

• 个案分析 •

急性呼吸窘迫综合征伴严重乳酸酸中毒 1 例并文献复习*

路 尧, 刘辰庚[△], 王培昌
首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053

关键词:急性呼吸窘迫综合征; 乳酸酸中毒; 脓毒血症; 肌肉溶解
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.030 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2021)02-0251-04 **文献标志码:**C

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和严重乳酸酸中毒(LA)都是临床上较常见的急危重症,病死率为 35%~50%^[1-2]。ARDS 一旦合并 LA,其病死率将成倍增加,且预后与乳酸水平呈负相关^[3]。LA 多被报道为糖尿病的并发症,病死率高。国内关于 ARDS 伴 LA 的病例报道比较罕见,本例患者是本院收治的 1 例无既往糖尿病史的 ARDS 伴 LA 急危重症患者。

1 临床资料

患者,男,36 岁,因“咽痛 5 d,发热 2 d,胸痛 1 d”于 2019 年 12 月 29 日急诊以“重症肺炎”收入本院急诊病房。既往体健、无基础疾病。入院查体:温度 36.8℃;脉搏 160 次/分;呼吸 36 次/分;血压 134/101 mm Hg。经气管插管、呼吸机辅助通气,患者处于药物镇静状态,眼睑轻度苍白,球结膜充血水肿,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音,心律 160 次/分、律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显杂音,腹软、无压痛及反跳痛,下肢无水肿。

入院主要实验室检查结果:血气分析, pH 值 6.93、二氧化碳分压(PCO₂)91.7 mm Hg、氧分压(PO₂)29.4 mm Hg、实际碳酸氢根 18.2 mmol/L、标准碳酸氢根 11.2 mmol/L、血氧饱和度 32.8%、乳酸水平 12.10 mmol/L、剩余碱-16.6 mmol/L;血常规,白细胞计数(WBC)1.49×10⁹/L、中性粒细胞百分比 70.5%、血红蛋白 162 g/L、血小板计数(PLT)182×10⁹/L;生化项目,丙氨酸氨基转移酶(ALT)21 IU/L、总胆红素(TBIL)22.38 μmol/L、直接胆红素(DBIL)7.23 μmol/L、间接胆红素(IBIL)15.15 μmol/L、清蛋白(ALB)41.01 g/L、肌酐(CRE)77 μmol/L、尿素氮(BUN)6.53 mmol/L、葡萄糖(GLU)11.75 mmol/L、尿酸(UA)318 μmol/L、钾(K)4.26 mmol/L、钠(Na)131.0 mmol/L、氯(Cl)96.0 mmol/L、钙(Ca)2.11 mmol/L、磷(P)0.69 mmol/L、脂肪酶(LPS)14.5 IU/L、淀粉酶(AMY)109 IU/L。

流行性感病毒抗原检测阴性。胸片:双肺感染。初步诊断:重症肺炎;ARDS;脓毒性休克;重度代谢性酸中毒;高乳酸血症;血流动学障碍。

患者入院后连续多次进行血气分析,乳酸水平持续升高, pH 值有明显下降趋势,对检查结果进行统计学分析,未见动脉血乳酸水平与 pH 值之间有明显相关性($R^2=0.044, P>0.05$),见图 1。结果表明,患者乳酸水平升高与酸中毒无关,可能还受其他因素的影响。乳酸水平最高达 29 mmol/L,临床检验师会诊怀疑肌肉溶解导致乳酸水平升高,并非单一性呼吸性酸中毒导致,故临床追加生化检查,结果如下:肌酸激酶(CK)19 368 IU/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)39 IU/L,血清肌红蛋白 973.4 μg/L,尿液肌红蛋白 168.5 μg/L。患者无心脏疾病和过度运动或肌肉损伤,可以证实此观点。临床医师行体外膜肺氧合(ECMO)支持治疗,患者出现多器官衰竭,脑灌注差,脑电图示钉子波,请求神经内科行脑死亡评估,不符合脑死亡标准,脑电波存在 3~4 个微小波幅,处于重度脑损伤状态,不可逆,也没有苏醒的可能,预估 1~2 d 即将转为脑死亡状态。入院第 10 天患者家属同意中断 ECMO,急救车转回户籍地医院。

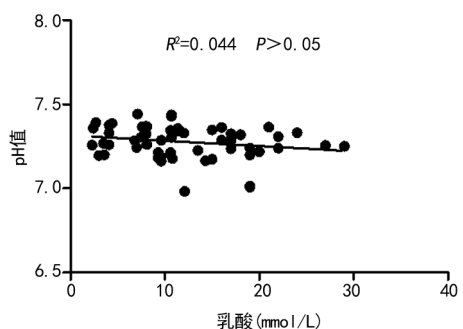


图 1 动脉血乳酸水平与 pH 值的相关性分析

2 讨论

人体正常代谢时,体内也会保留一定水平的乳

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401734);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180803)。
[△] 通信作者, E-mail: brown117@163.com。
本文引用格式:路尧,刘辰庚,王培昌.急性呼吸窘迫综合征伴严重乳酸酸中毒 1 例并文献复习[J].国际检验医学杂志,2021,42(2):251-254.

酸。乳酸的产生在体内是一个化学过程:丙酮酸+还原性辅酶 I + H⁺ $\xrightleftharpoons{\text{乳酸脱氢酶}}$ 乳酸+辅酶 I。乳酸和丙酮酸可互相转换,在肝脏、肾脏等组织细胞的线粒体内代谢,此过程被称为 Cori 循环。乳酸的消耗是通过器官内与器官间乳酸的穿梭推动的,而乳酸穿梭是通过单羧酸转运(MCTs)推动的,MCTs 介导乳酸伴 H⁺ 的流入和流出。正常情况下,乳酸的生成和消耗是一个动态平衡的状态,故血浆乳酸的水平相对恒定^[4]。

LA 是各种原因引起的乳酸循环障碍,机体乳酸水平明显升高(≥ 5 mmol/L)伴外周血 pH 值低于 7.35^[5]。临床上引起的 LA 的原因很多,通常可以根据组织是否缺氧分为 A、B 两型:A 型为组织缺氧和(或)低灌注型,其主要致病原因为癫痫、呼吸衰竭、心力衰竭、败血症等;B 型为非组织缺氧型,在临床上比较少见,主要致病原因为细胞代谢异常等因素导致的乳酸生成增多。有研究表明,随着动脉血乳酸水平的升高,患者病死率呈直线上升趋势^[6]。当患者动脉血乳酸水平 $>5\sim<9$ mmol/L 时,病死率为 80%;乳酸水平为 9~13 mmol/L 时,病死率上升至 90%;当乳酸水平 >13 mmol/L 时,病死率高达 98%^[7]。随着乳酸水平的升高,患者预后越来越差。因此,临床应尽早发现高乳酸血症的原因并及时诊治,这对 LA 患者的预后意义重大。本研究报道的患者动脉血乳酸水平更是达到了罕见的 29 mmol/L,病程进展较快,难治性较强,对该病例进行分析具有很好的指导意义。

2.1 临床反馈与实验室解答 临床医师基于目前患者的症状和已知的检验结果,无法明确找出动脉血乳酸水平持续性升高的原因,且乳酸水平快速达到 20 mmol/L 以上,很罕见,属于极危重型。笔者对此进行了如下处理。

2.1.1 排除乳酸检测的仪器问题 患者多次连续监测乳酸水平均偏高,不同仪器检测结果之间没有明显差异,且目前实验室使用的血气分析仪在乳酸项目上采用的是乳酸电极法,其他外部因素(如药物)不会对结果产生明显的影响。乳酸测定已成为重症监护患者和普通患者危险分层的重要工具^[8]。因此,临床对乳酸检测的准确性和快速性提出了更高的要求。传统的乳酸测量方法仅限于临床实验室使用标准光度技术,然而随着临床医师对医疗效益、周转时间和 24 h 可用性等要求的提高,选择一种新的测量方法显得越来越重要。目前临床上还缺乏乳酸测量的参考标准。为了缩短报告时间,尽快完成患者的危险分层,目前本院选用的是比较常用的测量全血乳酸的方法,使用雷度 ABL800 型血气分析仪。雷度 ABL800 型血气分析仪可以直接对全血标本进行检测而无须使用血浆,节省了离心等待时间。从仪器的角度出发,雷度 ABL800 型血气分析仪是目前全球公认的乳

酸检测准确度较好的仪器之一,由于参与反应的是乳酸本身,运用的是乳酸电极法,故该方法受其他因素干扰的可能性较小,结果更可靠。

2.1.2 分析患者生化检查结果 患者在病程早期肝肾功能基本正常,但是在病程中期后出现严重的肝肾功能损伤,且血清 CK 水平快速上升至正常值上限的 10 倍以上,血清肌红蛋白 973.4 $\mu\text{g/L}$,尿液肌红蛋白 168.5 $\mu\text{g/L}$,提示患者有横纹肌溶解。据报道,约有 25% 的横纹肌溶解症可合并肝功能损伤^[9],但其作用机制目前尚不清楚。横纹肌溶解症所致急性肾衰竭的病理生理过程如下:(1)肌肉细胞损伤后会释放出大量肌红蛋白,肌红蛋白经静脉进入血液循环,经肾小管滤过。一方面肌红蛋白在肾小管处形成管型,使肾小管发生堵塞,造成肾内阻塞型急性肾衰竭;另一方面肌红蛋白在酸性尿(pH 值 <5.60)的环境下被离解成铁蛋白和铁色素,解离产生的铁色素对肾小管上皮细胞产生脂质过氧化作用,造成肾小管损伤,引起急性肾小管坏死。(2)肌肉细胞损伤后组织中会有大量液体体积聚于损伤部位,引起有效血容量下降与肾脏缺血,从而加重肌红蛋白及其他毒性物质对肾小管的损伤。此外,横纹肌溶解会引发免疫系统和机体细胞过度活化,产生趋化因子、细胞因子、补体活化成分等可溶性炎症介质,它们也会参与急性肾衰竭的病理生理过程。本例患者在病程中期出现了严重的肝肾功能损伤,且与患者血清 CK 水平升高至正常值的 10 倍以上同时出现,可以证实此观点。

全血乳酸水平反映了组织中乳酸生成和吸收之间的平衡。葡萄糖在无氧条件或线粒体损伤时被分解为丙酮酸,丙酮酸在乳酸脱氢酶的催化下生成乳酸;同时乳酸又可以通过糖异生途径转变为葡萄糖或直接为组织提供能量。生理情况下,人体内乳酸与丙酮酸的比值处于 10:1 的平衡状态,该比值的平衡受还原性辅酶 I 与辅酶 I 比值的影响^[10]。当组织缺氧时还原性辅酶 I 水平升高,则血中乳酸水平升高。早期,乳酸被很多研究者认为只是在生理状态下对生物体无用的终末代谢产物。事实上,乳酸在中间代谢中有较高的循环率。人体的每个器官都可以产生乳酸。肌肉和红细胞是在生理条件下生成乳酸的主要场所,每天身体产生大约 1 500 mmol 乳酸,肝脏(60%)和肾脏(30%)是参与乳酸处理的主要器官^[11]。组织产生的乳酸经肝脏和肾脏再摄入参与新陈代谢即 Cori 循环^[12]。乳酸的肾阈值是 6~10 mmol/L,血中乳酸达到比较高的水平时,才通过肾脏排出,横纹肌溶解会导致急性肾衰竭和肝功能损伤,降低肝脏和肾脏对乳酸的再摄入能力,导致乳酸堆积,形成严重的高乳酸血症。

2.1.3 分析患者血常规结果 由于肺部感染等因素导致的血红蛋白和红细胞计数减少,可能是高乳酸血症的另外一个触发因素。BROOKS 等^[13]在 1985 年

引入乳酸穿梭的概念。红细胞和血浆是细胞间乳酸穿梭的关键环节。在运动过程中,乳酸是由骨骼肌产生的,并沿水平梯度从肌肉扩散到组织液、血浆,再到红细胞。乳酸在细胞膜中通过单羧酸盐转运蛋白转运到红细胞中,建立并维持了这种水平梯度。当血液被运输到乳酸净吸收区域时,该过程被逆转以便将乳酸输送至氧化场所。在大多数情况下,红细胞吸收乳酸的速度与乳酸从肌肉向血浆中扩散的速度相同^[14]。实际上,红细胞/血浆比率通常设置为 0.5 的恒定值,这意味着血浆占全血乳酸的三分之二,红细胞占全血乳酸的三分之一^[15]。

2.2 可行的治疗方案 (1)限制性纠酸治疗。人体正常 pH 值为 7.35~7.45, pH 值是内环境稳定的关键^[16-17]。严重 LA 常引发休克,导致组织缺氧和微循环障碍加重,使用升压药物无效,患者的休克症状不能得到及时纠正。补充碳酸氢盐可以较快地纠正酸中毒,使血 pH 值快速恢复到 7.20 以上。碳酸氢盐运用在降低患者病死率或改善血流动力学方面的价值尚未得到证实。但是碳酸氢盐应用于纠正酸中毒可能是一把“双刃剑”,过快纠正酸中毒可能会过度抑制患者肺部代偿性通气,使动脉血 PaCO₂ 升高,而高 PaCO₂ 会使 CO₂ 更容易通过血脑屏障,脑脊液 pH 值开始下降,加剧患者中枢神经系统症状。快速输注大量碳酸氢盐的另一个后果是会降低血液游离钙的水平,影响心脏收缩功能。因此,应采取限制性纠酸治疗,纠酸不可过急、过快。(2)血液净化治疗。严重 LA 常合并低血压、呼吸衰竭和多脏器功能障碍,患者病情危重。血液净化可以吸附、滤过和清除乳酸以及其他炎症介质,使微循环得到较好改善,积极支持各器官功能。乳酸属于小分子物质,较易通过血液滤过器,通过血液净化装置快速纠正 LA 的效果不明显,临床上发现采用持续性高容量血液滤过可以取得较好的效果,同时可通过血液净化调整患者全身组织的灌注水平。在持续高容量血液滤过的过程中加入适量碳酸氢盐,可防止游离钙水平降低和容量超负荷以及高渗透性(碳酸氢盐输注的潜在并发症),从而降低血流动力学不稳定患者不良事件的发生率。(3)使用缓冲盐。目前三羟甲基氨基甲烷等缓冲盐溶液在减少 CO₂ 产生和降低乳酸水平方面已经取得了很好的效果^[18]。(4)营养支持。通过加强患者营养水平,增强免疫力,保证人体所需的基本营养物质供应,对治疗 LA、恢复正常机体功能有不可替代的作用。

参考文献

[1] KAJBAF F, LALAU J D. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2013, 14: 22.

[2] DE GROOTH H J, TUINMAN P R, GIBBES A R J. The

attributable mortality of acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(7): 1508-1509.

[3] KAMEL S, MAN S O, MITCHELL L H. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis[J]. Kidney Int, 2020, 97(1): 75-88.

[4] GATTINONI L, FRANCESCO V, CAMPOROTA L, et al. Understanding lactatemia in human sepsis. potential impact for early management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(5): 582-589.

[5] LUFT D, DEICHSEL G, SCHMÜLLING R M, et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases [J]. Am J Clin Pathol, 1983, 80(4): 484-489.

[6] 甘志新, 王丹, 贺斌峰, 等. 急性呼吸窘迫综合征的诊疗标记物[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(4): 519-522.

[7] 梁希泉, 陈尚华, 刘琴. 血清高迁移率族蛋白 B1 检测在脓毒症合并 ARDS 患者中的临床监测效果研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 659-662.

[8] 张颖, 罗燕. 重度乳酸酸中毒合并重症肺炎救治成功 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(34): 214-218.

[9] CECCONI M, HOFER C, TEBOUL J, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(9): 1529-1537.

[10] RUNNSTROM M, EBIED A M, KHOURY A P, et al. Influenza-induced rhabdomyolysis [J]. BMJ Case Rep, 2018, 11(1): e226610.

[11] MALLAT J, LEMYZE M, TRONCHON L, et al. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock[J]. World J Crit Care Med, 2016, 5(1): 47-56.

[12] CONNELLY P J, LONERGAN M, SOTO-PEDRE E, et al. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: a go darts study[J]. Diabetes Obesit Metab, 2017, 19(11): 1579-1586.

[13] BROOKS G A. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research[J]. Med Sci Sports Exerc, 1985, 17(1): 22-34.

[14] STEPHANIE G W, HAUG K, DUBOVOY A, et al. Is lactic acidosis after lung transplantation associated with worse outcomes[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 110(2): 434-440.

[15] DE BACKER D, DONADELLO K, SAKR Y A, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome[J]. Crit Care Med, 2013, 41(3): 791-799.

[16] GATTINONI L, FRANCESCO V, QUINTEL M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 221-222.

[17] GANETZKY R D, CUDDAPAH S R. Neonatal lactic acidosis: a diagnostic and therapeutic approach[J]. Neonreviews, 2017, 18(4): e217-e227.

[18] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiolo-

gy, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8):788-800.

• 个案分析 •

(收稿日期:2020-05-02 修回日期:2020-08-30)

1 例 B(A)血型鉴定及家系分析

杨 倩, 戚 超, 徐 婷, 姚春艳
陆军军医大学第一附属医院输血科, 重庆 400038

关键词: B(A)血型; 血型血清学; 基因测序
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.031
文章编号: 1673-4130(2021)02-0254-03
中图法分类号: R457.1+1
文献标志码: C

ABO 血型系统是人类最重要的血型系统,除了 A 型、B 型、O 型、AB 型这 4 种常见血型外,还有一些罕见的抗原较弱的亚型,比如 B(A)血型^[1]。B(A)血型在人群中的出现频率约为 1/50 万,该人群血清中存在高度活性的 B 型糖基转移酶,同时也存在少量的 A 型糖基转移酶,因此,其红细胞上不仅存在 B 抗原,还存在很弱的 A 抗原^[2]。B(A)血型被认为是遗传学上的 B 型,血清学检测结果多表现为 AB 型,严重影响血型鉴定的准确性和输血安全^[3-4]。本文对 1 例 B(A)血型正反定型不符的患者进一步行血清学及分子生物学检测,同时对其进行了家系调查分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 先证者,秦某,31 岁,女,汉族,原发不孕,无输血史,术前血型检查中发现常规血清学鉴定正反定型不符。经患者及其父母同意后,笔者对该患者进行了分子生物学分析及家系调查。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:LC-10C 血库配血专用离心机(安徽中科中佳),FQD-96A 荧光定量 PCR 检测系统(杭州博日科技),3130 基因测序仪(美国 ABI)。试剂:单克隆抗-A、抗-B 血型定型试剂(上海血液生物 20171023),单克隆抗-H、抗-A1 定型试剂(江苏力博 20180918),人 ABO 血型反定型用红细胞试剂(江苏力博 201807006),抗体筛查细胞 I、II、III 号(江苏力博 201808009),DNA 提取试剂盒(江苏中济万泰生物),人类红细胞 ABO 血型基因分型试剂盒(江苏中济万泰生物),ABO1-7 外显子测序试剂盒(江苏中济万泰生物)。

1.3 方法

1.3.1 血型鉴定 采用试管法进行 ABO 血型血清学鉴定,采用抗人球蛋白法进行先证者血清的抗体筛查试验和抗人球蛋白试验。以上操作参照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)^[5]进行操作。

1.3.2 DNA 提取 使用 DNA 提取试剂盒(江苏中

济万泰生物)快速抽提乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝全血中的基因组 DNA,DNA 标本水平为 60 ng/mL,纯度为 1.6~2.0(A₂₆₀/A₂₈₀)。

1.3.3 ABO 基因分型 采用荧光定量 PCR 法进行 ABO 基因分型(采用人类红细胞 ABO 血型基因分型试剂盒),按照试剂盒说明书进行检测。

1.3.4 ABO 基因第 6、7 外显子直接测序 采用 ABO1-7 外显子测序试剂盒,严格按照试剂盒说明书进行操作。

2 结果

2.1 血清学鉴定结果分析 先证者及其父母的血型血清学鉴定结果见表 1。通过血清学鉴定试验发现,先证者父亲为 A 型,母亲为 B 型,先证者为可疑 B(A)型。先证者的血清学检测结果不符合遗传定律,因此需要进一步对该家系进行分子生物学检测。

2.2 抗体筛查及抗人球蛋白试验结果分析 先证者及其父母的抗体筛查试验结果均为阴性,排除存在 ABO 血型系统以外不规则抗体的可能性;直接抗人球蛋白试验结果均为阴性,表明不存在红细胞上黏附的自身抗体对血型正定型造成干扰的现象;间接抗人球蛋白试验结果均为阴性,可排除血清中存在干扰反定型检测的不利因素。

2.3 ABO 基因分型结果分析 通过荧光定量 PCR 法进行 ABO 基因分型检测,A、A205、B、O(261G 缺失)、O1、O2 特异性引物只扩增引物 3'末端的第 1 个碱基互补的等位基因,而不扩增不互补的等位基因,1 次扩增就可以区分 ABO 的等位基因。PCR 掺入染料法将荧光染料通过掺入 DNA 的扩增产物来表示 DNA 的扩增效果。在扩增后进行熔解曲线分析,通过熔解曲线分析能确认目的产物是否被特异性扩增,以此判断 ABO 的等位基因。从熔解曲线来看,先证者 B 基因和 O02 基因被特异性扩增,先证者父亲 A 基因和 O02 基因被特异性扩增,先证者母亲只有 B 基因被特异性扩增,故先证者的基因分型结果为 BO02,