

## • 论著 •

## 血清肌红蛋白和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分在危重病评估中的应用价值比较

叶静 陈尔真 望亭松 蒋婕 黎晓光 李扬 杨志涛 陆一鸣

**【摘要】目的** 以急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评估体系和患者的治疗预后为标准, 分别探讨血清肌红蛋白(Mb)与 APACHE I 评分在危重病评估中的应用价值, 以及 Mb 对患者生存率的预测价值。**方法** 选择 2005 年 4—12 月收住急诊重症加强治疗病房(EICU)的 130 例患者, 用固相层析免疫分析技术及化学发光技术定量检测全套心肌蛋白, 同步检测血常规及血生化指标, 计算 APACHE I 评分。所有患者随访至病情稳定出院或死亡。**结果** APACHE I 评分、白细胞计数(WBC)、病死率在根据 Mb 值划分的两组( $<140 \mu\text{g/L}$  组(76 例)和  $\geq 140 \mu\text{g/L}$  组(55 例))间差异均有统计学意义, 其中 APACHE I 评分、病死率的统计学差异均为  $P < 0.01$ 。在根据患者的治疗转归分成的好转出院组(86 例)和死亡组(45 例)中, APACHE I 评分、Mb 和中性粒细胞(N)差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。多元回归分析也显示, Mb 和 APACHE I 评分均为对患者生存率有显著作用的参数, 而且 Mb 最先入选。当  $\text{Mb} > 500 \mu\text{g/L}$  时, 病死率为 82% (23/28); 当 APACHE I 评分  $> 20$  分时, 病死率为 85% (23/27); 对同时满足  $\text{Mb} > 500 \mu\text{g/L}$ 、APACHE I 评分  $> 20$  分的 20 例患者, 病死率高达 95% (19/20), 提示联合应用 Mb 和 APACHE I 评分能显著提高生存风险预测的准确性, 有利于临床上早期评估患者的生存率。**结论** Mb 能像 APACHE I 评分一样反映疾病的危重程度, 预测患者的生存率和治疗效果, 是一种简单、方便、有效的评估手段。

**【关键词】** 肌红蛋白; 危重病; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 I 评分; 预后; 评估

**A comparison between serum myoglobin and acute physiology and chronic health evaluation I score in the evaluation of disease severity and prognosis in critically ill patients** YE Jing, CHEN Er-zhen, WANG Ting-song, JIANG Jie, LI Xiao-guang, LI Yang, YANG Zhi-tao, LU Yi-ming. Emergency Department of Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China  
Corresponding author: LU Yi-ming (Email: luyiming@rjh.com.cn)

**【Abstract】Objective** To determine the clinical significance of serum myoglobin (Mb) in the evaluation of severity and prognosis of non-cardiogenic critically ill patients by comparing with acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score. **Methods** One hundred and thirty patients admitted consecutively to emergency intensive care unit (EICU) from April to December in 2005 were enrolled for the study. Determination of serum Mb content, routine serum biochemical tests and APACHE I scoring were performed simultaneously. The serum Mb was measured with the use of chemoluminescence and solid-chromatography. All the patients were followed up till recovery/discharge or death. **Results** APACHE I score, white blood cell count and mortality were significantly different between the two groups classified by the content of serum Mb [ $\text{Mb} < 140 \mu\text{g/L}$  (76 patients) and  $\text{Mb} \geq 140 \mu\text{g/L}$  (55 patients)]. When Mb rose, diseases aggravated, APACHE I score and mortality went up (both  $P < 0.01$ ). APACHE I score, Mb and neutrophil were remarkably higher in the death group (45 patients) than the recovery group (86 patients, all  $P < 0.01$ ). Stepwise Cox Regression showed that Mb and APACHE I score were the parameters that related to the survival rate, while Mb was the main option. When  $\text{Mb} > 500 \mu\text{g/L}$ , the mortality rate was 82% (23/28); when APACHE I score  $> 20$ , the mortality rate was 85% (23/27); the mortality rate went up to 95% (19/20) in the patients with  $\text{Mb} > 500 \mu\text{g/L}$  and APACHE I score  $> 20$ , suggesting that a combination of Mb determination and APACHE I score would raise the accuracy of evaluation of the prognosis of critically ill patients. **Conclusion** Compares with APACHE I score for evaluation of critical illness, Mb can also be considered as a significant biomarker to evaluate the seriousness of the ailment in the critically ill and to judge the effect of the treatment. Therefore, it could be used as a prospective and meaningful biomarker for a quick evaluation of the disease severity in the ICU, so it is worth for further study.

**【Key words】** myoglobin; critical illness; acute physiology and chronic health evaluation I score; prognosis; evaluation

基金项目: 上海市科委课题(044107028)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科

通讯作者: 陆一鸣, 教授, Email: luyiming@rjh.com.cn

作者简介: 叶静(1977-), 女(汉族), 上海市人, 博士研究生, 主治医师, Email: mimij2000@yahoo.com.cn 或 yejing99@263.net.

建立科学而客观的危重疾病评估体系, 尤其是通过定量检测疾病变化过程中机体一些代谢产物的变化来评估患者病情危重程度和估测生存期, 已成为危重病医学领域的研究方向之一<sup>[1]</sup>。血清肌红蛋

白(Mb)和血红蛋白一样,对维持组织氧供有重要作用<sup>[2]</sup>。Mb 测值的变化能客观反映组织或器官的氧供情况,由此推测,当病程进展至出现某一器官功能衰竭时,血清 Mb 可以反应性上调。因此,监测血清 Mb 水平可能有助于了解疾病演变、病情严重程度及量化评估多器官功能受损情况。本研究中以急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分和临床预后为评估标准,通过检测危重病患者血清 Mb 水平,评价其在评估危重患者病情严重程度及其预后中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:对 2005 年 4—12 月急诊重症加强治疗病房(EICU)收治的 130 例患者进行前瞻性研究。其中男 81 例,女 49 例;年龄 16~99 岁,平均(65.39±16.94)岁;伴感染或器官功能衰竭 64 例,胰腺炎 32 例,脑血管意外 19 例,消化道出血、外伤、肿瘤 15 例。排除标准:冠心病、急性冠脉综合征、心力衰竭等心脏疾患,以及急性肾功能衰竭、横纹肌溶解综合征等独立于全身综合状况的单一脏器病变导致 Mb 显著升高的因素。

1.2 检测指标及方法:患者入院后均予心电、血压和血氧饱和度监测;入院后 24 h 内行动脉血气、血常规、肝功能、肾功能、电解质以及 Mb、肌钙蛋白 I (cTnI) 等酶学指标检测。Mb 和 cTnI 检测采用固相层析免疫分析技术及化学发光技术,正常参考值上限 Mb 为 70.00 μg/L, cTnI 为 0.04 μg/L。结合病史与常规生化等检测指标同步给出 APACHE I 评分。所有患者随访至病情稳定转至康复病房,并从康复病房出院或在 EICU 死亡。

1.3 统计学方法:采用 SAS 8.0 统计软件包,根据 Univariate 检验的结果,正态分布的计量资料数据组间比较采用方差分析(F 检验、Duncan 检验、协方差检验);非正态分布的数据组间比较采用秩和检验

(Wilcoxon 检验、相关性检验等)非参分析;计数资料比较采用 χ<sup>2</sup> 检验。为排除年龄等因素的干扰,所有组间比较资料在上述统计分析后,进一步采用协方差分析,并用修正后的修正均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )取代原来的  $\bar{x} \pm s$  显示数据结果;生存资料分析采用 Kaplan-Meier 法和 Stepwise Cox Regression 法;P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

在根据 Mb 测值及治疗转归分成的两组间,性别和疾病谱无明显差异。由于年龄是 APACHE I 评分和疾病预后的重要指标之一,且与 Mb 呈明显正相关,因此,选用协方差分析剔除年龄因素可能产生的干扰(年龄与 APACHE I 评分、Mb 的相关系数分别为 0.866 6 和 0.397 0, P 均 < 0.01),测得修正后的各组结果与修正前的统计结果基本一致。

2.1 血清 Mb 与 APACHE I 评分及病死率的关系(表 1):按 Mb 值分为 < 140 μg/L 组(76 例)和 ≥ 140 μg/L 组(55 例),结果显示,两组 APACHE I 评分、白细胞计数(WBC)和病死率[10.53%(8/76)和 67.27%(37/55)]等都有显著差异,其中 APACHE I 评分、病死率在两组中差异更显著,与 Mb 一致, P 均 < 0.01。两组间中性粒细胞(N)、血清白蛋白(ALB)、cTnI 及住院天数比较差异均无统计学意义。

2.2 患者预后与 APACHE I 评分及血清 Mb 测值的关系(表 2):根据预后将患者分为两组,好转后出院组定义为能从 EICU 转入康复病房、病情稳定的患者,并最后好转出院,共 86 例;死亡组定义为经积极治疗仍死亡的患者,共 45 例。结果显示,两组间 APACHE I 评分、Mb 和 N 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),而 cTnI、ALB 和 WBC 无统计学意义(P 均 > 0.05)。提示与 APACHE I 评分相比, Mb 在预测患者生存率和治疗效果方面也有显著的临床敏感性。

表 1 不同 Mb 测值组患者间 APACHE I 评分、WBC、N、ALB、cTnI 测值及住院天数比较(修正  $\bar{x} \pm s$ )

Mb 值	例数	Mb(μg/L)	APACHE I 评分(分)	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	N	ALB(g/L)	cTnI(μg/L)	住院天数(d)
<140 μg/L 组	76	61.63 ± 94.41	9.00 ± 0.96	11.99 ± 1.38	0.777 ± 0.014	31.35 ± 0.91	0.90 ± 0.62	16.3 ± 2.8
≥140 μg/L 组	55	937.40 ± 112.72 <sup>bd</sup>	18.33 ± 1.14 <sup>bd</sup>	17.05 ± 1.64 <sup>bc</sup>	0.847 ± 0.020 <sup>a</sup>	28.98 ± 1.09 <sup>a</sup>	1.93 ± 0.74	20.3 ± 3.4 <sup>a</sup>

注:与 Mb < 140 μg/L 组进行方差分析比较,<sup>a</sup>P < 0.05, <sup>b</sup>P < 0.01;进行协方差分析比较,<sup>c</sup>P < 0.05, <sup>d</sup>P < 0.01

表 2 不同预后组患者间 APACHE I 评分、Mb、cTnI、ALB、WBC、N 测值比较(修正  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	APACHE I 评分(分)	Mb(μg/L)	cTnI(μg/L)	ALB(g/L)	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	N
好转出院组	86	8.73 ± 0.82	169.03 ± 92.37	0.88 ± 0.58	31.73 ± 0.84	18.10 ± 1.85	0.768 ± 0.017
死亡组	45	20.94 ± 1.19 <sup>bd</sup>	926.74 ± 132.42 <sup>bd</sup>	2.19 ± 0.84	27.73 ± 1.21 <sup>bc</sup>	12.03 ± 1.29 <sup>bc</sup>	0.841 ± 0.024 <sup>bd</sup>

注:与好转出院组进行方差分析比较,<sup>a</sup>P < 0.05, <sup>b</sup>P < 0.01;进行协方差分析比较,<sup>c</sup>P < 0.05, <sup>d</sup>P < 0.01

**2.3 血清 Mb 与 APACHE I 评分预测患者的生存时间:**用 Life test 生存曲线(Kaplan-Meier 法)对所有死亡或随访自康复病房出院的病例资料进行生存分析,在对应每一实际观察事件时点上进行生存率的评价,Mb<140 μg/L 组和 ≥140 μg/L 组将原资料按生存天数的多少顺次排列,再逐例显示生存状态。图 1 结果显示,在入院的前 5 d 内,两组生存率相近,然后 Mb<140 μg/L 组维持约 50% 的生存率,Mb≥140 μg/L 组则不断下降,两组的曲线下生存面积差异有统计学意义(P<0.01),提示在不同的 Mb 组中,患者的生存率存在显著差异。根据患者的生存情况,进一步采用 Stepwise Cox Regression 多元回归分析 Mb、APACHE I 评分、ALB、WBC、N 和 cTnI 等因素对患者生存率的影响,结果显示 Mb 和 APACHE I 均是对生存率有显著作用的参数,其中根据 Score Chi-Square 结果,Mb (41.53, P<0.01) 高于 APACHE I 评分 (5.63, P<0.05),Mb 最先入选,提示 Mb 对患者生存率的影响最大。

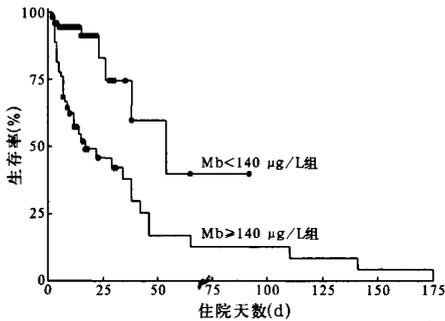


图 1 不同 Mb 水平患者的 Life test 生存曲线

3 讨论

APACHE 是目前临床上最常用的疾病危重程度评估体系,可在一定程度上体现危重患者的综合状况和病情严重程度,预测患者生存率、预后、住院时间和医疗费用等。但该评分系统项目过多而复杂,且对以不同脏器疾病为主的多器官疾病的患者病情严重程度评估缺乏循证医学的证据,特异性较低,也难以达到相应的量化评估或统一标准<sup>[3]</sup>。本研究通过检测非心源性疾病导致的危重病患者血清 Mb 变化与病情严重程度、患者预后进行比较,旨在为临床寻找一种简便、通用和可靠的危重病评估方法。

**3.1 Mb 能够量化评估疾病严重程度,预测患者生存率:**Mb 的含量随运动量的增加而增高,并与细胞色素氧化酶的含量成正比<sup>[4]</sup>。Mb 依赖线粒体呼吸

链的流动,直接介导氧向线粒体传递,同时加速氧化磷酸化,有利于 ATP 的产生,因此 Mb 在循环中的表达量,整体反映了机体的氧供和能量状况<sup>[5]</sup>。

最新研究通过基因敲除技术选择性破坏小鼠的 Mb 基因,抑制其表达 Mb,进一步明确了 Mb 的生理功能。与野生小鼠相比,Mb<sup>-/-</sup>基因缺陷小鼠对缺氧的耐受力明显减弱,易出现多器官功能障碍综合征(MODS);Mb<sup>-/-</sup>小鼠通过相应的代偿性表型变化,如毛细血管增生、冠状动脉血流量增加、心脏储备量增大、血细胞比容增高 etc 途径改善毛细血管到线粒体的氧分压梯度,缩短氧扩散距离,以弥补机体缺氧,证明了 Mb 存在对促进氧的储存、转运和扩散,对于维持组织能量供给有直接作用<sup>[6-7]</sup>。

尽管基础研究已阐明了 Mb 的生理作用,但目前国际上尚缺乏数据证明 Mb 在危重病领域的临床意义。由于血清 Mb 是一个在正常范围内变化振幅较大的临床指标,对机体微环境的变化反应很灵敏。根据临床经验,当机体受到内外环境的影响,有些尽管在可代偿的正常范围内,也会引起 Mb 偏离正常值的小幅波动,因此选取试剂中规定的 Mb 正常值上限的 2 倍作为本研究的正常界限(140 μg/L)。表 1 结果提示随 Mb 上升,APACHE I 评分值也升高,患者病情逐渐加重,生存风险系数也不断升高,说明 Mb 像 APACHE I 评分一样能反映病情的严重程度;同时 Mb 值的高低与患者的预后有重要关联,可以预测生存风险。虽然 Mb≥140 μg/L 组的住院天数也明显延长,但与 Mb<140 μg/L 组相比差异无统计学意义,这可能与我们的计算方式有关。因为本研究中采用的住院天数涵盖危重患者在 EICU 住院阶段和康复病房治疗阶段两部分,因此需要排除人为计量因素的影响。

按转归分成的两组间 APACHE I 评分和 Mb 值均有明显差异,治疗好转者入院 24 h 上述指标均显著低于死亡者,提示 APACHE I 评分和 Mb 与患者的预后均有显著相关性,能预测患者的生存率和治疗效果。多元回归分析显示,Mb 和 APACHE I 评分均是对患者生存率有显著作用的参数,而且 Mb 最先入选,提示 Mb 对患者生存率的影响更大。

本组中 Mb>1 000 μg/L 者共 15 例,尽管其在疾病早期就已使用血液透析治疗,以避免因血清 Mb 积聚可能导致急性肾功能衰竭等直接致死原因,但其中只有 1 例重症感染并发双下肢静脉完全闭塞的患者存活下来,分析其存活原因可能与发病早期就进行了双下肢高位截除术有关。这预示,当感

染、血管性疾病并发 Mb > 1 000  $\mu\text{g/L}$  时,患者可能已进入高危甚至临终状态,其生存的可能性微乎其微。本研究中还发现, Mb > 500  $\mu\text{g/L}$  的患者病死率为 82% (23/28), APACHE II 评分 > 20 分时病死率为 85% (23/27), 而对于同时满足 Mb > 500  $\mu\text{g/L}$ 、APACHE II > 20 分患者病死率高达 95% (19/20), 提示联合应用 Mb 和 APACHE II 评分能显著提高生存风险预测的准确性, 有利于临床上早期评估患者的生存率。

**3.2 Mb 与危重病发病机制的关系——感染和氧化应激:** 斑马鱼的模式生物学研究显示, 氧化应激状态下的 Mb 具有包括氧化和氢氧化反应在内的多种催化活性<sup>[7]</sup>。Mb 在体循环中还具有过氧化物酶样活性, 可直接参与氧化应激, 催化机体产生病理性小分子物质, 如四氧化二铁、脂质过氧化物、异前列烷等细胞毒产物<sup>[4]</sup>。氧化状态下的 Mb 被亚酰基化, 能调节细胞中一氧化氮(NO)水平及其生物活性, 清除循环中内源性氮氧化物; 而病理状态下的非亚酰基化不能诱导清除内源性氮氧化物, 从而增加了重要脏器血液循环的阻力, 加重了低血容量性休克组织的失代偿和血管炎症反应<sup>[8]</sup>。

在本研究中, 按血清 Mb 值分组 WBC 也有显著差异, 这不仅反映了 WBC 作为 APACHE II 评分的重要参考指标, 当 APACHE II 评分与血清 Mb 有一致的相关性时, WBC 也应与 Mb 有一致的结果; 同时也说明 Mb 的变化可能与炎症程度及机体的感染状况有关, 因此需要进一步扩大样本量, 并结合其他炎症指标, 诸如 C-反应蛋白、铁蛋白和细菌学指标等, 深入了解它们之间的关系, 从而阐明 Mb 升高与发病机制的关系。

本研究中, Mb 升高大都伴有血清 ALB 降低, Mb 与 ALB 的变化有一定负相关性, 但差异无统计学意义, 提示 Mb 尽管与 WBC 有一定关系, 但与低白蛋白血症没有显著关系, Mb 并不能反映包括营养指标消耗、肝脏合成功能等在内的全身营养状况。

本研究中还比较了一些 APACHE II 评分中没有的指标与 Mb、危重病的关系, 发现危重病的进展与其他大多数心肌酶学标记物〔肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST)〕的相关性也有统计学意义(另文报告), 而与 cTnI、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等无明显相关性, 这可能与 CK-MB、cTnI 只选择性表达于心肌有关。而 Mb、CK、LDH、AST 则可非特异性存在于多种组织中, 提示这些标志物可能与疾病进展后期的全身反应综

合征和 MOF 有关, 这与国内外某些研究结果<sup>[9-11]</sup>不完全一致, 值得深入研究。

**结论:** 血清 Mb 测定能体现以 APACHE II 评分作为评估标准界定的病情危重程度, 可前瞻性地反映患者治疗的预后, 监测个体化治疗效果, 说明 Mb 可作为 APACHE II 的一项有用指标, 甚至可能单独用来监测疾病严重程度、病情演变及预后。联合 APACHE II 评分和血清 Mb 测定, 对于危重病患者的生存率预测更有意义。Mb 的评估价值可能与其综合体现危重患者的多脏器受损情况、感染、营养状况等有关, 是机体在应激状态下全身代谢综合反应的结果, 测定血清 Mb 水平, 可能有利于及时发现多器官功能受损情况。

#### 参考文献

- [1] 崔虎军, 信维强, 谭艳芬. 3 种危重症评分系统对心脏大血管外科术后患者预后评估的分析[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(11): 673-676.
- [2] Postnikova GB, Tselikova SV. Myoglobin and mitochondria: kinetics of oxymyoglobin deoxygenation in mitochondria suspension[J]. Biofizika, 2005, 50(2): 297-306.
- [3] Reeder BJ, Wilson MT. Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease States [J]. Curr Med Chem, 2005, 12(23): 2741-2751.
- [4] Emig U, Schmidt G, Hellwig G. Contribution of myoglobin-induced increases in vascular resistance to shock decompensation in experimental crush-syndrome in anesthetized rats[J]. Shock, 2003, 19(1): 79-84.
- [5] Mammen PP, Kanatous SB, Yuhanna IS, et al. Hypoxia-induced left ventricular dysfunction in myoglobin-deficient mice[J]. AM J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 285(5): H2132-2141.
- [6] Schlieper G, Kim JH, Molojavay A, et al. Adaptation of the myoglobin knockout mouse to hypoxic stress[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 286(4): R786-792.
- [7] van der Meer DL, van der Thillart GE, Witte F, et al. Gene expression profiling of the long-term adaptive response to hypoxia in the gills of adult zebrafish[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 289(5): R1512-1519.
- [8] Goldstein S, Merenyi G, Samuni A. Kinetics and mechanism of NO<sub>2</sub> reacting with various oxidation states of myoglobin[J]. J Am Chem Soc, 2004, 126(48): 694-701.
- [9] Mehta NJ, Khana IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock[J]. Int J Cardiol, 2004, 95(1): 13-17.
- [10] King DA, Codish S, Novack V, et al. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study[J]. Crit Care, 2005, 9(4): R390-395.
- [11] 董勤亮, 英秀红. 危重病患者血清酶水平与 APACHE II 评分关系的临床意义[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 384-385.

(收稿日期: 2007-12-03 修回日期: 2008-08-21)

(本文编辑: 李银平)