

· 药物与临床 ·

比阿培南治疗慢性肝病合并急性细菌性感染 820 例有效性和安全性多中心回顾性研究

吴亮¹, 唐世刚², 阚晓³, 朱传武⁴, 邱源旺⁵, 李粤平⁶, 徐天敏⁷, 黄建荣⁸, 田德英¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科, 武汉 430030; 2. 湖南省人民医院感染科, 长沙 410645; 3. 济南市传染病医院肝病科, 济南 251621; 4. 苏州市第五人民医院感染科, 苏州 215639; 5. 无锡市第五人民医院感染科, 无锡 214443; 6. 广州市第八人民医院肝病科, 广州 511480; 7. 常州市第三人民医院感染科, 常州 213263; 8. 浙江大学附属第一医院感染科, 杭州 311713)

摘要 目的 评价比阿培南治疗慢性肝病合并急性细菌性感染的有效性和安全性。方法 采用多中心回顾性研究, 820 例慢性肝病合并急性细菌性感染患者, 给予阿培南 300 mg+0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注, 滴注时间 30~180 min, q8 h 或 q6 h, 治疗时间 ≥ 3 d, 比阿培南一般疗程 7~14 d。结果 比阿培南有效率 75.73%。痊愈率、显效率、进步率、无效率及死亡率分别为 22.45%, 41.95%, 23.22%, 10.37% 和 2.01%。细菌清除率和假定清除率分别为 42.86% 和 47.96%。药物不良反应发生率 1.10%。结论 比阿培南治疗慢性肝病合并急性细菌性感染安全、有效。

关键词 比阿培南; 肝病, 慢性; 感染, 细菌性; 安全性; 有效性; 回顾性研究

中图分类号 R978.1; R511 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2019)07-0906-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Safety and Efficacy of Biapenem in the Treatment of 820 Cases of Chronic Liver Disease Complicated with Acute Bacterial Infection: A Retrospective Multicenter Open-label Cohort Study

WU Liang¹, TANG Shigang², KAN Xiao³, ZHU Chuanwu⁴, QIU Yuanwang⁵, LI Yueping⁶, XU Tianmin⁷, HUANG Jianrong⁸, TIAN Deying¹ (1. Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Infectious Diseases, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410645, China; 3. Department of Hepatology, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 251621, China; 4. Department of Infectious Diseases, The Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215639, China; 5. Department of Infectious Diseases, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214443, China; 6. Department of Hepatology, the Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511480, China; 7. Department of Infectious Diseases, the Third People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213263, China; 8. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 311713, China)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the efficacy and safety of biapenem in the treatment of chronic liver disease complicated with acute bacterial infection. **Methods** A retrospective multicenter open-label cohort study was conducted in 820 patients. Each patient was given biapenem 300 mg, q6h or q8h. The treatment period of biapenem was generally 7-14 days.

Results The effective rate were 75.73%. The cure rate, markedly effective rate, progressive rate, inefficiency and mortality rate were 22.45%, 41.95%, 23.22%, 10.37% and 2.01%, respectively. The bacterial clearance rate and presumed clearance rate were 42.86% and 47.96%, respectively. Adverse drug reaction rate was 1.10%. **Conclusion** Biapenem in the treatment of chronic liver disease with acute bacterial infection is safe and effective.

KEY WORDS Biapenem; Hepatitis B, chronic; Infection, bacterial; Safety; Effectiveness; Retrospective cohort study

碳青霉烯类抗菌药物是 20 世纪 70 年代发展起来的 β 内酰胺类全新结构的抗菌药物, 对革兰阳性(G⁺)和革兰阴性(G⁻)菌、需氧菌和厌氧菌等均具有超强的抗菌作用, 并有良好的组织渗透性。碳青霉烯类抗菌药物比阿培南(biapenem)由日本 Lederle 公司研制, 对肾脱氢肽酶的稳定性强于亚胺培南和美罗培南, 不需

与肾脱氢肽酶-I 抑制药合用, 2002 年在日本上市^[1-2]。其具有广谱抗菌、强大的短时杀菌力、临床疗效好和对铜绿假单胞菌有优秀的抗菌力等特点。然而比阿培南药物说明书比较简单, 虽然目前有许多该药治疗肺部感染、败血症、泌尿系感染的临床研究^[3-5], 但是对于其在病毒性肝炎患者的应用, 尤其是对于合并自发性腹

膜炎感染的临床资料比较缺乏。2015 年 7 月—2016 年 7 月,笔者以国产注射用比阿培南为试验药物,进行多中心开放性回顾性研究,评价国产注射用比阿培南治疗慢性肝病合并急性细菌性感染的有效性和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 全国共 17 个研究中心参与本研究:武汉市医疗救治中心、济南市传染病医院、北京地坛医院、湖南省人民医院、南京市八一医院、安阳市第五人民医院、苏州市第五医院、云安区人民医院、无锡市第五人民医院、广州市第八人民医院、浙江大学医学院附属医院、常州市第三人民医院、安庆市第一人民医院、南京市第二医院、铜陵市人民医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、徐州医学院附属医院。参考《慢性乙型肝炎指南(2015 年版)》诊断标准^[6]选取 2015 年 7 月—2016 年 7 月住院患者,有明确乙型肝炎病毒(HBV)感染病史 6 个月以上,包括但不限于病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝、药物以及其他原因所致中毒性肝病、自身免疫性肝病、先天性或遗传性肝病、肝脏占位性疾病、肝脏手术后等;临床有明确感染表现,如发热、咳嗽、咯痰、呼吸困难;腹腔积液异常增加,腹部压痛、反跳痛,血常规、中性粒细胞异常,腹腔积液常规提示中性粒细胞计数>250·L⁻¹或者占比超过 50%,腹腔积液培养阳性;尿频、尿急,尿常规提示白细胞阳性,尿培养阳性;有皮肤或者导管感染的临床病变等。排除阑尾炎、肠穿孔、肠道肿瘤等有原发性肠道感染患者。共纳入患者 820 例,其中男 593 例(72.32%),女 227 例(27.68%)。年龄 18~87 岁,平均(53.55±13.69)岁。患者治疗前肝功能及感染分布基线特征见表 1、2。其中 339 例入组前使用过其他抗菌药物。表 2 中,721 例填写了感染部位,其中 612 例有 1 处感染,97 例 2 处感染,11 例 3 处感染,1 例 4 处感染。

1.2 治疗方法 入选患者均给予比阿培南(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字 H20080743,规格:每瓶含比阿培南 300 mg)0.3 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,滴注时间 30~180 min,q8 h 或

q6 h,疗程 7~14 d。部分合并其他感染的病例给予其他抗菌药物联合治疗。

表 1 入选患者的肝功能评价结果

Tab.1 Evaluation of liver function of the included patients

肝功能评价	例数	构成比/%
慢性肝炎中至重度	123	15.00
肝硬化代偿	99	12.07
肝硬化失代偿	415	50.61
急性肝衰竭	24	2.93
亚急性肝衰竭	28	3.41
慢加急性肝衰竭	101	12.32
慢性肝衰竭	30	3.66
合计	820	100.00

表 2 入选患者感染部位分布情况统计结果

Tab.2 Infection sites of the included patients

感染部位	频数	发生率	构成比
		%	
呼吸系统	186	25.80	22.01
腹膜炎	361	50.07	42.72
泌尿系统	24	3.33	2.84
血流感染	38	5.27	4.50
复杂性腹腔感染	123	17.06	14.56
导管相关感染	8	1.11	0.95
皮肤软组织感染	10	1.39	1.18
其他	95	13.18	11.24

分别观察治疗前和治疗后白细胞(WBC)计数、生化检查结果丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(T-BiL)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血肌酐(serum creatinine,Scr),以及细菌学检查:治疗前、治疗结束后第 1 天,分别采取感染部位标本(如痰液、中段尿液)作细菌培养和种属鉴定。K-B 法进行比阿培南、头孢克肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢派酮/舒巴坦、亚胺培南 5 种药物敏感试验,细菌培养阳性率要求>50%。所有致病菌株,集中于组长单位进行复核鉴定,统一进行半数抑制浓度(MIC)测定,并保留菌种以备上级部门核查。

1.3 观察指标 分别在比阿培南开始治疗后 3 d,7~10 d 及治疗结束后 3 d,由有经验的医生密切观察并详细记录患者症状、体征变化,并按观察表要求准确记录。

1.4 疗效判定标准 临床疗效:依据临床症状、体征、实验室检查、细菌学检查结果,综合评价以确定临床疗效。根据 2014 年版《抗菌药物临床试验指导原则》^[7],按痊愈、显效、进步和无效 4 级评定。根据痊

收稿日期 2018-06-05 修回日期 2018-07-22
作者简介 吴亮(1971-),男,湖北武汉人,副教授,副主任医师,博士,主要研究方向:耐药细菌的治疗,肝炎、肝硬化、重症肝炎的诊治。ORCID:0000-0002-8288-7893, E-mail:wutongji@hotmail.com。
通信作者 田德英(1949-),女,湖北武汉人,教授,主任医师,主要研究方向:疑难肝炎的诊治和耐药细菌的致病机制。E-mail:dytian@tjh.tjmu.edu.cn。

愈和显效病例,计算有效率。细菌学疗效按病原菌清除、假定清除(呼吸系统)、部分清除、未清除、替换和再感染 6 级评定。

1.5 不良反应 试验结束后,评价不良反应与试验药物的关系,按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关 5 级评定,前 3 者计为药物不良反应。若有发生致命、致残、危及生命的严重不良事件,在积极抢救的同时,24 h 内告知临床研究负责单位伦理委员会、组长单位并上报国家食品药品监督管理局药品注册司。

1.6 统计学方法 采用 Stata9.02 版统计软件进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比阿培南治疗及停药分析 129 例患者应用比阿培南期间合并使用其他抗菌药物[氟康唑(24 例,18.6%),万古霉素(22 例,17.05%),左氧氟沙星(17 例,13.18%),替硝唑(12 例,9.30%),莫西沙星(11 例,8.53%),替考拉宁(8 例,6.20%),伏立康唑(7 例,5.43%),去甲万古霉素(7 例,5.43%),甲硝唑(6 例,4.65%),头孢哌酮/舒巴坦钠(4 例,3.10%),庆大霉素(3 例,2.33%),其他(21 例,16.28%)]。539 例患者治

疗结束后停药,217 例患者停用比阿培南后换用其他抗菌药物(头孢噻肟、头孢曲松、哌拉西林、头孢哌酮、左氧氟沙星、头孢唑肟、头孢他啶、莫西沙星等)。比阿培南停药原因分别为降阶梯治疗(177 例,81.57%)、细菌培养耐药(7 例,3.23%)、无效(24 例,11.06%)以及其他原因(9 例,4.15%)。

2.2 临床症状疗效比较 485 例患者开始治疗时有发热,比阿培南治疗后体温恢复正常时间(6.45 ± 4.50) d。217 例患者开始治疗时有呼吸道感染,治疗结束时 104 例恢复正常,平均恢复正常时间(8.37 ± 4.21) d。479 例患者开始治疗时有腹膜炎,治疗结束时 364 例恢复正常,恢复正常时间(8.92 ± 4.29) d。44 例患者开始治疗时有泌尿系感染,治疗结束时 15 例恢复正常,恢复正常时间(8.31 ± 3.45) d。128 例患者开始治疗时有血流系统感染,治疗结束时有 65 例恢复正常,恢复正常时间(7.21 ± 4.38) d。

2.3 实验室指标疗效比较 比较治疗前、治疗开始后及治疗结束后对白细胞和肝肾功能相关指标,结果见表 3。

2.4 疗效评价 比阿培南治疗结束后,有 621 例患者评判为治疗有效,占 75.73%。治疗痊愈率、显效率、进步率、无效率及死亡率分别为 22.45%、41.95%、23.22%,

表 3 纳入研究病例临床指标治疗前后变化情况
Tab.3 Changes of Clinical indexes of the included patients before and after treatment

实验室指标	治疗前		治疗后 3 d		治疗后 7 d		治疗结束后	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)								
<4	113	13.93	118	17.53	155	28.81	59	20.70
4~10	372	45.87	352	52.30	277	51.49	183	64.21
>10	326	40.20	203	30.16	106	19.70	43	15.09
ALT($U \cdot L^{-1}$)								
正常	323	41.41	276	42.14	230	44.66	148	56.49
异常	457	58.59	379	57.86	285	55.34	114	43.51
AST($U \cdot L^{-1}$)								
正常	176	22.54	163	24.81	144	27.96	108	41.22
异常	605	77.46	494	75.19	371	72.04	154	58.78
T-BiL($\mu mol \cdot L^{-1}$)								
正常	160	20.57	136	20.96	112	22.09	62	23.94
异常	618	79.43	513	79.04	395	77.91	197	76.06
CR($\mu mol \cdot L^{-1}$)								
<40	40	5.30	36	5.74	26	5.49	14	5.69
40~100	529	70.07	428	68.26	345	72.78	161	65.45
>100	186	24.64	163	26.00	103	21.73	71	28.86
BUN($mmol \cdot L^{-1}$)								
正常	439	57.99	394	62.64	303	62.47	156	62.65
异常	318	42.01	235	37.36	182	37.53	93	37.35

10.37%和2.01%。进一步按照患者基础肝功能情况统计分析比阿培南抗感染治疗疗效,急性肝衰竭患者有效率(痊愈与显效所占比例)最高(73.33%),慢性肝衰竭有效率最低(58.33%),各组间痊愈率、显效率、进步率和无效率差异无统计学意义(表4)。

表 4 比阿培南治疗不同基础肝功能患者临床疗效比较

Tab.4 Comparison of clinical efficacy of biapenem in patients with different liver functions						例
组别	痊愈	显效	进步	无效	合计	有效率/%
肝硬化代偿期	22	20	18	2	62	67.74
肝硬化失代偿期	85	155	83	31	354	67.80
急性肝衰竭	7	4	2	2	15	73.33
亚急性肝衰竭	4	11	7	1	23	65.22
慢加急性肝衰竭	2	44	14	15	75	61.33
慢性肝衰竭	1	13	6	4	24	58.33
合计	121	247	130	55	553	66.55

2.5 细菌学评价 98 例完成细菌学评价病例为细菌培养阳性,比阿培南治疗结束时,42 例患者(42.86%)获得细菌清除,47 例患者(47.96%)获得假定清除,未清除患者 7 例(7.14%),假定未清除病例 2 例(2.04%)。

2.6 安全性评价 发生不良反应 9 例(1.1%),不良反应类型见表 5。

表 5 不良反应类型及发生率

Tab.5 Types and incidence of adverse reactions				
不良反应类型	频数	发生率/%	转归	与比阿培南关系
腹泻	1	0.12	消失	肯定有关
白细胞下降	1	0.12	改善	可能有关
大便干燥	1	0.12	消失	可能有关
二重感染	1	0.12	改善	可能有关
皮疹	2	0.24	消失/改善	可能有关/肯定有关
胃肠不适	1	0.12	改善	可能有关
血红蛋白下降	1	0.12	改善	可能有关
血小板下降	1	0.12	停药	可能有关

3 讨论

碳青霉烯类抗菌药物是临床广泛使用的广谱抗菌药物,对各种细菌感染疗效优异,且不良反应少。比阿培南为碳青霉烯类新成员,具有广谱抗菌、强大短时杀菌力、临床疗效好及对铜绿假单胞菌较强的抗菌力等特点。

本研究结果提示比阿培南对于慢性肝病合并急性

细菌性感染的疗效可靠,其中急性肝衰竭合并细菌感染的有效率最高,但病例数较少,不能完全排除统计偏差。

通过比阿培南治疗疗程分析发现,>60%患者治疗 3 d 后症状及实验室指标有明显改善,而治疗 3 d 无效者,其在治疗终点的治疗失败率可达到 50%,提示比阿培南治疗 3 d 可能是判断最终治疗疗效的有效指标。因为可以提前判断治疗效果,3 d 的疗效与最终疗效有相关性。

有研究表明,>80 岁老年患者中比阿培南肝毒性明显高于哌拉西林他唑巴坦^[8];另一项研究表明,比阿培南治疗中重度肺部感染,肝功能损伤可偶发^[9]。本研究入选患者平均 53.55 岁,年龄>80 岁者 21 例,未观察到明显肝毒性不良反应。值得注意的是,有 11 例患者死亡,死亡率最高的两种死因分别为肝衰竭(36.36%)和呼吸衰竭(18.18%),针对这部分病例尚需进一步分析肝功能变化与感染控制情况的关系。

另外,有相关研究表明,针对产超广谱 β 内酰胺酶的肠杆菌所致的血流感染,早期应用比阿培南等碳青霉烯类药物可以有效改善患者近期生存率^[10-11]。笔者的研究发现,早期应用比阿培南治疗肝脏疾病合并感染也具有较好疗效。在另一项比阿培南治疗血液系统疾病合并感染的研究中,对于中性粒细胞缺乏合并发热感染的患者进行抗感染治疗的有效性也具有良好效果^[11]。

本研究结果显示,比阿培南治疗慢性肝病合并急性细菌性感染安全、有效。

参考文献

[1] BRISMAR B, AKERLUND J E, SJOSTEDT S, et al. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group[J]. Scand J Infect Dis, 1996, 28(5): 507-512.

[2] KOZAWA O, UEMATSU T, MATSUNO H, et al. Pharmacokinetics and safety of a new parenteral carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in elderly subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(6): 1433-1436.

[3] DONG J, XIONG W, CHEN Y, et al. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(3): 202-209.

[4] PEI G, YIN W, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Chemother, 2016, 28

- (1):28-36.
- [5] IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in human cerebrospinal fluid [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(2):184-185.
- [6] 王贵强. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 3:1-18.
- [7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9):844-856.
- [8] KARINO F, MIURA K, FUCHITA H, et al. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus biapenem in late elderly patients with nursing- and healthcare-associated pneumonia[J]. *J Infect Chemother*, 2013, 19(5):909-915.
- [9] RIKIMARU T, YONEMITU J, KOGA T, et al. Comparison of ciprofloxacin with biapenem in patients with moderate or severe pneumonia[J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2007, 81(3):276-283.
- [10] TUMBARELLO M, SANGUINETTI M, MONTUORI E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(6):1987-1994.
- [11] B C Group. Multicenter, retrospective study of biapenem in the treatment of 1090 cases with hematological diseases complicated with infections [J]. *Chin J Hematol*, 2013, 34(9):807-808.

右美托咪定对胸腔镜肺癌根治术患者围手术期炎症反应及氧化应激反应的影响*

孔岚, 白玉

(郑州大学附属肿瘤医院麻醉科, 郑州 450008)

摘要 目的 观察右美托咪定对胸腔镜肺癌根治术患者围手术期炎症反应及氧化应激反应的影响。方法 全麻单肺通气行胸腔镜肺癌根治术的患者 100 例, 随机分为右美托咪定组(A 组)和对照组(B 组), 每组 50 例。A 组麻醉诱导前 20 min 静脉注射盐酸右美托咪定负荷量 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 15 min 输完, 随后给予维持量 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 手术结束前 20 min 停药; B 组给予等量 0.9% 氯化钠溶液。气管插管后 5 min (t_0)、单肺通气(OLV)30 min (t_1)、OLV60 min (t_2)、完成手术时(t_3)采静脉血, 酶联免疫吸附测定(ELISA)法测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、IL-8 浓度, 检测丙二醛(MDA)浓度和超氧化物歧化酶(SOD)水平。行动脉血气分析, 计算氧合指数。结果 与 t_0 比较, t_1 - t_3 两组血清 SOD 活性、氧合指数均降低, MDA、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 浓度均升高($P < 0.01$); 与 B 组比较, A 组 t_1 - t_3 时间点血清 SOD 活性、氧合指数更高, MDA、TNF- α 、IL-6 及 IL-8 浓度更低($P < 0.01$)。结论 右美托咪定可减轻胸腔镜肺癌根治术患者围手术期炎症反应及氧化应激反应。

关键词 右美托咪定; 肺癌根治术; 单肺通气; 炎症反应; 氧化应激反应

中图分类号 R971.2; R934

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0910-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.016

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Effect of Dexmedetomidine on Inflammatory Response and Oxidative Stress in Patients Undergoing Thoracoscopic Surgery for Radical Treatment of Lung Cancer

KONG Lan, BAI Yu (Department of Anesthesiology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effect of dexmedetomidine on inflammatory response and oxidative stress in patients undergoing thoracoscopic surgery for radical treatment of lung cancer. **Methods** One hundred patients undergoing thoracoscopic surgery for radical treatment of lung cancer were randomly divided into dexmedetomidine group (group A) and control group (group B) (50 in each group). They were all implemented one-lung ventilation. Patients in group A were infused dexmedetomidine $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ as loading dose 20 minutes before anesthesia induction, which finished in 15 min. Then a maintenance dose of dexmedetomidine was continuous infused at a rate of $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ until 20 min before operation finished. Patients in group B were given the equal volume of 0.9% sodium chloride solution as above. Venous blood samples were collected at 5 min after endotracheal intubation (t_0), 30 (t_1) and 60 min (t_2) of one-lung ventilation, and the end of operation (t_3). The serum concentrations of TNF- α , IL-6 and IL-8 were evaluated by ELISA method. The analysis of blood gas was