

颅脑肿瘤术后动脉血乳酸升高与手术时间及术中使用外源性糖皮质激素的相关性研究

李静超 姚明丽 王凌雁 梅美华 管向东 欧阳彬

中山大学附属第一医院重症医学科, 广东广州 510080

通信作者: 欧阳彬, Email: binouyang@yahoo.com

【摘要】 目的 探讨颅脑肿瘤术后患者高乳酸血症的相关影响因素。**方法** 选择 2018 年 12 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日在中山大学附属第一医院重症医学科(ICU)神经外科 ICU(NSICU)行择期颅脑肿瘤(包括胶质瘤、脑膜瘤、听神经鞘瘤)切除术后患者。统计颅脑肿瘤术后高乳酸血症的发生率;并采用单因素及多因素线性回归分析术后初始动脉血乳酸与手术时间、术中出血量、术中液体总入量、术中乳酸钠林格液输入量、术中尿量、术中液体平衡量、术中外源性糖皮质激素用量及肿瘤类型的相关关系。采用 Pearson 法分析乳酸与独立相关影响因素的相关性。**结果** 共纳入 148 例患者,其中胶质瘤 45 例(30.41%),脑膜瘤 64 例(43.24%),听神经鞘瘤 39 例(26.35%)。148 例患者术后初始动脉血乳酸明显增高,中位数为 4.80(3.68, 5.90)mmol/L;其中 78 例患者(52.70%)动脉血乳酸轻度升高($2\text{ mmol/L} < \text{乳酸} \leq 5\text{ mmol/L}$),61 例患者(41.22%)动脉血乳酸明显升高($5\text{ mmol/L} < \text{乳酸} \leq 10\text{ mmol/L}$),2 例患者(1.35%)动脉血乳酸严重升高($>10\text{ mmol/L}$),仅 7 例患者(4.73%)动脉血乳酸在正常范围($\leq 2\text{ mmol/L}$)。单因素分析显示,患者术后初始动脉血乳酸水平与手术时间 [$\beta=0.556$, 95% 可信区间(95%CI)为 0.257~0.855, $P<0.001$],术中外源性糖皮质激素总用量 ($\beta=0.477$, 95%CI 为 0.174~0.779, $P=0.002$) 呈独立正相关,而与患者肿瘤类型、术中出血量、液体总入量、乳酸钠林格液输入量、尿量及液体平衡量均无显著相关。进一步多因素线性回归分析显示,手术时间 ($\beta=0.499$, 95%CI 为 0.204~0.795, $P=0.001$)、术中外源性糖皮质激素总用量 ($\beta=0.407$, 95%CI 为 0.111~0.703, $P=0.008$) 仍是影响患者术后初始动脉血乳酸水平的独立相关因素。相关性分析显示,动脉血乳酸与手术时间、术中激素总用量均呈正相关($r_1=0.289$, $r_2=0.248$, 均 $P<0.01$)。**结论** 颅脑肿瘤术后初始动脉血乳酸升高与手术时间及术中外源性糖皮质激素使用有关。

【关键词】 颅脑肿瘤; 高乳酸血症; 手术时间; 糖皮质激素

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-872)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.013

Elevated artery lactate after brain tumor craniotomy is associated with surgery duration and exogenous administration of corticosteroids

Li Jingchao, Yao Mingli, Wang Lingyan, Mei Meihua, Guan Xiangdong, Ouyang Bin

Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Ouyang Bin, Email: binouyang@yahoo.com

【Abstract】 Objective To study the influential factor of hyperlactatemia after the brain tumor craniotomy. **Methods** Patients who underwent selective brain tumor (including glioma, meningioma and acoustic schwannoma) craniotomy in the neurosurgery intensive care unit (NSICU) of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University from December 1st 2018 to May 20th 2019 were enrolled. The incidence of hyperlactatemia after the brain tumor craniotomy was investigated. Univariate and multivariate linear regression analysis were performed to identify the association of initial artery lactate with the operation duration, the intraoperative blood loss, the total intraoperative fluid infusion, intraoperative ringer lactate fluid infusion, intraoperative urine volume, intraoperative fluid balance, the total intraoperative corticosteroids dosage and the tumor type. Pearson method was used to analyze the correlation between lactate in arterial blood and independent related factors. **Results** A total of 148 patients were enrolled including 45 patients (30.41%) with glioma, 64 patients (43.24%) with meningioma, and 39 patients (26.35%) with acoustic schwannoma. The initial lactate level in arterial blood increased significantly in 148 patients, with a median of 4.80 (3.68, 5.90) mmol/L. Among them, 78 patients (52.70%) had mild elevation of lactate in arterial blood ($2\text{ mmol/L} < \text{lactate} \leq 5\text{ mmol/L}$), 61 patients (41.22%) had significant elevation of lactate in arterial blood ($5\text{ mmol/L} < \text{lactate} \leq 10\text{ mmol/L}$), and 2 patients (1.35%) had serious elevation of artery lactate ($>10\text{ mmol/L}$). And only 7 patients (4.73%) had normal level of lactate in arterial blood ($\leq 2\text{ mmol/L}$). Univariate analysis showed that initial postoperative artery lactate was positively correlated with the operation duration [$\beta = 0.556$, 95% confidence interval (95%CI) was 0.257–0.855, $P < 0.001$] and the total intraoperative corticosteroids dosage ($\beta = 0.477$, 95%CI was 0.174–0.779, $P = 0.002$). There was no significant correlation between the initial postoperative artery lactate and tumor types, the

intraoperative blood loss, the total fluid infusion, the ringer lactate fluid infusion, urine volume, and the fluid balance. Further multivariate linear regression analysis showed that the operation duration ($\beta = 0.499$, 95%CI was 0.204–0.795, $P = 0.001$) and the total intraoperative corticosteroids dosage ($\beta = 0.407$, 95%CI was 0.111–0.703, $P = 0.008$) were independent risk factors affecting the initial postoperative artery lactate. The correlation analysis showed that there was a significant positive correlation between lactate in arterial blood and operation time and total hormone dosage during operation ($r_1 = 0.289$, $r_2 = 0.248$, both $P < 0.01$). **Conclusion** Initial artery lactate after brain tumor craniotomy is associated with surgery duration and exogenous administration of corticosteroids.

【Key words】 Brain tumor; Hyperlactatemia; Operation duration; Corticosteroids

Fund program: National Key Clinical Specialty Construction Project of China (2011–872)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.013

乳酸作为无氧糖酵解的产物,近年来受到广泛的关注,动脉血乳酸已成为脓毒症患者循环液体复苏的起点与终点指标^[1]。然而有研究表明,神经外科手术患者动脉血乳酸增高且不伴有组织缺氧^[2-6],但乳酸增高的影响因素及机制并不十分明确。本研究旨在探讨颅脑肿瘤术后患者血乳酸增高的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象: 回顾性分析 2018 年 12 月 1 日至 2019 年 5 月 20 日本院重症医学科(ICU)神经外科 ICU(NSICU)收治的颅脑肿瘤术后患者。

1.1.1 入选标准: ① 年龄 ≥ 18 岁;② 术前格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≥ 15 分;③ 胶质瘤、脑膜瘤、听神经纤维鞘瘤行择期神经外科手术患者,术后转入 NSICU,并经病理确诊;④ 转入 NSICU 后 0.5 h 内完成动脉采血及血气分析,动脉血乳酸数据完整。

1.1.2 排除标准: ① 合并糖尿病且术前口服二甲双胍控制血糖;② 严重肝肾功能不全;③ 合并其他系统恶性肿瘤者;④ 所需临床资料不完整。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:2019–363),经审核符合患者及家属知情同意豁免情形。

1.2 资料收集

1.2.1 患者一般情况: 性别、年龄、入院实际体重和身高、合并症。

1.2.2 患者术中情况: 手术类型、手术时间、术中出血量、术中糖皮质激素用量、术中入量、术中乳酸钠林格液(R-L)输入量、术中尿量、术中液体平衡。

1.2.3 患者术后资料: 转入 NSICU 后 0.5 h 内的初始动脉血乳酸值、术后病理结果。

1.3 统计学方法: 使用软件 R 3.6.0 对数据进行统计分析。连续性变量若服从正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验或方差分析;不服从正态分布则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用秩和检验;分类变量以频数

(构成比)表示,采用 Fisher 确切概率法。采用线性回归模型分析乳酸的影响因素,对纳入的连续性变量进行 Z-Score 标准化后,先行单因素分析,选择单因素 $P < 0.05$ 的变量进行多因素线性回归分析。采用 Pearson 相关系数描述乳酸与独立相关影响因素的相关关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况(图 1;表 1): 最终纳入 148 例患者,包括胶质瘤 45 例(30.41%),脑膜瘤 64 例(43.24%),听神经鞘瘤 39 例(26.35%);男性 56 例,女性 92 例;年龄 51(43, 59)岁;体重指数(BMI)(23.63 ± 3.18) kg/m^2 。

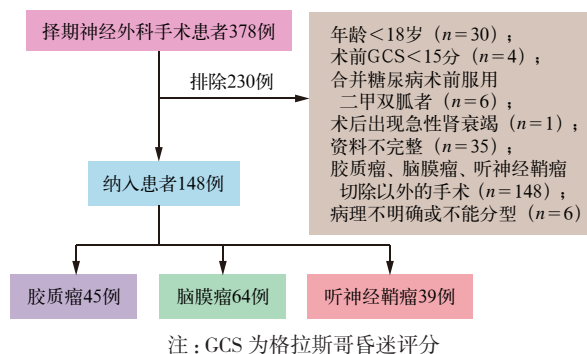


图 1 颅脑肿瘤术后动脉血乳酸影响因素研究的患者入选流程

2.2 颅脑肿瘤术后高乳酸血症发生率: 颅脑肿瘤术后患者初始血乳酸水平为 4.80(3.68, 5.90)mmol/L; 其中 78 例(52.70%)血乳酸轻度升高(2 mmol/L<乳酸 ≤ 5 mmol/L), 61 例(41.22%)血乳酸明显升高(5 mmol/L<乳酸 ≤ 10 mmol/L), 2 例患者(1.35%)血乳酸严重升高(>10 mmol/L), 仅 7 例(4.73%)血乳酸在正常范围(≤ 2 mmol/L)。

2.3 影响患者动脉血乳酸水平的线性回归分析

2.3.1 单因素分析(表 2): 患者术后初始动脉血乳酸水平与手术时间、术中外源性糖皮质激素总用量呈独立正相关(均 $P < 0.01$),而与肿瘤类型、术中出血量、液体总入量、R-L 输入量、尿量及液体平衡量均无显著相关。

表 1 148 例颅脑肿瘤术后患者一般情况及术中临床指标

指标	数值	指标	数值
男性〔例(%)〕	56(37.84)	甲泼尼龙〔例(%)〕	
年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	51 (43, 59)	40 mg	2(1.35)
BMI($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	23.63 $\pm$ 3.18	80 mg	17(11.49)
肿瘤类型〔例(%)〕		120 mg	6(4.05)
胶质瘤	45(30.41)	500 mg	46(31.08)
脑膜瘤	64(43.24)	术中激素总用量	10.00(10.00, 93.75)
听神经鞘瘤	39(26.35)	〔mg, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	
合并症〔例(%)〕	32(21.62)	手术时间	6.50(5.23, 7.94)
高血压	26(17.57)	〔h, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	
冠心病	1(0.68)	术中液体量〔 $M(Q_L, Q_U)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 〕	
脑卒中	1(0.68)	出血量(mL)	200(100, 400)
高血压合并糖尿病	2(1.35)	液体总入量(mL)	3650(2950, 4560)
高血压合并冠心病	1(0.68)	液体入量	9.10(7.71, 11.06)
高血压合并脑卒中	1(0.68)	($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	
未使用激素〔例(%)〕	17(11.49)	R-L 总入量(mL)	2500(2000, 3500)
地塞米松〔例(%)〕		R-L 入量	6.53(4.79, 8.10)
5 mg	2(1.35)	($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	
10 mg	58(39.19)	总尿量(mL)	2375(1700, 3050)
		尿量($\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	5.62(4.32, 7.95)
		液体平衡(mL)	1161.35 $\pm$ 905.80

注: BMI 为体重指数, R-L 为乳酸钠林格液

2.3.2 多因素分析(表 2): 手术时间、术中外源性糖皮质激素总用量仍是影响患者术后初始动脉血乳酸水平的独立相关因素(均 $P < 0.01$)。

表 2 颅脑肿瘤术后患者初始动脉血乳酸水平影响因素的单因素及多因素分析

指标	单因素分析		
	β 值	95%CI	P 值
性别 男性		参考	
女性	0.172	-0.469 ~ 0.813	0.599
年龄	-0.304	-0.612 ~ 0.000	0.055
BMI	-0.048	-0.360 ~ 0.265	0.765
手术时间	0.556	0.257 ~ 0.855	<0.001
术中出血量	-0.078	-0.390 ~ 0.234	0.627
激素总用量	0.477	0.174 ~ 0.779	0.002
术中液体总入量	-0.020	-0.333 ~ 0.292	0.899
术中 R-L 输入量	-0.094	-0.406 ~ 0.218	0.556
术中尿量	0.154	-0.157 ~ 0.465	0.334
术中液体平衡	0.094	-0.218 ~ 0.406	0.554
肿瘤类型		参考	
胶质瘤			
脑膜瘤	-0.081	-0.810 ~ 0.648	0.828
听神经瘤	0.674	-0.146 ~ 1.494	0.109
指标	多因素分析		
	β 值	95%CI	P 值
手术时间	0.499	0.204 ~ 0.795	0.001
激素总用量	0.407	0.111 ~ 0.703	0.008

注: BMI 为体重指数, R-L 为乳酸钠林格液; 空白代表无此项

2.4 相关性分析(图 2~3): 患者术后初始动脉血乳酸水平与手术时间、术中激素总用量均呈显著正相关(均 $P < 0.01$)。

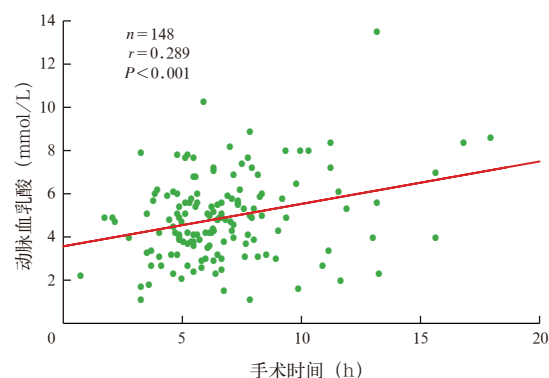
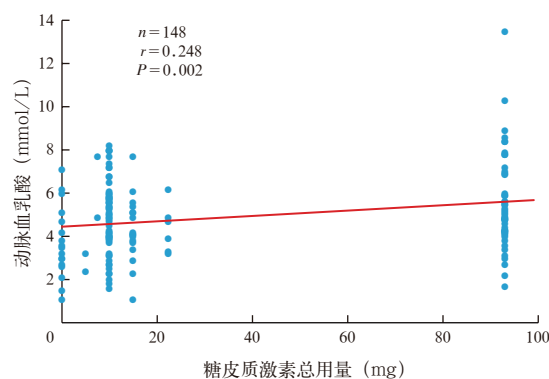


图 2 颅脑肿瘤术后患者初始动脉血乳酸与手术时间的相关性



注: 不同激素换算成地塞米松的等效剂量

图 3 颅脑肿瘤术后患者初始动脉血乳酸与术中糖皮质激素总用量的相关性

3 讨论

本研究观察对象为颅脑肿瘤择期术后入 ICU 的患者, 初始动脉血乳酸超过 2 mmol/L 者占 95.27% (141/148), 超过 5 mmol/L 者占 42.57% (63/148), 严重者可出现乳酸酸中毒。de Smalen 等^[6] 在一项纳入 496 例颅内肿瘤择期手术患者的回顾性研究中也发现, 50% 的患者术后转入 ICU 或普通病房时血乳酸 > 2 mmol/L。表明颅脑肿瘤择期术后乳酸增高是一个非常普遍的现象。相对 de Smalen 等^[6] 的研究, 本研究纳入患者乳酸增高的发生率更高, 可能因为本研究只包含手术相对较大、需要收入 ICU 的患者。

尽管颅脑肿瘤择期术后高乳酸血症发生率高, 但其高乳酸血症发生的相关因素尚不完全明确。本研究显示, 术后动脉血乳酸升高与手术时间有关, 这与 de Smalen 等^[6] 的研究结果一致, 其研究显示, 与正常乳酸组相比, 高乳酸血症组手术时间明显延长。我们推测, 手术时间延长可能增加患者应激, 长时间的应激状态使患者血肾上腺素水平升高, 促进机体的有氧糖酵解活动, 导致高乳酸血症发生。加拿大学者 Garavaglia 等^[2] 一项小样本单中心前瞻性观察性研究中, 18 例颅脑肿瘤切除手术患者, 从手术开

始到术后 48 h 内,每隔 3 h 测定 1 次动脉血乳酸值,发现乳酸随着手术时间的延长逐渐增高,部分患者伴有肌酸激酶(CK)增高及肌红蛋白尿。

本研究显示,颅脑肿瘤术后初始乳酸水平与术中激素使用量呈正相关。糖皮质激素在颅脑肿瘤手术中的应用较为普遍,常用于减轻瘤周水肿^[7-8]。糖皮质激素本身可能影响糖代谢,增强应激反应,导致血乳酸升高。Mizen 等^[9]给健康马注射 0.05 mg/kg 地塞米松,2 h 后血乳酸开始增高,停药后 24 h 血乳酸逐渐恢复,考虑乳酸增高是糖有氧酵解增高的结果。Ottens 等^[10]在对 497 例心脏外科手术患者的随机对照观察研究中发现,术中单剂量使用 1 mg/kg 地塞米松可导致术后血乳酸增高。同样,de Smalen 等^[6]也发现,高乳酸血症患者使用激素剂量更大。然而对于颅内肿瘤患者,不能排除使用糖皮质激素者可能瘤周水肿较重、肿瘤更多位于脑干周围,导致术后应激及交感兴奋更为严重。

本研究显示,术后动脉血乳酸升高与术中液体总入量、R-L 输入量、尿量、液体平衡无相关性,提示神经重症患者高乳酸血症不同于休克或低血容量,术中低灌注不是此类患者出现术后高乳酸血症的主要原因。此外,术中患者每小时公斤体重尿量无异常,提示肾脏灌注良好,推测术中低灌注导致术后高乳酸血症的可能性不大。

此外,本研究显示,颅脑肿瘤术后初始动脉血乳酸水平与肿瘤类型无相关性。在 de Smalen 等^[6]的研究中,颅脑肿瘤术后乳酸增高患者与乳酸正常患者肿瘤类型无差异。有研究者发现颅脑肿瘤类型影响血乳酸浓度,但这部分研究局限于对手术前乳酸的观察,而非手术后,且血乳酸增高幅度小。Cata 等^[3]对 275 例幕上胶质母细胞瘤患者进行了回顾性研究分析,约 50% 的患者在全麻诱导后、手术开始前动脉血乳酸有小幅度的增高(中位数为 2.3 mmol/L)。Shih 等^[5]回顾性分析 74 例幕上胶质瘤患者发现,高级别胶质瘤患者术前血乳酸水平略高于低级别组(mmol/L:1.9 比 1.2)。Bharadwaj 等^[11]在一项非胶质瘤脑肿瘤患者的研究中对比了麻醉诱导后脑转移瘤与脑膜瘤、垂体瘤患者的动脉血乳酸水平,发现脑转移瘤患者的基线血乳酸水平略高于脑膜瘤及垂体瘤患者。手术前乳酸的轻度增高被认为是肿瘤细胞糖酵解活跃的产物。

我们分析:术前乳酸基线值不同于术后乳酸值,术前动脉血乳酸基线值反映不同颅脑肿瘤类型乳酸

产生的细微差别,而术后乳酸反映手术过程的应激与交感兴奋程度,因此,术后乳酸水平更多与手术时间及激素使用相关,受肿瘤类型的影响小。

正确理解颅脑肿瘤择期术后高乳酸血症发生的机制非常重要。动脉血乳酸正常值波动于 0~2 mmol/L^[12],高乳酸血症是乳酸产生增多或清除障碍的结果,临床上通常将高乳酸血症分为伴有组织缺氧的 A 型和不伴有组织缺氧的 B 型^[13]。颅脑肿瘤术后高乳酸血症发生的原因尚不完全明确,但多数学者认为这是一种不伴组织低灌注或缺氧的 B 型高乳酸血症^[4,6,14]。B 型高乳酸产生的原因主要包括:① 肾上腺素依赖的 β_2 受体激动后有氧糖酵解活动增加,见于各种血肾上腺素水平升高的情况,如各类休克、严重哮喘发作使用大量的 β_2 受体激动剂、嗜铬细胞瘤等, β_2 受体激动后可直接或通过增强肌细胞膜的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶间接促进糖酵解反应;② 线粒体本身功能障碍或使用某些干扰氧化磷酸化的药物,如抗反转录病毒药物、异丙酚等;③ 淋巴瘤、白血病、实体肿瘤等恶性肿瘤,即“Warburg 效应”^[15];④ 严重肝肾功能受损,乳酸清除减少。本研究显示,乳酸升高与术中液体平衡、R-L 输入量、尿量、液体平衡无相关性,提示此类患者的乳酸增高不伴有组织低灌注。而乳酸增高与手术时间及糖皮质激素使用相关,与 de Smalen 等^[6]发现高乳酸血症伴发高血糖,以及 Garavaglia 等^[2]发现高乳酸血症伴发 CK 及肌红蛋白尿的研究结果一致,均提示颅脑肿瘤术后动脉血乳酸增高与应激及交感兴奋有关。

综上所述,颅脑肿瘤术后初始动脉血乳酸水平增高与手术时间、术中激素总用量相关,不伴全身组织缺氧或低灌注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] Garavaglia M, Mak T, Cusimano MD, et al. Body mass index as a risk factor for increased serum lactate during craniotomy [J]. Minerva Anesthesiol, 2013, 79 (10): 1132-1139.
- [3] Cata JP, Bhavsar S, Hagan KB, et al. Intraoperative serum lactate is not a predictor of survival after glioblastoma surgery [J]. J Clin Neurosci, 2017, 43: 224-228. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.05.004.
- [4] Brallier JW, Dalal PJ, McCormick PJ, et al. Elevated intraoperative serum lactate during craniotomy is associated with new neurological deficit and longer length of stay [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2017, 29 (4): 388-392. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000332.
- [5] Shih CC, Lee TS, Tsuang FY, et al. Pretreatment serum lactate level as a prognostic biomarker in patients undergoing supratentorial

- primary brain tumor resection [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (38): 63715–63723. DOI: 10.18632/oncotarget.18891.
- [6] de Smalen PP, van Ark TJ, Stolker RJ, et al. Hyperlactatemia after intracranial tumor surgery does not affect 6-month survival: a retrospective case series [J/OL]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2019 [2019-06-28]. [published online ahead of print March 25, 2019]. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000594.
- [7] Moliterno JA, Henry E, Pannullo SC. Corticorelin acetate injections for the treatment of peritumoral brain edema [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18 (9): 1413–1419. DOI: 10.1517/13543780903190689.
- [8] 中华医学会神经外科学分会. 颅内肿瘤周围水肿药物治疗专家共识 (第 1 版) [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (1): 5–9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.01.002. Chinese Medical Association Neurosurgery Branch. Consensus on the drug treatment of peritumoral brain edema [J]. *Natl Med J China*, 2010, 90 (1): 5–9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.01.002.
- [9] Mizen K, Woodman J, Boysen SR, et al. Effect of dexamethasone on resting blood lactate concentrations in horses [J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 31 (1): 164–169. DOI: 10.1111/jvim.14630.
- [10] Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, et al. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 41. DOI: 10.1186/s13054-015-0736-9.
- [11] Bharadwaj S, Venkatraghavan L, Mariappan R, et al. Serum lactate as a potential biomarker of non-glial brain tumors [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22 (10): 1625–1627. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.05.009.
- [12] Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017, 49 (1): 7–15.
- [13] Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55 (3): 322–333. DOI: 10.1515/cclm-2016-0438.
- [14] Mariappan R, Venkatraghavan L, Vertanian A, et al. Serum lactate as a potential biomarker of malignancy in primary adult brain tumours [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22 (1): 144–148. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.06.005.
- [15] Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (24): 2309–2319. DOI: 10.1056/NEJMr1309483.

(收稿日期: 2019-07-08)

• 科研新闻速递 •

急性缺血性脑卒中患者血管内再灌注治疗时间与预后的关系

随机临床试验表明,血管内再灌注治疗急性缺血性脑卒中(AIS)大血管闭塞的获益是有时间依赖性的,但它对预后的影响和最终能否对临床操作有指导规范作用还不确定。为此,有学者进行了一项回顾性研究,旨在明确 AIS 患者接受血管内再灌注治疗时间与预后的关系。研究人员对美国国家卒中治疗质量登记数据库(get with the guidelines-stroke)中 2015 年 1 月至 2016 年 12 月的患者数据进行回顾性分析,这些患者最终随访至 2017 年 4 月 15 日。纳入 6756 例前循环大血管闭塞并经血管内再灌注治疗的患者,发病至治疗时间在 8 h 以内。主要评价指标:实际再灌注水平(改良的溶栓治疗脑梗死评分 2b-3)、自主活动、整体残疾[改良 Rankin 量表(mRS)]和出院去向、症状性颅内出血(sICH)、院内病死率/濒临死亡出院。结果显示:6756 例患者年龄为(69.5±14.8)岁,51.2%(3460/6756)为女性,治疗前美国国立卫生研究院卒中量表评分为 17(12, 22)分,发病至治疗时间为 230(170, 305) min,入院至治疗时间为 87(62, 116) min,85.9% 的患者(5433/6324)有再灌注。sICH 发生率为 6.7%(449/6693),患者院内病死率/临终关怀出院率为 19.6%(1326/6756)。出院时,36.9% 的患者(2132/5783)能独立行走,23.0% 的患者(1225/5334)具有功能自主性(mRS 0~2 分)。对发病至治疗时间进行校正分析发现,时间-预后呈非线性关系,30~270 min 的斜率要大于 271~480 min。在 30~270 min 时间窗内,发病至治疗时间每缩短 15 min,均可提高患者出院时独立行走的可能性[绝对增加 1.14, 95% 可信区间(95%CI)为 0.75~1.53],降低院内病死率/临终关怀出院率(绝对减少 0.77, 95%CI 为 -0.07~-0.47)和 sICH 风险(绝对减少 0.22, 95%CI 为 -0.40~-0.03)。缩短入院至治疗的时间同样可改善患者预后,在 30~120 min 时间窗内,入院至治疗时间每缩短 15 min,康复出院率均有提高(绝对增加 2.13, 95%CI 为 0.81~3.44),院内病死率/临终关怀出院率亦有所下降(绝对减少 1.48, 95%CI 为 -2.60~0.36)。研究人员据此得出结论:在常规临床实践中,大血管闭塞致 AIS 患者,血管内再灌注治疗时间缩短与改善预后显著相关。这些发现为尽量缩短 AIS 患者发病至入院时间、尽早血管内治疗提供了依据。

罗红敏,编译自《JAMA》,2019,322(3):240-250

PCI 术后患者口服 P2Y12 抑制剂的基因型指导治疗策略:一项随机临床试验

对于初次经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者,目前尚不清楚基因型指导的 P2Y12 抑制剂治疗是否会使其受益。为此,有学者进行了一项开放性随机临床试验,研究人员以 1:1 的比例将初次 PCI 支架植入的患者随机分为两组:一组根据早期 CYP2C19 遗传学测试接受 P2Y12 抑制剂治疗(基因型指导组),其中 CYP2C19*2 或 CYP2C19*3 缺失患者接受替格瑞洛或普拉格雷治疗,而其他患者接受氯吡格雷治疗;另一组则接受替格瑞洛或普拉格雷标准治疗(标准治疗组),均治疗 12 个月。主要评价指标为 12 个月时的全因死亡、心肌梗死、明确的支架血栓形成、脑卒中、根据血小板抑制和患者预后(PLATO)标准定义的大出血。结果显示:在初步分析中,共纳入 2488 例患者,其中基因型指导组 1242 例,标准治疗组 1246 例。基因型指导组和标准治疗组分别有 63 例患者(5.1%)、73 例患者(5.9%)发生了主要评价事件[绝对差异为 -0.7%, 95% 可信区间(95%CI)为 -2.0%~0.7%, $P<0.001$],分别有 122 例患者(9.8%)、156 例患者(12.5%)发生了大出血事件[风险比(HR)=0.78, 95%CI 为 0.61~0.98, $P=0.04$]。研究人员据此得出结论:在接受初次 PCI 的患者中,就血栓事件而言,以 CYP2C19 基因型指导的口服 P2Y12 抑制剂的治疗效果要好于使用替格瑞洛或普拉格雷标准治疗方法,并可降低大出血风险。

罗红敏,编译自《N Engl J Med》,2019,381(17):1621-1631