

• 论著 •

前肾上腺髓质素作为脓毒症危险分层新标志物的探讨

康福新 王瑞兰 俞康龙 魏乔

【摘要】 目的 探讨前肾上腺髓质素(pro-ADM)在脓毒症预测和危险分层中的价值。方法 采用前瞻性分析方法将51例入住重症加强治疗病房的危重病患者按国际脓毒症标准分为全身炎症反应综合征(SIRS)组(25例)、脓毒症组(12例)、严重脓毒症组(9例)、脓毒性休克组(5例)4组。取静脉血,采用新型夹心免疫荧光测量法检测 pro-ADM 浓度,并与急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分及降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平相比较。结果 ①SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组血浆 pro-ADM 浓度逐渐升高,分别为 0.34、2.23、4.57 和 8.21 $\mu\text{g/L}$,其中以脓毒性休克组 pro-ADM 浓度最高(P 均 <0.05);②在所有脓毒症患者中,与其他标志物相比,死亡患者的 pro-ADM 浓度比存活患者明显升高(2.01 $\mu\text{g/L}$ 比 9.75 $\mu\text{g/L}$, $P<0.05$), APACHE I 评分也明显升高(23.44 分比 38.21 分, $P<0.05$);③在脓毒症存活患者的受试者工作特征曲线分析中, pro-ADM、PCT、APACHE I 评分的曲线下面积(分别为 0.87、0.81 和 0.81)较 CRP 和 IL-6(分别为 0.53 和 0.71)明显增多。结论 pro-ADM 浓度测定在脓毒症的预测和危险分层中是一个新的有用的标志物。

【关键词】 前肾上腺髓质素; 脓毒症; 预测; 危险分层

The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification KANG Fu-xin, WANG Rui-lan, YU Kang-long, WEI Qiao. Intensive Care Unit, Shanghai Jiaotong University Affiliated First People's Hospital, Shanghai 201620, China
Corresponding author: WANG Rui-lan (Email: wangyusun@hotmail.com)

【Abstract】 Objective To assess the clinical value of pro-adrenomedullin (pro-ADM) in the prognosis and risk stratification in sepsis. **Methods** Fifty-one critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) were prospectively stratified into four groups according to internationally recognized criteria: systemic inflammatory response syndrome (SIRS, 25 cases), sepsis (12 cases), severe sepsis (9 cases) and septic shock (5 cases). The levels of plasma pro-ADM was determined in every patient using a new sandwich immunoassay, and compared with procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6), and the acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score. **Results** ① Median pro-ADM concentration was 0.34 $\mu\text{g/L}$ for SIRS, 2.23 $\mu\text{g/L}$ for sepsis, 4.57 $\mu\text{g/L}$ for severe sepsis and 8.21 $\mu\text{g/L}$ for septic shock. The plasma concentration of pro-ADM exhibited a gradual increase, and the median pro-ADM value was highest in the septic shock group (all $P<0.05$). ② Compared with the other biomarkers, in the sepsis, severe sepsis and septic shock groups, the plasma concentration of pro-ADM and APACHE I score in the non-survivors was significantly higher than in the survivors (pro-ADM: 2.01 $\mu\text{g/L}$ vs. 9.75 $\mu\text{g/L}$, APACHE I score: 23.44 scores vs. 38.21 scores, both $P<0.05$). ③ By the receiver operating characteristic (ROC) curve plot analysis of pro-ADM in sepsis, the area under the ROC curve for pro-ADM (0.87) in survivors was similar to the area under the ROC curve for PCT (0.81) and APACHE I score (0.81), and was significantly higher than the area under the ROC curve for CRP (0.53) and IL-6 (0.71). **Conclusion** The measurement of pro-ADM is a new and useful marker in sepsis prognosis and risk stratification.

【Key words】 pro-adrenomedullin; sepsis; prognosis; risk stratification

脓毒症是世界范围内重症加强治疗病房(ICU)患者的第一死因,近年来其发生率呈上升趋势。虽然对脓毒症的治疗取得了极大进展,但严重脓毒症的病死率仍很高,其诊断的含糊性及模糊的危险分层成为脓毒症干预治疗中的主要问题^[1]。肾上腺髓质

素(ADM)具有调节免疫、代谢和血管活性作用,有助于保持器官的血液供应^[2],同时也有抗菌活性,通过调节补体活性使其抗菌能力得到进一步加强。脓毒症时循环中 ADM 浓度升高,但生成后又迅速从循环中被清除,使得其检测成为难题。近年来,更为稳定的前肾上腺髓质素(pro-ADM)在脓毒症中的作用引起了人们的兴趣^[3-4]。本研究的目的是探讨 pro-ADM 在脓毒症预测和危险分层中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2007 年 6—11 月入住上海市

基金项目:上海市医药卫生科研基金资助项目(2007102)

作者单位:201620 上海交通大学附属第一人民医院危重病科

通讯作者:王瑞兰,硕士生导师,Email: wangyusun@hotmail.com

作者简介:康福新(1973-),男(汉族),河南省人,硕士研究生,主治医师。

第一人民医院综合 ICU 的 51 例危重病患者。排除脑外科、心胸外科及肝、肾移植手术患者,治疗方案完全由临床医生根据患者病情决定。51 例患者中男 27 例,女 24 例;平均年龄(54.3±10.7)岁;内科患者 34 例,外科患者 17 例;呼吸系统疾病 15 例,心血管疾病 5 例,肾脏疾病 3 例,消化系统疾病 13 例,创伤患者 13 例,其他疾病 2 例。

1.2 研究分组:按照 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)关于脓毒症的定义标准^[5]将 51 例患者分为全身炎症反应综合征(SIRS)组(25 例)、脓毒症组(12 例)、严重脓毒症组(9 例)、脓毒性休克组(5 例)4 组。感染定义为微生物培养有细菌生长、X 线胸片有新发浸润影,或下列体征中至少存在 2 项:中心体温>38.3℃或<36.0℃;白细胞计数>10×10⁹/L 或<4×10⁹/L,或未成熟白细胞>10%;气促、呼吸频率>30 次/min;心率>90 次/min。

1.3 标本采集和分析:每日评估患者生命体征、临床症状及急性生理学及慢性健康状况评分系统 I(APACHE I)评分。入院 24 h 和 48 h 内以及转出 ICU 或死亡当日分别采集 5 ml 静脉血,其中 3 ml 离心分离血浆,在-70℃冰箱保存,统一分析;另 2 ml 立即用酶联免疫吸附法检测 C-反应蛋白(CRP),由本院化验室完成。入院 24 h 内死亡者只留取入院时的资料。共采集血液标本 143 份。降钙素原(PCT)用高灵敏发光免疫分析法检测;pro-ADM 用新型夹心免疫荧光测量法检测,试剂盒由德国 Brahms 公司提供,上海孚尔医疗科技设备有限公司完成检测;白细胞介素-6(IL-6)采用放射免疫分析法检测,试剂盒由北京华英生物技术研究

所提供,操作按说明书进行。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。非正态分布计量资料以中位数[四分位数间距, $M(Q_R)$]表示,两组间比较采用两独立样本的非参数 U 检验,多组间比较采用多个独立样本的非参数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细菌培养结果:经过细菌培养共确诊有感染灶病例 21 例(痰培养 8 例,血培养 6 例,各类引流液培养 4 例,尿培养 2 例,病理检查 1 例),其中肺炎链球菌 4 例、金黄色葡萄球菌 4 例、铜绿假单胞菌 3 例、鲍曼不动杆菌 2 例、嗜麦芽寡养单胞菌 1 例、表皮葡萄球菌 1 例、头状葡萄球菌 1 例、溶血性葡萄球菌 2 例、白色念珠菌 2 例、杂菌 1 例。

2.2 血浆 pro-ADM、PCT、CRP、IL-6 和 APACHE I 评分结果(表 1):SIRS 组、脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组血浆 pro-ADM、PCT 浓度以及 APACHE I 评分均呈逐渐升高趋势,且 pro-ADM 浓度以脓毒性休克组最高(P 均<0.05)。严重脓毒症组 IL-6 显著高于 SIRS 组($P<0.05$)。

2.3 存活与死亡患者 pro-ADM、PCT、CRP、IL-6、APACHE I 评分结果(表 2):在所有脓毒症患者中,死亡组 pro-ADM 浓度及 APACHE I 评分均明显高于存活组(P 均<0.05);而在 SIRS 患者中,存活组和死亡组 pro-ADM 浓度无明显差异。

2.4 阈值分析:51 例危重病患者 pro-ADM、PCT、CRP、IL-6、APACHE I 评分阈值的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析见图 1。所有指标的曲线下面积(AUC)、95%可信区间(95%CI)、阈值、敏感度、特异性、阳性似然比、阴性似然比、比值比见表 3。

表 1 各组患者血浆 pro-ADM、PCT、CRP、IL-6 和 APACHE I 评分比较 $M(Q_R)$

组别	例数	标本数	Pro-ADM($\mu\text{g/L}$)	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	APACHE I 评分(分)
SIRS 组	25	72	0.34(0.21)	0.24(0.11)	117.29(45.78)	137.32(48.88)	19.77(4.17)
脓毒症组	12	36	2.23(0.86) ^a	1.65(0.78) ^a	106.61(42.61)	176.65(57.24)	23.93(6.29) ^a
严重脓毒症组	9	24	4.57(2.01) ^{ab}	4.97(1.48) ^{ab}	123.02(49.45)	207.46(73.29) ^a	33.50(11.91) ^{ab}
脓毒性休克组	5	11	8.21(3.27) ^{abc}	5.69(2.37) ^{ab}	119.55(48.18)	164.17(53.39)	36.18(14.56) ^{ab}

注:与 SIRS 组比较,^a $P<0.05$;与脓毒症组比较,^b $P<0.05$;与严重脓毒症组比较,^c $P<0.05$

表 2 51 例危重病患者中存活组和死亡组血浆 pro-ADM、PCT、CRP、IL-6 和 APACHE I 评分比较 $M(Q_R)$

诊断	组别	例数	标本数	pro-ADM($\mu\text{g/L}$)	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	APACHE I 评分(分)
脓毒症	存活组	18	54	2.01(0.73)	2.21(0.98)	106.73(43.44)	179.86(53.29)	23.44(5.94)
	死亡者	8	17	9.75(3.67) ^a	4.11(2.01)	128.45(51.68)	196.31(69.63)	38.21(15.11) ^a
SIRS	存活组	21	63	0.35(0.23)	0.26(0.15)	112.42(46.09)	133.80(43.49)	19.90(6.24)
	死亡组	4	9	0.46(0.29)	0.36(0.18)	129.37(50.41)	150.18(49.91)	22.55(7.09)

注:与存活组比较,^a $P<0.05$

表 3 51 例危重病患者 143 份血标本的统计学评估结果

指标	AUC	95%CI	阈值	敏感度(%)	特异性(%)	阳性似然比	阴性似然比	比值比
pro-ADM	0.87	0.82~0.96	0.80 μg/L	91	73	3.4	0.1	27.3
PCT	0.81	0.72~0.91	0.55 μg/L	76	81	4.0	0.3	12.7
CRP	0.53	0.40~0.66	110.00 mg/L	51	59	1.2	0.8	1.5
IL-6	0.71	0.60~0.83	160.00 ng/L	73	70	2.4	0.4	6.3
APACHE I 评分	0.81	0.71~0.90	23.50 分	80	76	3.3	0.3	12.7

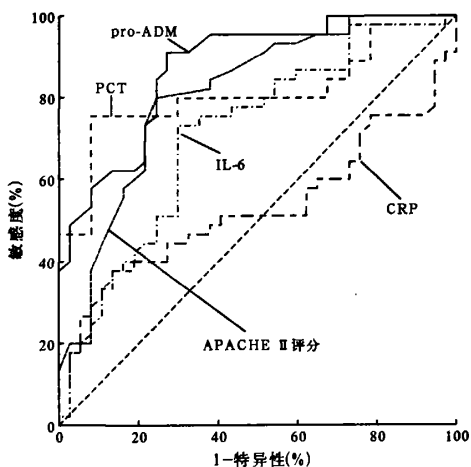


图 1 51 例危重病患者 143 份血标本中不同生物标志物的 ROC 曲线分析

3 讨论

当1991年ACCP/SCCM将脓毒症定义为SIRS加感染后,随着医学实践的深入,国内外学者对该诊断标准提出了质疑,认为其过于宽松,易引起误诊。同时不能反映疾病的病理生理过程及所处状态和病情轻重程度。因此在2001年12月,SCCM、欧洲重症监护医学会、美国胸科学会、美国感染学会在华盛顿举行的一次国际会议上制定了新的脓毒症诊断标准。在此标准中认定生物标志物可作为脓毒症的诊断指标。同时,会议根据易患因素(predisposition)、侵袭性感染(insult infection)、机体反应(response)和器官功能障碍(organ dysfunction)等4个方面,提供了一个概念性的分级标准,即PIRO^[6-7]。但是诊断脓毒症感染的金标准并不存在,尽管使用了这些指南,危重病患者的临床分级并不是100%正确。一个理想的脓毒症标志物应该不仅在脓毒症实验中,而且在常规临床应用中均能做出早期诊断,提供疾病过程的信息,并能帮助在全身炎症反应中把细菌性病因从非感染性和病毒性病因中区分开来^[8-9]。

3.1 各种感染性指标的 诊断价值:CRP 是一种急性时相反应蛋白,它不但在感染时升高,而且在其他

多种应激情况下均可升高,因此不能将感染和非感染性因素区分开来。IL-6 是细胞因子的核心成员,在脓毒症患者中 IL-6 比 CRP 升高出现得更早,但在不同人群中的试验结果有很大差异,限制了 IL-6 作为脓毒症个体诊断标志物的应用。国内学者已经证实 IL-6 在区分病毒感染和细菌性感染方面具有特异性^[10-11]。Castelli 等^[12]观察到,在脓毒症事件中血浆 PCT 的增高或降低比 CRP 迅速得多。在脓毒症人群中,PCT 的最大浓度是在确诊后 1 d 内,这种动力学特性使得它可以作为评价疾病严重程度、预后、病程的指标。APACHE I 评分综合了患者预定的 12 项急性生理学和慢性健康状况参数,被认为是评估疾病严重程度的指标,并与预后密切相关。

3.2 pro-ADM 的意义:有试验证实,pro-ADM 可以作为感染和心功能障碍时的标志物^[3,13]。在脓毒症时,循环中 pro-ADM 和成熟 ADM 的升高可能由两种机制引起。首先,作为降钙素基因家族的成员之一,在脓毒症期间,由于细菌内毒素和促炎因子的调节,使 pro-ADM 大量合成和广泛表达;其次,可能是由于肾脏和肺脏对 pro-ADM 清除的减少。在本试验中,我们发现脓症患者血浆中 pro-ADM 浓度较无脓症患者有明显的升高,并且随着疾病严重程度的加重而相应增加,在死亡的脓症患者中最为明显。预示 pro-ADM 在脓毒症中是一个新的有价值的预测工具。

在对脓症患者进行 ROC 曲线分析时发现,pro-ADM 的 AUC 为 0.87,与 PCT 和 APACHE I 评分的 AUC 相似,比 CRP 和 IL-6 明显增多,说明 pro-ADM 和 CRP、APACHE I 评分一样具有相同的预测结果,并且相互独立。当 pro-ADM 阈值在 0.80 μg/L 时,对 ICU 患者脓毒症诊断的敏感度为 91%,特异性为 73%。这种预测的准确性比其他生物标志物和 APACHE I 评分更精确。这与 Christ-Crain 等^[14]的研究结果相似。在 ICU 内诊断为脓毒症的患者中,死亡者的 pro-ADM 浓度比存活者明显升高,APACHE I 评分也有相同结果,而 PCT、CRP、IL-6 没有类似表现,暗示 pro-ADM 可以预测

ICU 内脓毒症患者的死亡风险。

本试验研究发现,在重症脓毒症组中,PCT、CRP、IL-6 较以往大量试验中所证实的数据有不同程度降低,推测可能与脓毒症治疗中应用了抗凝、抗炎、抗免疫药物及连续血液净化,从而抑制或减少促炎因子的“瀑布反应”,导致细胞因子类物质生成减少^[15-17]有关。

4 结论

本试验的局限是只包含了 51 例患者,需要在大量本试验中得到验证。如果我们的结果被证实,那么血浆中 pro-ADM 浓度的测定可以作为一个新的、有用的脓毒症预测标志物,并可以帮助提高脓毒症患者的分层,有利于脓毒症患者的早期诊断及预后评估。

参考文献

- [1] Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, et al. Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(9): 1197-1205.
- [2] 秦俊, 邢绣荣, 陈彪. 老年危重病患者内分泌激素变化的意义及临床对策 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 62-64.
- [3] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [J]. Crit Care, 2006, 10(3): R96.
- [4] Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure [J]. J Card Fail, 2007, 13(1): 42-49.
- [5] Anon. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative ther-

- apies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [6] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.
- [7] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [8] Lemaou C, Gonzalez H, Aboab J, et al. Pathophysiology of septic shock [J]. Presse Med, 2006, 35(3 Pt 2): 521-527.
- [9] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- [10] 杜斌, 陈德昌, 潘家琦, 等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 474-477.
- [11] 周成悫, 陆泽元, 任南征, 等. 降钙素原在呼吸机相关性肺炎中的诊断价值 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(6): 370-372.
- [12] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis [J]. Minerva Anestesiologica, 2006, 72(1-2): 69-80.
- [13] Elmas E, Lang S, Dempfle CE, et al. Diagnostic performance of mid-regional pro-adrenomedullin as an analyte for the exclusion of left ventricular dysfunction [J]. Int J Cardiol, 2008, 128(1): 107-111.
- [14] Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study [J]. Crit Care, 2005, 9(6): R816-824.
- [15] 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 736-739.
- [16] 倪红英, 方强, 章云涛, 等. 乌司他丁对重症脓毒症患者炎症反应的影响及疗效评价 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(4): 342-344.
- [17] 李银平, 乔佑杰, 武子霞, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子- α 及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(2): 104-107.

(收稿日期: 2008-01-15 修回日期: 2008-03-07)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

《麻醉相关并发症处理手册》出版

《麻醉相关并发症处理手册》为大 32 开本, 定价 38 元, 由中国医药科技出版社出版发行。

本书由广州军区广州总医院全军临床麻醉中心屠伟峰教授, 南方医科大学附属珠江医院麻醉科徐世元教授共同主编, 南京军区南京总医院全军普通外科研究所黎介寿院士和南京军区南京总医院麻醉科李德馨教授作序言。《麻醉相关并发症处理手册》一书已由《中国医药科技》出版社于 2008 年 4 月正式出版发行了。

《麻醉相关并发症处理手册》以围麻醉期经常遇到或很少遇到但危害很严重的并发症为主, 并包括外科因素和病人因素所致且需麻醉医生直接介入处理的并发症, 结合在临床实践中遇到的病例和积累的经验, 撰写成书。主要内容包括重要脏器、麻醉相关操作和监护、内稳态、容量治疗、术后镇痛等并发症, 以及麻醉相关药物不良反应的预防和处理。部分章节附有操作流程, 力求紧贴临床、内容新颖、简明扼要、条理分明, 以取得一册在手, 并发病查找快速方便、处置直观的效果。

其特点是以实用为主, 叙述简明扼要, 以手册的形式编写。其内容丰富, 不但叙述麻醉引起的并发症, 同时也涵盖了一些与手术有关的并发症, 有着围手术处理学的内容。因此, 这本书不但可供麻醉医师阅读, 有关手术科室的医师也值得一读, 对减少有关的手术并发症甚有帮助。也适合医学院校临床医学系、麻醉医学系师生或从事麻醉或相关学科的医务工作者参考和使用。希望这本书能发挥它的作用, 有利于减少麻醉与相关的手术并发症, 促进手术患者的康复。

本书全国新华书店、医药书店有售, 也可与中国医药科技出版社读者服务部(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号, 邮编: 100082)联系邮购, 电话: 010-62236938; 也可与广州军区广州总医院麻醉科屠伟峰教授(广州市流花路 111 号, 邮编: 510010)联系邮购, 电话: 020-36653504。

(屠伟峰 孙丰年供稿)