



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.015

## · 论著摘要 ·

# 白蛋白校正的阴离子间隙、碱剩余变化值和乳酸清除率 对多器官功能障碍综合征患者预后早期评估的临床价值

赵明明 魏芝薇 李小石 张鑫 杭燕萍 葛林阳

【关键词】 多器官功能障碍综合征； 白蛋白校正的阴离子间隙； 碱剩余变化值； 乳酸清除率； 预后

【中图分类号】 R459.7 【文献标识码】 A

内环境中酸碱失衡、电解质紊乱是急危重症患者病情进展的重要因素,如强离子间隙(SIG)、阴离子间隙(AG)等是反映机体酸碱代谢情况的常见指标。AG、碱剩余(BE)的计算受未测定阴离子浓度的影响(如危重患者中蛋白含量和磷酸盐水平

的变化),因此引入血浆白蛋白(Alb)校正的 AG(ACAG)和 BE 变化值(ΔBE)的检测对于某些低蛋白血症患者更具有临床价值。对于多器官功能障碍综合征(MODS)患者,尤其是老年 MODS 患者,常伴有基础疾病引起的代谢性中毒或呼吸性碱中毒,传统方法很难全面评估机体的酸碱平衡紊乱。本文旨在探讨综合检测 ACAG、ΔBE 水平、乳酸清除率对 MODS 患者预后的预测价值及与疾病严重程度评分的相关性。现报道如下。

## 对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 1 月~2019 年 12 月于我院重症监护

综上所述,在肾癌裸鼠模型中,蛇床子素不但可通过抑制 TLR4/NF-κB 通路抑制增殖和迁移,还可以提高 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达水平比值,缓解免疫抑制状态。但本研究未纳入对照组,不能更直接体现蛇床子素的作用效果,关于蛇床子素在肾癌中的作用和调控 T 淋巴细胞的分子机制仍需要进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] Safiri S, Kolahi AA, Mansournia MA, et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13862-13867.
- [2] Cerqueira MA, Ferrari KL, de Mattos AC, et al. T cells CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and local immune modulation by kidney cancer hemi-cryoablation[J]. World J Urol, 2020, 38(3):673-680.
- [3] 贝宇飞,朱清,王静,等.蛇床子素对 II 型胶原蛋白诱导的关节炎大鼠软骨损伤的改善及免疫调节作用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(4):61-67.
- [4] Wang W, Zhao E, Yu Y, et al. MiR-216a exerts tumor-suppressing functions in renal cell carcinoma by targeting TLR4[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(3):476-488.
- [5] 杨赞,杨柳,李晓静,等.蛇床子素通过促进胃癌细胞 N87 凋亡和细胞周期阻滞而抑制细胞增殖[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(1):74-80.
- [6] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159):1789-1858.
- [7] Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches[J]. Urol Clin North Am, 2020, 47(4):419-431.
- [8] Zhou WB, Zhang XX, Cai Y, et al. Osthole prevents tamoxifen-induced liver injury in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5):608-619.

- [9] Xu X, Liu X, Zhang Y. Osthole inhibits gastric cancer cell proliferation through regulation of PI3K/AKT[J]. PLoS One, 2018, 13(3):3449-3452.
- [10] Che Y, Li J, Li Z, et al. Osthole enhances antitumor activity and irradiation sensitivity of cervical cancer cells by suppressing ATM/NF-κB signaling[J]. Oncol Rep, 2018, 40(2):737-747.
- [11] Bae H, Lee JY, Song J, et al. Osthole interacts with an ER-mitochondria axis and facilitates tumor suppression in ovarian cancer[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2):1025-1042.
- [12] Makkar S, Riehl TE, Chen B, et al. Hyaluronic Acid Binding to TLR4 Promotes Proliferation and Blocks Apoptosis in Colon Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(12):2446-2456.
- [13] Luo M, Yan D, Sun Q, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(4):2994-3004.
- [14] Rathore M, Girard C, Ohanna M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF-κB signaling pathway[J]. Oncogene, 2019, 38(30):5873-5889.
- [15] 张宇,孙淑娟,马威,等.蛇床子素对大鼠颈动脉内膜增生的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(23):21-25.
- [16] Kong L, Yao Y, Xia Y, et al. Osthole alleviates inflammation by down-regulating NF-κB signaling pathway in traumatic brain injury[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2):349-360.
- [17] Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, et al. Clinical importance of the expression of CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cells in renal cell carcinoma[J]. Int Immunol, 2020, 32(5):347-357.
- [18] Zhang L, Jiang G, Yao F, et al. Osthole promotes anti-tumor immune responses in tumor-bearing mice with hepatocellular carcinoma[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3):301-307.
- [19] Yao F, Zhang L, Jiang G, et al. Osthole attenuates angiogenesis in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma via the downregulation of nuclear factor-κB and vascular endothelial growth factor[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4):4471-4479.

(收稿日期:2021-09-15)

(本文编辑:余晓曼)

病房(ICU)及呼吸与危重症医学科(PCCM)住院的 MODS 患者 85 例,其中男 52 例,女 33 例,年龄 18~89 岁,平均年龄(58.46±16.35)岁。根据治疗结局将其分为存活组 48 例和死亡组 37 例。纳入标准:(1)符合 2008 年国际脓毒症定义会议关于 MODS 的诊断标准<sup>[1]</sup>;(2)入住 ICU/PCCM 后 24 h 内完成动静脉采血进行血气分析和生化检验。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、急性心肌梗死、先天性心脏病、慢性肾功能不全、血液系统疾病、骨髓移植史;(2)入院前和入院后 24 h 内注射过碳酸氢钠、醋酸或乳酸林格液;(3)入住 ICU/PCCM 后 24 h 内死亡;(4)临床资料缺失。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法:所有患者入住 ICU/PCCM 后 0 h、6 h、12 h、24 h 采集动脉血,采用雅培 Abbott i-STAT300 动脉血气分析仪检测动脉血 pH、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、碳酸氢根离子(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、血乳酸水平。另采集入住 ICU/PCCM 后 0 h、6 h、12 h、24 h 静脉血,采用美国 Coulter-Beckman AU5800 生化分析仪检测静脉血中钾离子(K<sup>+</sup>)、钠离子(Na<sup>+</sup>)、氯离子(Cl<sup>-</sup>)、磷离子(P<sup>5+</sup>)、Alb 水平。根据以下公式计算:PO<sub>4</sub><sup>-</sup>(mg/dl)=P<sup>5+</sup>(mmol/L)/0.323;AG(mmol/L)=Na<sup>+</sup>(mmol/L)+K<sup>+</sup>(mmol/L)-[Cl<sup>-</sup>(mmol/L)+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>(mmol/L)];SIG(mmol/L)=AG(mmol/L)-Alb(g/dl)×(1.2×pH-6.15)-PO<sub>4</sub><sup>-</sup>(mg/dl)×(0.097×pH-0.13);ACAG(mmol/L)=2.5×[4.4-Alb(g/dl)]+AG(mmol/L)。血浆正常 Alb 均值确定为 4.4 g/dl。ΔBE=相应时间 BE 值-初始 BE 值;乳酸清除率(%)=(初始血乳酸-相应时间血乳酸)/初始血乳酸×100%。所有患者入住 ICU/PCCM 后 24 h

内,采用急性生理学与慢性健康状况(APACHE II)评分<sup>[2]</sup>评估疾病严重程度。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两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,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。各变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定各指标对 MODS 患者预后的预测价值。采用多因素 logistic 回归分析评估 MODS 患者预后的预测因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本资料比较:存活组和死亡组性别、年龄、既往慢性病史、吸烟史、饮酒史、总住院时间、发病至入 ICU/PCCM 时间、行机械通气和血液透析患者比例及 MODS 诱因比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。死亡组脏器功能障碍数量和行血液滤过患者比例均高于存活组( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 两组患者入 ICU/PCCM 后 24 h 内酸碱指标比较:存活组和死亡组患者入住 ICU/PCCM 后 0 h 酸碱指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。抢救 6 h 后,死亡组患者 ΔBE、乳酸清除率均低于存活组,ACAG 高于对照组( $P < 0.05$ ),而此时两组患者 pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、PaCO<sub>2</sub>、Alb、AG、SIG 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。抢救 12 h 后,死亡组患者 pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ΔBE、乳酸清除率均低于存活组,PaCO<sub>2</sub>、SIG、ACAG 均高于对照组( $P < 0.05$ ),而此时两组患者 Alb、AG 比较差异均无统计学

表 1 两组患者基本资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	既往 慢性病史	吸烟史	饮酒史	总住院时间 (天, $\bar{x} \pm s$ )	发病至入	住 ICU 或	脏器功能障碍数量 (个, $\bar{x} \pm s$ )
								ICU/PCCM 时间 [天, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	PCCM 时间 (天, $\bar{x} \pm s$ )	
存活组	48	28/20	57.54±16.79	36(75.0)	6(12.5)	4(8.3)	25.71±17.89	7.0(4.0,8.5)	13.35±7.78	4.21±1.86
死亡组	37	24/13	59.65±16.83	32(86.5)	7(18.9)	6(16.2)	22.51±15.73	7.0(4.0,9.0)	11.24±6.85	5.19±2.00
$\chi^2/t/Z$ 值		0.375	0.574	1.723	0.665	0.607	0.861	-0.018	1.305	2.331
<i>P</i> 值		0.540	0.568	0.189	0.415	0.436	0.392	0.986	0.196	0.022

组别	例数	机械通气	血液滤过	血液透析	MODS 诱因					
					重症感染	重症胰腺炎	严重创伤	大型手术	其他	数量≥2 种
存活组	48	31(64.6)	8(16.7)	4(8.3)	34(70.8)	5(10.4)	2(4.2)	2(4.2)	1(2.1)	4(8.3)
死亡组	37	19(51.4)	17(45.9)	3(8.1)	20(54.1)	2(5.4)	5(13.5)	3(8.1)	1(2.7)	6(16.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.510	8.628	0.130				4.601		
<i>P</i> 值		0.219	0.003	0.719				0.467		

表 2 两组患者入 ICU/PCCM 后 24 h 内酸碱指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	pH	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	Alb (g/dl)	AG (mmol/L)	SIG (mmol/L)	ACAG (mmol/L)	ΔBE (mmol/L)	乳酸清除率 (%)
存活组	0 h	7.35±0.17	51.43±14.96	42.75±18.97	19.64±6.73	2.98±0.54	17.85±4.33	5.44±0.58	21.40±3.95	-6.45±7.68	4.43±3.79
	6 h	7.42±0.13	59.65±16.47	37.68±15.74	22.41±7.55	3.10±0.52	14.26±4.79	5.23±0.47	17.51±3.63	4.62±6.16	7.83±8.52
	12 h	7.43±0.11	60.12±15.35	37.51±16.32	26.83±5.92	3.24±0.43	13.58±4.94	3.85±0.43	16.48±3.87	6.85±6.82	18.94±9.53
	24 h	7.37±0.10	60.20±12.83	36.84±12.63	29.76±5.61	3.65±0.58	11.75±5.28	3.64±0.40	13.63±3.29	8.57±6.19	40.85±27.63
死亡组	0 h	7.29±0.15	49.68±23.15	43.63±22.16	17.95±4.87	2.90±0.47	18.23±5.40	5.58±0.64	21.98±4.82	-7.84±7.15	5.67±4.14
	6 h	7.36±0.08	56.25±17.68	39.26±17.58	19.55±6.26	2.97±0.50	15.47±5.42	5.30±0.65	19.16±3.96 <sup>a</sup>	0.40±4.71 <sup>a</sup>	-1.85±6.28 <sup>a</sup>
	12 h	7.35±0.10 <sup>a</sup>	50.02±15.97 <sup>a</sup>	48.65±25.75 <sup>a</sup>	19.73±6.10 <sup>a</sup>	3.05±0.47	15.83±5.76	5.19±0.76 <sup>a</sup>	19.21±3.88 <sup>a</sup>	1.97±5.64 <sup>a</sup>	4.35±8.96 <sup>a</sup>
	24 h	7.27±0.11 <sup>a</sup>	49.63±21.41 <sup>a</sup>	49.55±28.14 <sup>a</sup>	18.27±4.30 <sup>a</sup>	2.90±0.35 <sup>a</sup>	16.59±7.62 <sup>a</sup>	5.89±0.85 <sup>a</sup>	20.34±3.42 <sup>a</sup>	1.88±6.83 <sup>a</sup>	-7.14±10.87 <sup>a</sup>

注:与存活组同期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

意义( $P>0.05$ )。抢救 24 h 后,死亡组患者 pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、Alb、ΔBE、乳酸清除率均低于存活组,PaCO<sub>2</sub>、AG、SIG、ACAG 均高于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

3. 两组患者入 ICU/PCCM 6 h 时 APACHE II 评分与 ACAG、ΔBE、乳酸清除率的相关性:死亡组患者 APACHE II 评分高于存活组[(25.78±7.54)分比(19.73±4.63)分, $P<0.05$ ]。所有患者入 ICU/PCCM 6 h 时 ΔBE、乳酸清除率与 APACHE II 评分均呈负相关( $r=-0.355$ 、 $-0.417$ , $P$  均  $<0.001$ ),而 ACAG 与 APACHE II 评分呈正相关( $r=0.788$ , $P<0.001$ )。

4. 入 ICU/PCCM 6 h 时 ACAG、ΔBE、乳酸清除率、APCHE II 评分对 MODS 患者预后的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,入 ICU/PCCM 6 h 时 ACAG、ΔBE、乳酸清除率、APCHE II 评分预测 MODS 患者死亡的截断值分别为 19.76 mmol/L、-0.50 mmol/L、-2.65%、24 分。见表 3。

**表 3** 入 ICU/PCCM 6 h 时 ACAG、ΔBE、乳酸清除率、APCHE II 评分对 MODS 患者预后预测价值的 ROC 曲线分析结果

因素	敏感度	特异度	ROC 曲线下面积	95% CI	约登指数	截断值
ACAG	60.5%	91.7%	0.723	0.589 ~ 0.902	0.522	19.76 mmol/L
ΔBE	80.6%	52.0%	0.604	0.518 ~ 0.783	0.326	-0.50 mmol/L
乳酸清除率	56.2%	50.0%	0.553	0.375 ~ 0.724	0.062	-2.65%
APACHE II 评分	88.9%	84.7%	0.919	0.747 ~ 0.990	0.736	24 分

5. MODS 患者预后的预测因素分析:以 MODS 患者是否死亡(0=存活,1=死亡)作为因变量,入 ICU/PCCM 6 h 时 ACAG(0=≥19.76 mmol/L,1=<19.76 mmol/L)、ΔBE(0=≤-0.50 mmol/L,1=>-0.50 mmol/L)、乳酸清除率(0=≤-2.65%,1=>-2.65%)、APCHE II 评分(0=≥24 分,1=<24 分)作为自变量,纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示,ACAG、ΔBE、乳酸清除率、APACHE II 评分是 MODS 患者预后的独立预测因素( $P<0.05$ )。见表 4。

**表 4** MODS 患者预后预测因素的多因素 logistic 回归分析

因素	B 值	S. E.	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
ACAG	0.578	0.186	7.257	0.007	1.721	1.136 ~ 3.095
ΔBE	-0.523	0.211	4.584	0.021	0.942	0.906 ~ 0.976
乳酸清除率	-1.805	0.570	3.342	0.041	0.957	0.914 ~ 0.996
APACHE II 评分	3.805	0.794	16.015	0.001	6.758	2.642 ~ 9.877

### 讨 论

本研究中,死亡组和存活组患者入 ICU/PCCM 后 24 h 内代谢性酸碱平衡指标 pH、PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、AG、SIG 及呼吸性酸碱平衡指标 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 等均出现一定差异。AG 升高表明溶液中酸完全解离后的阴离子增多,提示患者发生高 AG 代谢性酸中

毒。除此以外,严重腹泻、肾小管性酸中毒、过多输注生理盐水或高营养所致的氯盐增多也可导致正常 AG 高氯性代谢酸中毒<sup>[3]</sup>。且未定量的阴离子含有部分蛋白阴离子,对于低蛋白血症患者,Alb 水平偏低,导致蛋白阴离子减少,使 AG 检测易出现假阴性结果,从而影响对检测结果的判断。经白蛋白校正后的指标 ACAG 则可提高 AG 对代谢性酸中毒的诊断敏感性及对预后的预测效能。本研究中,入 ICU/PCCM 6 h 时,存活组患者经一系列抢救措施,ACAG 逐渐降低,而死亡组患者 ACAG 几乎无明显变化,死亡组患者 ACAG 高于存活组,且经 ROC 曲线和多因素 logistic 回归分析结果证实,ACAG 是 MODS 患者死亡的重要且独立危险因素。但仅监测 ACAG 也存在一定局限性:对于溶液中水含量的变化造成的酸碱紊乱,ACAG 水平缺乏特异性。在实际临床中,大多数危重患者存在脱水或稀释性低电解质血症,因此,根据 Stewart 酸碱生理学理论<sup>[4]</sup>,临床上又引入了 BE 指标,但现有的血气分析仪器设备对于 BE 的计算方法有一定差异性,检测人员需注意区分。BE 可较为敏感地反映出组织低灌注时乳酸等无氧代谢产物的水平及血容量的实际缺失,BE 值越高,危重症患者的预后越理想<sup>[5]</sup>。为了进一步减小操作误差和个体差异性,我们引入了 ΔBE 指标,结果显示,ΔBE 越高,患者预后越好,ΔBE 也是影响 MODS 患者预后的重要因素。Böning 等<sup>[6]</sup>曾认为 ΔBE 可代替乳酸清除率,尤其对于高乳酸血症的诊断价值高于 ACAG。但在本研究中,我们认为乳酸代谢率对预测 MODS 患者预后同样具有良好效能。

上述 3 种早期预测 MODS 患者预后的检测指标都各具优势,在实际临床中,建议 ICU 及 PCCM 的医护人员综合考虑各种因素,若有条件可密切监测各项酸碱平衡指标,如 ACAG、ΔBE、乳酸代谢率等,对 MODS 预后的早期预测均具有一定临床价值。危重患者常出现代谢性酸中毒,导致其预后较差甚至死亡,但是其原因复杂,往往并不单纯是乳酸所致,而是血浆中无法检测的阴离子,对于这些阴离子具体是哪些,其含量多少等,还需要进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):762-774.
- [2] Hillman KM. Predicting outcome in the seriously ill-A new approach [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2018, 62(7):878-879.
- [3] Langman LJ, Jannetto PJ, Sztajnkrzyer MD. Unidentified anion gap metabolic acidosis [J]. Clin Biochem, 2019, 65:53-54.
- [4] Magder S, Emami A. Practical approach to physical-chemical acid-base management. Stewart at the bedside [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(1):111-117.
- [5] Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders [J]. N Engl J Med, 2018, 379(5):494-496.
- [6] Böning D, Maassen N. Relation between lactic acid and base excess during muscular exercise [J]. Eur J Appl Physiol, 2018, 118(4):863-864.

(收稿日期:2020-07-03)

(本文编辑:周三凤)