

• 临床研究 •

乳酸脱氢酶与白蛋白比值与脓毒性休克患者预后的关系

孙越晨, 叶莉莉, 严双凤

【摘要】目的 探讨乳酸脱氢酶与白蛋白比值(LAR)与重症监护病房(ICU)中脓毒性休克患者预后的关系。**方法** 收集美国重症监护医学信息数据库(MIMIC-IV)中在ICU住院的脓毒性休克患者的临床资料。依据患者28 d的生存情况分为存活组和死亡组,比较两组基本临床特征。通过限制性立方样条(RCS)分析LAR与患者28 d全因死亡风险的整体关系。根据RCS最佳截断值将患者分为低LAR组和高LAR组,绘制Kaplan-Meier生存曲线,并采用log-rank检验比较两组患者累积生存率。建立Cox回归模型分析LAR与28 d全因死亡率之间的关系。**结果** 共纳入患者1 659例。死亡组年龄,序贯器官衰竭评分,急性生理与慢性健康II评分,肌酐,乳酸,天冬氨酸氨基转移酶,血镁,国际标准化比值,合并恶性肿瘤、心源性休克、急性肾损伤和慢性肾脏病的比例均高于存活组,而血白蛋白、血红蛋白、血小板值及合并急性胰腺炎的比例均低于存活组(均 $P < 0.05$)。LAR与患者28 d全因死亡风险整体呈非线性趋势关系($\chi^2=46.930, P < 0.05$),且死亡风险随LAR的升高而增加(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,高LAR组28 d的累积生存率低于低LAR组(log-rank $\chi^2=104.230, P < 0.05$)。Cox回归分析表明LAR升高(≥ 11.08)是影响脓毒性休克患者28 d全因死亡率升高的独立危险因素($HR=1.79, P < 0.05$)。**结论** 入院时LAR升高(≥ 11.08)与脓毒性休克患者28 d全因死亡率升高独立相关,临床医生应该更加关注此类患者并及时进行干预以便改善其预后。

【关键词】 乳酸脱氢酶与白蛋白比值;脓毒性休克;预后;重症监护室

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.008

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0308-04

脓毒症是由于宿主对各种原因引起的感染反应功能失调所导致的危及生命的器官功能障碍^[1];而脓毒症休克是由于早期脓毒症病情未得到有效控制而导致,其病情进展迅速,死亡率高^[2]。虽然近年来关于脓毒症及脓毒性休克诊疗的指南不断更新,治疗手段及方法不断改进,但其死亡率仍居高不下^[3]。有研究报道,约30%的重症患者可能会发展为脓毒症甚至是脓毒性休克,而脓毒性休克患者的病死率更高达40%左右^[4-5]。乳酸脱氢酶与白蛋白比值(lactate dehydrogenase to albumin ratio, LAR)是一种新型的炎症标志物,易于获得且价格低廉,已证实在下呼吸道感染、恶性肿瘤等患者预后的预测价值^[6-8]。本研究探讨LAR与重症监护病房(ICU)住院的脓毒性休

克患者28 d全因死亡率之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究采用回顾性研究方法,纳入的病例来自美国重症监护医学信息数据库(MIMIC-IV),研究的起止时间为2008—2019年。贝斯以色列迪康医疗中心和麻省理工学院附属机构审查委员会批准了该数据库的建立和发布。本研究一名作者完成了美国国立卫生研究院的在线培训课程,以获得使用该数据库的权限(ID:51832843)。纳入标准:(1)脓毒性休克患者,年龄 ≥ 18 周岁;(2)首次在ICU住院。排除标准:(1)ICU住院时间 < 24 h;(2)ICU住院当天死亡;(3)LAR值等关键变量缺失。

1.2 方法 获得数据提取资质的研究人员使用Postgre SQL软件进入MIMIC-IV数据库,根据纳入及排除标准提取患者的相关数据资料,包括患者年龄,性别,序贯器官衰竭评分(SOFA),急性生理与慢性健康(APACHEII)评分,实验室指标(阴离子间隙、乳酸脱氢

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY311);湖州市公益性应用研究项目(2022GY26)

作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州市中心医院(浙江中医药大学第五临床医学院)

通信作者: 严双凤, Email: shuangfeng2283@163.com

酶、白蛋白、LAR、尿素氮、肌酐、乳酸、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、血糖、白细胞、血红蛋白、血小板、血钾、血镁、血磷、血总钙、国际标准化比值),治疗情况[机械通气、连续肾脏替代治疗(CRRT)、使用去甲肾上腺素、使用新鲜冰冻血浆],合并症(恶性肿瘤、心源性休克、急性胰腺炎、慢性肾脏病及急性肾损伤等),ICU 住院时间。依据患者 28 d 预后情况,分为存活组和死亡组。根据限制性立方样条(RCS)分析获得的最佳截断值,将患者分为低 LAR 组($LAR < 11.08$)和高 LAR 组($LAR \geq 11.08$)。研究结局指标是患者 28 d 全因死亡率。

1.3 统计方法 采用 Stata 14.0 统计软件进行数据分析,正态分布连续变量以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;非正态分布连续变量以中位数(四分位数间距)表示,采用秩和检验;分类变量以百分比表示,采用 χ^2 检验。应用 RCS 分析 LAR 与脓毒性休克患者 28 d 全因死亡风险的整体关系;采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 log-rank 检验比较低 LAR 组和高 LAR 组患者 28 d 累积生存率的差异。影响因素分析采用多因素 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征 最终纳入患者 1 659 例,死亡 643 例,占 38.76%。死亡组患者年龄,SOFA,APACHE II 评分,阴离子间隙,乳酸脱氢酶,LAR,肌酐,尿素氮,乳酸,天冬氨酸氨基转移酶,总胆红素,血钾,血镁,血磷,国际标准化比值,机械通气、CRRT、使用去甲肾上腺素、新鲜冰冻血浆占比,合并恶性肿瘤、心源性休克、急性肾损伤和慢性肾脏病的比例均高于存活组;而血白蛋白、血红蛋白、血小板及合并急性胰腺炎的比例低于存活组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 LAR 与脓毒性休克患者 28 d 全因死亡风险的整体关系 RCS 显示,LAR 与脓毒性休克患者 28 d 全因死亡风险整体呈非线性趋势关系($\chi^2=46.93, P < 0.05$),当 LAR 约为 11.08 时,其 HR 约为 1,见图 1。

2.3 生存曲线分析 依据 RCS 分析确定的最佳截断值,将所有研究对象分为低 LAR 组和高 LAR 组,高 LAR 组患者的累积生存率明显低于低 LAR 组(log-rank $\chi^2=104.23, P < 0.05$),见图 2。

2.4 危险因素分析 LAR、年龄、SOFA 评分、APA-

CHE II 评分、肌酐、乳酸、天冬氨酸氨基转移酶、血镁、国际标准化比值以及合并恶性肿瘤、心源性休克及急性肾损伤均是脓毒性休克患者 28 d 全因死亡率的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 讨论

脓毒症是各种致病微生物引起,伴随内毒素及炎症因子大量释放的系统性炎症反应^[9]。作为其严重形式,脓毒性休克常导致多器官功能障碍和细胞代谢紊乱,具有高死亡率和极差的预后^[10]。早期诊断和及时治疗,包括尽早抗感染和液体复苏,是改善患者预后的关键^[11]。因此,识别可靠、经济且方便的生物标志物来预测脓毒性休克患者的预后是当前重症医学的一个紧迫需求。

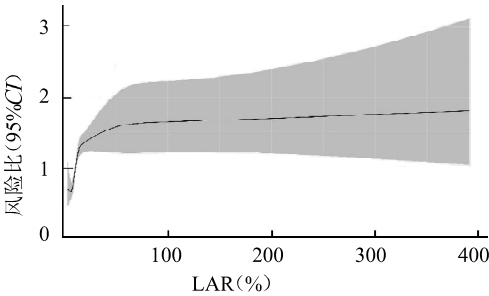
乳酸脱氢酶是关键的糖酵解酶,参与丙酮酸转化为乳酸的过程,并且乳酸脱氢酶水平升高通常提示组织缺血或炎症,反映损伤程度。乳酸脱氢酶在预测感染和肿瘤患者预后方面已有应用^[12-13]。而血清白蛋白作为阴性急性期反应物,其水平的降低与脓毒症患者的不良预后密切相关^[14],可能是由全身炎症引起的毛细血管渗透导致^[15]。尽管乳酸脱氢酶和白蛋白是重要生物标志物,但它们受多种因素影响,可能限制了它们单独预测预后的能力。因此,一些研究提出将 LAR 作为预后的新指标。其中一项关于 1 334 例结肠癌患者的研究表明,LAR 预测总生存时间和无疾病进展生存时间比传统 TNM 分期更准确^[16]。LAR 还与 ICU 重症感染患者的院内死亡率相关^[17],并且在涉及 6 453 例脓毒症的研究中,被证明是较高的 28 d 及 90 d 死亡率的独立预测因素^[18]。然而,关于 LAR 与脓毒性休克患者预后的关系,目前少有报道。

本研究旨在探讨 LAR 与脓毒性休克患者短期预后之间的关系。比较生存和死亡患者群体,发现 LAR、SOFA 评分、APACHE II 评分在死亡患者中更高。此外,死亡患者更可能伴有恶性肿瘤、心源性休克、急性肾损伤和慢性肾脏病。随着 LAR 值的增加,患者 28 d 全因死亡风险也随升高。Cox 回归分析显示,LAR 是 28 d 全因死亡风险的独立危险因素。虽然研究结果也表明 SOFA 评分和 APACHE II 评分是预后的独立危险因素,与既往研究结果类似^[19];但

表 1 存活组和死亡组患者基本临床特征比较

参数		存活组(<i>n</i> =1 016)	死亡组(<i>n</i> =643)	<i>t</i> (χ^2)[<i>Z</i>]值	<i>P</i> 值
年龄(岁)		63.2±16.9	68.4±14.9	6.29	< 0.05
男性[例(%)]		554(54.53)	354(55.05)	(0.04)	> 0.05
SOFA 评分(分)		9.49±4.31	12.13±4.28	12.18	< 0.05
APACHE II 评分(分)		17.65±5.50	18.96±6.39	4.45	< 0.05
实验室指标	阴离子间隙(mmol/L)	15.28±3.96	16.32±4.77	7.58	< 0.05
	乳酸脱氢酶(U/L)	283(203, 419)	372(256, 671)	[9.39]	< 0.05
	白蛋白(g/L)	28.93±6.48	26.90±6.81	6.09	< 0.05
	LAR	9.84(7.13, 15.32)	15.00(9.32, 27.20)	[11.03]	< 0.05
	尿素氮(mmol/L)	9.97(6.05, 17.09)	13.88(8.54, 21.36)	[7.27]	< 0.05
	肌酐(μ mol/L)	123.76(88.40, 212.16)	159.12(97.24, 47.52)	[4.59]	< 0.05
	乳酸(mmol/L)	2.20(1.50, 3.10)	2.60(1.80, 4.60)	[7.95]	< 0.05
	天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	55(28, 128)	70(33, 190)	[4.27]	< 0.05
	总胆红素(μ mol/L)	17.10(8.55, 39.33)	20.52(10.26, 63.27)	[4.77]	< 0.05
	血糖(mmol/L)	7.22(5.67, 9.72)	7.50(5.61, 10.00)	[0.40]	> 0.05
	白细胞($\times 10^9$ /L)	13.40(7.90, 19.15)	13.70(7.90, 20.10)	[1.24]	> 0.05
	血红蛋白(g/L)	107.28±24.75	101.80±24.59	4.405	< 0.05
	血小板($\times 10^9$ /L)	174(110, 263)	151(83, 242)	[3.80]	< 0.05
	血钾(mmol/L)	4.28±0.98	4.50±1.04	4.42	< 0.05
	血镁(mmol/L)	0.76±0.19	0.84±0.21	7.78	< 0.05
	血磷(mmol/L)	1.26±0.60	1.51±0.69	7.83	< 0.05
	血总钙(mmol/L)	1.96±0.24	1.98±0.27	1.81	> 0.05
	国际标准化比值		1.40(1.20, 1.70)	1.60(1.30, 2.30)	[9.13]
治疗情况	机械通气[例(%)]	664(65.35)	525(81.65)	(51.49)	< 0.05
	CRRT[例(%)]	135(13.29)	185(28.77)	(60.64)	< 0.05
	去甲肾上腺素[例(%)]	798(78.54)	552(85.85)	(13.86)	< 0.05
	新鲜冰冻血浆[例(%)]	144(14.17)	203(31.57)	(72.06)	< 0.05
合并症[例(%)]	恶性肿瘤	186(18.31)	190(29.55)	(28.39)	< 0.05
	急性胰腺炎	65(6.40)	26(4.04)	(4.21)	< 0.05
	心源性休克	58(5.71)	83(12.91)	(26.25)	< 0.05
	急性肾损伤	668(65.75)	578(89.89)	(122.76)	< 0.05
	慢性肾脏病	205(20.18)	164(25.51)	(6.46)	< 0.05
ICU 住院时间(d)		4.32(2.24, 9.25)	4.24(2.12, 8.96)	[1.43]	> 0.05

注:SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE II 为急性生理与慢性健康评估 II,LAR 为乳酸脱氢酶与白蛋白比值,CRRT 为连续肾脏替代治疗,ICU 为重症监护病房



注:LAR 为乳酸脱氢酶与白蛋白比值
图 1 LAR 与脓毒性休克患者 28 d 全因死亡风险的关系

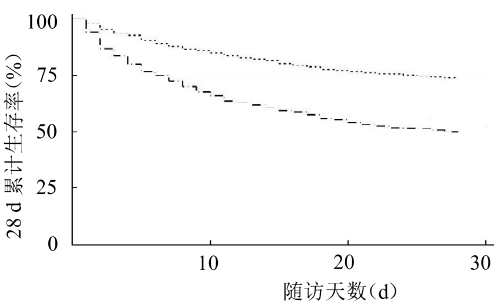


图 2 脓毒性休克患者 28 d 累积生存率 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2 脓毒性休克患者 28 d 全因死亡率 Cox 回归分析		
项目	HR 值(95%CI)	P 值
高 LAR(≥ 11.08)	1.79(1.49 ~ 2.14)	< 0.05
年龄	1.02(1.01 ~ 1.02)	< 0.05
SOFA 评分	1.04(1.01 ~ 1.08)	< 0.05
APACHE II 评分	1.03(1.01 ~ 1.04)	< 0.05
肌酐	0.98(0.97 ~ 0.99)	< 0.05
乳酸	1.06(1.02 ~ 1.10)	< 0.05
天冬氨酸氨基转移酶	1.00(0.97 ~ 1.00)	< 0.05
血镁	1.90(1.18 ~ 3.07)	< 0.05
国际标准化比值	1.10(1.05 ~ 1.17)	< 0.05
恶性肿瘤	1.74(1.45 ~ 2.08)	< 0.05
心源性休克	1.41(1.10 ~ 1.80)	< 0.05
急性肾损伤	2.07(1.58 ~ 2.73)	< 0.05

注: LAR 为乳酸脱氢酶与白蛋白比值, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理与慢性健康评估 II

相对于 LAR, 这些评分更为复杂, 且 LAR 的风险比更加突出, 这也间接说明了 LAR 在预测患者预后方面有更大的优势。

综上所述, LAR 升高(≥ 11.08)是入住 ICU 的脓毒性休克患者 28 d 全因死亡率增加的独立危险因素, 对于预测该类患者的短期预后具有潜在的临床应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 孙越晨、叶莉莉、严双凤: 论文构思、研究设计、论文撰写和论文修改等; 叶莉莉: 数据提取、整理和统计学分析; 叶莉莉、严双凤: 经费支持

参 考 文 献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] 姜志钊, 刘玉琪, 任建安. 液体治疗降阶梯策略在腹腔脓毒性休克中的应用进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11): 1403-1408.

[3] 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, 49(11): e1063-e1143.

[4] HEIL J, SCHLAPFER M. A reproducible intensive care unit-oriented endotoxin model in rats[J]. J Vis Exp, 2021(168): e62024.

[5] MARQUES A, TORRE C, PINTO R, et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: Modulating pro and anti-inflammatory Mechanisms[J]. J Clin Med, 2023, 12(8): 2892.

[6] NUNNALLY M E, FERRER R, MARTIN G S, et al. The surviving

sepsis campaign: research priorities for the administration, epidemiology, scoring and identification of sepsis[J]. Intensive Care Med Exp, 2021, 9(1): 34.

[7] LEE B K, RYU S, OH S K, et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor in lower respiratory tract infection patients[J]. Am J Emerg Med, 2022, 52: 54-58.

[8] XIE Z, ZHOU H, WANG L, et al. The significance of the preoperative lactate dehydrogenase/albumin ratio in the prognosis of colon cancer: a retrospective study[J]. Peer J, 2022, 10: e13091.

[9] SANTOS D, DA SILVA E, OLIVEIRA J, et al. The therapeutic value of hydralazine in reducing inflammatory response, oxidative stress, and mortality in animal sepsis: Involvement of the PI3K/AKT pathway[J]. Shock, 2021, 56(5): 782-792.

[10] 何招辉, 杨小刚, 杨春丽, 等. 下腔静脉变异度联合中心静脉-动脉血二氧化碳分压差指导脓毒性休克患者液体复苏的疗效分析[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1): 18-22.

[11] ELLENDER T, BENZONI N. Updates in sepsis resuscitation[J]. Emerg Med Clin North Am, 2020, 38(4): 807-818.

[12] WU M Y, YAO L, WANG Y, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 171.

[13] CLAPS G, FAOUZI S, QUIDVILLE V, et al. The multiple roles of LDH in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12): 749-762.

[14] SHENG S, ZHANG Y H, MA H K, et al. Albumin levels predict mortality in sepsis patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy: A secondary analysis based on a retrospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 52.

[15] GONG Y, LI D, CHENG B, et al. Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock[J]. Epidemiol Infect, 2020, 148: e87.

[16] HU Y, ZHOU Y, CAO Y, et al. Nomograms based on lactate dehydrogenase to albumin ratio for predicting survival in colorectal cancer[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(6): 1003-1012.

[17] JEON S Y, RYU S, OH S K, et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor for patients with severe infection requiring intensive care[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(41): e27538.

[18] LIANG M, REN X, HUANG D, et al. The association between lactate dehydrogenase to serum albumin ratio and the 28-day mortality in patients with sepsis-associated acute kidney injury in intensive care: a retrospective cohort study[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2212080.

[19] 梁霄龙. 血清 Ang2 联合 SOFA 评分对感染性休克患者预后的评估价值[J]. 现代实用医学, 2021, 33(9): 1175-1176.

收稿日期: 2023-11-12
(本文编辑: 孙海儿)