

前肾上腺髓质素在脓毒症早期诊断中的价值

李燕 卢彩兰 刘鸿 刘铮 窦伟

【摘要】目的 探讨前肾上腺髓质素(pro-ADM)在脓毒症早期诊断中的临床价值。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择2013年4月至2014年3月山西医科大学第二医院急诊科收治的82例急性感染患者。根据入院时脓毒症诊断标准将患者分为一般感染组[感染而无全身炎症反应综合征(SIRS),25例]和脓毒症组[感染合并SIRS,57例];根据脓毒症严重程度,再将后一组患者分为脓毒症组(22例)、严重脓毒症组(27例)和脓毒性休克组(8例)3个亚组。选择同期24例健康体检者作为对照组。所有研究对象于入院24h内取静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆pro-ADM和降钙素原(PCT)水平,并进行急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分。采用Pearson相关分析法分析pro-ADM与PCT、APACHE II评分的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估pro-ADM、PCT对脓毒症的诊断价值。**结果** 脓毒症组血浆pro-ADM、PCT水平及APACHE II评分均明显高于一般感染组和健康对照组[pro-ADM(ng/L): 66.69 ± 1.73 比 53.43 ± 2.70 、 45.87 ± 1.43 ;PCT(ng/L): $1\ 336.49 \pm 40.26$ 比 $1\ 083.09 \pm 47.99$ 、 959.04 ± 37.53 ;APACHE II评分(分): 14.60 ± 0.81 比 8.10 ± 1.14 、 3.00 ± 1.15 ;均 $P < 0.01$]。随着脓毒症病情加重,pro-ADM、PCT水平及APACHE II评分逐渐升高,脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克组间比较差异均有统计学意义[pro-ADM(ng/L): 64.91 ± 2.50 、 73.56 ± 2.80 、 84.67 ± 4.52 ;PCT(ng/L): $1\ 152.65 \pm 48.62$ 、 $1\ 233.93 \pm 63.06$ 、 $1\ 475.71 \pm 109.93$;APACHE II评分(分): 12.91 ± 1.15 、 14.55 ± 1.14 、 19.37 ± 2.40 ; $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。Pearson相关性分析结果显示:pro-ADM与PCT呈显著正相关($r=0.473$, $P=0.006$),与APACHE II评分亦呈显著正相关($r=0.707$, $P=0.008$)。ROC曲线分析显示:pro-ADM诊断脓毒症时的ROC曲线下面积(AUC)为0.823($P=0.003$),截断值为59.40 ng/L时,敏感度为80.7%、特异度为68.0%、阳性预测值为85.2%、阴性预测值为60.7%;PCT的AUC为0.653($P=0.043$),截断值为1 194.67 ng/L时,敏感度为68.4%、特异度为64.0%、阳性预测值为81.8%、阴性预测值为44.7%。说明pro-ADM对脓毒症的诊断价值优于PCT。**结论** 血浆pro-ADM水平可作为脓毒症患者早期诊断及评估病情严重程度和预后的预警指标。

【关键词】 前肾上腺髓质素; 降钙素原; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分; 脓毒症

The value of pro-adrenomedullin in early diagnosis of sepsis Li Yan, Lu Cailan, Liu Hong, Liu Zheng, Dou Wei.
Department of Emergency, Shanxi Medical University Second Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi, China
Corresponding author: Lu Cailan, Email: lucailan88@126.com

【Abstract】Objective To explore the early diagnostic value of pro-adrenomedullin (pro-ADM) in sepsis. **Methods** A prospective study was conducted. Eighty-two patients with acute infection admitted to Department of Emergency of Shanxi Medical University Second Hospital from April 2013 to March 2014 were enrolled. According to the diagnostic criteria of sepsis, the patients with acute infection were divided into ordinary infection group [infection without systemic inflammatory response syndrome (SIRS), $n = 25$] and sepsis group (infection combined with SIRS, $n = 57$). According to degree of severity of sepsis, the latter group was subdivided into three subgroups: sepsis group ($n = 22$), severe sepsis group ($n = 27$) and septic shock group ($n = 8$). Twenty-four healthy persons were included to serve as healthy control group. The venous blood from all the research objects in hospital was collected within 24 hours. The levels of pro-ADM and procalcitonin (PCT) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was recorded. The relationship between pro-ADM and PCT and also APACHE II score was analyzed with Pearson correlation analysis. The receiver-operating characteristic curve (ROC) of pro-ADM and PCT were used to evaluate the diagnostic acuity of sepsis. **Results** The plasma levels of pro-ADM, PCT and APACHE II score in sepsis group were significantly higher than those in ordinary infection group and healthy control group [pro-ADM (ng/L): 66.69 ± 1.73 vs. 53.43 ± 2.70 , 45.87 ± 1.43 ; PCT (ng/L): $1\ 336.49 \pm 40.26$ vs. $1\ 083.09 \pm 47.99$, 959.04 ± 37.53 ; APACHE II score: 14.60 ± 0.81 vs. 8.10 ± 1.14 , 3.00 ± 1.15 ,

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.09.008

基金项目:山西省高等学校科技研究开发项目(20121127)

作者单位:030001 山西太原,山西医科大学第二医院急诊科

通讯作者:卢彩兰, Email: lucailan88@126.com

all $P < 0.01$]. With the aggravation of sepsis, the levels of pro-ADM, PCT and APACHE II score were gradually increased, and there were significant differences among sepsis, severe sepsis, and septic shock groups [pro-ADM (ng/L): 64.91 ± 2.50 , 73.56 ± 2.80 , 84.67 ± 4.52 ; PCT (ng/L): $1\ 152.65 \pm 48.62$, $1\ 233.93 \pm 63.06$, $1\ 475.71 \pm 109.93$; APACHE II score: 12.91 ± 1.15 , 14.55 ± 1.14 , 19.37 ± 2.40 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. Pearson correlation analysis results showed that the level of pro-ADM was positively related with PCT ($r = 0.473$, $P = 0.006$), and it was also positively correlated with APACHE II score ($r = 0.707$, $P = 0.008$). ROC curve analysis showed that area under the ROC curve (AUC) of pro-ADM for diagnosis of sepsis was 0.823 ($P = 0.003$). When the cutoff value was 59.40 ng/L, the sensitivity was 80.7%, the specificity was 68.0%, the positive predictive value was 85.2%, and the negative predictive value was 60.7%. AUC of the PCT for diagnosis of sepsis was 0.653 ($P = 0.043$). When the cutoff value was 1 194.67 ng/L, the sensitivity was 68.4%, the specificity was 64.0%, the positive predictive value was 81.8%, and the negative predictive value was 44.7%. It was proved that the pro-ADM had a higher diagnostic value for sepsis than PCT. **Conclusion** The plasma levels of pro-ADM can be used as an early indicator in diagnosis and severity evaluation and prognosis in patients with sepsis.

【Key words】 Pro-adrenomedullin; Procalcitonin; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Sepsis

全球每年大约有 2 000 万 ~ 3 000 万人发生脓毒症,至少 1/4 的患者最终死亡。由于脓毒症发病率和病死率较高,已日益成为全球关注的严重问题。所以早期诊断和积极干预,有利于改善脓毒症患者的预后^[1]。目前脓毒症的诊断仍缺乏“金标准”,传统指标如白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例、体温等缺乏特异性,而病原学检查又滞后于病情变化,不能指导早期治疗。近年来研究发现,前肾上腺髓质素(pro-ADM)在脓毒症的早期预警中发挥着重要作用,已引起广泛关注。本研究通过检测脓症患者血浆 pro-ADM 水平,进一步探讨其在脓毒症诊断中的价值和临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组:采用前瞻性研究方法,选择 2013 年 4 月至 2014 年 3 月山西医科大学第二医院急诊科收治的年龄 ≥ 17 岁的急性感染患者。排除既往存在肾功能衰竭[肾小球滤过率(GFR) ≥ 60 mL/min]、心功能不全、肺源性心脏病、瓣膜性心脏病患者。最终入选的 82 例患者中男性 43 例,女性 39 例;年龄 17 ~ 92 岁,平均 (60.5 ± 20.2) 岁;其中肺部感染 42 例,血流感染 14 例,腹腔感染 5 例,尿路感染 16 例,化脓性胆管炎 2 例,急性阑尾炎 3 例。根据入院时感染患者是否发生全身炎症反应综合征(SIRS)分为一般感染组(存在感染而无 SIRS, 25 例)和脓毒症组(感染合并 SIRS, 57 例)。再按照 2001 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)关于脓毒症定义的标准^[2]将最后一组患者分为 3 个亚组:脓毒症组 22 例,严重脓毒症组 27 例,脓毒性休克组 8 例。选择 24 例同期健康体检者作为对照组。

本研究符合医学伦理学标准,并获得医院伦理委员会批准,所有患者或家属知情同意。

1.2 研究方法:所有研究对象在入院后 24 h 内采集 3 mL 静脉血,离心分离血浆, -70 °C 冰箱保存待检。入院当日记录患者年龄、生命体征,检测血常规、动脉血气、肝肾功能、电解质等指标,以计算急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 pro-ADM 和降钙素原(PCT)水平,试剂盒均由上海生工生物有限公司提供,操作按试剂盒说明书步骤进行。

1.3 统计学分析:应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,方差不齐者先行变量转换后再进行组间两两比较和 LSD 检验。采用 Pearson 相关分析法对 pro-ADM 与 PCT、APACHE II 评分进行相关性分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估 pro-ADM、PCT 对脓毒症的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间血浆 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分比较(表 1):脓毒症组血浆 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分较一般感染组和健康对照组明显升高(均 $P < 0.01$);一般感染组血浆 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分也明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$)。

2.2 不同程度脓毒症各亚组间 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分比较(表 2):随病情加重,脓毒症各亚组间 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分逐渐升高,组间两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同程度感染组患者与健康对照者血浆 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	pro-ADM (ng/L)	PCT (ng/L)	APACHE II 评分 (分)
健康对照组	24	45.87 ± 1.43	959.04 ± 37.53	3.00 ± 1.15
一般感染组	25	53.43 ± 2.70 ^a	1 083.09 ± 47.99 ^a	8.10 ± 1.14 ^a
脓毒症组	57	66.69 ± 1.73 ^{bc}	1 336.49 ± 40.26 ^{bc}	14.60 ± 0.81 ^{bc}
<i>F</i> 值		16.345	3.639	20.267
<i>P</i> 值		< 0.001	0.031	< 0.001

注: pro-ADM 为前肾上腺髓质素, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 与健康对照组比较, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01; 与一般感染组比较, ^c*P* < 0.01

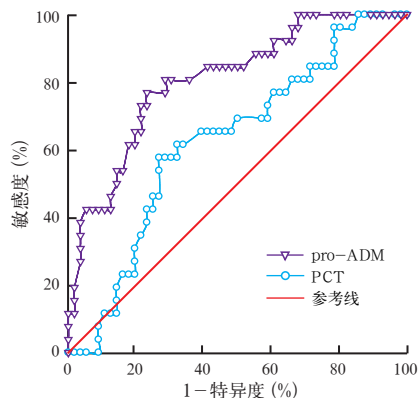
表 2 不同程度脓毒症各亚组患者间血浆 pro-ADM、PCT 水平及 APACHE II 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	pro-ADM (ng/L)	PCT (ng/L)	APACHE II 评分 (分)
脓毒症组	22	64.91 ± 2.50	1 152.65 ± 48.62	12.91 ± 1.15
严重脓毒症组	27	73.56 ± 2.80 ^a	1 233.93 ± 63.06 ^a	14.55 ± 1.14 ^a
脓毒性休克组	8	84.67 ± 4.52 ^{ab}	1 475.71 ± 109.93 ^{ab}	19.37 ± 2.40 ^{ab}
<i>F</i> 值		6.936	3.627	3.576
<i>P</i> 值		0.002	0.033	0.035

注: pro-ADM 为前肾上腺髓质素, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 与脓毒症组比较, ^a*P* < 0.05; 与严重脓毒症组比较, ^b*P* < 0.05

2.3 pro-ADM 与 PCT、APACHE II 的相关性 (图 1): Pearson 相关分析结果显示, pro-ADM 与 PCT 呈显著正相关 ($r=0.473, P=0.006$), 与 APACHE II 评分亦呈显著正相关 ($r=0.707, P=0.008$)。

2.4 pro-ADM、PCT 对脓毒症的诊断能力 (图 2; 表 3): PCT 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.653 ($P=0.043$), pro-ADM 的 AUC 为 0.823 ($P=0.003$); 且 pro-ADM 的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均高于 PCT, 说明其预测脓毒症的能力优于 PCT。



注: pro-ADM 为前肾上腺髓质素, PCT 为降钙素原, ROC 为受试者工作特征曲线

图 2 血浆 pro-ADM 和 PCT 水平对脓毒症早期诊断的 ROC 曲线

表 3 各指标对脓毒症的早期诊断价值

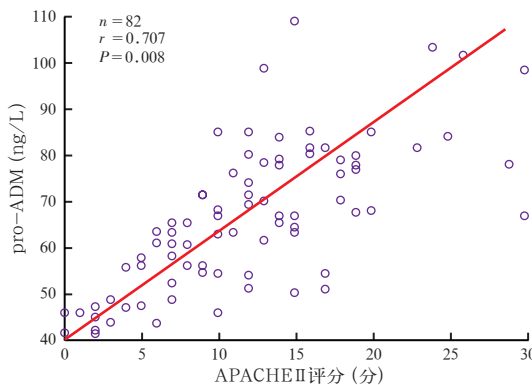
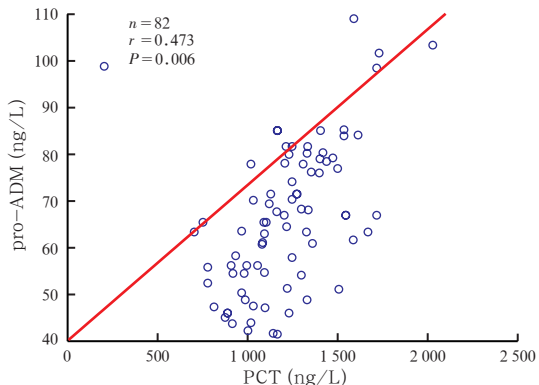
指标	AUC	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
pro-ADM	0.823	59.40	80.7	68.0	85.2	60.7
PCT	0.653	1 194.67	68.4	64.0	81.8	44.7

注: pro-ADM 为前肾上腺髓质素, PCT 为降钙素原, AUC 为受试者工作特征曲线下面积

3 讨论

1993 年 Kitamura 等^[3]发现一种肽类激素, 即肾上腺髓质素 (ADM), 它具有广泛生物学作用, 既不能调节血管活性、免疫和代谢, 还兼有抗菌活性, 研究显示脓症患者 ADM 水平升高, 由于 ADM 生成后迅速从循环中被清除, 故检测其水平成为一个难题。近年来研究发现, pro-ADM 具有更长的半衰期, 可直接反映 ADM 水平, 且检测方便。陆续有报道 pro-ADM 可作为一种新的检测指标应用于脓毒症早期诊断和危险评估^[4-5]。

本研究结果显示, 脓毒症组血浆 pro-ADM 水平



注: pro-ADM 为前肾上腺髓质素, PCT 为降钙素原, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II

图 1 急性感染患者血浆 pro-ADM 水平与 PCT 和 APACHE II 评分的相关性分析

较一般感染组和健康对照组均明显升高;一般感染组血浆 pro-ADM 水平明显高于健康对照组,推测感染患者通过检测 pro-ADM 水平可以早期预测脓毒症的发生。ADM 和 pro-ADM 是降钙素基因家族的成员,脓毒症时二者升高可能有两种机制^[6]:首先,当脓毒症发生时,在细菌内毒素和促炎因子的调节下,体内大量合成和广泛表达 pro-ADM;其次,可能与 pro-ADM 经肾脏和肺脏清除减少有关。

Christ-Crain 等^[5]的研究入选了 101 例危重病患者和 160 例健康志愿者,通过分析各指标预测 SIRS、脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克 4 个阶段的 AUC,结果显示,pro-ADM 对脓毒症的预测价值与白细胞介素-6 (IL-6)、APACHE II 评分及简化急性生理学评分 II (SAPS II) 相似^[7]。本研究结果也显示,随病情加重,脓毒症各亚组血浆 pro-ADM 水平逐渐升高,表明 pro-ADM 水平与脓毒症的严重程度密切相关,推测 pro-ADM 水平在预测脓毒症及危险分层中起着重要作用。

PCT 是人类降钙素的前体物质,正常情况下体内含量极低,但在感染时 PCT 基因表达增高,是近几年比较公认感染生物标志物^[8-11]。研究显示,非特异性感染、病毒感染及局部炎症等疾病时,PCT 浓度不增加或轻微增加,PCT 对脓毒症患者的早期诊断具有较好的敏感性和特异性^[12-13];但也有研究显示,PCT 在诊断上仍存在不足之处^[14]。本研究表明,脓症患者血浆 PCT 水平明显高于一般感染组和健康对照组,且其水平越高病情越严重,与曾文美等^[15]报道 PCT 对脓症患者病情严重程度及预后具有评估价值的结论一致。Pearson 相关分析得出 pro-ADM 与 PCT 呈显著正相关,说明 pro-ADM 可能与 PCT 一样,也是预测脓毒症的一种较好指标。ROC 曲线分析显示,PCT 诊断脓毒症时的 AUC 为 0.653,截断值为 1 194.67 ng/L 时,敏感度为 68.4%,特异度为 64.0%;pro-ADM 诊断脓毒症时的 AUC 为 0.823,截断值为 59.40 ng/L 时,敏感度为 80.7%,特异度为 68.0%。提示 pro-ADM 对于脓毒症患者的早期判断价值比 PCT 要高。

APACHE II 评分是目前使用最为普遍的危重症评分系统^[16],已被广泛用于危重病患者病情分类和预后评估,它可对患者的病情作出定量评价,分值越高表示病情越重、预后越差、病死率越高。本研究结果显示,血浆 pro-ADM 随病情加重而逐渐升高,

APACHE II 评分也相应升高,二者呈显著正相关,说明 pro-ADM 可能与 APACHE II 评分一样,在预测脓毒症的病情严重程度及预后方面有良好的应用价值。

综上,本研究表明,脓症患者 pro-ADM 水平显著升高,且与病情严重程度呈显著正相关,加之 pro-ADM 的性质较 ADM 更加稳定,检测更为方便、快捷。因此作为一种新的预警指标,pro-ADM 可能在为脓毒症早期诊断、病情严重程度及预后评估中具有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 高戈,冯喆,常志刚,等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(8): 501-505.
- [2] 李敬远,李德馨. 2003 年国际脓毒症定义讨论会公报纪要[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2003,24(5): 257-258.
- [3] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 192(2): 553-560.
- [4] Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, et al. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study [J]. *Crit Care*, 2005, 9(1): R37-45.
- [5] 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.
- [6] Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1512-1525.
- [7] 康福新,王瑞兰,俞康龙,等. 前肾上腺髓质素作为脓毒症危险分层新标志物的探讨[J]. 中华危重病急救医学,2008,20(8): 452-455.
- [8] 李威,李国玲,石明,等. 诱导痰降钙素原在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的临床价值[J]. 临床内科杂志,2012,29(8): 543-545.
- [9] 刘晓帆,胡苏萍,陈国忠,等. 降钙素原指导社区获得性肺炎用药的 Meta 分析[J]. 临床内科杂志,2012,29(11): 756-759.
- [10] 蒋迎九,唐宁,吴庆琛,等. 血清降钙素原对风湿性心脏病围术期感染的诊断价值[J]. 中国综合临床,2012,28(2): 149-152.
- [11] 孙谋,孙立东,赵子瑜,等. 前降钙素在烧伤患者并发脓毒症预测中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2011,18(6): 353-355.
- [12] 刘慧琳,刘桂花,马青变. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. 中华危重病急救医学,2012,24(5): 298-301.
- [13] 赵永祯,李春盛. 生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(3): 153-158.
- [14] Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? [J]. *J Crit Care*, 2004, 19(3): 152-157.
- [15] 曾文美,毛璞,黄勇波,等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(2): 118-123.
- [16] Oh TE, Hutchinson R, Short S, et al. Verification of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system in a Hong Kong intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 1993, 21(5): 698-705.

(收稿日期: 2015-05-20)

(本文编辑: 保健媛)