

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00670

• 短篇论著 •

动脉血乳酸清除率对脓毒症患者预后的评估价值

王胜云, 王玺, 林兆奋, 李文放*

第二军医大学长征医院急救科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨动脉血乳酸清除率在脓毒症患者预后评估中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收入本科重症监护室(ICU)脓毒症患者的临床资料, 执行事先制定的纳入和排除标准。根据预后将患者分为 2 组: 存活组和死亡组。分析 2 组患者 6 h 动脉血乳酸清除率的差异, 观察其判断预后的受试者工作特征(ROC)曲线下面积, 并寻找出预测脓毒症预后的最佳截断值。再根据最佳截断值分为高乳酸清除率组和低乳酸清除率组, 比较两组患者之间乳酸、降钙素原(PCT)、APACHE II 评分、脓毒症相关器官功能障碍评分(SOFA)以及死亡率的差异。**结果** 共计纳入 84 例脓毒症患者, 其中存活组 48 例, 死亡组 36 例。存活组和死亡组入院动脉血乳酸 $[(2.31 \pm 1.39) \text{ vs } (3.93 \pm 1.84) \text{ mmol/L}]$ 及 6 h 动脉血乳酸清除率 $[(44.01 \pm 27.37)\% \text{ vs } (10.49 \pm 24.53)\%]$ 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。动脉血乳酸清除率、APACHE II 及 SOFA 评分预测脓毒症预后的 ROC 曲线下面积分别为 87.15%、77.89% 和 84.84%。在 6 h 乳酸清除率为 31% 时, 具有最高的约登指数(0.72)。将患者分为高乳酸清除率组($\geq 31\%$)和低乳酸清除率组($< 31\%$), 两组之间 APACHE II 评分、SOFA 评分及死亡率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同乳酸清除率是评价患者预后的独立风险因素($OR = 0.021, 95\% CI 0.002 \sim 0.237, P = 0.002$)。**结论** 动脉血乳酸清除率可以较好地预测脓毒症患者预后。

[关键词] 乳酸; 乳酸清除率; 脓毒症; 预后**[中图分类号]** R 631 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)06-0670-05

Prognostic value of arterial blood lactate clearance rate in patients with sepsis: a retrospective study

WANG Sheng-yun, WANG Xi, LIN Zhao-fen, LI Wen-fang*

Department of Emergency, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To study the prognostic value of arterial blood lactate clearance rate in patients with sepsis. **Methods** The clinical data of sepsis patients who were treated from January 2011 to December 2012 in our intensive care unit were retrospectively analyzed. They were divided into the survival group and the dead group according to different outcomes. The lactate clearance rates at 6 h after admission were compared between the two groups. The area under the ROC curve (AUC) was calculated and the best cut-off value of arterial blood lactate clearance was used to evaluate the prognosis of sepsis. Then the patients were divided into the high lactate clearance group and low lactate clearance group, and the values of lactate, procalcitonin (PCT), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score and mortality were compared between the high and low lactate clearance groups. **Results** A total of 84 patients were finally included in this study, with 48 in the survival group and 36 in the dead group. The levels of arterial blood lactate on admission $[(2.31 \pm 1.39) \text{ mmol/L and } [3.93 \pm 1.84) \text{ mmol/L, } P < 0.01]$ and arterial blood lactate clearance rates at 6h after admission $[(44.01 \pm 27.37)\% \text{ and } [10.49 \pm 24.53)\%, P < 0.01]$ were significantly different between the two groups. The AUC of lactate clearance rate, APACHE II score and SOFA score were 87.15%, 77.89% and 84.84% for predicting sepsis, respectively. The Youden Index reached the peak value (0.72) when the lactate clearance rate was 31%. The APACHE II score, SOFA score and mortality rates were significantly different between the high lactate clearance rate group ($\geq 31\%$) and the low lactate clearance rate group ($< 31\%$, $P < 0.05$). Lactate clearance rate was an independent risk factor of prognosis in sepsis patient ($OR = 0.021, 95\% CI 0.002-0.237, P = 0.002$). **Conclusion** Arterial blood lactate clearance may serve as a promising index for predicting prognosis of sepsis.

[收稿日期] 2015-03-12 **[接受日期]** 2015-05-20**[基金项目]** 国家自然科学基金(81171844). Supported by National Natural Science Foundation of China(81171844).**[作者简介]** 王胜云, 硕士. E-mail: 286468077@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81886271, E-mail: chzhedlwf@163.com

[Key words] lactic acid; lactate clearance; sepsis; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(6): 670-674]

脓毒症预后不良,是重症监护病房内非心脏病患者死亡的主要原因。脓毒症患者多伴有不同程度的缺氧,当氧气的输送不能满足机体需要时,患者机体的氧摄取将会有有一个代偿性增加。但如果氧气传输和消耗之间的平衡状态一直未予纠正,这种代偿反应最终会消耗殆尽,导致组织缺氧、无氧代谢及过量乳酸的产生^[1]。尽管已有大量文献报道关于乳酸作为脓毒症患者的诊断、治疗及预后评价的指标^[2-3],乳酸作为单一评价组织低灌注的标记物,其特异性及敏感性均存在争议^[4]。持续监测动脉血乳酸及清除率有可能更好地评价脓毒症患者的预后^[5]。本研究观察动脉血乳酸清除率对脓毒症患者预后评估的应用价值,寻找评判脓毒症患者预后最佳截断值,为脓毒症预后评估提供新思路。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2011 年 1 月至 2012 年 12 月所有收入第二军医大学长征医院急救科综合 ICU 的脓毒症患者临床资料。纳入标准:(1)符合 2001 年国际脓毒症定义会议制定的脓毒症诊断标准^[6];(2)入院 24 h 内行急性生理和慢性健康状况评分 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、脓毒症相关器官功能障碍评分 (sepsis-related organ failure assessment score, SOFA) 及降钙素原 (procalcitonin, PCT) 检测。排除标准:(1)年龄 < 14 周岁;(2)非感染性急性疾病(心肌梗死、心源性休克等);(3)严重慢性疾病(慢性心力衰竭、呼吸衰竭及肝肾疾病终末期)伴器官功能不全;(4)长期服用对血乳酸水平有影响的药物(双胍类、水杨酸类等);(5)入院前曾使用过大剂量儿茶酚胺类药物(肾上腺素、去甲肾上腺素等);(6)患有对体内的酸碱平衡有影响的疾病(癫痫、碱血症、哮喘持续状态等);(7)入院前使用酸、碱性药物影响动脉血乳酸水平;(8)先天性代谢病或中途放弃治疗或临床资料不完整及入院后 24 h 内死亡。符合以上任何一项即予以排除。

1.2 观察指标 (1)一般指标:包括性别、年龄、既往慢性疾病史、吸烟史、饮酒史、感染部位,及其他进行 APACHE II 及 SOFA 评分所需要的临床资料(体温、

呼吸、心率、平均动脉压、血常规、肝肾功能等)。(2)于入院即刻及入院 6 h 抽取动脉血检测乳酸,于入院 24 h 内抽取动静脉血测定 PCT,并根据 24 h 内最差临床指标计算 APACHE II 及 SOFA 评分。动脉血乳酸检测采用 GEMpremier3000 分析仪(美国 IL 公司)检测;PCT 检测采用德国 BRAHMS 全自动免疫分析法。乳酸清除率计算公式:乳酸清除率(%)=(入院时乳酸-入院 6 h 时乳酸)/入院时乳酸×100%。(3)患者入院后均按照脓毒症治疗指南^[7]接受规范治疗,记录患者 28 d 死亡率及感染程度等相关数据。

1.3 研究方法 将纳入脓毒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、乳酸清除率、PCT、APACHE II 评分及 SOFA 评分间的差异。分析动脉血乳酸清除率、APACHE II 及 SOFA 评分判断脓毒症患者预后的受试者工作特征(ROC)曲线下面积,计算乳酸清除率预测脓毒症患者预后的灵敏度与特异度,约登指数(敏感度+特异度-1)最高者设定为最佳的乳酸清除率的截断值^[8]。然后根据最佳截断值将脓毒症患者分为高乳酸清除率组(乳酸清除率≥最佳截断值)及低乳酸清除率组(乳酸清除率<最佳截断值),比较两组间动脉血乳酸、PCT、死亡率、APACHE II 及 SOFA 评分间的差异。最后选取单因素分析中对预后影响的指标进行多因素 logistic 回归分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。如连续性变量为正态分布,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表达,组间比较采用 *t* 检验。如变量为偏态分布,数据采用中位数(四分位数间距)表达,组间比较采用非参数检验。二分类变量的比较采用 χ^2 检验。绘制 ROC 曲线,比较动脉血乳酸清除率、APACHE II 及 SOFA 评分对于脓毒症患者 28 d 预后的判断。对脓毒症患者预后影响的危险因素进行 logistic 回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般情况 共计纳入脓毒症患者 84 例,其中男性 50 例,女性 34 例,平均年龄(52.98±20.63)岁;死亡 36 例,存活 48 例。死亡组与存活组比较,在入院乳酸、乳酸清除率、PCT、APACHE II 评分、

SOFA 评分方面差异有统计学意义($P < 0.01$);死亡组严重脓毒症所占比例较高($P < 0.001$);在疾病分类

中,死亡组肺部感染所占比例较高($P = 0.003$),而多发伤所占比例较低($P = 0.014$)。详见表 1。

表 1 纳入研究脓毒症患者的一般资料

指 标	总计(N=84)	存活(N=48)	死亡(N=36)	P 值
男性 <i>n</i>	50	26	24	0.383
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	52.98 \pm 20.63	49.46 \pm 19.78	57.67 \pm 21.37	0.206
入院乳酸 $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	3.01 \pm 1.77	2.31 \pm 1.39	3.93 \pm 1.84	0.002
乳酸清除率(%), $\bar{x} \pm s$	29.64 \pm 30.85	44.01 \pm 27.37	10.49 \pm 24.53	<0.001
PCT $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$, 中位数(四分位数间距)	3.59(11.22)	2.60(8.28)	12.13(17.93)	0.005
APACHE II $\bar{x} \pm s$	15.95 \pm 8.36	12.58 \pm 7.14	20.44 \pm 7.90	0.002
SOFA 评分 $\bar{x} \pm s$	7.98 \pm 4.76	5.67 \pm 4.15	11.06 \pm 3.72	<0.001
严重脓毒症 <i>n</i>	64	30	34	<0.001
疾病分类 <i>n</i>				
肺部感染	36	14	22	0.003
腹腔感染	16	10	6	0.630
多发伤	26	20	6	0.014
其他	6	4	2	0.625

PCT: 降钙素原; APACHE II: 急性生理和慢性健康状况评分; SOFA: 脓毒症相关器官功能障碍评分

2.2 不同乳酸清除率患者间各项指标的比较 动脉血乳酸清除率、APACHE II 评分及 SOFA 评分预测脓毒症预后的 ROC 曲线下面积分别为 87.15% (95%CI: 79.16%~95.14%)、77.89% (95%CI: 68.09%~87.70%) 和 84.84% (95%CI: 76.70%~92.97%), 动脉血乳酸清除率较 SOFA 评分能够更好地评价预后($P < 0.05$), 与 APACHE II 评分评价预后相当。动脉血乳酸清除率预测脓毒症预后的最

大约登指数为 0.72, 对应的敏感度与特异度分别为 88.89%、88.33%。遂确定对应的乳酸清除率 31% 为最佳截断值, 划分高乳酸清除率组($\geq 31\%$)和低乳酸清除率组($< 31\%$)。经统计分析发现, 高乳酸清除率组和低乳酸清除率组的年龄、入院乳酸、PCT 差异无统计学意义($P > 0.05$), APACHE II 评分、SOFA 评分、严重脓症患者数量及死亡率间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 不同乳酸清除率患者间比较

指 标	低乳酸清除率组(N=40)	高乳酸清除率组(N=44)	P 值
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	56.50 \pm 21.85	49.77 \pm 19.40	0.297
入院乳酸 $c_B / (\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$, $\bar{x} \pm s$	3.40 \pm 2.15	2.67 \pm 1.29	0.187
PCT $\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$, 中位数(四分位数间距)	11.44(16.88)	2.95(8.54)	0.059
APACHE II $\bar{x} \pm s$	19.05 \pm 8.10	13.14 \pm 7.73	0.020
SOFA 评分 $\bar{x} \pm s$	9.90 \pm 4.47	6.23 \pm 4.41	0.011
严重脓毒症 <i>n</i>	36	28	0.005
死亡 <i>n</i>	32	4	<0.001

PCT: 降钙素原; APACHE II: 急性生理和慢性健康状况评分; SOFA: 脓毒症相关器官功能障碍评分

2.3 脓症患者预后危险因素的 logistic 回归分析 根据表 1 结果, 选择乳酸清除率、APACHE II 评分、SOFA 评分及疾病严重程度(是否为严重脓毒症)纳入回归方程, 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示不同乳酸清除率($OR = 0.021$, 95%CI: 0.002~0.237, $P = 0.002$)是评价患者预后的独立风险因素(表 3)。

表 3 不同因素评价脓症患者预后的 logistic 回归分析

因 素	OR	95%CI	P 值
乳酸清除率	0.021	0.002~0.237	0.002
APACHE II 评分	1.030	0.817~1.297	0.805
SOFA 评分	1.369	0.894~2.098	0.149
是否为严重脓毒症	0.338	0.018~6.353	0.469

3 讨论

微循环的主要功能是向组织细胞输送氧气及营养物质,维持微循环功能正常是保证组织器官充分氧合和灌注的必要前提,微循环功能障碍是脓毒症最主要的病理生理改变^[9]。脓毒症患者多伴有不同程度的缺氧,刚开始机体可以通过无氧代谢供应能量,其最终产物是乳酸。血乳酸值 >4 mmol/L 对于提示临床乳酸性酸中毒具有诊断意义,2~4 mmol/L 为高乳酸血症^[10]。当病情持续发展,产生的大量乳酸不能被清除,会导致高乳酸血症甚至是乳酸性酸中毒,甚至死亡^[11]。临床上常把动脉血乳酸的升高作为组织灌注障碍的标记物,而此时患者尚未出现低血压的表现,因此高乳酸水平可以较早地预测组织低灌注^[12]。既往研究发现,动脉血乳酸水平可预测感染患者死亡^[13],脓毒症患者入院时高乳酸血症预示着较高的死亡率^[14-15]。但仅监测某一时间点的血乳酸浓度存在明显的局限性,单一时刻的乳酸只能提示此刻机体乳酸产生和清除的平衡关系,而不能动态反映机体疾病的进展及对复苏治疗的反应。脓毒症患者乳酸升高也还存在其他因素:(1)存在肝功能异常,乳酸代谢能力下降。在感染程度相近的情况下,并发肝功能衰竭的脓毒症患者的乳酸水平高于肝功能正常的脓毒症患者^[16]。(2)脓毒症所导致的丙酮酸脱氢酶活性的抑制^[17]及通过肾上腺素上调刺激钠/钾腺苷在骨骼肌中的腺苷三磷酸酶的活性导致乳酸生成增多^[18]。

基于这个原因,持续监测动脉血乳酸浓度或许能更好地评价患者预后。大量文献表明存活者血乳酸清除率明显高于死亡者^[19-21]。Nguyen 等^[22]发现,6 h 乳酸清除率不仅能反映严重感染早期的代谢紊乱和患者对治疗的反应性,而且与预后直接相关。我们的研究结果显示存活组患者的 6 h 动脉血乳酸清除率明显高于死亡组患者($P<0.001$),低乳酸清除率组患者死亡率明显高于高乳酸清除率组($P<0.001$)。这说明本研究结果与之前相关研究结果基本一致。动脉血乳酸清除率、APACHE II 评分及 SOFA 评分预测脓毒症预后的 ROC 曲线下面积为 87.15%、77.89%和 84.84%,通过比较曲线下面积发现,动脉血乳酸清除率较 SOFA 评分能够更好地评价预后,与 APACHE II 评分评价预后相当,但

APACHE II 评分及 SOFA 评分系统都需要获取大量的临床生理指标及实验室指标,这势必影响其早期、快速评价脓毒症患者预后,因此动脉血乳酸清除率与 APACHE II 及 SOFA 相比,在评价脓毒症患者预后方面具有明显的时间优势。通过计算约登指数,我们发现乳酸清除率 31%为预测脓毒症患者死亡率的最佳截断值。以此截断值划分高乳酸血症和低乳酸血症,两组间的 APACHE II、SOFA 评分及死亡率差异具有统计学意义,并且以此划分的乳酸清除率也是评价脓毒症患者预后的一个独立危险因素,表明早期乳酸清除率可以较好地预测脓毒症患者预后。

本研究发现早期动脉血乳酸清除率在评估脓毒症患者预后中显示出一定的价值。作为一项回顾性研究,我们选择一定时期内收住我院急救科综合 ICU 的脓毒症患者,根据纳入和排除标准,最终总共入组了 84 例脓毒症患者,其中包括肺部感染 36 例,腹腔感染 16 例,多发伤 26 例,其他感染 6 例,入组的病种基本涵盖了目前临床上脓毒症的常见类型,具有一定的代表性。本研究也存在一些不足之处,作为非试验观察性研究,可能存在一些临床偏倚,比如入院时不符合脓毒症的诊断而后期符合脓毒症诊断的患者没有进入本研究,另外本研究只能检测乳酸清除率和预后之间的关联性,但无法建立因果关系。本研究也未分析原发病(感染与非感染、感染的严重程度、感染的控制正确与否)与生命器官支持力度对乳酸清除率的影响。同时,由于临床医师的倾向性,一些检查可能存在选择性偏倚,比如入院即刻与入院 6 h 未做动脉血乳酸检测,以及入院 24 h 内未行 APACHE II、SOFA 评分的脓毒症患者没有进入本研究。需要在今后的研究中加大样本量,或者进行前瞻性的研究,进一步证实动脉血乳酸清除率对脓毒症预后的评估价值。

[参考文献]

- [1] Jansen T C, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment[J]. Crit Care Med, 2009, 37: 2827-2839.
- [2] Tirado-Sánchez A, Vázquez-González D, Ponce-Oliviera R M, Montes de Oca-Sánchez G. Serum lactate is a useful predictor of death in severe sepsis in patients

- with pemphigus vulgaris[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*, 2012, 21: 7-9.
- [3] Londoño J, León A L, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. [Serum lactate in the emergency department as a prognostic factor in patients with sepsis without hypotension] [J]. *Med Clin (Barc)*, 2013, 141: 246-251.
- [4] Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2011, 19: 74.
- [5] Arnold R C, Shapiro N I, Jones A E, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32: 35-39.
- [6] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 1250-1256.
- [7] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, Bion J, Parker M M, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.
- [8] 陈卫中, 潘晓平, 宋兴勃, 倪宗瓚. ROC 曲线中最佳工作点的选择[J]. *中国卫生统计*, 2006, 23: 157-158.
- [9] Kanoore Edul V S, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32: 558-568.
- [10] 陆惠娟, 唐峻岭, 袁巧英, 贾伟平, 项坤三. 静脉全血乳酸正常参考值的建立[J]. *上海医学*, 2005, 28: 27-29.
- [11] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12: 315-321.
- [12] Howell M D, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro N I. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33: 1892-1899.
- [13] Trzeciak S, Dellinger R P, Chansky M E, Arnold R C, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33: 970-977.
- [14] Vorwerk C, Loryman B, Coats T J, Stephenson J A, Gray L D, Reddy G, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis[J]. *Emerg Med J*, 2009, 26: 254-258.
- [15] Mikkelsen M E, Miltiades A N, Gaieski D F, Goyal M, Fuchs B D, Shah C V, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1670-1677.
- [16] Levraut J, Ciebiera J P, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157: 1021-1026.
- [17] Vary T C. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate[J]. *Shock*, 1996, 6: 89-94.
- [18] Luchette F A, Jenkins W A, Friend L A, Su C, Fischer J E, James J H. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock [J]. *J Trauma*, 2002, 52: 415-419.
- [19] Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré F, Fourcade O, et al. Lactate clearance for death-prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study[J]. *Ann Intensive Care*, 2013, 3: 3.
- [20] Hernandez G, Regueira T, Bruhn A, Castro R, Rovegno M, Fuentealba A, et al. Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2: 44.
- [21] Kim Y A, Ha E J, Jhang W K, Park S J. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 1818-1823.
- [22] Nguyen H B, Rivers E P, Knoblich B P, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler J A, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1637-1642.