

早期血浆白蛋白变异对 ICU 重症急性胰腺炎患者预后评估的价值

陈 瑶, 张中伟, 王 波, 尹万红, 左艳艳, 康 焰[△], 刘 进

四川大学华西医院 重症医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨 ICU 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者早期血浆白蛋白变异对患者病情严重程度及预后的预测价值。**方法** 对 2005 年 7 月至 2010 年 6 月收治的 SAP 患者进行回顾性分析,将纳入对象根据预后分为生存组($n=131$)及死亡组($n=108$),分析比较两组患者入 ICU 基本情况、预后、血浆白蛋白水平及变异等,并进行 logistic 回归分析。**结果** 两组患者年龄、急性生理和慢性健康评价指标 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、Ranson 评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及其变异度,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。而两组患者男女比例、入 ICU 24 h 内血浆白蛋白水平、发病到入院时间、发病到入 ICU 时间差异无统计学意义($P>0.05$)。对入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及变异度绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),曲线下面积分别为 0.728 和 0.742,预测患者死亡的最佳截断值分别为 4.25 g/L(敏感度 61.45%,特异度 81.67%)和 13.5%(敏感度 62.65%,特异度 78.33%)。经 logistic 回归分析发现,入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及变异度与 ICU 重症急性胰腺炎患者死亡相关,而且,随着下降值及变异度的增大,死亡率逐渐升高。**结论** 入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及其变异度是 ICU 重症急性胰腺炎患者死亡的早期危险因素。

【关键词】 重症急性胰腺炎 血浆白蛋白 变异 预后

Relationship Between Early Serum Albumin Variation and Prognosis in Patients with Severe Acute Pancreatitis Treated in ICU CHEN Yao, ZHANG Zhong-wei, WANG Bo, YIN Wan-hong, ZUO Yan-yan, KANG Yan[△], LIU Jin.
Department of ICU, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: kangyan_hx@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum albumin variation within 24 hours of ICU admission and prognosis in critically ill patients with severe acute pancreatitis(SAP). **Methods** We retrospectively analyzed all the clinical data of the patients with SAP treated in ICU from Jul. 2005 to Jun. 2010. The patients were divided into two groups, survival group ($n=131$) and death group ($n=108$). Clinical and laboratory data, outcomes, and serum albumin within 24 hours after admission to ICU of those patients were evaluated respectively, and Logistic regression analysis was performed. **Results** Significant differences were existed between two groups ($P<0.01$) in average age, the score of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), Ranson criteria, the score of sequential organ failure assessment (SOFA), and albumin variation within 24 hours (Serum albumin descent degree and ratio in early stage). However, sex ratio, mean serum albumin concentration within 24 hours, and onset time did not have significant differences ($P>0.05$). The area under ROC curve for albumin variation within 24 hours were 0.728 and 0.742, the best cut-off values were 4.25 g/L (sensitivity 61.45%, specificity 81.67%) and 13.5% (sensitivity 62.65%, specificity 78.33%), respectively. Multiple logistic regression analysis showed that albumin variation within 24 hours was associated with death. **Conclusion** The albumin variation within 24 hours was the risk factors for poor prognosis of critically ill SAP in early stage.

【Key words】 Severe acute pancreatitis Albumin Variation Prognosis

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是一种由复杂病因引起的极为凶险的急重症,以起病急、病情危重、进展快、并发症多、死亡率高等为显著特点。近年,尽管对 SAP 的病理生理机制及

治疗有了很大的进展,但 SAP 患者的病死率仍然高达 15.6%~40%^[1-5]。SAP 患者在病程早期大多出现不同程度的低蛋白血症。为了探讨 SAP 患者在病程早期血浆蛋白变异对病情严重程度及预后的预测能力,我们对 2005 年 7 月至 2010 年 6 月四川大学华西医院 ICU 收治的 SAP 患者进行回顾性分

析,以期为在病程早期简便、精确的预测 SAP 的严重程度以及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例纳入与排除标准

纳入 2005 年 7 月至 2010 年 6 月四川大学华西医院 ICU 收治的 SAP 患者,2007 年前入选病例均符合《重症急性胰腺炎诊治原则草案》诊断标准^[6],2007 年(含 2007 年)以后入选病例符合《重症急性胰腺炎诊治指南》诊断标准^[7]。排除标准:ICU 住院时间 <3 d、孕产妇、年龄不足 18 岁、术后入 ICU、资料不完整,既往有慢性脏器功能不全,既往存在可能导致低蛋白血症的基础疾病(如肾病综合征、肝硬化等),入 ICU 24 h 内血浆白蛋白结果少于 2 次,入 ICU 24 h 内补充人血白蛋白。

符合入选标准患者共 239 人,根据患者预后分为生存组和死亡组。生存组定义为患者好转出院;死亡组定义为住院期间或自动出院后随访 28 d 死于胰腺炎或胰腺炎并发症的患者。

1.2 方法

入选病例治疗均符合文献^[6,7]的治疗原则,包括液体复苏、维持水电解质平衡、加强监护、禁食、胃肠减压、抑酸和抑酶、预防性抗生素应用、镇静、解痉、止痛、中药管喂及灌肠通便、营养支持等治疗。伴有呼吸衰竭患者给予呼吸机辅助呼吸。合并肾功能衰竭者予以肾脏替代治疗。必要时补充人血白蛋白。如治疗过程中有明确外科指征,立即行手术治疗。

收集患者的年龄、性别、发病时间、预后情况、总住院时间、ICU 住院时间、机械通气时间、血管活性药物使用情况、肾脏替代治疗时间,以及急性生理和慢性健康评价指标 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、Ranson 评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、入 ICU 24 h 内血浆白蛋白水平。本研究中早期血浆白蛋白水平定义为入 ICU 24 h 内的血浆白蛋白水平。纳入本研究的所有患者,入 ICU 早期血浆白蛋白检查结果均有两次,两次检查结果间隔时间约 10 h 至 24 h。本研究中相关数据计算公式如下,入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值(以下简称蛋白下降值, g/L) = 入 ICU 时血浆白蛋白 - 入 ICU 24 h 内复测血浆白蛋白,入 ICU 24 h 内血浆白蛋白变异度(以下简称蛋白变异度, %) = 蛋白下降值/入 ICU 时血浆白蛋白 $\times$

100%,蛋白下降值及蛋白变异度统称为蛋白变异。入 ICU 24 h 内血浆白蛋白平均水平为 24 h 内多次检查结果平均值。ICU 住院期间总体血浆白蛋白水平为患者 ICU 治疗期间多次检查结果平均值。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较组间差异,计数资料采用卡方检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,进行 logistic 回归多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础情况比较

符合入选标准患者共 239 例。生存组 131 例,其中男性 88 例,女性 43 例,年龄(49 ± 13)岁,死亡组 108 例,其中男性 71 例,女性 37 例,年龄(53 ± 14)岁,两组性别构成比差异无统计学意义,生存组年龄小于死亡组($P < 0.01$)。同时,从发病到入院时间和从发病到入 ICU 的时间,两组患者间无明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

两组患者入 ICU 时的各项评分比较显示,生存组入 ICU 24 h APACHE II 评分、48 h APACHE II 评分、Ranson 评分和 SOFA 评分死亡组均较低($P < 0.01$)。

2.2 两组患者血浆白蛋白水平比较

生存组患者入 ICU 24 h 内血浆白蛋白平均水平为(19.9 ± 4.8) g/L,死亡组为(20.7 ± 4.5) g/L,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。生存组入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值为(1.3 ± 5.3) g/L,变异度为(1.5 ± 22.6)%,而死亡组蛋白下降值为(5.7 ± 5.8) g/L,变异度为(17.2 ± 20.3)%,两组差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。两组患者在 ICU 住院期间总体血浆白蛋白水平,死亡组低于生存组($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 住院情况比较

两组患者 ICU 住院时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。但死亡组总住院时间短于生存组($P < 0.01$)。死亡组机械通气时间、升压药使用时间及连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)时间长于生存组($P < 0.01$)。见表 1。

2.4 ROC 曲线及多元逐步 logistic 回归分析

入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及变异度描绘 ROC 曲线,曲线下面积分别为 0.728(95%CI, 0.656~0.800) 和 0.742(95%CI, 0.671~0.814),

表 1 ICU 重症急性胰腺炎患者一般情况

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with severe acute pancreatitis admitted ICU

	Survivors (n=131)	Nonsurvivors (n=108)	P
Male [n(%)]	88 (67)	71 (66)	0.815
Age (yr.)	49±13	53±14	0.006
Time to admission (h)	52±55	73±96	0.084
Time to admitted ICU (h)	93±76	115±121	0.145
24 h APACHE II	22±5	27±5	0.000
48 h APACHE II	20±4	25±5	0.000
Ranson criteria score	4±2	6±2	0.000
SOFA score	6±2	7±2	0.004
ICU stays (d)	17±13	17±13	0.637
Hospital stays (d)	44±27	21±20	0.000
Mechanical ventilation (d)	12±11	16±14	0.022
Vasopressor (d)	1±3	4±5	0.000
CRRT (d)	1±2	3±6	0.000
Mean serum albumin in early stage (g/L)	19.9±4.8	20.7±4.5	0.249
Serum albumin descent degree in early stage (g/L)	1.3±5.3	5.7±5.8	0.000
Serum albumin descent ratio in early stage (%)	1.5±22.6	17.2±20.3	0.000
Mean serum albumin during ICU (g/L)	29.4±5.3	25.4±5.7	0.000

CRRT:Continuou renal replacement therapy

见图 1,入 ICU 24 h 白蛋白下降值预测患者死亡的最佳截断值为 4.25 g/L,敏感度为 61.45%,特异度为 81.67%,阳性预测值为 69.86%,阴性预测值为 75.38%;入 ICU 24 h 内蛋白变异度预测患者死亡的最佳截断值为 13.5%,敏感度为 62.65%,特异度为 78.33%,阳性预测值为 66.23%,阴性预测值为

表 2 Logistic 回归分析结果

Table 2 Result of logistic regression analysis

	β	SE	P	OR	95% CI for OR	
					Lower	Upper
Mean serum albumin during ICU (g/L)	0.261	0.060	0.000	1.298	1.154	1.460
Serum albumin descent degree in early stage (g/L)	-0.160	0.039	0.000	0.852	0.789	0.920
Serum albumin descent ratio in early stage (%)	-0.047	0.012	0.000	0.954	0.932	0.977
48 h APACHE II	-0.171	0.064	0.008	0.843	0.744	0.956

APACHE II 评分的增加,存活率随之降低,入 ICU 24 h 内蛋白下降值每增加 1 g/L,存活率下降 0.852 倍;入 ICU 24 h 蛋白变异度每增加 1%,存活率下降 0.954 倍;48 h APACHE II 评分每增加一个级别,存活率下降 0.843 倍,可见,早期白蛋白变异及 48 h APACHE II 评分是危险因素。

2.5 入 ICU 24 h 内血浆白蛋白变异四分位分组分析

结果见图 2。我们对入 ICU 24 h 内血浆白蛋白下降值及变异度从小到大按四分位分组,分别定义为<25%、25%~50%、50%~75%以及>75%组,分组截断值分别为-1 g/L、2.4 g/L、7.1 g/L

74.60%。对年龄、APACHE II 评分、Ranson 评分、SOFA 评分、入 ICU 24 h 内蛋白下降值、蛋白变异度以及 ICU 期间总体血浆白蛋白水平进行 logistic 回归分析发现,患者 ICU 住院期间总体血浆白蛋白水平、入 ICU 24 h 内蛋白下降值及变异度、48 h APACHE II 评分可视为 ICU 重症急性胰腺炎患者死亡的危险因素(P 均<0.05)。见表 2。随着 ICU 期间白蛋白水平的增高,患者存活率增加,蛋白每升高 1 g/L,存活率将升高 1.298 倍,可见 ICU 期间白蛋白水平是保护性因素。另外,随着入 ICU 24 h 内蛋白下降值及变异度、48 h

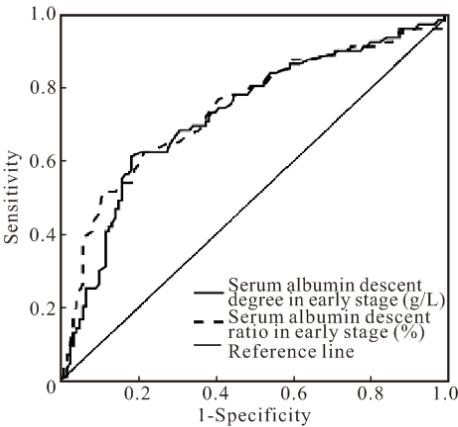


图 1 入 ICU 24 h 内血浆白蛋白变异 ROC 曲线

Fig 1 ROC curves for serum albumin variation in early stage in predicting death

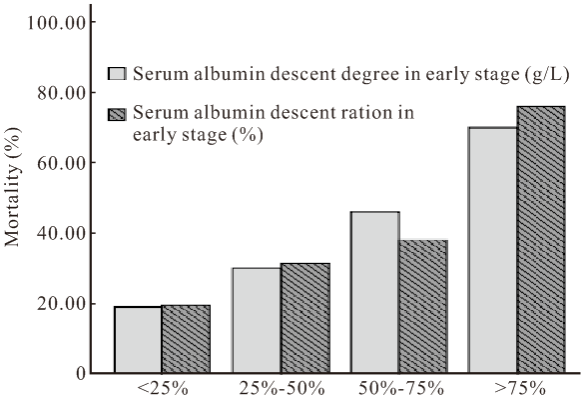


图 2 入 ICU 24 h 内血浆白蛋白变异四分位分组死亡率

Fig 2 Mortality of each serum albumin variation in early stage quartile

和-4%、8%、22%。各组死亡率随着血浆白蛋白变异的增大,死亡率逐步升高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

3 讨论

SAP 因其居高不下的病死率引起人们的广泛关注,大量研究试图寻求指导治疗、改善预后和病死率的方法。目前,针对急性胰腺炎严重程度及预后有许多判断指标和评分系统,比如 Ranson 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分、急性胰腺炎严重程度床边指数 (bedside index for severity in acute pancreatitis, BISAP)、日本急性胰腺炎严重程度评分、CT 严重指数评分 (CTSI) 等^[8-10]。但是,这些评价系统较繁琐,或者是不能在 24 h 内及时获得,或者不能在床旁完成。SAP 病情凶险且进展迅速,因此用简单、方便、快捷的指标作为评价严重程度的参考来指导治疗有非常重要的意义。

本研究发现,SAP 危重患者入 ICU 早期血浆白蛋白平均水平不能预测病情严重程度及预后,但早期血浆白蛋白下降值及变异度可以作为早期评估病情严重程度的指标。

SAP 时存在血浆白蛋白降低的现象,低白蛋白血症可能的原因有:SAP 患者处于应激状态使蛋白质分解代谢增强;蛋白质摄入不足;有人认为^[11],在 SAP 时患者肝功能受损,白蛋白合成减少;由于弹力蛋白酶升高^[12,13]和激肽系统激活^[14],导致血浆白蛋白渗漏丢失;以及在 SAP 早期的液体复苏,可能起到一定的稀释性作用等。有研究^[8,15,16]将 SAP 早期血浆白蛋白水平作为评价 SAP 严重程度的早期指标之一,早期白蛋白低于一定水平(<30 g/L^[15,16]和 <25 g/L^[8]),则患者并发症发生率及死亡率明显增高。但既往研究通常是针对所有 SAP 患者,大部分轻症的 SAP 患者治疗效果较好,而对治疗反应差的往往是 SAP 危重症患者,这部分患者更是我们在临床工作中需要多加关注的。因此,本研究纳入的研究对象是入住 ICU 的 SAP 危重症患者,APACHE II 评分平均在 20 以上。本研究分析比较了 ICU 收治的 SAP 重症患者早期血浆白蛋白平均水平,发现患者入 ICU 早期(24 h 内)两组血浆白蛋白平均水平均在 20 g/L 左右,两组差异无统计学意义。这与既往研究不相符,这可能因为既往研究^[8,15,16]多采用早期单点血浆白蛋白或者平均值,这些研究欠缺相对于基础值的变化,不能反映出患者早期病情的动态变化,在 SAP 危重症患者中,早

期血浆白蛋白水平这类静态指标对病情严重程度及预后的预测能力几乎丧失。因此,本研究还比较了两组患者早期血浆白蛋白的变化情况,分析显示死亡组血浆白蛋白下降值及变异度均明显高于生存组。这可能因为死亡组患者全身炎症反应更重,消耗更大,负氮平衡更明显,而且研究证实弹力蛋白^[12,13]和激肽系统^[14]的激活程度与疾病的严重程度正相关,因此在死亡组中蛋白下降更明显也可能与此有关。

总之,病情越危重,白蛋白消耗越快,分解代谢越高;越容易早期发生多器官功能不全(MODS),包括肝功能损害,引起蛋白合成减少;而且全身炎症反应及渗漏丢失可能更严重,综合结果使得白蛋白变异越明显。本研究对早期白蛋白变异根据四分位法分为 4 组,比较了各组的死亡率,随着变异的增大,死亡率也在逐步的增高。因此,早期血浆白蛋白下降越明显,变异度越大,反映了 SAP 危重患者越危重,提示预后差。

ICU 期间血浆白蛋白平均水平是动态评估病情严重程度的指标。本研究分析比较了患者 ICU 住院期间的血浆白蛋白平均水平,死亡组低于生存组,这可能与患者病情危重,对治疗反应差有关。在住院期间监测血浆白蛋白,不仅能够动态反映病情的严重程度,还可以一定程度上反映患者对此前治疗的反应,一定意义上可以为治疗方案的调整提供参考。因此,ICU 期间血浆白蛋白平均水平可用于在治疗过程中动态评估病情。

本资料显示,死亡组 APACHE II 评分、Ranson 评分、SOFA 评分、机械通气时间、升压药使用时间 & CRRT 时间均高于生存组。众所周知上述评分^[17]对严重程度评价的准确性已经得到证实,而且,机械通气时间、升压药使用时间 & CRRT 时间也一定程度上反映了器官衰竭情况,同样反映了疾病的严重程度^[3,18,19]。从分析结果看,死亡组的上述评分及器官支持时间均高于生存组,这与前面所述的血浆白蛋白对严重程度的评价结果一致。而且,logistic 回归分析提示,早期白蛋白变异、ICU 期间白蛋白水平与死亡相关。说明血浆白蛋白对严重程度的评价准确可靠。而且,早期血浆白蛋白变异可以在早期即得到结果,只需要 24 h 内两次白蛋白浓度就可以简单计算得到,是一个方便快捷的早期评估方法。

本研究中,没有对在早期补充白蛋白的 SAP 重症患者进行分析,但是,随着对 SAP 早期白蛋白水

平研究的不断增多,人们对 SAP 早期白蛋白水平更加重视,也许早期即进行人血白蛋白补充的情况会有所增加。因此,早期蛋白变异的预测作用是否受到白蛋白补充的影响,有待研究。另外,本研究中虽然分析比较得知 ICU 期间蛋白平均水平是死亡的独立危险因素,但是没有分析比较 ICU 住院期间两组患者蛋白补充情况,那么蛋白补充对患者血浆白蛋白水平有无影响,还需要继续探讨。

综上所述,SAP 危重患者早期白蛋白变异、ICU 期间白蛋白水平是死亡的危险因素,早期白蛋白变异越大,ICU 期间白蛋白水平越低,提示病情危重、预后差。因此,应重点评估,为治疗提供参考,在早期即发现潜在的危重病例,加强监护及治疗,以期降低病死率。

参 考 文 献

- 1 急性胰腺炎协作组. 中国 6223 例急性胰腺炎病因及病死率分析. 胰腺病学,2006;6(6):321-325.
- 2 Abu-Zidan FM, Bonham MJ, Windsor JA. Severity of acute pancreatitis:a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. Br J Surg,2000;87(8):1019-1023.
- 3 Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, *et al.* Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients. World J Gastroenterol,2007;13(13):1966-1969.
- 4 Heinrich S, Schafer M, Rousson V, *et al.* Evidence based treatment of acute pancreatitis;a look at established paradigms. Ann Surg,2006;243(2):154-168.
- 5 Bai Y, Jia L, Wang B, *et al.* Acute pancreatitis in the Guangdong province, China. Digestion,2007;75(2-3):74-79.
- 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治原则草案. 中华外科杂志,2001;39(12):963-964.
- 7 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志,2007;45(11):727-729.
- 8 Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in

- prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2010;9(5):482-486.
- 9 黄子星, 宋 彬. 急性胰腺炎的分类与严重程度评价进展. 四川大学学报(医学版),2011;42(5):681-685.
- 10 Munsell MA, Buscaglia JM. Acute pancreatitis. J Hosp Med, 2010;5(4):241-250.
- 11 朱 敏, 徐永泉, 李 冬等. 影响急性胰腺炎预后的因素. 辽宁医学杂志,2000;14(4):190-192.
- 12 Millson CE, Charles K, Poon P, *et al.* A prospective study of serum pancreatic elatase-1 in the diagnosis and assessment of acute pancreatitis. Scans J Gastroenterol, 1998; 33 (6): 554-668.
- 13 Liras G, Carballo F, Domiguez-Munoz E, *et al.* Clinical value of an automated granulocyte elastase assay in predicting severity of acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig, 1995; 87 (9):641-652.
- 14 Lasson A, Ohlsson K. Kinin activation and protease inhibitors in acute pancreatitis in man. Adv Exp Med Biol,1986;198(Pt B):423-432.
- 15 Xue P, Huang ZW, Li YH, *et al.* Clinical study on severe acute pancreatitis associated with hypoalbuminemia in early stage. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao,2005;3(6):443-445.
- 16 Wang X, Cui Z, Li H, *et al.* Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol,2010;25(8):1386-1393.
- 17 Gravante G, Garcea G, Ong SL, *et al.* Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review of the published evidence. Pancreatolgy,2009;9(5):601-614.
- 18 Yu WK, Li WQ, Li N, *et al.* Impact factors and clinical significance of the lung injury complicating acute pancreatitis. Chin Crit Care Med,2004;16(2):100-102.
- 19 Herrera Gutiérrez ME, Sellar Pérez G, de La Rubia De Gracia C, *et al.* Acute renal failure profile and prognostic value in severe acute pancreatitis. Med Clin (Barc),2000;115(19):721-725.

(2012 - 07 - 12 收稿,2012 - 10 - 25 修回)

编辑 沈 进

(上接第 225 页)

- 10 Kura H, Luo ZP, Kitaoka HB, *et al.* Mechanical behavior of the Lisfranc and dorsal cuneometatarsal ligaments: *in vitro* biomechanical study. J Orthop Trauma,2001;15(2):107-110.
- 11 黄洪杰, 石新艳, 张晓光等. 反复冻融对同种异体人肌腱的生物力学影响. 中国修复重建外科杂志,2011;25(2):243-246.
- 12 刘 燕, 刘 颀, 许则明等. 指浅屈肌腱、1/2 指浅屈肌腱、掌腱膜矫正爪形指畸形的生物力学实验. 中国组织工程研究与临床康复,2007;11(22):4304-4307.

- 13 Panchbhavi VK, Vallurupalli S, Yang J, *et al.* Screw fixation compared with suture-button fixation of isolated Lisfranc ligaments injuries. J Bone J Surg Am,2009;91(5):1143-1148.
- 14 Pelt CE, Bachus KN, Vance RE, *et al.* A biomechanical analysis of a tensioned suture device in the fixation of the ligamentous Lisfranc injury. Foot Ankle Int,2011;32(4):422-431.

(2012 - 09 - 20 收稿,2012 - 12 - 12 修回)

编辑 余 琳