

血乳酸升高是脓毒症相关性急性肾损伤发生及死亡的独立危险因素

龚春蕾¹ 蒋远霞¹ 唐艳² 刘福岗¹ 史应龙² 周红卫² 谢恺庆¹

¹广西医科大学第二附属医院血液净化部, 南宁 530007; ²广西医科大学第一附属医院血液净化部, 南宁 530021

通信作者: 谢恺庆, Email: xiekq115@163.com

【摘要】 目的 探讨血乳酸(Lac)对脓毒症患者发生急性肾损伤(AKI)的影响,以及 Lac 是否会影响脓毒症相关性 AKI 患者院内病死率。**方法** 采用回顾性队列研究方法,收集 2014 年 3 月至 2019 年 6 月入住广西医科大学第一附属医院内科重症监护病房(ICU)及 2017 年 1 月至 2020 年 6 月入住广西医科大学第二附属医院 ICU 的脓毒症患者的临床资料。根据入 ICU 24 h 内首次 Lac 的四分位数将患者分为 Lac ≤ 1.4 mmol/L 组(Q₁组)、Lac 1.5 ~ 2.4 mmol/L 组(Q₂组)、Lac 2.5 ~ 4.0 mmol/L 组(Q₃组)和 Lac ≥ 4.1 mmol/L 组(Q₄组),比较 4 组患者入 ICU 后脓毒症相关性 AKI 的发生率及院内病死率;通过二分类多因素 Logistic 回归分析探讨 Lac 升高对脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的影响。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析 Lac 对脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的预测价值,获得截断值,分析不同 Lac 水平时脓毒症相关性 AKI 的发生及死亡风险。**结果** 655 例脓毒症患者均纳入分析,其中 330 例(50.4%)发生 AKI,325 例(49.6%)未发生 AKI;330 例脓毒症相关性 AKI 患者中,死亡 134 例(40.6%),存活 196 例(59.4%)。随着 Lac 水平升高,脓毒症相关性 AKI 发生率逐渐升高(Q₁ ~ Q₄ 组分别为 34.5%、41.0%、58.4%、66.3%),且院内病死率亦逐渐升高(Q₁ ~ Q₄ 组分别为 23.4%、29.2%、33.1%、43.4%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。与非 AKI 组相比,AKI 组脓毒症患者 Lac 水平显著升高[mmol/L: 3.08(1.84, 5.70) 比 1.91(1.20, 3.10), $P < 0.01$];校正性别(男性)、感染部位(腹腔)、血管活性药物、基线机械通气、平均动脉压(MAP)、基础肾功能不全、尿酸、降钙素原(PCT)、血小板计数(PLT)、基线血肌酐(SCr)、基础估算肾小球滤过率(eGFR)等影响因素后,多因素 Logistic 回归分析表明,Lac 升高是脓毒症相关性 AKI 发生的独立危险因素[优势比(OR) = 1.096, 95% 可信区间(95%CI)为 1.022 ~ 1.175, $P = 0.010$]。与存活组相比,死亡组脓毒症相关性 AKI 患者 Lac 水平显著升高[mmol/L: 3.55(2.00, 6.76) 比 3.00(1.70, 4.50), $P < 0.01$];校正年龄、糖尿病、血管活性药物、基础 eGFR 等影响因素后,多因素 Logistic 回归分析提示, Lac 升高是脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡的独立危险因素(OR = 1.074, 95%CI 为 1.004 ~ 1.149, $P = 0.037$)。ROC 曲线分析显示,Lac 预测脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.653(95%CI 为 0.611 ~ 0.694)、0.593(95%CI 为 0.530 ~ 0.656, 均 $P < 0.01$),截断值分别为 2.75 mmol/L(敏感度 57.8%、特异度 69.2%)及 5.95 mmol/L(敏感度 56.7%、特异度 83.7%)。当 Lac ≥ 2.75 mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 的发生风险是 < 2.75 mmol/L 的 2.772 倍(OR = 2.772, 95%CI 为 1.754 ~ 4.380, $P < 0.001$);当 Lac ≥ 5.95 mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡风险是 < 5.95 mmol/L 的 2.511 倍(OR = 2.511, 95%CI 为 1.378 ~ 4.574, $P = 0.003$)。**结论** Lac 升高是脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的独立危险因素。当 Lac ≥ 2.75 mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 的风险增加 1.772 倍;当 Lac ≥ 5.95 mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡风险增加 1.511 倍。

【关键词】 乳酸; 脓毒症; 急性肾损伤; 危险因素

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金(2018GXNSFAA050057)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210823-01238

Elevated serum lactic acid level is an independent risk factor for the incidence and mortality of sepsis-associated acute kidney injury

Gong Chunlei¹, Jiang Yuanxia¹, Tang Yan¹, Liu Fugang¹, Shi Yinglong², Zhou Hongwei², Xie Kaiqing¹

¹Department of Blood Purification, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Blood Purification, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Xie Kaiqing, Email: xiekq115@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of serum lactic acid (Lac) level on acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis and whether Lac level affects the in-hospital mortality of patients with sepsis-associated AKI. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Clinical data of patients with sepsis admitted to the internal intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from March 2014 to June 2019 and the ICU of the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2017 to June 2020 were collected. According to the first quartile of Lac within 24 hours of admission to ICU, the patients were divided into

Lac ≤ 1.4 mmol/L group (group Q_1), Lac 1.5–2.4 mmol/L group (group Q_2), Lac 2.5–4.0 mmol/L group (group Q_3), and Lac ≥ 4.1 mmol/L group (group Q_4). The incidence of sepsis-associated AKI after admission to ICU and hospital mortality were compared among four groups. The effect of elevated Lac on the incidence and mortality of sepsis-associated AKI was investigated by binary Logistic regression analysis. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the predictive value of Lac on the incidence and mortality of sepsis-associated AKI, and the cut-off value was obtained to analyze the incidence and death risk of sepsis-associated AKI at different Lac levels. **Results** A total of 655 sepsis patients were enrolled, of which 330 patients (50.4%) developed AKI and 325 patients (49.6%) did not. Among 330 patients with sepsis-associated AKI, 134 (40.6%) died and 196 (59.4%) survived. With the increase of Lac level, the incidence of sepsis-associated AKI increased gradually (34.5%, 41.0%, 58.4%, 66.3%, respectively, in group Q_1 – Q_4), meanwhile, the in-hospital mortality also increased gradually (23.4%, 29.2%, 33.1%, 43.4%, respectively, in group Q_1 – Q_4), the differences were statistically significant (both $P < 0.01$). Compared with the non-AKI group, the Lac level in the AKI group was significantly increased [mmol/L: 3.08 (1.84, 5.70) vs. 1.91 (1.20, 3.10), $P < 0.01$]. After adjustment for factors such as gender (male), site of infection (abdominal cavity), vasoactive drugs, basal mechanical ventilation, mean arterial pressure (MAP), basal renal insufficiency, uric acid, procalcitonin (PCT), platelet count (PLT), basal serum creatinine (SCr) and basal estimated glomerular filtration rate (eGFR), and other influencing factors, multivariate Logistic regression analysis showed that elevated Lac was an independent risk factor for sepsis-associated AKI [odds ratio (OR) = 1.096, 95% confidence interval (95%CI) was 1.022–1.175, $P = 0.010$]. Compared with the survival group, the Lac level in the death group was significantly increased [mmol/L: 3.55 (2.00, 6.76) vs. 3.00 (1.70, 4.50), $P < 0.01$]. After adjusting for age, diabetes, vasoactive drugs, basal eGFR, and other factors, multivariate Logistic regression analysis suggested that increased Lac was an independent risk factor for in-hospital mortality in sepsis-associated AKI patients (OR = 1.074, 95%CI was 1.004–1.149, $P = 0.037$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of Lac for predicting the incidence and mortality of sepsis-associated AKI was 0.653 (95%CI was 0.611–0.694) and 0.593 (95%CI was 0.530–0.656, both $P < 0.01$), respectively, and the cut-off values were 2.75 mmol/L (sensitivity was 57.8%, specificity was 69.2%) and 5.95 mmol/L (sensitivity was 56.7%, specificity was 83.7%). When the Lac ≥ 2.75 mmol/L, the risk of sepsis-associated AKI was 2.772 times higher than that of < 2.75 mmol/L (OR = 2.772, 95%CI was 1.754–4.380, $P < 0.001$). When the Lac ≥ 5.95 mmol/L, the patients with sepsis-associated AKI had a 2.511 times higher risk of in-hospital death than those with Lac < 5.95 mmol/L (OR = 2.511, 95%CI was 1.378–4.574, $P = 0.003$). **Conclusions** Elevated Lac level is an independent risk factor for the incidence and mortality of sepsis-associated AKI. When Lac ≥ 2.75 mmol/L, the risk of AKI in patients with sepsis increased by 1.772 times; when Lac ≥ 5.95 mmol/L, the risk of in-hospital death in patients with sepsis related AKI increased by 1.511 times.

【Key words】 Lactic acid; Sepsis; Acute kidney injury; Risk factor

Fund program: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region of China (2018GXNSFAA050057)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210823-01238

脓毒症是机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1],是感染、烧伤、创伤、休克等的严重并发症,是危重患者发病和死亡的常见原因^[2]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是危重患者常见的严重并发症,发病率 16%~67%,病死率超过 50%。脓毒症是危重患者发生 AKI 的主要因素之一,脓毒症相关性 AKI 发病率和病死率高,可导致住院时间延长,住院费用及医疗资源消耗增加,同时与慢性肾脏病和终末期肾功能衰竭等不良结局有关^[3]。

乳酸是一种重要的能量来源,在健康条件下,人体每天由乳酸脱氢酶还原丙酮酸产生约 1 500 mmol 乳酸,人体血乳酸(lactic acid, Lac)水平一般维持在 2 mmol/L 以下^[4]。在组织缺氧和线粒体功能障碍条件下,丙酮酸迅速积累,其代谢转变为产生乳酸。Lac 被视为组织低灌注标志物,是脓毒症患者危险分层的指标,脓毒症患者 Lac 水平与院内病死率高度相关^[5]。脓毒症相关性 AKI 的发病机制目前尚未完全清楚,可能与微血管功能障碍、免疫炎症损伤

及氧化应激相关^[6]。虽然 Lac 已被广泛用作脓毒症的标志物和预测因子,但其与脓毒症相关性 AKI 的联系仍不清楚^[7]。因此,本研究旨在探究 Lac 水平对脓毒症相关性 AKI 发生及预后的影响,为临床更好地防治脓毒症相关性 AKI、提高脓毒症相关性 AKI 患者的存活率提供帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象:收集 2014 年 3 月至 2019 年 6 月入住广西医科大学第一附属医院内科重症监护病房(intensive care unit, ICU)、2017 年 1 月至 2020 年 6 月入住广西医科大学第二附属医院 ICU 的脓毒症患者的临床资料进行回顾性队列研究。排除年龄 < 18 岁、终末期肾病或肾移植、入 ICU 当天已经发生 AKI 或进行肾脏替代治疗、入 ICU 后未复查血肌酐(serum creatinine, SCr)及信息不全的患者。本研究符合医学伦理学要求,获得广西医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准[审批号:2020-KY(0102)],所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 脓毒症诊断标准:参考 2016 年第 3 版国际共识(Sepsis-3)^[1],本研究以入 ICU 后第 1 个 24 h 内相关指标进行评估。

1.3 AKI 的诊断及分期标准:参照 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)的标准,脓毒症相关性 AKI 定义为脓毒症患者入 ICU 后 7 d 内发生 AKI^[8]。基线 SCr 定义为入 ICU 前 7 d 内 SCr;若入 ICU 前未检测 SCr,则以入 ICU 后 24 h 内首次 SCr 作为基线 SCr。将基础估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 定义为基础肾功能不全。eGFR 采用慢性肾脏病流行病学合作研究(the chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式计算^[9]。基线机械通气定义为入 ICU 时即需要辅助通气。

1.4 观察指标:① 临床特征:性别、年龄、饮酒史、吸烟史、伴发疾病、感染部位(肺部、泌尿系、腹腔、多部位、其他)、入 ICU 当天机械通气和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。② 实验室检查资料:入 ICU 后 24 h 内的首次 SCr、尿酸、Lac、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、白蛋白(albumin, ALB)及 eGFR 等。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 21.0 统计软件处理数据。计量资料先进行正态性检验,正态或近似正态分布的变量用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析;非正态分布变量用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,并使用 Mann-Whitney U 检验进行比较。计数资料以率表示,并使用 χ^2 检验进行比较。有序资料的组间比较采用非参数秩和检验。对脓毒症相关性 AKI 的发生及死亡风险进行单因素分析,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入二分类 Logistic 回归分析(enter 法),并计算优势比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI),分析 Lac 与脓毒症相关性 AKI 发生及预后的关系。通过受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析获得 Lac 预测脓毒症相关性 AKI 发生及死亡风险的截断值、敏感度和特异度,按照截断值分组,分析不同 Lac 患者脓毒症相关性 AKI 的发生及死亡风险。数据测试均为双尾, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征:共有 655 例患者纳入本次研究,其中男性 426 例(占 65.0%),女性 229 例(占 35.0%);平均年龄(61.81 ± 17.52)岁;最常见的感染部位为肺部 455 例(69.5%),其他为多部位 108 例(16.5%)、腹腔 52 例(7.9%)、泌尿系 8 例(1.2%)、其他部位 32 例(4.9%);常见基础疾病为高血压 232 例(35.4%)、恶性肿瘤 176 例(26.9%)、脑血管病 165 例(25.2%)、糖尿病 147 例(22.4%)、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 65 例(9.9%)、冠心病 58 例(8.9%)、肝病 48 例(7.3%);有吸烟史 218 例(33.3%),有饮酒史 190 例(29.0%);基线机械通气 373 例(56.9%),需使用血管活性药物 169 例(25.8%),需行肾脏替代治疗 40 例(6.1%)。入 ICU 后 7 d 内发生 AKI 患者共 330 例(50.4%),其中 1 期 111 例(16.9%),2 期 73 例(11.1%),3 期 146 例(22.3%)。

2.2 不同 Lac 患者的临床资料分析(表 1):根据患者 Lac 的四分位数分为 Lac $\leq 1.4 \text{ mmol/L}$ 组(Q_1 组)、Lac $1.5 \sim 2.4 \text{ mmol/L}$ 组(Q_2 组)、Lac $2.5 \sim 4.0 \text{ mmol/L}$ 组(Q_3 组)、Lac $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ 组(Q_4 组)。结果显示,脓毒症相关性 AKI 的发生率随 Lac 水平升高而逐渐增加,且脓毒症相关性 AKI 患者院内病死率亦呈逐渐升高趋势,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。与 Q_1 、 Q_2 相对低 Lac 水平组相比, Q_3 、 Q_4 相对高 Lac 水平组患者尿酸、PCT、WBC、Hb、NEUT 更高,MAP、基础 eGFR、PLT 更低,更容易合并腹腔感染,更需要血管活性药物辅助治疗(均 $P < 0.05$);然而,4 组患者在性别、是否吸烟饮酒、使用机械通气、行肾脏替代治疗及基线 SCr、ALB、CRP 方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 脓毒症相关性 AKI 危险因素分析:根据 KDIGO 标准将脓毒症患者分为 AKI 组(330 例,50.4%)及非 AKI 组(325 例,49.6%)。结果显示(表 2),两组年龄、是否吸烟饮酒,伴发高血压、糖尿病、COPD、恶性肿瘤、脑血管病、肝病,以及 CRP、WBC、Hb、NEUT、ALB 等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与非 AKI 组相比,AKI 组患者 Lac、尿酸、基线 SCr、PCT 水平更高,MAP、基础 eGFR、PLT 水平、基线机械通气比例更低,男性、伴发冠心病或基础肾功能不全、合并腹腔感染比例更高,更需要使用血管活性药物及肾脏替代治疗(均 $P < 0.05$);同时,与 AKI 组相比,AKI 组患者预后较差,院内病死率较高($P < 0.01$)。

表 1 入 ICU 24 h 内不同 Lac 水平脓毒症患者临床资料比较

指标	Q ₁ 组 (n=145)	Q ₂ 组 (n=178)	Q ₃ 组 (n=166)	Q ₄ 组 (n=166)
年龄〔岁〕	63	65	65	62
M(Q _L , Q _U) ^a	(50, 75)	(54, 78)	(51, 75)	(46, 72)
男性〔例(%)〕	94(64.8)	111(62.4)	118(71.1)	103(62.0)
饮酒史〔例(%)〕	38(26.2)	58(32.6)	51(30.7)	43(25.9)
吸烟史〔例(%)〕	54(37.2)	60(33.7)	58(34.9)	46(27.7)
基础疾病〔例(%)〕				
高血压 ^b	63(43.4)	76(42.7)	49(29.5)	44(26.5)
糖尿病	29(20.0)	46(25.8)	35(21.1)	37(22.3)
COPD ^b	26(17.9)	13(7.3)	14(8.4)	12(7.2)
脑血管病 ^b	39(26.9)	62(34.8)	31(18.7)	33(19.9)
肝病	7(4.8)	9(5.1)	14(8.4)	18(10.8)
恶性肿瘤	32(22.1)	47(26.4)	46(27.7)	51(30.7)
冠心病	14(9.7)	20(11.2)	12(7.2)	12(7.2)
感染部位〔例(%)〕				
多部位	21(14.5)	34(19.1)	26(15.7)	27(16.3)
肺部	108(74.5)	129(72.5)	115(69.3)	103(62.0)
泌尿系	1(0.7)	2(1.1)	2(1.2)	3(1.8)
腹腔 ^b	7(4.8)	7(3.9)	15(9.0)	23(13.9)
其他部位	8(5.5)	6(3.4)	8(4.8)	10(6.0)
干预〔例(%)〕				
肾脏替代治疗	6(4.1)	8(4.5)	13(7.8)	13(7.8)
血管活性药物 ^b	17(11.7)	29(16.3)	44(26.5)	79(47.6)
基线机械通气	87(60.0)	105(59.0)	85(51.2)	96(57.8)

注:根据患者入重症监护病房(ICU)24 h内血乳酸(Lac)的四分位数分为 Lac≤1.4 mmol/L 组(Q₁组)、Lac 1.5~2.4 mmol/L 组(Q₂组)、Lac 2.5~4.0 mmol/L 组(Q₃组)、Lac≥4.1 mmol/L 组(Q₄组);COPD 为慢性阻塞性肺疾病,MAP 为平均动脉压,SCr 为血肌酐,eGFR 为估算肾小球滤过率,PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,WBC 为白细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,NEUT 为中性粒细胞计数,ALB 为白蛋白,AKI 为急性肾损伤;1 mmHg≈0.133 kPa;多组间比较,^aP<0.05,^bP<0.01

表 2 住院期间是否发生 AKI 两组脓毒症患者及不同院内预后两组脓毒症相关性 AKI 患者临床资料比较

指标	非 AKI 组 (n=325)	AKI 组 (n=330)	存活组 (n=196)	死亡组 (n=134)
年龄〔岁〕	63	65	62	69
M(Q _L , Q _U)	(50, 75)	(51, 75)	(50, 73)	(53, 81) ^c
男性〔例(%)〕	193(59.4)	233(70.6) ^a	139(70.9)	94(70.1)
饮酒史〔例(%)〕	85(26.2)	105(31.8)	60(30.6)	45(33.6)
吸烟史〔例(%)〕	106(32.6)	112(33.9)	70(35.7)	42(31.3)
基础疾病〔例(%)〕				
高血压	105(32.3)	127(38.5)	73(37.2)	55(41.0)
糖尿病	70(21.5)	77(23.3)	34(17.3)	44(32.8) ^c
COPD	36(11.1)	29(8.8)	18(9.2)	11(8.2)
脑血管病	86(26.5)	79(23.9)	42(21.4)	37(27.6)
肝病	20(6.2)	28(8.5)	18(9.2)	10(7.5)
恶性肿瘤	77(23.7)	99(30.0)	61(31.1)	38(28.4)
冠心病	18(5.5)	40(12.1) ^a	22(11.2)	18(13.4)
肾功能不全	49(15.1)	224(67.9) ^b	160(81.6)	94(70.1)
感染部位〔例(%)〕				
多部位	54(16.6)	54(16.4)	33(16.8)	21(15.7)
肺部	237(72.9)	218(66.1)	135(68.9)	83(61.9)
泌尿系	3(0.9)	5(1.5)	4(2.0)	1(0.7)
腹腔	13(4.0)	39(11.8) ^b	19(9.7)	20(14.9)
其他部位	18(5.5)	14(4.2)	5(2.6)	9(6.7)
干预〔例(%)〕				
肾脏替代治疗		40(12.1)	21(10.7)	19(14.2)
血管活性药物	63(19.4)	106(32.1) ^b	51(26.0)	55(41.0) ^c
基线机械通气	206(63.4)	167(50.6) ^b	95(48.5)	72(53.7)

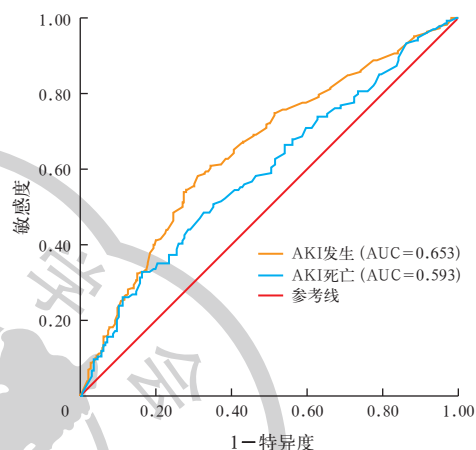
注:AKI 为急性肾损伤,COPD 为慢性阻塞性肺疾病,MAP 为平均动脉压,SCr 为血肌酐,eGFR 为估算肾小球滤过率,Lac 为血乳酸,PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,WBC 为白细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,NEUT 为中性粒细胞计数,ALB 为白蛋白;1 mmHg≈0.133 kPa;与非 AKI 组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与存活组比较,^cP<0.01,^dP<0.05;空白代表无此项

表 3 显示,单因素 Logistic 回归分析得出 Lac 与脓毒症相关性 AKI 发生有关($OR=1.149$, $95\%CI$ 为 $1.089 \sim 1.212$, $P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示, Lac 升高是发生脓毒症相关性 AKI 的独立危险因素($OR=1.096$, $95\%CI$ 为 $1.022 \sim 1.175$, $P<0.05$); 男性、基线机械通气、基础肾功能不全、基线 SCr、尿酸、PLT 也是发生脓毒症相关性 AKI 的独立危险因素。

2.4 脓毒症相关性 AKI 患者发生院内死亡的危险因素分析: 根据脓毒症相关性 AKI 患者是否发生院内死亡分为存活组(196 例, 59.4%)和死亡组(134 例, 40.6%)。结果显示(表 2), 与存活组相比, 死亡组患者年龄更大, 合并糖尿病比例、Lac 及基础 eGFR 水平更高, 更需要使用血管活性药物(均 $P<0.05$)。

表 4 显示,单因素 Logistic 回归分析得出 Lac 会影响脓毒症相关性 AKI 患者的院内病死率(未调整 $OR=1.083$, $95\%CI$ 为 $1.022 \sim 1.148$, $P<0.01$)。多因素 Logistic 回归显示, Lac 升高是脓毒症相关性 AKI 患者发生院内死亡的独立危险因素($OR=1.074$, $95\%CI$ 为 $1.004 \sim 1.149$, $P<0.05$); 年龄、糖尿病、血管活性药物、基础 eGFR 也是脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡的独立危险因素。

2.5 Lac 预测脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的 ROC 曲线分析: 根据多因素分析结果绘制 Lac 预测脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的 ROC 曲线, 结果显示, Lac 预测 AKI 发生及死亡的 ROC 曲线下面积(area under the ROC curve, AUC)分别为 0.653 ($95\%CI$ 为 $0.611 \sim 0.694$)、0.593 ($95\%CI$ 为 $0.530 \sim 0.656$), 截断值分别为 2.75 mmol/L 及 5.95 mmol/L(图 1; 表 5)。



注: Lac 为血乳酸, AKI 为急性肾损伤, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 Lac 预测脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的 ROC 曲线

表 3 脓毒症患者住院期间发生 AKI 危险因素的单因素及多因素 Logistic 回归分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	β 值	$OR(95\%CI)$	P 值	β 值	$OR(95\%CI)$	P 值
男性	0.496	1.643 (1.188 ~ 2.272)	0.003	0.999	2.715 (1.691 ~ 4.359)	<0.001
腹腔感染	1.168	3.261 (1.683 ~ 6.147)	<0.001	0.877	2.404 (0.997 ~ 5.796)	0.051
血管活性药物	0.677	1.968 (1.374 ~ 2.819)	<0.001	0.092	1.097 (0.617 ~ 1.949)	0.753
基线机械通气	0.525	1.690 (1.236 ~ 2.309)	0.001	-0.463	1.589 (1.044 ~ 2.418)	0.031
基础肾功能不全	2.477	11.903 (8.126 ~ 17.435)	<0.001	0.737	2.090 (1.062 ~ 4.113)	0.033
MAP	-0.009	0.991 (0.984 ~ 0.998)	0.016	0.003	1.003 (0.993 ~ 1.014)	0.534
基线 SCr	0.013	1.014 (1.009 ~ 1.019)	<0.001	-0.006	0.994 (0.988 ~ 0.999)	0.017
基础 eGFR	-0.044	0.957 (0.950 ~ 0.964)	<0.001	-0.034	0.966 (0.954 ~ 0.978)	<0.001
Lac	0.139	1.149 (1.089 ~ 1.212)	<0.001	0.092	1.096 (1.022 ~ 1.175)	0.010
尿酸	0.005	1.005 (1.004 ~ 1.006)	<0.001	0.003	1.003 (1.001 ~ 1.004)	<0.001
PCT	0.044	1.045 (1.029 ~ 1.061)	<0.001	0.015	1.015 (1.000 ~ 1.030)	0.057
PLT	-0.002	0.998 (0.996 ~ 0.999)	<0.001	-0.002	0.998 (0.996 ~ 1.000)	0.029

注: AKI 为急性肾损伤, MAP 为平均动脉压, SCr 为血肌酐, eGFR 为估算肾小球滤过率, Lac 为血乳酸, PCT 为降钙素原, PLT 为血小板计数, OR 为优势比, $95\%CI$ 为 95% 可信区间

表 4 脓毒症相关性 AKI 患者发生院内死亡危险因素的
单因素及多因素 Logistic 回归分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	β 值	$OR(95\%CI)$	P 值	β 值	$OR(95\%CI)$	P 值
年龄	0.020	1.020 (1.007 ~ 1.034)	0.003	0.029	1.029 (1.013 ~ 1.046)	<0.001
糖尿病	0.846	2.329 (1.390 ~ 3.904)	0.001	0.775	2.170 (1.224 ~ 3.847)	0.008
血管活性药物	0.683	1.979 (1.238 ~ 3.165)	0.004	-0.743	0.476 (0.277 ~ 0.816)	0.007
基础 eGFR	0.010	1.010 (1.002 ~ 1.017)	0.010	0.018	1.018 (1.009 ~ 1.027)	<0.001
Lac	0.080	1.083 (1.022 ~ 1.148)	0.007	0.071	1.074 (1.004 ~ 1.149)	0.037

注: AKI 为急性肾损伤, eGFR 为估算肾小球滤过率, Lac 为血乳酸, OR 为优势比, $95\%CI$ 为 95% 可信区间

表 5 Lac 对脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的预测价值

项目	AUC (95%CI)	P 值
AKI 发生	0.653 (0.611 ~ 0.694)	<0.001
AKI 死亡	0.593 (0.530 ~ 0.656)	0.004

项目	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
AKI 发生	2.75	57.8	69.2
AKI 死亡	5.95	56.7	83.7

注: Lac 为血乳酸, AKI 为急性肾损伤, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, $95\%CI$ 为 95% 可信区间

表 6 显示,在校正了男性、机械通气、基线 SCr、基础肾功能不全、基础 eGFR、尿酸、PLT 后分析显示,当 $Lac \geq 2.75$ mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 的发生风险是 $Lac < 2.75$ mmol/L 的 2.772 倍;在校正了年龄、糖尿病、血管活性药物、基础 eGFR 后分析显示,当 $Lac \geq 5.95$ mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 患者发生院内死亡的风险是 $Lac < 5.95$ mmol/L 患者的 2.511 倍。

表 6 Lac 与脓毒症相关性 AKI 发生及院内死亡关系的多因素 Logistic 回归分析

指标	单因素分析		
	β 值	OR (95%CI)	P 值
Lac ≥ 2.75 mmol/L	1.100	3.004 (2.181 ~ 4.139)	<0.001
Lac ≥ 5.95 mmol/L	0.919	2.506 (1.485 ~ 4.227)	0.001
指标	多因素分析		
	β 值	OR (95%CI)	P 值
Lac ≥ 2.75 mmol/L	1.019	2.772 (1.754 ~ 4.380)	<0.001
Lac ≥ 5.95 mmol/L	0.921	2.511 (1.378 ~ 4.574)	0.003

注: Lac 为血乳酸, AKI 为急性肾损伤, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

AKI 是脓毒症患者的严重并发症之一, 脓毒症是引起危重症患者 AKI 发生发展最重要的危险因素。本研究 655 例脓毒症患者中, 有 330 例发生脓毒症相关性 AKI, 发生率为 50.4%。Bagshaw 等^[10]和 Daher 等^[11]的研究中分别有 42.1%、47.5% 的 AKI 是由脓毒症所致, 提示脓毒症相关性 AKI 的发生率较高且有增长趋势。在引起 AKI 最常见的 4 个因素中, 脓毒症居首位, 且脓毒症相关性 AKI 的发生率逐年增加^[12-13]。本研究显示, 脓毒症相关性 AKI 患者院内病死率为 40.6%, 远高于非脓毒症相关性 AKI 患者的 24.3%, 与 Lopes 等^[14]和 Waikar 等^[15]报道的 30% ~ 70% 一致, 提示脓毒症相关性 AKI 患者预后差, 病死率高。因此, 早期识别和干预脓毒症相关性 AKI 的危险因素, 从而降低其发生风险十分重要。近年来, Sepsis-3 修订了脓毒症和脓毒性休克的定义, 将 Lac 水平升高 (>2 mmol/L) 作为脓毒性休克诊断的一部分^[1]。Lac 被认为是判断脓毒症严重程度的标志物之一, Lac 水平升高与脓毒症患者病死率增加相关^[16]; 然而, Lac 升高是否对脓毒症相关性 AKI 的发生及死亡产生影响仍需进一步探讨。

脓毒症相关性 AKI 的病理生理学机制与其他原因引起的 AKI 有很大不同, 过程复杂且有多因素参与其中。目前认为, 脓毒症相关性 AKI 的发病机制包括肾内微循环功能障碍、炎症、肾小管上皮细胞对损伤的生物能量适应性反应和氧化应激等^[17]。过去常认为脓毒症相关性 AKI 是肾脏血液流量减少的结果, 但随着人类及动物研究证据的增加, 人们发现脓毒症期间肾脏血液流量没有变化甚至增加^[18]。Bellomo 等^[19]研究表明, 脓毒症患者体内炎症细胞浸润、一氧化氮酶失调等导致肾脏血流微循环功能失调、肾脏血流由髓质向皮质再分布、微循环氧合障碍, 最后引起肾小管坏死。乳酸是机体器官进行

无氧酵解的主要产物, 但越来越多的证据支持它与继发于氧化应激反应激活的有氧酵解增加相关^[16]。脓毒症尤其是脓毒性休克患者机体需氧量增加, 而组织灌注不足、缺氧等易出现高乳酸血症, 因此乳酸能很好地反映动脉灌注情况^[20]。由于 Lac 被认为是全身或局部低灌注的生物标志物, 因此 Lac 升高可用于预测肾脏低灌注状态, 有助于早期识别脓毒症相关性 AKI 的发生。Gonçalves 等^[7]研究显示, Lac 升高为脓毒症相关性 AKI 的独立危险因素。本研究得到了同样的结论, 且本研究拓展了研究对象, 结果显示, Lac 升高也是脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡的独立危险因素。Jansen 等^[21]研究显示, 以 Lac 作为危重患者治疗进展的主要观察指标, 可降低 AKI 发生率, 且以 Lac 为导向进行液体复苏可能是减轻器官功能损伤的策略之一。

近年, 许多研究者均进行了脓毒症相关性 AKI 危险因素的探讨^[22]。赵娜等^[23]研究显示, SCr 评分、MAP 评分、Lac 评分及 24 h 液体净入量评分为脓毒症并发 AKI 的独立危险因素。本研究中, 男性患者更容易发生脓毒症相关性 AKI, 年龄大的脓毒症相关性 AKI 患者更容易发生院内死亡。Bagshaw 等^[24]研究显示, 女性和老年患者更容易发生脓毒症相关性 AKI; 而其他研究却显示, 年龄及性别对脓毒症相关性 AKI 的发生并无影响^[25]。这说明不同人口学特征对脓毒症相关性 AKI 的影响各不相同, 表明了脓毒症相关性 AKI 影响因素的多重性和复杂性。尿酸是嘌呤代谢最终氧化产物, 尿酸水平升高可加重脓毒症中细胞的氧化应激和炎症反应, 并引起肾脏微循环改变。Akbar 等^[26]研究表明, 尿酸可能是脓毒症患者发生 AKI 的早期标志, 并可用于预测脓毒症相关性 AKI 的发生风险; 本研究也显示, 尿酸升高为发生脓毒症相关性 AKI 的独立危险因素。PLT 在 AKI 的血液动力学和炎症机制中具有重要作用, 被认为是 AKI 的早期预测因子和死亡预测因子^[27]。本研究中, 脓毒症相关性 AKI 患者的 PLT 水平较非 AKI 者显著升高, 这与之前的报道一致。研究显示, 基础肾功能不全是发生脓毒症相关性 AKI 的独立危险因素^[28], 可增加脓毒症相关性 AKI 的发生风险, 这与本研究结果相同, 基础肾功能不全提示肾脏储备减少, 导致肾损伤易感性增加。基础肾功能不全的脓毒症患者免疫系统调节紊乱, AKI 发生风险随之增加。但本研究中死亡组脓毒症相关性 AKI 患者基础 eGFR 较存活组更高, 可能是因为存在基础肾

脏病的患者在发生 AKI 过程中较早接受干预治疗,因此院内病死率较低,具体机制仍需进一步明确。

本研究以 Lac 为中心,对脓毒症相关性 AKI 的发生及死亡危险因素进行了探讨,与先前的研究注重于广泛寻找危险因素相比,更具有指向性,同时还得到了相应的截断值,对临床工作有一定指导意义。本研究的局限性:首先,这是一项回顾性研究,尽管进行了多因素分析,但很难控制偏倚和混杂因素;其次,本研究局限于 ICU,未兼顾普通病房,可能造成选择偏倚,且研究样本量尚不足;再次,本研究缺乏对 Lac 动态变化追踪,且未将 Lac 与新型肾损伤标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白^[29]、肾损伤因子-1^[30]和胱抑素 C 进行比较;此外,由于部分患者尿量记录缺失,本研究诊断 AKI 仅基于升高的 SCr,可能漏诊;最后,本研究的预后观察仅限于院内病死率,未对患者 28、60、90 d 病死率等进行追踪。

综上所述, Lac 升高是脓毒症相关性 AKI 发生及死亡的独立危险因素。当 Lac ≥ 2.75 mmol/L 时,脓毒症患者发生 AKI 的风险则增加了 1.772 倍;当 Lac ≥ 5.95 mmol/L 时,脓毒症相关性 AKI 患者院内死亡的风险则增加了 1.511 倍。乳酸可能参与了脓毒症相关性 AKI 的发病机制,且 Lac 能够对脓毒症相关性 AKI 进行危险分层,或许可以帮助早期识别脓毒症相关性 AKI 发生风险较高的患者,早期对乳酸进行干预也许可有效预防脓毒症相关性 AKI 的发生,改善患者预后,减少不良事件的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [3] Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, et al. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8 (3): 476–483. DOI: 10.2215/CJN.12101112.
- [4] Philp A, Macdonald AL, Watt PW. Lactate: a signal coordinating cell and systemic function [J]. *J Exp Biol*, 2005, 208 (Pt 24): 4561–4575. DOI: 10.1242/jeb.01961.
- [5] Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (3): 567–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- [6] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (6): 546–553. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000356.
- [7] Gonçalves M, Gameiro J, Pereira M, et al. Serum lactates and acute kidney injury in patients with sepsis: a cohort analysis [J]. *Cogent Med*, 2017, 4 (1): 1388209. DOI: 10.1080/2331205X.2017.1388209.
- [8] Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? [J]. *Ren Fail*, 2015, 37 (2): 225–229. DOI: 10.3109/0886022X.2014.982477.
- [9] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (9): 604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [10] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 (3): 431–439. DOI: 10.2215/CJN.03681106.
- [11] Daher EF, Marques CN, Lima RS, et al. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit: an assessment of prognostic factors [J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138 (9–10): 128–133. DOI: 2008/09/smw-12062.
- [12] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294 (7): 813–818. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
- [13] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (4): 1613–1621. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x.
- [14] Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2010, 11: 9. DOI: 10.1186/1471-2369-11-9.
- [15] Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 (3): 844–861. DOI: 10.2215/CJN.05191107.
- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [17] Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury [J]. *J Nephrol*, 2018, 31 (3): 351–359. DOI: 10.1007/s40620-017-0452-4.
- [18] Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, et al. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (6): 1768–1776. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bd85.
- [19] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 816–828. DOI: 10.1007/s00134-017-4755-7.
- [20] Beierwaltes WH, Harrison-Bernard LM, Sullivan JC, et al. Assessment of renal function: clearance, the renal microcirculation, renal blood flow, and metabolic balance [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3 (1): 165–200. DOI: 10.1002/ephy.c120008.
- [21] Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (6): 752–761. DOI: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
- [22] 亢宏山, 白艳, 刘淑红, 等. 严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 445–448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
- [23] 赵娜, 田焕焕, 李志, 等. 脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (9): 542–545. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.009.
- [24] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (2): R47. DOI: 10.1186/cc6863.
- [25] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (8): 1411–1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- [26] Akbar SR, Long DM, Hussain K, et al. Hyperuricemia: an early marker for severity of illness in sepsis [J]. *Int J Nephrol*, 2015, 2015: 301021. DOI: 10.1155/2015/301021.
- [27] Li JH, Li YC, Sheng XH, et al. Combination of mean platelet volume/platelet count ratio and the APACHE II score better predicts the short-term outcome in patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43 (2): 479–489. DOI: 10.1159/000488694.
- [28] Heung M, Koyner JL. Entanglement of sepsis, chronic kidney disease, and other comorbidities in patients who develop acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35 (1): 23–37. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.004.
- [29] 朱丽丽, 师东武. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及白介素-18 在脓毒症所致急性肾损伤中的早期诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 718–722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.010.
- [30] 高洁, 冯阳, 吴君俊, 等. 尿肾损伤分子 1 和肝型脂肪酸结合蛋白水平对脓毒症急性肾损伤的预测价值 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 (3): 212–215. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20200309.

(收稿日期: 2021-08-23)