本相符。本研究还发现,同时满足上述条件的脓症患者病死率可达 78.12%,这可以作为临床上一个快速判断脓症患者预后的方法。通过比较 ROC 曲线我们发现乳酸及 BE 预测脓毒症预后的 AUC 分别为 0.805 及 0.755,而联合乳酸及 BE 预测脓毒症预后的 AUC 可达 0.822,表明联合检测可以早期、快速预测脓症患者预后。而多因素 logistic 回归分析发现,BE、APACHE II 评分及严重脓毒症是评价患者预后的独立危险因素。

本研究也存在许多不足之处:①本研究作为一个回顾性研究,存在明显的临床偏倚;②本研究纳入的是入院 6 h 内测定动脉血乳酸及 BE 的患者,很多患者在抽取动脉血之前都已经经过一段时间的临床

治疗,或多或少会对乳酸及 BE 水平有影响;③虽然 PCT 是本院 ICU 的常规检测项目,但是大多数进行动脉血乳酸及 BE 检测的患者并未进行 PCT 检测,因此造成了一定的偏倚。以后需要大样本、前瞻性的研究来进一步验证动脉血乳酸联合 BE 在预测脓毒症患者预后中的价值。

参考文献

- [1] Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 74-83.
- [2] Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*, 2009, 37: 2827-2839.
- [3] 金伟明. 动态监测动脉血乳酸在儿童脓毒症中的应用价值. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19: 313-314.
- [4] Montassier E, Batard E, Segard J, et al. Base excess is an accurate predictor of elevated lactate in ED septic patients. *Am J Emerg Med*, 2012, 30: 184-187.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1250-1256.
- [6] 谢译文, 潘景业. 急性生理学与慢性健康状况评分系统: 1978—2010. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 378-381.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 2008, 34: 17-60.

- [8] Kanoore Edul VS, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32: 558-568.
- [9] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12: 315-321.
- [10] Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J*, 2009, 26: 254-258.
- [11] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1670-1677.
- [12] 王昊, 吴大玮, 陈晓梅, 等. 血乳酸水平及清除率和升高时间与重症监护病房危重患者预后的关系. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 357-360.
- [13] Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*, 2007, 11: R17.
- [14] 张建忠, 陈建红, 姚炳荣, 等. 脓毒症患者血糖、乳酸、乳酸清除率以及碱剩余的监测及其临床应用价值. *中国实验诊断学*, 2012, 16: 669-671.
- [15] 潘景业, 吴河水, 吴双华, 等. 碱剩余早期动态变化与严重脓毒症和脓毒症休克患者预后的关系. *中国急救医学*, 2009, 29: 100-102.
- [16] Hajar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, et al. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, 2011, 66: 2037-2042.

(收稿日期: 2012-11-23)

(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

血管生成素-2 可能导致脓症患者多器官功能障碍和死亡

目前关于脓毒症引起的血管通透性增加和炎症反应的机制尚不完全清楚。血管生成素-2 能够部分拮抗稳定内皮细胞的受体 Tie-2。美国研究人员进行了一系列动物及临床研究,旨在了解血管生成素-2 与脓毒症引起血管通透性增加和炎症反应的关系。研究结果显示,与野生型小鼠相比,只含一个功能性血管生成素-2 基因的脓毒症小鼠肾脏和肺损伤较轻,组织的炎症反应和血管通透性也明显降低;并且其生存率要比野生型小鼠高 40%。同时,研究人员通过对 270 例急诊疑似感染患者的研究发现,患者在接受治疗的第 1 个小时内,血管生成素-2 的浓度显著升高,并与疾病的严重程度呈正相关($P < 0.0001$);且最终死亡患者血管生成素-2 的浓度会随着时间的推移逐渐上升($P < 0.0001$),并能预测休克($P < 0.0001$)和死亡($P < 0.0001$)的发生。脓毒症患者的血清能够破坏微血管内皮细胞的屏障功能,而该效应能被血管生成素-2 单克隆抗体消除。因此,研究人员认为血管生成素-2 可严重影响脓毒症患者的预后,该研究为临床治疗脓毒症提供了新的靶点。

林志龙, 胡森, 编译自《*Crit Care Med*》, 2012, 40(11): 3034-3041

微循环改变与脓症患者预后之间的关系

脓毒症能引起机体微循环改变,而其改变对器官功能障碍的发生起着重要的作用。但脓毒症全身微循环的改变与预后之间的关系尚不清楚。为此,比利时研究人员进行了一项队列研究,旨在明确影响严重脓症患者病死率的相关微循环指标。研究对象为本院重症监护室严重脓症患者,主要观察指标包括:全身血流动力学指标、微循环指标及病死率。结果共有 252 例严重脓症患者入选本次研究,尽管患者全身血流动力学指标并无明显改变[平均动脉压为 65 ~ 77 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心排血指数为 45.0 ~ 66.7 ml·s⁻¹·m⁻², 混合静脉血氧饱和度为 0.628 ~ 0.747],但微循环指标却有明显的改变(灌注小血管比例为 50% ~ 74%, 微血管流动指数为 1.8 ~ 2.6, 灌注小血管比例的变异程度为 20% ~ 50%)。灌注小血管比例是患者预后最强的独立预测因素(受试者工作特征曲线下面积为 0.818, $P < 0.001$),灌注小血管比例低的患者生存率明显降低(灌注小血管比例在第一、第二四分位数的患者生存率为 75% 和 70%, 在第三、第四四分位数的患者生存率为 44% 和 3%, $P < 0.0001$)。多元回归分析发现,灌注小血管比例和序贯器官衰竭评分是患者预后的两个独立预测因素;与脓毒症后期(48 h 后)相比,微循环的改变在脓毒症早期(24 h 内)更为明显(灌注小血管比例: 63% 比 74%, $P = 0.004$)。因此,研究人员认为,与全身血流动力学参数相比,微循环参数能更好地预测脓毒症患者的预后。

罗红敏, 胡森, 编译自《*Crit Care Med*》, 2013-01-09(电子版)