

急性呼吸窘迫综合征患者发生低磷血症的危险因素分析

王洁 许惠仙

延边大学附属医院临床营养科, 吉林延吉 133000

通信作者: 许惠仙, Email: huixianxu@sina.com

【摘要】 目的 分析急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者发生低磷血症的危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,收集2018年1月至2022年10月延边大学附属医院收治的110例ARDS患者的临床资料。根据患者入重症监护病房(ICU)1 d血清磷水平,将血清磷水平正常(0.80~1.45 mmol/L)或偏高(>1.45 mmol/L)的患者纳入非低磷组,将低磷血症患者纳入低磷组(血清磷水平<0.80 mmol/L)。比较两组患者入ICU 1、2、4、6、8 d炎症指标[中性粒细胞比例(NEU%)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)]、蛋白质[总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)]、血乳酸(Lac)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞/白蛋白比值(NAR)、血乳酸/白蛋白比值(L/A)的差异;采用偏相关法分析入ICU 1 d血清磷水平与上述指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析探讨 ARDS 患者发生低磷血症的危险因素。**结果** 110 例患者均纳入最终分析,其中低磷组 56 例,非低磷组 54 例。低磷组患者入ICU 1 d、2 d NEU% 即较非低磷组显著升高(1 d: 0.87 ± 0.08 比 0.82 ± 0.12 , 2 d: 0.87 ± 0.05 比 0.83 ± 0.11 , 均 $P < 0.05$);随入ICU 时间延长,低磷组患者 LYM 呈上升趋势,NEU%、hs-CRP、NLR 呈先下降后升高趋势。低磷组入ICU 1 d TP、Alb、PA 均较非低磷组显著降低[TP (g/L): 52.96 ± 8.42 比 56.47 ± 8.36 , Alb (g/L): 29.73 ± 5.83 比 33.08 ± 7.35 , PA (g/L): 69.95 ± 50.72 比 121.50 ± 82.42 , 均 $P < 0.05$];随入ICU 时间延长,低磷组患者 TP、Alb 均呈先下降后升高趋势,但 8 d Alb 仍低于 1 d, PA 呈上升趋势。非低磷组 TP、Alb 的变化趋势与低磷组一致。Lac、L/A 在两组组内均呈下降趋势。偏相关分析显示,入ICU 1 d 血清磷水平与 NEU%、hs-CRP 呈显著负相关(r 值分别为 -0.229、-0.286, 均 $P < 0.05$),与 LYM、PA 呈显著正相关(r 值分别为 0.231、0.311, 均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,入ICU 1 d NEU% [优势比(OR)=0.932, 95% 可信区间(95%CI)为 0.873~0.996, $P=0.038$] 和 Alb (OR=1.167, 95%CI 为 1.040~1.308, $P=0.008$) 是 ARDS 患者发生低磷血症的独立危险因素。**结论** 入ICU 1 d NEU% 和 Alb 是 ARDS 患者发生低磷血症的独立危险因素。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 低磷血症; 危险因素

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20220550KJ)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230726-00555

Analysis of the risk factors of hypophosphatemia in patients with acute respiratory distress syndrome

Wang Jie, Xu Huixian

Department of Clinical Nutrition, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji 133000, Jilin, China

Corresponding author: Xu Huixian, Email: huixianxu@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of hypophosphatemia in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** A retrospective case-control study was conducted. The clinical data of the patients with ARDS admitted to Yanbian University Affiliated Hospital from January 2018 to October 2022 were collected. According to the 1-day serum phosphorus level after intensive care unit (ICU) admission, the patients with normal (0.80–1.45 mmol/L) or elevated (>1.45 mmol/L) serum phosphorus levels were included in the non-hypophosphatemia group, while those with phosphorus levels lower than 0.80 mmol/L were included in the hypophosphatemia group. The differences in the inflammatory indicators [neutrophils percentage (NEU%), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)], proteins [total protein (TP), albumin (Alb), prealbumin (PA)], blood lactic acid (Lac), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), neutrophil/albumin ratio (NAR), and blood lactic acid/albumin ratio (L/A) at 1, 2, 4, 6 and 8 days after ICU admission were compared between the two groups. The partial correlation method was used to analyze the correlation between the 1-day serum phosphorus level after ICU admission and the above indicators. Multivariate Logistic regression analysis was adopted to explore the risk factors of hypophosphatemia in patients with ARDS. **Results** All 110 patients were enrolled in the final analysis, among which there were 56 cases in the hypophosphatemia group and 54 cases in the non-hypophosphatemia group. At 1 day and 2 days after ICU admission, NEU% in the hypophosphatemia group were significantly higher than those in the non-hypophosphatemia group (1 day: 0.87 ± 0.08 vs. 0.82 ± 0.12 , 2 days: 0.87 ± 0.05 vs. 0.83 ± 0.11 , both $P < 0.05$). As the ICU admission time prolonged, LYM in the hypophosphatemia group was basically on the rise, and NEU%, hs-CRP, and NLR were first decreased and then increased. At 1 day after ICU admission, TP, Alb and PA in the hypophosphatemia group were significantly lower than those in the non-hypophosphatemia group [TP (g/L): 52.96 ± 8.42 vs. 56.47 ± 8.36 , Alb (g/L): 29.73 ± 5.83 vs.

33.08 ± 7.35, PA (g/L): 69.95 ± 50.72 vs. 121.50 ± 82.42, all $P < 0.05$]. As the ICU admission time prolonged, TP and Alb in the hypophosphatemia group were basically showed a trend of first decreasing and then increasing, but at 8 days, Alb was still lower than that at 1 day, and PA basically showed an upward trend. In the non-hypophosphatemia group, the change trends of TP and Alb were consistent with those in the hypophosphatemia group. Lac and L/A both showed a downward trend in the two groups. Partial correlation analysis showed that 1-day serum phosphorus level after ICU admission was significantly negatively correlated with NEU% and hs-CRP (r value was -0.229 and -0.286, respectively, both $P < 0.05$), and significantly positively correlated with LYM and PA (r value was 0.231 and 0.311, respectively, both $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 1-day NEU% [odds ratio (OR) = 0.932, 95% confidence interval (95%CI) was 0.873–0.996, $P = 0.038$] and Alb (OR = 1.167, 95%CI was 1.040–1.308, $P = 0.008$) were the independent risk factors for hypophosphatemia in ARDS patients. **Conclusion** NEU% and Alb at 1 day after ICU admission are independent risk factors for hypophosphatemia in patients with ARDS.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Hypophosphatemia; Risk factor

Fund program: Science and Technology Research Project of Jilin Provincial Department of Education (JKKH20220550KJ)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230726-00555

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是肺泡炎症性损伤引起的肺换气功能障碍, 可出现呼吸窘迫、顽固性低氧血症^[1-3]。感染是 ARDS 的主要发病机制之一, 也是 ARDS 患者死亡的根本原因, 严重感染会导致低磷血症, 即血清磷水平 < 0.80 mmol/L^[4-7]。磷是机体许多细胞发挥生理功能的关键成分, 如能量交换、细胞信号传导和矿物质代谢, 当 ARDS 患者出现重度低磷血症 (血磷 < 0.32 mmol/L) 并伴有细胞内磷缺乏时, 可引起昏迷、心力衰竭、吞咽困难、呼吸困难、溶血等^[8]。在澳大利亚昆士兰州进行的一项多中心回顾性研究显示, 68 699 例重症患者中有 23 485 例在入重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 第 2 天发生低磷血症, 且随着低磷血症严重程度的增加, 90 d 病死率也随之升高^[9]。研究证实, 低磷血症与危重症患者不良结局有关, 可用于预测危重症患者病死率^[10-11]。因此, 有必要深入研究 ARDS 患者发生低磷血症的原因, 以利于临床医生对 ARDS 患者的低磷血症进行科学纠正, 防止 ARDS 患者出现相关并发症, 为临床诊疗措施的优化提供参考依据, 提高治疗成功率。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用回顾性病例对照研究方法, 收集 2018 年 1 月至 2022 年 10 月本院收治的 110 例 ARDS 患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准: ① 符合 2012 年 ARDS 柏林诊断标准^[12]; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ ICU 住院时间 ≥ 3 d; ④ 入 ICU 24 h 内接受肠内营养。

1.1.2 排除标准: ① 甲状旁腺功能亢进; ② 肿瘤晚期; ③ 甲状腺功能异常。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并通过本院医学伦理委员会审核同意 (审批号: 2022144),

对患者实施的治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 临床资料收集

1.2.1 基本信息: 性别、年龄、ICU 住院时间及住院期间总体治疗费用。

1.2.2 实验室指标: 入 ICU 1、2、4、6、8 d 炎症指标 [中性粒细胞比例 (neutrophil percentage, NEU%)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LYM)、超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)]、蛋白质 [总蛋白 (total protein, TP)、白蛋白 (albumin, Alb)、前白蛋白 (prealbumin, PA)]、血乳酸 (blood lactic acid, Lac)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、中性粒细胞/白蛋白比值 (neutrophil/albumin ratio, NAR) 及血乳酸/白蛋白比值 (blood lactic acid/albumin ratio, L/A)。

1.3 分组: 根据入 ICU 1 d 血清磷水平, 将血清磷水平正常 ($0.80 \sim 1.45$ mmol/L) 或偏高 (> 1.45 mmol/L) 的患者纳入非低磷组, 将低磷血症患者纳入低磷组。将血清磷水平 < 0.80 mmol/L 定义为低磷血症^[7]。

1.4 统计学方法: 应用 SPSS 27.0 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验进行组间比较, 组内不同时间点比较采用单因素方差分析; 非正态分布以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用非参数秩和检验进行组间比较, 组内不同时间点比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以频数表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较。采用偏相关法分析血磷与其他指标的相关性。采用多因素 Logistic 回归法分析 ARDS 患者入 ICU 1 d 发生低磷血症的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料(表 1):110 例患者均纳入最终分析,其中低磷组 56 例,非低磷组 54 例;非低磷组中有 7 例患者血清磷水平偏高,最高 2.16 mmol/L,最低 1.46 mmol/L。两组患者性别、年龄、ICU 住院时间及住院期间总体治疗费用差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 1 是否发生低磷血症两组 ARDS 患者基本资料比较						
组别	例数	性别(例)		年龄	ICU 住院时间	住院期间总体治疗
	(例)	男性	女性	(岁, $\bar{x}\pm s$)	(d, $\bar{x}\pm s$)	费用(万元, $\bar{x}\pm s$)
非低磷组	54	40	14	57.59 $\pm$ 17.69	15.67 $\pm$ 9.87	15.35 $\pm$ 10.79
低磷组	56	43	13	62.36 $\pm$ 14.44	13.28 $\pm$ 8.77	13.01 $\pm$ 9.86
χ^2/t 值		0.109		1.580	1.337	1.188
P 值		0.741		0.117	0.184	0.237

注:将血清磷水平 <0.80 mmol/L 定义为低磷血症;ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房

2.2 炎症指标(表 2):低磷组患者入 ICU 1 d、2 d NEU% 显著高于非低磷组(均 $P<0.05$),说明入 ICU 早期 ARDS 合并低磷血症患者中性粒细胞浸润更严重;随入 ICU 时间延长,低磷组患者 NEU%、hs-CRP 均呈先降低后升高趋势,LYM 呈上升趋势,说明治疗过程中患者免疫力逐步改善,但 8 d 时 NEU% 反跳,提示患者存在感染加重的可能。

2.3 蛋白质(表 2):低磷组患者入 ICU 1 d TP、Alb、PA 均较非低磷组显著降低,2 d Alb 仍显著低于非低磷组(均 $P<0.05$),说明入 ICU 早期 ARDS 合并低磷

血症患者蛋白质消耗更大。随入 ICU 时间延长,低磷组患者 TP、Alb 均呈先下降后升高趋势,但 8 d Alb 仍低于 1 d, PA 呈上升趋势;非低磷组患者 TP、Alb 的变化趋势与低磷组一致。说明两组 ARDS 患者蛋白质水平在治疗过程中均有所改善,但对蛋白质的需求仍较高。

2.4 Lac、NLR、NAR、L/A(表 2~3):两组患者 Lac、NLR、NAR、L/A 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。随入 ICU 时间延长,低磷组患者 NLR 呈先下降后升高趋势,说明 ARDS 合并低磷血症患者存在感染加重的可能;两组 Lac、L/A 均呈下降趋势,说明经过治疗,ARDS 患者组织灌注得到改善,病情有所减轻。

2.5 血清磷水平与炎症指标的相关性(表 4):入 ICU 1 d 血清磷水平与 NEU%、hs-CRP 均呈显著负相关(均 $P<0.05$);入 ICU 1 d、2 d 血清磷水平与 LYM 均呈显著正相关(均 $P<0.05$);入 ICU 4 d 血清磷水平与 NEU 呈显著负相关($P<0.05$)。

2.6 血清磷水平与蛋白质的相关性(表 4):入 ICU 1 d 血清磷水平与 PA 呈显著正相关($P<0.05$);入 ICU 2 d 血清磷水平与 Alb 呈显著正相关($P<0.05$);入 ICU 4 d 血清磷水平与 PA 呈显著正相关($P<0.05$)。

2.7 血清磷水平与 Lac、NLR、NAR 及 L/A 的相关性(表 4~5):入 ICU 1 d 血清磷水平与 L/A 呈显著正相关($P<0.01$);入 ICU 4 d 血清磷水平与 NAR 呈显著负相关($P<0.05$)。

表 2 是否发生低磷血症两组 ARDS 患者入 ICU 不同时间点炎症指标、蛋白质及 Lac 变化比较									
组别	例数 (例)	NEU% ($\bar{x}\pm s$)	NEU [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	LYM [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	hs-CRP (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	TP (g/L, $\bar{x}\pm s$)	Alb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	PA (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]
非低磷组									
1 d	54	0.82 $\pm$ 0.12	9.49 (5.01, 16.43)	0.84 (0.62, 1.29)	136.23 $\pm$ 98.01	56.47 $\pm$ 8.36	33.08 $\pm$ 7.35	121.50 $\pm$ 82.42	2.55 (1.80, 5.43)
2 d	54	0.83 $\pm$ 0.11	8.97 (3.85, 14.63)	0.96 (0.65, 1.42)	177.91 $\pm$ 132.31	52.85 $\pm$ 7.24	29.78 $\pm$ 4.34	96.71 $\pm$ 67.09	1.80 (1.10, 2.95)
4 d	54	0.82 $\pm$ 0.11	8.68 (6.16, 13.04)	0.94 (0.66, 1.28)	144.96 $\pm$ 99.21	51.44 $\pm$ 6.47	27.93 $\pm$ 4.17	88.24 $\pm$ 48.57	1.60 (1.17, 2.00)
6 d	54	0.80 $\pm$ 0.12	8.47 (6.71, 13.92)	1.01 (0.63, 1.42)	134.68 $\pm$ 97.92	53.83 $\pm$ 6.68	29.43 $\pm$ 4.82	104.54 $\pm$ 66.62	1.25 (0.90, 1.90)
8 d	54	0.82 $\pm$ 0.11	8.95 (6.59, 12.10)	1.03 (0.59, 1.46)	117.45 $\pm$ 83.65	55.32 $\pm$ 6.42	30.11 $\pm$ 4.73	111.05 $\pm$ 67.42	1.10 (0.87, 1.72)
F/H 值		0.328	0.585	1.601	2.181	3.491	6.136	1.355	84.263
P 值		0.859	0.965	0.809	0.073	0.009	<0.001	0.251	<0.001
组别	例数 (例)	NEU% ($\bar{x}\pm s$)	NEU [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	LYM [$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]	hs-CRP (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	TP (g/L, $\bar{x}\pm s$)	Alb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	PA (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]
低磷组									
1 d	56	0.87 $\pm$ 0.08 ^a	9.93 (5.80, 12.81)	0.58 (0.39, 1.03)	243.89 $\pm$ 170.04	52.96 $\pm$ 8.42 ^a	29.73 $\pm$ 5.83 ^a	69.95 $\pm$ 50.72 ^a	2.75 (1.95, 3.62)
2 d	56	0.87 $\pm$ 0.05 ^a	9.74 (5.46, 14.17)	0.73 (0.44, 1.23)	193.97 $\pm$ 105.32	51.14 $\pm$ 6.66	27.75 $\pm$ 4.82 ^a	80.42 $\pm$ 69.11	1.80 (1.32, 2.25)
4 d	56	0.82 $\pm$ 0.09	9.40 (6.74, 13.44)	1.12 (0.67, 1.43)	140.13 $\pm$ 79.56	51.78 $\pm$ 7.84	26.62 $\pm$ 4.66	75.62 $\pm$ 60.18	1.60 (1.12, 1.77)
6 d	56	0.81 $\pm$ 0.12	10.61 (5.52, 12.81)	0.97 (0.66, 1.44)	100.61 $\pm$ 72.46	53.98 $\pm$ 7.33	29.40 $\pm$ 5.57	111.70 $\pm$ 76.65	1.35 (1.20, 1.85)
8 d	56	0.89 $\pm$ 0.31	10.21 (7.52, 15.57)	1.16 (0.69, 1.46)	102.86 $\pm$ 68.20	58.31 $\pm$ 21.89	28.97 $\pm$ 6.98	114.53 $\pm$ 92.37	1.30 (1.10, 1.60)
F/H 值		2.700	2.257	22.756	12.940	2.653	2.636	3.155	62.445
P 值		0.031	0.689	<0.001	<0.001	0.034	0.035	0.015	<0.001

注:将血清磷水平 <0.80 mmol/L 定义为低磷血症;ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房,Lac 为血乳酸,NEU% 为中性粒细胞比例,NEU 为中性粒细胞计数,LYM 为淋巴细胞计数,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,TP 为总蛋白,Alb 为白蛋白,PA 为前白蛋白;与非低磷组同期比较,^a $P<0.05$

表 3 是否发生低磷血症两组 ARDS 患者入 ICU 不同时间点 NLR、NAR、L/A 变化比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数(例)	NLR	NAR	L/A
非低磷组				
1 d	54	9.07 (3.45, 20.21)	0.29 (0.06, 0.55)	0.08 (0.06, 0.19)
2 d	54	10.78 (3.44, 24.80)	0.35 (0.11, 0.54)	0.05 (0.04, 0.14)
4 d	54	9.46 (4.61, 20.23)	0.35 (0.25, 0.56)	0.05 (0.04, 0.07)
6 d	54	8.74 (5.88, 15.90)	0.31 (0.26, 0.56)	0.04 (0.03, 0.07)
8 d	54	7.96 (5.89, 12.25)	0.28 (0.19, 0.49)	0.03 (0.02, 0.06)
H 值		0.282	0.527	22.321
P 值		0.991	0.971	<0.001
低磷组				
1 d	56	13.05 (5.34, 27.98)	0.35 (0.23, 0.56)	0.09 (0.08, 0.12)
2 d	56	13.34 (8.90, 18.90)	0.33 (0.21, 0.43)	0.08 (0.06, 0.10)
4 d	56	8.49 (4.48, 12.51)	0.33 (0.23, 0.46)	0.06 (0.05, 0.08)
6 d	56	8.97 (5.56, 11.89)	0.29 (0.16, 0.45)	0.05 (0.03, 0.06)
8 d	56	9.37 (5.03, 12.70)	0.36 (0.21, 0.48)	0.05 (0.04, 0.06)
H 值		16.516	3.009	48.422
P 值		0.002	0.556	<0.001

注:将血清磷水平<0.80 mmol/L 定义为低磷血症;ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,NAR 为中性粒细胞/白蛋白比值,L/A 为血乳酸/白蛋白比值

表 4 ARDS 患者入 ICU 不同时间点血清磷水平与炎症指标、蛋白质及 Lac 的相关性

时间	血磷与 NEU%		血磷与 NEU		血磷与 LYM		血磷与 hs-CRP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
1 d	-0.229	0.019	0.094	0.342	0.231	0.018	-0.286	0.048
2 d	-0.200	0.307	0.078	0.420	0.220	0.022	0.015	0.876
4 d	-0.173	0.091	-0.249	0.015	-0.081	0.430	0.135	0.189
6 d	-0.095	0.425	-0.094	0.430	-0.009	0.940	-0.039	0.740
8 d	-0.157	0.189	-0.175	0.142	-0.141	0.237	0.084	0.484
时间	血磷与 TP		血磷与 Alb		血磷与 PA		血磷与 Lac	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
1 d	0.084	0.408	0.124	0.218	0.311	0.031	0.173	0.112
2 d	0.033	0.733	0.190	0.047	0.110	0.255	0.024	0.810
4 d	0.091	0.382	0.046	0.658	0.210	0.041	0.105	0.320
6 d	0.209	0.074	-0.032	0.788	0.119	0.313	-0.112	0.360
8 d	-0.052	0.665	-0.180	0.131	-0.092	0.444	-0.168	0.185

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房,Lac 为血乳酸,NEU% 为中性粒细胞比例,NEU 为中性粒细胞计数,LYM 为淋巴细胞计数,hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白,TP 为总蛋白,Alb 为白蛋白,PA 为前白蛋白

表 5 ARDS 患者入 ICU 不同时间点血清磷水平与 NLR、NAR、L/A 的相关性

时间	血磷与 NLR		血磷与 NAR		血磷与 L/A	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
1 d	-0.058	0.559	0.025	0.807	0.302	0.008
2 d	-0.087	0.367	0.009	0.926	-0.031	0.757
4 d	-0.193	0.059	-0.247	0.016	0.100	0.348
6 d	-0.058	0.624	-0.094	0.430	-0.056	0.646
8 d	-0.037	0.756	-0.159	0.183	-0.101	0.429

注:ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,NAR 为中性粒细胞/白蛋白比值,L/A 为血乳酸/白蛋白比值

2.8 多因素 Logistic 回归分析(表 6):入 ICU 1 d NEU% 和 Alb 是 ARDS 患者发生低磷血症的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

表 6 ARDS 患者入 ICU 1 d 发生低磷血症危险因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
NEU%	-0.070	0.034	4.319	0.038	0.932	0.873 ~ 0.996
Alb	0.154	0.058	6.958	0.008	1.167	1.040 ~ 1.308

注:将血清磷水平<0.80 mmol/L 定义为低磷血症;ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,ICU 为重症监护病房,NEU% 为中性粒细胞比例,Alb 为白蛋白,OR 为优势比,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

ARDS 是以各种原因导致肺泡毛细血管弥漫性损伤为基础的急性呼吸衰竭。肺组织中性粒细胞浸润是 ARDS 的特征之一,其通过释放活性氧、弹性蛋白酶、细胞因子等物质促进 ARDS 的发生发展^[13]。炎症因子激活可导致 ARDS 患者出现组织损伤和器官衰竭。

3.1 NEU%、hs-CRP、NLR 与 ARDS 患者发生低磷血症的关系:本研究显示,低磷组患者入 ICU 1 d、2 d NEU% 较非低磷组显著升高,说明入 ICU 早期 ARDS 合并低磷血症患者中性粒细胞浸润更严重。中性粒细胞通过产生活性氧消除病原体,此过程消耗大量氧气,可促使局部炎症组织缺氧,炎症性缺氧可通过促使肠道发生缺氧性损伤,减少磷吸收^[14-16]。炎症反应导致机体中阳性急性期蛋白质(hs-CRP)升高,阴性急性期蛋白质(Alb、PA)下降^[17]。本研究显示,入 ICU 1 d 血清磷水平与 NEU%、hs-CRP 呈显著负相关,说明血磷在一定程度上会抑制炎症级联反应爆发。NLR 是新型炎症标志物,也是急性期应激反应标志物,且与预后有关^[18]。本研究显示,随入 ICU 时间延长,低磷组患者 LYM 呈上升趋势,但 NEU%、hs-CRP、NLR 呈先下降后上升趋势,说明 ARDS 合并低磷血症患者经治疗后免疫功能逐步改善,但后期仍存在爆发二次感染的风险。值得一提的是,入 ICU 1 d、2 d 血清磷水平与 LYM 呈显著正相关,说明早期补充磷能增加 LYM,从而提高 ARDS 患者免疫力。

3.2 TP、Alb、PA、L/A 与 ARDS 患者发生低磷血症的关系:本研究中 ARDS 患者入 ICU 1 d 指标均为开启肠内营养前指标。低磷组患者入 ICU 1 d TP、Alb、PA 均较非低磷组显著降低,2 d Alb 仍显著低于非低磷组,说明 ARDS 合并低磷血症患者蛋白质分解代谢更严重,可能与疾病严重程度、炎症爆发程度及应激反应更强有关;随入 ICU 时间延长,低磷组患者

TP、Alb 呈先下降后上升趋势, PA 呈上升趋势, 非低磷组 TP、Alb 变化趋势与低磷组一致。TP、Alb、PA 降低提示 ARDS 患者住院期间营养物质摄入或吸收不足, 其中 Alb、PA 是与营养风险有关的炎症标志物, 可通过控制感染、营养支持等方式改善患者营养状况, 使 TP、Alb、PA 回升^[19]。本研究显示, ARDS 患者入 ICU 6 d 和 8 d TP、Alb 有所回升, 但仍低于 1 d, 且低于正常参考值。说明两组 ARDS 患者蛋白质水平有所改善, 但对蛋白质需求仍较高, 提示需加强营养支持, 完善营养方案。另外, 低磷组患者 NEU%、hs-CRP、NLR 随入 ICU 时间延长呈先下降后上升趋势, 需警惕蛋白质水平下降可能是炎症爆发的先兆。偏相关分析显示, 入 ICU 1 d 和 4 d 血清磷水平与 PA 呈显著正相关, 2 d 血清磷水平与 Alb 呈显著正相关, 再次说明了营养支持对于 ARDS 患者的重要性。本研究中非低磷组有半数以上患者于入 ICU 4 d 出现低磷血症[51.85%(28/54)], 相关性分析说明提高 PA 水平在一定程度上可能会减少低磷血症的发生。

3.3 Lac、L/A、NAR 与 ARDS 患者发生低磷血症的关系:研究表明, L/A 在一定程度上可评估 ARDS 的严重程度, 是 ARDS 患者 28 d 死亡危险因素, 也是多器官功能障碍的预测指标^[20-22]。本研究显示, 两组 ARDS 患者 Lac、L/A 于入 ICU 1 d 最高, 随入 ICU 时间延长呈下降趋势, 说明 ARDS 患者入 ICU 早期病情危重, 疾病严重程度及炎症水平容易造成医院获得性营养不良, 这也是两组 ARDS 患者蛋白质水平低于正常参考值的原因, 低蛋白水平促进了低磷血症的发生; 治疗后 ARDS 患者组织灌注改善, 病情得到控制, 多器官功能障碍发生率降低。研究表明, NAR 可用于预测危重症患者病死率, NAR 越高, 病死率越高^[23]。但本研究中两组间及组内 NAR 差异均无统计学意义, 可能说明 NAR 对血清磷水平无影响。

综上所述, 炎症引起的肠道吸收功能障碍、营养物质摄入不足可能是 ARDS 患者发生低磷血症的原因; 入 ICU 1 d NEU% 和 Alb 是 ARDS 患者发生低磷血症的独立危险因素。因此, 早期有效的抗感染治疗和营养支持策略能降低 ARDS 患者炎症因子水平, 提高免疫力, 增加生存率。本研究尚无法解释入 ICU 1 d 血清磷水平与 L/A 呈显著正相关, 以及 NEU 和 NAR 在两组组间及组内差异均无统计学意义, 但入 ICU 4 d 血清磷水平与 NEU 和 NAR 均呈显著负相关, 因此仍需开展更多研究来论证本研究的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ruaro B, Salton F, Braga L, et al. The history and mystery of alveolar epithelial type II cells: focus on their physiologic and pathologic role in lung [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5): 2566. DOI: 10.3390/ijms22052566.
- [2] Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: a pathological review for clinicians [J]. *Respir Med*, 2021, 176: 106239. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
- [3] Zheng F, Pan YH, Yang Y, et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics [J]. *Biomark Med*, 2022, 16 (3): 217-231. DOI: 10.2217/bmm-2021-0749.
- [4] Tasaka S. Acute respiratory distress syndrome [M]. Singapore: Springer, 2022: 33-52.
- [5] Yang CY, Chen CS, Yiang GT, et al. New insights into the immune molecular regulation of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (2): 588. DOI: 10.3390/ijms19020588.
- [6] Gopal G, Muralidar S, Kamalakkannan A, et al. Microbiome in inflammatory lung diseases [M]. Singapore: Springer, 2022: 117-134.
- [7] Koumakis E, Cormier C, Roux C, et al. The causes of hypo- and hyperphosphatemia in humans [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108 (1): 41-73. DOI: 10.1007/s00223-020-00664-9.
- [8] García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, et al. Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2020, 67 (3): 205-215. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.06.004.
- [9] Queensland Critical Care Research Network (QCCRN). Epidemiology of hypophosphatemia in critical illness: a multicentre, retrospective cohort study [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2024, 43 (5): 101410. DOI: 10.1016/j.accpm.2024.101410.
- [10] Lima W Jr, Calderaro DC, Passos R, et al. Lower mean phosphate independently predicts mortality in critically ill patients: results from a prospective cohort study [J]. *J Crit Care*, 2023, 75: 154273. DOI: 10.1016/j.jccr.2023.154273.
- [11] 刘博, 程玉梅, 沈锋, 等. 低磷血症与重症患者不良预后有关: 一项 1 555 例患者的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (4): 34-40. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.007.
- [12] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [13] Yang SC, Tsai YF, Pan YL, et al. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome [J]. *Biomed J*, 2021, 44 (4): 439-446. DOI: 10.1016/j.bj.2020.09.001.
- [14] Colgan SP, Furuta GT, Taylor CT. Hypoxia and innate immunity: keeping up with the HIFsters [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 341-363. DOI: 10.1146/annurev-immunol-100819-121537.
- [15] Jeon JH, Hong CW, Kim EY, et al. Current understanding on the metabolism of neutrophils [J]. *Immune Netw*, 2020, 20 (6): e46. DOI: 10.4110/in.2020.20.e46.
- [16] Chandankhede SR, Kulkarni AP. Acute intestinal failure [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24 (Suppl 4): S168-S174. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23618.
- [17] ASPEN Malnutrition Committee. The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper [J]. *Nutr Clin Pract*, 2021, 36 (1): 22-28. DOI: 10.1002/nep.10588. Erratum in: *Nutr Clin Pract*, 2021, 36 (4): 909. DOI: 10.1002/nep.10746.
- [18] Bonaccera A, Stancanelli B, Colaci M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7): 3636. DOI: 10.3390/ijms23073636.
- [19] Botero L, Young AM, Banks MD, et al. Incidence and criteria used in the diagnosis of hospital-acquired malnutrition in adults: a systematic review and pooled incidence analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2023, 77 (1): 23-35. DOI: 10.1038/s41430-022-01141-2.
- [20] Chen JH, Gao C, Yang L, et al. The blood lactate/serum albumin ratio might represent a good prognostic indicator of 28-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study [J]. *Emerg Crit Care Med*, 2024, 4 (2): 52-59. DOI: 10.1097/EC9.000000000000105.
- [21] Chen QQ, Zhan HC, Chen JY, et al. Predictive value of lactate/albumin ratio for death and multiple organ dysfunction syndrome in patients with sepsis [J]. *J Med Biochem*, 2024, 43 (4): 617-625. DOI: 10.5937/jomb0-46947.
- [22] 李永凯, 李丹丹, 袁新, 等. 早期乳酸/白蛋白比值对脓毒症预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (1): 61-65. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220130-00108.
- [23] Varim C, Yaylaci S, Taner Demirci T, et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020, 66 Suppl 2 (Suppl 2): 77-81. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.77.

(收稿日期: 2023-07-16)

(责任编辑: 孙茜 李银平)