

危重病患者血中生长抑素水平检测的临床意义

吴浩 邓一芸 康焰 黄明慧 胡玲 唐承薇

【摘要】 目的 探讨危重病患者血中生长抑素(SST)水平与机体炎症反应和病情严重度的关系以及对预后的评估价值。**方法** 选择 60 例急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ(APACHEⅠ)评分 ≥ 8 分的危重病患者,按照 APACHEⅠ评分分为 3 组:轻度组(<16 分)23 例,中度组(16~20 分)20 例,重度组(>20 分)17 例;按预后分为死亡组(13 例)与存活组(47 例)。另选择 20 例健康自愿者作为对照。用放射免疫法检测血中 SST 水平;用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。结果危重病患者血中 SST 水平明显低于健康对照组[(18.2 $\pm$ 17.6)ng/L 比 (224.8 $\pm$ 130.2)ng/L, $P<0.05$]; TNF- α 、IL-6 水平明显高于健康对照组[TNF- α : (32.4 $\pm$ 14.2)ng/L 比 (14.2 $\pm$ 5.7)ng/L, IL-6: (131.6 $\pm$ 42.7)ng/L 比 (65.8 $\pm$ 24.3)ng/L, P 均 <0.05]; SST 与 TNF- α 、IL-6 水平均呈显著负相关($r_1=-0.682$, $r_2=-0.894$, P 均 <0.01)。重度组血中 SST 水平明显低于轻、中度组[(8.1 $\pm$ 7.2)ng/L 比 (24.7 $\pm$ 15.9)ng/L、(19.2 $\pm$ 22.1)ng/L, P 均 <0.05]; TNF- α 、IL-6 水平明显高于轻度组[TNF- α : (39.0 $\pm$ 16.4)ng/L 比 (28.9 $\pm$ 10.9)ng/L, IL-6: (156.0 $\pm$ 49.6)ng/L 比 (111.5 $\pm$ 32.6)ng/L, P 均 <0.05]; SST 水平与 APACHEⅠ评分呈显著负相关($r=-0.327$, $P<0.05$)。死亡组血中 SST 水平明显低于存活组[(6.4 $\pm$ 5.5)ng/L 比 (21.5 $\pm$ 18.4)ng/L, $P<0.05$]; TNF- α 、IL-6 水平虽高于存活组,但差异均无统计学意义。**结论** 危重病患者血中 SST 水平可以反映病情严重程度,对评估患者预后也具有临床价值。

【关键词】 生长抑素; 急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅰ评分; 细胞因子; 危重病

Clinical implication of blood somatostatin determination in critically ill patients WU Hao*, DENG Yi-yun, KANG Yan, HUANG Ming-hui, HU Ling, TANG Cheng-wei. * Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China
Corresponding author: TANG Cheng-wei, Email: cwtang@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between contents of blood somatostatin (SST) and inflammatory reaction or severity of illness in critically ill patients, and its value in the evaluation of prognosis. **Methods** Sixty critically ill patients were divided into three groups according to the acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score as mild (<16 , 23 cases), mediate (16~20, 20 cases) and severe (>20 , 17 cases) group; and also divided as dead (D, 13 cases) or survival group (S, 47 cases) according to the final outcome; 20 healthy volunteers served as control. The blood SST concentration was detected by radioimmunity, while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The SST concentration in critically ill patients was significantly lower than normal control [(18.2 $\pm$ 17.6) ng/L vs. (224.8 $\pm$ 130.2) ng/L, $P<0.05$], while the levels of TNF- α and IL-6 were significantly higher [TNF- α : (32.4 $\pm$ 14.2) ng/L vs. (14.2 $\pm$ 5.7) ng/L, IL-6: (131.6 $\pm$ 42.7) ng/L vs. (65.8 $\pm$ 24.3) ng/L, both $P<0.05$]. The SST concentration in severe group was significantly lower than that of mild and mediate group [(8.1 $\pm$ 7.2) ng/L vs. (24.7 $\pm$ 15.9) ng/L and (19.2 $\pm$ 22.1) ng/L, both $P<0.05$], while the levels of TNF- α and IL-6 were significantly higher than mild group [TNF- α : (39.0 $\pm$ 16.4) ng/L vs. (28.9 $\pm$ 10.9) ng/L, IL-6: (156.0 $\pm$ 49.6) ng/L vs. (111.5 $\pm$ 32.6) ng/L, both $P<0.05$]. A negative correlation was found between SST and TNF- α , IL-6, also between SST and APACHE I score ($r_1=-0.682$, $r_2=-0.894$, $r_3=-0.327$, $P<0.05$ or $P<0.01$). The SST concentration in D group was significantly lower than S group [(6.4 $\pm$ 5.5) ng/L vs. (21.5 $\pm$ 18.4) ng/L, $P<0.05$]. **Conclusion** The SST level in blood can reflect the severity of illness in critically ill patients and shows clinical value in evaluation of prognosis.

【Key words】 somatostatin; acute physiology and chronic health evaluation I score; inflammatory cytokine; critically ill

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.019

基金项目:国家自然科学基金重点项目(30330270)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院消化内科(吴浩、黄明慧、胡玲、唐承薇),ICU(邓一芸、康焰)

通信作者:唐承薇,Email:cwtang@medmail.com.cn

Email:wuhao19710511@sina.com

生长抑素(SST)是体内重要的胃肠多肽之一,具有广泛的生理活性,是神经-内分泌免疫网络中重要的信号转导分子,参与免疫应答和炎症反应的调节。临床上 SST 在多种疾病治疗中已取得较好效果,特别是在重症急性胰腺炎(SAP)早期治疗中疗

效显著^[1-2], 研究显示这种良好疗效主要与 SST 能有效调节炎症反应有关^[3-5]。临床上诸多危重病在早期常具有相同的病理生理发展过程, 患者常处于一种免疫异常状态。本研究中通过检测危重病患者血中 SST 水平, 探讨患者的免疫异常状态与 SST 之间有无相关性, 以及与机体炎症反应和预后的关系, 为临床预防和治疗多器官功能障碍寻找新的途径。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2007 年 1 月—2008 年 1 月在四川大学华西医院重症监护病房(ICU)及消化科住院治疗的危重病患者 60 例。疾病种类: SAP、重症感染、严重创伤、大手术后、原因不明的多器官功能衰竭等。入院后急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分 ≥ 8 分者纳入本研究, 入院前使用过 SST 或年龄 ≥ 75 岁的患者不纳入本研究。按 APACHE I 评分将患者分为 3 组: 轻度组 < 16 分, 中度组 $16 \sim 20$ 分, 重度组 > 20 分; 按患者预后分为死亡组与存活组。另选择 20 例健康自愿者作为健康对照组。

1.2 检测指标及方法: 患者入院后行 APACHE I 评分, 同时采集纳入者静脉血, 分别进行 SST 和细胞因子水平检测。

1.2.1 SST 检测: 取全血 5 ml 注入含乙二胺四乙酸二钠(EDTA·Na₂)和抑肽酶的预冷玻璃管中, 混匀后离心取血浆, -20°C 保存备检。按 SST 放射免疫分析(RIA)试剂盒(海军放射免疫技术中心)操作说明书进行检测, 放射免疫检测分析仪自动绘制标准曲线, 并计算和打印检测结果。

1.2.2 细胞因子水平检测: 按细胞因子定量酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海森雄公司)产品说明书操作步骤检测血中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.3 统计学处理: 使用 SPSS 10.0 软件包, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较用单因素方差分析(One-way ANOVA), 两组间比较用 t 检验; 两组间相关分析用 Spearman 秩相关分析; 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料: 符合研究要求的 60 例危重病患者中男 42 例, 女 18 例; 年龄 $22 \sim 75$ 岁, 平均 (50.27 ± 16.47) 岁。疾病构成: SAP 8 例, 重症感染 16 例, 严重创伤 11 例, 大手术后 15 例, 多器官功能衰竭 6 例, 其他 4 例。APACHE I 评分 $8 \sim 28$ 分, 平均 (16.7 ± 5.2) 分。危重病患者轻度组 23 例, 中度组

20 例, 重度组 17 例。死亡组 13 例, 男 8 例, 女 5 例, 平均年龄 (54.7 ± 15.1) 岁; 存活组 47 例, 男 34 例, 女 13 例, 平均年龄 (49.0 ± 16.8) 岁。健康对照组 20 例中男 14 例, 女 6 例, 平均 (43.6 ± 14.6) 岁。各组年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 危重病患者与健康对照组血中 SST、TNF- α 、IL-6 水平比较(表 1): 危重病患者血中 SST 水平明显低于健康对照组($P < 0.05$); TNF- α 、IL-6 水平则明显高于健康对照组(P 均 < 0.05)。相关性分析显示: 血中 SST 水平与 TNF- α 、IL-6 水平均呈显著负相关($r_1 = -0.682, r_2 = -0.894, P$ 均 < 0.01)。

表 1 健康对照组与危重病患者血中 SST、TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SST (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
健康对照组	20	224.8 $\pm$ 130.2	14.2 $\pm$ 5.7	65.8 $\pm$ 24.3
危重病组	60	18.2 $\pm$ 17.6*	32.4 $\pm$ 14.2*	131.6 $\pm$ 42.7*

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$

2.3 危重病患者血中 SST、TNF- α 、IL-6 水平与病情严重程度间的关系(表 2): 重度组血中 SST 水平明显低于轻、中度组(P 均 < 0.05); TNF- α 、IL-6 水平均较轻度组明显升高(P 均 < 0.05), 与中度组比较虽有升高, 但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。相关性分析结果显示: 血中 SST 水平与 APACHE I 评分呈显著负相关($r = -0.327, P < 0.05$)。

表 2 不同程度危重病患者组 SST、TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE I 评分(分)	SST (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
轻度组	23	11.0 $\pm$ 2.3	24.7 $\pm$ 15.9	28.9 $\pm$ 10.9	111.5 $\pm$ 32.6
中度组	20	18.1 $\pm$ 1.1	19.2 $\pm$ 22.1	30.8 $\pm$ 14.3	134.1 $\pm$ 36.6
重度组	17	22.7 $\pm$ 2.1	8.1 $\pm$ 7.2 ^{ab}	39.0 $\pm$ 16.4*	156.0 $\pm$ 49.6*

注: 与轻度组比较, * $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 危重病患者血中 SST、TNF- α 、IL-6 水平与预后的关系(表 3): 危重病患者死亡组血中 SST 水平明显低于存活组($P < 0.05$); TNF- α 、IL-6 水平均高于存活组, 但差异无统计学意义。

表 3 死亡组和存活组患者血中 SST、TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SST (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
存活组	47	21.5 $\pm$ 18.4	30.5 $\pm$ 13.3	127.0 $\pm$ 38.6
死亡组	13	6.4 $\pm$ 5.5*	39.4 $\pm$ 15.9	148.4 $\pm$ 53.7

注: 与存活组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

在严重感染、休克、严重创伤、重大手术及缺血、缺氧等应激状态时,机体常处于一种免疫异常状态,短期内出现高细胞因子血症,导致全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官功能障碍综合征(MODS)的发生,这种短期内出现的过度炎症反应主要与天然免疫的激活有关^[6],同时这些患者神经-内分泌系统也常发生紊乱,但二者间的关系目前尚不清楚。SST 具有免疫调节功能,研究表明,SST 对淋巴细胞具有广泛调节作用,能诱导 T 淋巴细胞黏附,促进胸腺细胞和外周 T 淋巴细胞凋亡,调节 Th1/Th2 间细胞平衡,而且对 B 淋巴细胞的活化、增生、分化及抗体生成均有影响,并可抑制自然杀伤细胞的杀伤活性^[7-11];同时,SST 还对机体天然免疫具有调节作用,动物实验显示 SST 可下调 Toll 样受体(TLR)的表达,抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活性,可有效遏止 TLRs-NF- κ B-炎症介质信号链的激活^[12]。可见 SST 的免疫调节活性可以通过天然免疫和获得性免疫两方面来影响细胞因子的分泌,从而实现对机体炎症反应的控制。

在临床中同时检测 SST 及细胞因子水平的变化,并综合临床资料,可能对了解危重病患者的病理生理状态以及判断临床治疗和预后有所帮助,为临床工作带来诸多裨益。本研究中 60 例危重病患者血中 SST 水平明显低于健康对照者,说明在严重应激状态下,SST 的分泌处于抑制状态,正是由于 SST 对天然免疫反应的负性调节作用降低,使得机体的天然免疫反应可能处于过度激活状态,于是导致后续 SIRS 和 MODS 的发生。因此,危重病患者血中 SST 下降是病情危重恶性循环发生的重要环节之一,这与我们前期动物实验中及文献报道危重病患者血中胃肠道激素水平明显降低^[13-14]的结论是一致的,但这种胃肠道激素低水平的原因尚不完全清楚。SST 主要由肽能神经元末梢和胃肠道、胰腺内的特殊内分泌细胞-D 细胞合成和释放,巨噬细胞、上皮细胞、树突细胞、血小板、肥大细胞和多形核白细胞等免疫细胞也合成 SST,在严重应激状态下,这些分泌 SST 的细胞在数量或功能方面发生何种改变有待进一步研究。

进一步分析可以发现,危重病患者血中 SST 水平下降与病情严重程度一致。APACHE II 评分是目前国际通用的病情危重程度的评估方法。Knaus 等^[15]对 5 185 例 ICU 患者的研究表明,APACHE II 分值与实际病死率直接相关。本研究中分析了危重

病患者 SST 水平与 APACHE II 评分的关系,结果表明 APACHE II 评分愈高的患者其 SST 水平愈低,相关性分析显示 SST 水平与 APACHE II 评分呈显著负相关;根据 APACHE II 评分分组进一步分析发现,重度组 SST 水平较轻、中度组明显下降,说明 SST 可以作为评估危重病患者病情严重程度的一项参考指标。同时通过对预后的回顾分析发现,死亡组存活患者发病初期血中 SST 水平较存活组患者更低,有明显差异,说明 SST 水平可以作为评估患者预后的一个参考指标,具体的参数界值有待进一步研究和大量样本的临床随机对照试验来确定。可见血 SST 下降与几个指标的关联进一步支持上述观点。理论上可作为对病情、预后的指标之一。但急诊检测还受到 RIA 检测方法的一些限制。

大量研究已经证实 SIRS 或 MODS 时血中细胞因子水平明显升高,但这种高细胞因子血症产生的机制不完全清楚^[16],本研究也同样观察到,同步检测危重病患者血中 IL-6、TNF- α 水平明显升高,且与 SST 水平呈显著负相关。我们前期的动物实验显示,SST 可以通过抑制 TLR4 的转录、表达及启动下游炎症分子链的功能从而预防机体的过度炎症反应^[12]。因此我们认为,危重病患者血中 IL-6、TNF- α 水平升高与 SST 水平的降低是有直接关系的。正是由于 SST 作为内源性的免疫调节物处于低水平状态,才导致机体对免疫应激的负性调节作用下降,从而产生大量细胞因子,出现炎症失控。因此积极补充循环中 SST,理论上应该有益于治疗,这在临床实际中可见到例证,SAP 早期使用 SST 后,病情可以得到改善,全身炎症反应减轻,器官功能不全的发生减少。而本结果则可以提示,SST 可用于更广泛的危重病患者,但需要临床研究印证。因此可以认为,对危重病患者预防性补充 SST 可能具有一定的临床治疗价值。

参考文献

- [1] 张颖,于学忠.急性重症胰腺炎患者生长抑素干预前后 pH 监测及其临床意义.中国危重病急救医学,2002,14(6):368-370.
- [2] 熊滨,张志雄,韩林,等.生长抑素联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的临床研究.中国危重病急救医学,2007,19(8):498-499.
- [3] Andoh A, Hata K, Shimada M, et al. Inhibitory effects of somatostatin on tumor necrosis factor- α -induced interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. Int J Mol Med, 2002, 10(1): 89-93.
- [4] 张先林,洪林,吴遵元,等.重组人生长激素联合应用生长抑素对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响及临床意义.中国急救医学,2008,28(8):742-745.
- [5] 袁耀宗,龚自华,楼恺炯,等.生长抑素及 Octreotide 对急性胰

- 腺炎胰腺细胞凋亡的作用机制. 中国危重病急救医学, 2000, 12(7):402-405.
- [6] Yang RB, Mark MR, Gray A, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling. *Nature*, 1998, 395(6699):284-288.
- [7] Dalm VA, van Hagen PM, van Koetsveld PM, et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(2):E344-353.
- [8] Kang BN, Jeong KS, Park SJ, et al. Regulation of apoptosis by somatostatin and substance P in peritoneal macrophages. *Regul Pept*, 2001, 101(1-3):43-49.
- [9] Rosskopf D, Schürks M, Manthey I, et al. Signal transduction of somatostatin in human B lymphoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(1):C179-190.
- [10] Ryu SY, Jeong KS, Yoon WK, et al. Somatostatin and substance P induced in vivo by lipopolysaccharide and in peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide or interferon-gamma have differential effects on murine cytokine production. *Neuroimmunomodulation*, 2000, 8(1):25-30.
- [11] 陈晓理, 黄兴兰, 吴浩, 等. 急性胰腺炎血中抗炎性细胞因子的变化和生长抑素的调节作用. 中国危重病急救医学, 2001, 13(4):223-225.
- [12] Wu H, Lin L, Tan Q, et al. Somatostatin limits intestinal ischemia-reperfusion injury in macaques via suppression of TLR4-NF-kappaB cytokine pathway. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(5):983-993.
- [13] 李伟, 齐清会, 雷少鸣. 中药抗炎灵对腹部外科多器官功能障碍综合征患者胃肠激素改变的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(1):19-21.
- [14] 谭庆华, 胡兵, 范华, 等. 猕猴肠缺血再灌注后器官组织病理及功能变化实验研究. 中国实用内科杂志, 2006, 26(18):1407-1410.
- [15] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE I: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [16] Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(6):711-715.

(收稿日期:2009-03-07 修回日期:2009-04-09)

(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

21 例过敏性休克患者的临床特点与急救体会

徐庆海

【关键词】 过敏性休克; 致敏原; 肾上腺素; 肾上腺皮质激素

对 2005 年 10 月—2008 年 9 月本院收治的 21 例过敏性休克患者临床资料进行分析, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料:男 11 例,女 10 例;年龄 28~64 岁,平均(46±18)岁;患者既往均无过敏史。接触过敏原至发生过敏性休克时间 3~45 min,中位时间 10 min;发生过过敏性休克至抢救时间 1~30 min,中位时间 3 min。致敏原:应用头孢菌素类 4 例,青霉素 3 例,喹诺酮类 3 例,双黄连注射液 4 例,鱼腥草注射液 4 例,门冬氨酸钾镁 2 例,血制品 1 例;其中药物过敏者注射前均按规定进行过皮试。

1.2 临床表现:18 例患者均出现意识淡漠;3 例突然出现意识完全丧失,1 例伴尿失禁,无四肢抽搐;15 例早期诉头晕、恶心、心悸、胸闷或出冷汗等;4 例皮肤广泛潮红、瘙痒或有荨麻疹。所有患者

平均动脉压(MAP)低于 70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),其中 2 例血压测不到;18 例脉搏大于 100 次/min,2 例脉搏 60~100 次/min,1 例外周动脉未触及明显搏动;18 例呼吸微弱,2 例伴有呼吸困难,1 例呼吸停止。

1.3 急诊救治:①立即脱离过敏原。②抗休克:肌肉注射(肌注)1:1 000 的肾上腺素,成人每次 0.3~0.5 ml,小儿酌量减量,随后视血压情况改用多巴胺 5~10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持静脉滴注;同时根据休克程度和个体情况,迅速在 2 h 内输注 1 000~2 000 ml 液体,其中约 2/3 为晶体液、约 1/3 为胶体液。③抗过敏治疗:地塞米松 10 mg,随后给予苯海拉明 20 mg 肌注并酌情使用钙剂。④处理并发症:伴支气管哮喘者给予氨茶碱等解痉平喘治疗。⑤其他处理:包括吸氧、保暖、保持呼吸道通畅、对症治疗等。⑥严密监测患者意识、血压、脉搏、心率、动脉血氧饱和度(SaO_2)、尿量等情况,并进行必要的实验室检查。

1.4 预后:20 例患者在平均 30 min 内 MAP 提高到 70 mm Hg 以上,临床症状

均显著缓解;24 h 内症状完全消失,停用抗休克治疗,经 3 d 随访,未见肾功能衰竭或其他严重并发症。1 例 61 岁女性患者因上呼吸道感染输入头孢哌酮钠 3 min 后随即晕厥、休克,当地抢救条件有限,约 30 min 转到本院,但心跳、呼吸已完全停止,复苏无效死亡。

2 讨论

过敏性休克属 I 型超敏反应,起病急、发展快、多无先兆,抢救及时则恢复快、疗效好。中药注射液过敏的原因除患者为过敏体质外,还可能与中药加工过程有关^[1]。本组经及时抢救,有 95.2% (20/21) 的患者在 2 h 内纠正休克低血压状态,24 h 内完全脱离治疗和监护;且肾上腺素对脉搏极微、测不到血压的患者,升压作用明显,疗效确切,使用方便快速,应作为此类患者首选抢救药物。

参考文献

- [1] 张在展, 张燕, 段慧. 鱼腥草注射液致过敏性休克 1 例. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(5):318.

(收稿日期:2009-03-28)

(本文编辑:李银平)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.020

作者单位:300480 天津市汉沽区中医医院内一科