

# 毛细血管渗漏指数在脓毒症并 ARDS 早期诊断中的应用

梅华鲜 李永胜 陈正平 黄中会 刘凤丹

**【摘要】 目的** 探讨毛细血管渗漏指数 (CLI) 对于预测脓症患者并发 ARDS 的临床价值。**方法** 回顾性分析 ICU 收治的脓症患者 288 例, 检测患者入院时的 CRP、血清白蛋白, 并记录其余各项生理及实验室指标, 根据是否并发 ARDS 分为 ARDS 组和非 ARDS 组, 比较 2 组患者肺损伤预测评分 (LIPS)、CLI 有无差异, 并行 Logistic 回归分析确定预测脓症患者并发 ARDS 的独立危险因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 法比较各指标对 ARDS 早期诊断的价值。**结果** ARDS 组患者血乳酸、CRP、CLI、LIPS、APACHE II 评分及病死率均高于非 ARDS 组, 白蛋白低于非 ARDS 组, 差异具有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。多因素回归分析显示 CLI、LIPS 是预测脓症患者并发 ARDS 的独立危险因素。ROC 曲线法分析显示 CLI、LIPS 预测 ARDS 的价值较大。CLI 的 AUC 为 0.807 (95% CI 0.757 ~ 0.856), 最佳截断点 4.99, 此时敏感度为 86.3%, 特异度为 63.4%; LIPS 的 AUC 为 0.823 (95% CI 0.775 ~ 0.870), 最佳截断值为 5.25, 此时敏感度 91.1%, 特异度 58.5%。**结论** CLI 更简单易得, 可以作为预测脓症患者并发 ARDS 的较好指标。

**【关键词】** 脓毒症; 急性呼吸窘迫综合征; 毛细血管渗漏指数; 预测指标

**Application of CLI in the early diagnosis of sepsis complicated with ARDS** Mei Huaxian, Li Yongsheng, Chen Zhengping, Huang Zhonghui, Liu Fengdan. Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical University, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China  
Corresponding author, Li Yongsheng, E-mail: ysl@tjh.tjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical value of capillary leakage index (CLI) in the prediction of sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** Clinical data of 288 sepsis patients admitted in the intensive care unit (ICU) of our hospital were retrospectively analyzed. Serum C-reactive protein (CRP), albumin and other psychological and laboratory indexes were collected upon admission. All patients were divided into the ARDS and non-ARDS groups. The lung injury prediction score (LIPS) and CLI were statistically compared between two groups. Logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors for sepsis complicated with ARDS. Clinical values of each index in the early diagnosis of ARDS were evaluated with the areas under the receiver operating characteristics (ROC) curve (AUC). **Results** Compared with the non-ARDS group, the lactate level, CRP level, CLI, LIPS, APACHEII score and mortality were significantly higher whereas the albumin level was considerably lower in the ARDS group (all  $P < 0.05$ ). Multi-variate logistic regression revealed that CLI and LIPS were the independent risk factors of sepsis complicated with ARDS. ROC curve analysis demonstrated that the values of CLI and LIPS in predicting ARDS occurrence were relatively significant. The AUC of CLI was 0.807 (95% CI 0.757-0.856). The optimal cut-off value was 4.99 with sensitivity of 86.3% and specificity of 63.4%. The AUC of LIPS was 0.823 (95% CI 0.775-0.870). The optimal cut-off value was 5.25 with sensitivity of 91.1% and specificity of 58.5%. **Conclusions** CLI is a simple and convenient index, which can be utilized to predict the incidence of sepsis complicated with ARDS.

**【Key words】** Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Capillary leakage index; Predictor

ARDS 是临床常见的急危重症，其发病急，病情进展快，治疗棘手，死亡率高<sup>[1-2]</sup>。脓毒症是机体感染微生物后引起的失控性全身炎症反应，是急性肺损伤（ALI）/ARDS 的重要易感因素；肺脏是脓毒症中最易受累的靶器官<sup>[3]</sup>。虽然 ARDS 的诊疗技术不断进步，但其病死率并没有明显下降；因此对 ARDS 的提前预测及早期干预尤显重要<sup>[4]</sup>。研究表明毛细血管渗漏指数（CLI）可以评估脓毒症患者毛细血管的通透性大小，而 ARDS 的病理特征之一即为肺微血管通透性增高，CLI 是否能够成为预测脓毒症患者并发 ARDS 的指标，值得进一步研究<sup>[5-7]</sup>。

对象与方法

一、研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 4 月我院 ICU 收治的脓毒症患者 288 例，其中男 168 例、女 120 例，年龄 18~98 岁、中位年龄 59 岁。脓毒症的诊断参照 2012 年《国际严重脓毒症和脓毒症休克指南》<sup>[8]</sup>。排除年龄 < 18 岁，住院时间 < 48 h 的病例。ARDS 的诊断采用 2011 年柏林新标准<sup>[9]</sup>。CLI 定义为 CRP（mg/dl）与血清白蛋白（g/L）的比值 × 100<sup>[5]</sup>。肺损伤预测评分（LIPS）的赋值标准见表 1。

表 1 LIPS 赋值标准	
变 量	赋 值
诱因	
休克	2.0
误吸	2.0
脓毒症	1.0
肺炎	1.5
高危手术 <sup>a</sup>	
脊柱	1.0
急腹症	2.0
心脏	2.5
主动脉血管	3.5
高危创伤	
脑外伤	2.0
烟尘吸入损伤	2.0
淹溺	2.0
肺挫伤	1.5

续表	
变 量	赋 值
多发性骨折	1.5
危险因素	
酗酒	1.0
肥胖（BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> ）	1.0
低蛋白血症	1.0
化学治疗	1.0
吸入氧浓度 > 0.35（> 4 L/min）	2.0
呼吸急促（呼吸频率 > 30 次/分）	1.5
SaO <sub>2</sub> < 0.95	1.0
酸中毒（pH < 7.35）	1.5
糖尿病 <sup>b</sup>	-1.0

注：<sup>a</sup> 若为急诊手术增加 1.5 分；<sup>b</sup> 仅在脓毒症时计算

二、研究方法

对符合入选脓毒症纳入标准的患者，入院后均记录其一般资料（性别、年龄、吸烟、饮酒史、基础疾病）、生命体征指标、并常规送检血常规、血生化、留取病原学标本并行相关培养。取入院 24 h 最差值行急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II（APACHE II），入院当天行 LIPS 评分。根据是否合并 ARDS 分 2 组，ARDS 组和非 ARDS 组。追踪每例患者 28 d 的生存结局。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析，正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）表示，采用非参数检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验。利用 Logistic 回归分析确定预测脓毒症死亡的独立因素；绘制受试者工作特征（ROC）曲线，比较各指标 ROC 曲线下面积（AUC）。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者的临床资料比较

2 组患者的年龄、性别、基础疾病、感染的部位相比，差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05），具有可比性。ARDS 患者的乳酸、CRP、CLI、LIPS、APACHE II 评分及病死率均高于非 ARDS 组，血清白蛋白水平低于非 ARDS 组，差异均具有统计学意义（*P* 均 < 0.05），见表 2。

表2 ARDS组与非ARDS组患者的临床资料比较				
项 目	ARDS 组( <i>n</i> = 124)	非 ARDS 组( <i>n</i> = 164)	<i>Z</i> / <i>X</i> <sup>2</sup> / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	69/55	99/65	0.52	0.468
年龄[岁,中位数(四分位数间距)]	61(18)	55(15)	1.76	0.077
基础疾病(例)				
高血压病	23	38	0.90	0.342
冠心病	9	10	0.15	0.694
糖尿病	21	22	0.68	0.406
吸烟	8	20	2.65	0.103
饮酒	7	10	0.03	0.872
感染部位(例)			9.18	0.327
胃肠道	53	65		
泌尿系	7	17		
肺部	22	27		
肝胆系	9	8		
颅内	0	1		
盆腔	0	4		
皮肤	5	13		
血源	18	18		
不明	10	11		
乳酸[mmol/L,中位数(四分位数间距)]	5.04(4.07)	3.44(3.6)	4.57	<0.01
CRP[mg/L,中位数(四分位数间距)]	187.3(136.8)	99.0(130.8)	7.13	<0.01
血清白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	22.06 $\pm$ 5.86	27.30 $\pm$ 7.56	6.27	<0.01
CLI[中位数(四分位数间距)]	8.9(6.2)	3.4(5)	8.90	<0.01
LIPS评分( $\bar{x} \pm s$ )	7.52 $\pm$ 1.83	-4.52 $\pm$ 2.55	22.50	<0.01
APACHE II评分[中位数(四分位数间距)]	22(10)	14(11)	7.61	<0.01
病死率(%)	72.6	26.2	61.06	<0.01

二、脓毒症并发 ARDS 的多因素回归分析

选取 2 组间有统计学差异的乳酸、ALB、CRP、CLI、LIPS 分别作为协变量,以脓毒症并发

ARDS 作为因变量行 Logistic 回归分析,结果显示 CLI、LIPS 是预测脓毒症患者并发 ARDS 的独立危险因素,见表 3。

表 3 预测脓毒症患者发生 ARDS 的 Logistic 回归分析

项 目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>
CLI	0.155	0.046	11.354	< 0.01	1.168
LIPS	0.387	0.085	20.683	< 0.01	1.473
常量	-3.713	0.496	55.925	< 0.01	0.024

三、CLI、LIPS 预测脓毒症并发 ARDS 的 ROC 曲线

将 Logistic 回归分析所得的各指标对各个体预测概率作为 ROC 曲线协变量,以是否合并 ARDS 作为因变量,得到 CLI 的 AUC 为 0.807 (95% *CI* 0.757 ~0.856),最佳截断点 4.99,此时敏感度为 86.3%,特异度为 63.4%; LIPS 的 AUC 为 0.823 (95% *CI* 0.775 ~0.870),最佳截断值为 5.25,此

时敏感度 91.1%，特异度 58.5%。见图 1。

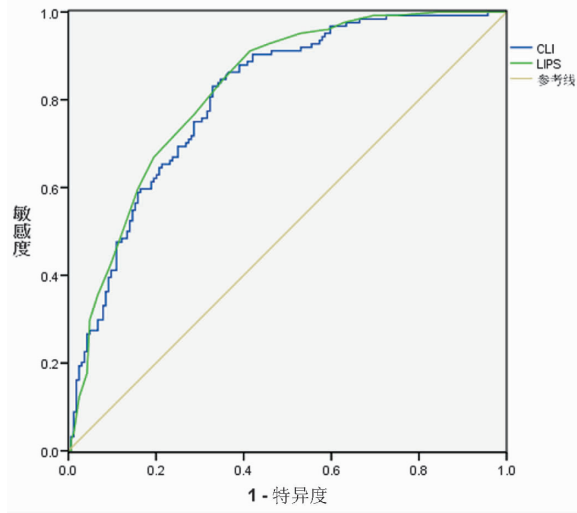


图 1 CLI、LIPS 预测脓毒症并发 ARDS 的 ROC 曲线

讨 论

本研究回顾性分析我院 ICU 收入的 288 例脓毒症患者的临床资料，其中合并 ARDS 的患者 124 例，发病率为 43.05%，略高于国外文献报道的 40%，考虑与纳入的对象有关，危重患者发生 ARDS 的机率可能更高<sup>[10]</sup>。与非 ARDS 组相比，ARDS 组患者的 APACHE II 评分、死亡率更高。一项来自中国 22 个大型综合医院 ICU 的流行病学调查显示，严重脓毒症或脓毒性休克所致的 ALI/ARDS 是导致患者死亡的独立危险因素，因而临床医师需提高对此类患者的重视<sup>[11]</sup>。

尽管目前 ARDS 的治疗策略在不断改进和更新，其病死率仍高达 40%，究其根源是该疾病的发病机制尚未完全阐明，缺乏可以早期诊断的特异敏感指标及疗效确切的治疗措施<sup>[12-13]</sup>。如何提高 ARDS 的抢救成功率一直是临床研究的热点和难点。鉴于 ARDS 的治疗手段有限，目前越来越多的学者认识到，早期诊断早期预防可能对 ARDS 的治疗有着更为重要的意义<sup>[14]</sup>。

本研究对脓症患者合并 ARDS 的危险因素行多因素回归分析结果显示，LIPS、CLI 是脓症患者并发 ARDS 的独立预测因子。ROC 曲线分析结果也显示两者具有较好的预测效能（AUC 分别为 0.823、0.807）。

LIPS 评分是 Gajic 等<sup>[15]</sup>于 2011 年提出的用于预测患者发生 ALI 的模型。该系统从易感因素、高风险手术、创伤和风险修正等方面进行评分，认为评分越高越容易发生 ARDS。该模型数据在患者入

院早期即可获得，与是否机械通气无关，具有较好的操作性、可实践性。经临床检验，其具有较好的预测 ALI 的效力（文献报道其 AUC 在 0.79 ~ 0.84），与本研究结果大致相仿<sup>[16-17]</sup>。

CLI 是临床上用于评估毛细血管通透性大小的指标。脓毒症时，大量炎症因子和炎症介质的释放和活化，导致全身多系统、失控性的毛细血管渗漏，血浆白蛋白等胶体物质也可从血管内渗出到组织间隙，一方面导致严重低蛋白血症，血管内胶体渗透压下降，另一方面组织间隙胶体渗透压增加，更多的水分外渗，也加重了间质水肿程度<sup>[18]</sup>。肺通常是最早受累的器官，且发生率最高，临床表现为 ALI 或 ARDS<sup>[19]</sup>。因此，就其本质来说，ARDS 是机体炎症反应失控的结果，是 SIRS 的肺部表现。CLI 由 2 部分组成，CRP 是机体炎症反应的敏感指标，而血浆白蛋白是维持血管内胶体渗透压的主要成分，同时具有抗炎、抗氧化、抗休克、协调维持血管内皮完整性的作用<sup>[20-21]</sup>。CLI 结合了两者的优势，同时反映全身的炎症程度及血清白蛋白的水平，故可能成为预测 ARDS 的较好指标。

综上所述，CLI 是预测脓毒症并发 ARDS 的较好指标。相比于 LIPS 众多的评判项目来说，CLI 更简单易得，有着更好的操作性，值得临床推广应用。尤其对于急诊、重症医学医生来说，更有利于对病情作出快速准确的判断，从而大大提高抢救的效率。

参 考 文 献

- [1] Williams JP, McBride WH. After the bomb drops: a new look at radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Int J Radiat Biol*, 2011, 87 (8): 851-868.
- [2] Sirvent JM, Carmen de la Torre M, Lorenzo C, Taché A, Ferri C, Garcia-Gil J, Torres A. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia: a model with data on the first 24h of ICU admission. *Med Intensiva*, 2013, 37 (5): 308-315.
- [3] Barbas CS. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: diagnostic hurdles. *J Bras Pneumol*, 2007, 33 (4): xxv-xxvi.
- [4] Festic E, Bansal V, Kor DJ, Gajic O; US Critical Illness and Injury Trials Group; Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio on hospital admission is an indicator of early acute respiratory distress syndrome development among patients at risk. *J Intensive Care Med*, 2015, 30 (4): 209-216.
- [5] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically

- ill patients; the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*, 2012, 2 (Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1.
- [6] Del Sorbo L, Slutsky A S. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17 (1): 1-6.
- [7] 李永胜, 冉晓, 王进, 占大钱, 李树生. 应用脉搏指示连续心排血量监测技术鉴别诊断重度 ARDS 一例. *新医学*, 2016, 47 (1): 61-65.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, O'pal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012. *Crit Care Med*, 2013, 41 (2): 580-637.
- [9] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533.
- [10] Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, Gajic O. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med*, 2008, 36 (5): 1518-1522.
- [11] Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, Ai Y, Xu Y, Liu D, An Y, Wu D, Sun R, Li S, Hu Z, Cao X, Zhou F, Jiang L, Lin J, Mao E, Qin T, He Z, Zhou L, Du B; China Critical Care Clinical Trials Group. Epidemiology and outcome of severe sepsis and septic shock in intensive care units in mainland China. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107181.
- [12] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179 (3): 220-227.
- [13] Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin*, 2011, 27 (2): 355-377.
- [14] Litell JM, Gong MN, Talmor D, Gajic O. Acute lung injury: prevention may be the best medicine. *Respir Care*, 2011, 56 (10): 1546-1554.
- [15] Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, Anderson H 3rd, Hoth JJ, Mikkelsen ME, Gentile NT, Gong MN, Talmor D, Bajwa E, Watkins TR, Festic E, Yilmaz M, Iscimen R, Kaufman DA, Esper AM, Sadikot R, Douglas I, Sevransky J, Malinchoc M; U. S. Critical Illness and Injury Trials Group; Lung Injury Prevention Study Investigators (USCITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (4): 462-470.
- [16] Bauman ZM, Gassner MY, Coughlin MA, Mahan M, Watras J. Lung injury prediction score is useful in predicting acute respiratory distress syndrome and mortality in surgical critical care patients. *Crit Care Res Pract*, 2015, 2015: 157408.
- [17] Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ, Kojicic M, Kashyap R, Thakur S, Thakur L, Herasevich V, Malinchoc M, Gajic O. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J*, 2011, 37 (3): 604-609.
- [18] Lesur I, Textoris J, Loriod B, Courbon C, Garcia S, Leone M, Nguyen C. Gene expression profiles characterize inflammation stages in the acute lung injury in mice. *PLoS One*, 2010, 5 (7): e11485.
- [19] Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (6): 460-470.
- [20] McWilliam S, Riordan A. How to use C reactive protein: postscript. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2010, 95 (6): 194-195.
- [21] 李建红, 柴艳芬, 曹超. 血清白蛋白联合急诊脓毒症死亡风险评分对脓毒症患者预后价值的研究. *中华临床医师杂志*, 2016, 10 (8): 1128-1132.

(收稿日期: 2016-06-06)

(本文编辑: 杨江瑜)