

血清肾上腺髓质素前体在急性中毒患者中的应用分析

周峰¹ 刘志祯¹ 蔡华忠¹ 张浩¹

[摘要] **目的:**探讨血清肾上腺髓质素前体(pro-ADM)对急性中毒患者病情评估的应用价值。**方法:**检测我院 98 例中毒患者(中毒组)和 30 例对照组的血清 pro-ADM,并对中毒患者进行入院的 APACHE II 评分。根据 30 d 预后情况将中毒组分为死亡组(18 例)、存活组(80 例),比较中毒组与对照组的血清 pro-ADM,并比较死亡组与中毒组、对照组的血清 pro-ADM 及 APACHE II 评分,将中毒患者血清 pro-ADM 及 APACHE II 评分进行相关性分析。采用受试者工作曲线(ROC)进行血清 pro-ADM 及 APACHE II 评分在中毒患者预后分析。**结果:**①死亡组患者的 pro-ADM 及 APACHE II 评分明显高于存活组($P < 0.01$),血清 pro-ADM 与 APACHE II 评分呈正相关($r = 0.625, P < 0.01$);②pro-ADM 的 AUC 为 0.794,95% 可信区间为 0.687~0.902,APACHE II 评分 AUC 为 0.725,95% 可信区间 0.598~0.852;③ROC 曲线中,pro-ADM 截断值为 1.99,敏感度 0.833,特异度 0.725,APACHE II 评分截断值 14.5,敏感度 0.778,特异度 0.487。**结论:**急性中毒患者血清 pro-ADM 水平升高,联合检测 pro-ADM 和 APACHE II 评分对急性中毒患者预后有一定的应用价值。

[关键词] 肾上腺髓质素前体;中毒;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.012

[中图分类号] R595 **[文献标识码]** A

Analysis of the application of serum precursor adrenomedullin in acute intoxication

ZHOU Feng LIU Zhizhen CAI Huazhong ZHANG Hao

(Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212001, China)

Corresponding author: LIU Zhizhen, E-mail: zhouf404891231@126.com

Abstract Objective: To explore the application value of serum precursor adrenomedullin(pro-ADM) in the assessment of patients with acute poisoning. **Method:** The serum pro-ADM of 98 cases of intoxication patients and 30 control groups in our hospital were measured and the APACHE II score of the intoxication patients was evaluated. The serum pro-ADM levels of the poisoning group and the control group were compared. The serum pro-ADM and APACHE II scores of the death group, the poisoning group and the control group were compared. The correlation between serum pro-ADM and APACHE II scores of the poisoning patients was analyzed. The outcome of serum pro-ADM and APACHE II scores in patients with poisoning was analyzed with the subjects' working curve (ROC). **Result:** ① The scores of pro-ADM and APACHE II in the death group were significantly higher than those in the survival group ($P < 0.01$), Positive correlation was found between serum pro-ADM and APACHE II score ($r = 0.625, P < 0.01$); ② Under the ROC curve, the AUC of pro-ADM is 0.794, the 95% confidence interval is 0.687-0.902, the APACHE II score AUC is 0.725, and the 95% confidence interval 0.598-0.852; ③ In the ROC curve, the truncated value of pro-ADM was 1.99, the sensitivity was 0.833, the specificity was 0.725, the truncated value of APACHE II score was 14.5, the sensitivity was 0.778, and the specificity was 0.487. **Conclusion:** The level of serum pro-ADM in patients with acute poisoning is higher. The combined detection of pro-ADM and APACHE II score has a certain value in the prognosis of patients with acute poisoning.

Key words precursor adrenomedullin; poisoning; prognosis

血清肾上腺髓质素前体(Precursor adrenomedullin, pro-ADM)是肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)的前体物质片段,可反映血清 AM 水平。相关研究显示血清肾上腺髓质素前体在脓毒症、心血管疾病、感染性疾病中对疾病的诊断和预后有一定的应用价值,但关于其对中毒的临床意义国内外还未见相关报道。目前急诊遇到的

毒物中毒种类较多,只有少量毒物有特异性的检测手段及特异性解毒剂,大多数毒物无特异性检测手段及解毒药物,急性中毒易导致患者肝肾功能不全、水电解质紊乱及激素-内分泌轴的紊乱,因此对急性中毒的临床判断和预后分析是急诊科的研究重点之一。本文研究血清肾上腺髓质素前体在急性中毒患者中的应用,探讨其对中毒的病情严重程度和预后的应用价值。

¹ 江苏大学附属医院急诊科(江苏镇江,212001)

通信作者:刘志祯, E-mail: zhouf404891231@126.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院中毒中心 2013-01—2017-01 期间收治的 98 例急性中毒患者(中毒组),其中男 38 例,女 60 例;年龄 15~60 岁,平均(38.4±12.6)岁,其中有机磷中毒 45 例,百草枯中毒 15 例,安定中毒 5 例,氯气中毒 5 例,一氧化碳中毒 10 例,毒蕈中毒 4 例,苯中毒 4 例,混合中毒 10 例,患者从服毒或接触毒物至就诊时间均在 6 h 内。对照组选取我院健康体检职工 30 例;年龄 20~60 岁,平均(36.6±10.2)岁。以 30 d 为研究终点,根据患者的预后情况分为死亡组(18 例)和存活组(80 例)。

1.2 标本采集

患者入院后立即取静脉血 4 ml,2 h 后于常温下 1500 r/min 加速度离心 5 min,留取血清置于-80℃超低温冰箱保存,血清 pro-ADM 的测定采用双抗体夹心法。试剂盒由德国 Brahms 公司提供,操作按说明书进行,完成 pro-ADM 检测。同时进行患者的急性生理学及慢性健康状况评分系统评分(APACHE II)。

1.3 治疗方法

中毒患者入院后均及时进行对症治疗。快速使用特效解毒剂或拮抗剂。口服中毒患者依病情行洗胃、导泻吸附等清除措施;一氧化碳中毒者早期进行高压氧治疗;重症患者予血液净化治疗;呼吸衰竭患者行无创通气或气管插管呼吸机辅助通气治疗。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件。非正态分布计量资料采用中位数及四分位数间距表示。两组数据间比较采用 Kruskal-Wallis t 检验;两因素相关性分析采用 Pearson 相关分析法;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清肾上腺髓质素前体水平及 APACHE II 评分对患者死亡的预测价值,计算 ROC 曲线下面积(AUC)和标准误,取灵敏度加特异度的最高值所对应的截断点作为最佳诊断临床临界点,分析各指标对预后判读的灵敏度、特异度;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清肾上腺髓质素前体与 APACHE II 评分

本研究中,98 例患者死亡 18 例(18%),中毒组患者的 pro-ADM 值明显高于对照组($P < 0.01$),死亡组患者的 pro-ADM 值明显高于中毒组和存活组($P < 0.01$);在 APACHE II 评分的比较中,死亡组患者的 APACHE II 评分明显高于中毒组和存活组(表 1)。中毒组中,pro-ADM 值水平与 APACHE II 评分成正相关($r = 0.625, P < 0.01$)。

表 1 各组 pro-ADM 水平及 APACHE II 评分

组别	例数	pro-ADM/(nmol·L ⁻¹)	APACHE II 评分
对照组	30	0.085(0.02~0.40)	—
中毒组	98	1.64(0.37~4.76) ¹⁾²⁾	16.0(9~25) ²⁾
死亡组	18	3.56(2.01~4.76) ¹⁾	21.0(13~25)
存活组	80	1.42(0.37~3.67) ¹⁾²⁾	14.5(9~20) ²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与死亡组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 血清 pro-ADM 与 APACHE II 评分对急性中毒预后的评估

根据 pro-ADM 和 APACHE II 评分对中毒患者预后行受试者曲线(ROC 曲线)分析(图 1),其曲线下面积、95%可信区间、截断值、敏感度、特异度等值(表 2)。

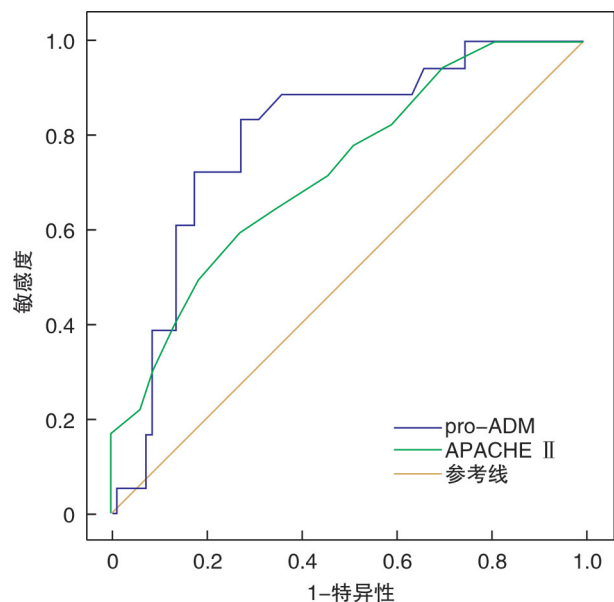


图 1 血清血清 pro-ADM 与 APACHE II 评分对中毒患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

近年来,由于社会和生活压力的增大,中毒患者发病率较前有上升趋势。中毒类疾病致死、致残率高,其治疗依然是现代医学面临的严峻问题,除少数毒物有特异性解毒剂或拮抗剂,多数没有特效药物治疗。其可造成全身或局部病理生理改变,如中毒性脑病、呼吸衰竭、心脏衰竭、肾功能不全、神经病变以及休克等,给患者带来痛苦并造成社会带来压力。因此,对中毒患者的疾病病情判断及预后判断是临床面临的一大难题。目前已有一些相关因子用于中毒的临床诊治,例如白介素-11、肿瘤坏死因子、和肽素^[1]、PCT、CRP 等,但这些因子中有些作用局限,不能整体反应疾病的发展和转归,另外一些临床评分方法例如 APACHE II 评分其主观性强,临床应用中亦有一定的缺陷。

表 2 pro-ADM 和 APACHE II 评分对预后分析的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%可信区间	截断值	敏感度	特异度
pro-ADM	0.794	0.687~0.902	1.99	0.833	0.725
APACHE II	0.725	0.598~0.852	14.5	0.778	0.487

ADM 是近年来研究较热的一个因子,其具有调节免疫、舒张血管以及调节代谢等作用。由于 ADM 半衰期短,而其前体物质半衰期长、性质稳定,易于检测,可反映血清中 ADM 水平。血浆 ADM 主要来源于血管内皮细胞、平滑肌细胞和外源成纤维细胞。血清中 pro-ADM 升高的机制主要包括两个方面,一是血液中儿茶酚胺,血管紧张素 II 和醛固酮,这些物质都是 ADM 生产的有力刺激剂^[2]。二是炎性细胞因子,如白细胞介素和肿瘤坏死因子等,常在复杂的系统炎症反应综合征中出现,也可刺激 ADM 的分泌^[3-4]。血液中 ADM 升高主要作用为降压和抗炎。其降压主要为通过舒张血管引起,已有研究显示,其舒张血管作用主要为通过激活 CGRP 受体和 ADM 受体^[5],而抗炎作用主要通过 CAMP/PKA 介导的线粒体内钙离子的移动从而激活钾通道^[6]。近期已有相关研究显示其在感染性疾病^[7-9]及心血管疾病^[10]以及肺部疾病^[11-12]中有一定的临床价值。Vigué 等^[13]研究发现,pro-ADM 可作为水钠平衡监测的指标,其可以反映出体内血浆钠离子的浓度高低,从而可用于水、电解质失衡患者的液体复苏及补液治疗。Schuetz 等^[14]研究发现,pro-ADM 可作为危重症患者预后分析的一个指标,能够早期识别急诊重症患者并预测其 30 d 预后。在 Tolppanen 等^[15]的研究中,pro-ADM 是一个良好的生物标记物,在心血管疾病中,高水平的 pro-ADM 预测有心源性休克以及 MODS 可能,从而能够及时指导临床治疗。但目前还未见其用于中毒中的临床研究,本研究将其应用于中毒中,探讨其在中毒临床中的诊治以及预后分析。

本研究发现,中毒组 pro-ADM 水平较对照组显著升高,其变化与反机体损害程度的 APACHE II 成正相关,本研究中有 18 例死亡患者,而死亡组患者的血清 pro-ADM 水平明显高于存活组,提示 pro-ADM 可能参与中毒后并发 MODS 的过程。pro-ADM 在中毒中的作用机制尚不明确。考虑可能与以下因素有关:首先中毒物质及其代谢产物直接或间接激活肾素-血管紧张素-醛固酮轴和下丘脑-垂体-肾上腺轴,儿茶酚胺、醛固酮等内分泌因子的释放从而刺激 pro-ADM 在短时间内大量增加,导致全身各系统功能紊乱。其次中毒后组织细胞缺血、缺氧而导致微循环障碍,导致机体分泌大量炎性介质,如白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子

等,这些炎症因子引起的 pro-ADM 的释放。中毒程度越重,体内激素内分泌紊乱越重,炎症因子释放越多,从而导致 pro-ADM 升高越明显。血清 pro-ADM 水平与病情发展变化密切相关。

在本研究中,部分患者入院时血清 pro-ADM 水平和 APACHE II 评分分值较高,但经过积极治疗和使用特异性解毒剂后,有部分患者预后良好,多为年轻患者,且服药至就诊时间短。而死亡组患者的血清 pro-ADM 水平多持续升高,此外,在 ROC 曲线分析中,血清 pro-ADM 显示出其在急性中毒的预后分析中的价值优于 APACHE II 评分,故可将血清 pro-ADM 检测用于临床中毒患者的病情分析,血清 pro-ADM 水平高或持续上升常提示预后不良,可作为中毒临床病情的有效预测因子。

本研究除外了脓毒症、心肺疾病和肾功能不全等可引起血清 pro-ADM 升高的因素,这些因素在临床中毒患者中是否会降低血清 pro-ADM 评价临床中毒的病情分析效果还有待进一步研究。中毒是一种全身性复杂疾病,血清 pro-ADM 在中毒患者中的作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张秀英,罗自珍,杨蓉佳.急性有机磷农药中毒患者血浆和肽素表达的临床意义[J].中国急救医学,2017,37(6):536-538.
- [2] Onitsuka H,Imamura T,Yamaga J,et al. Angiotensin II stimulates cardiac adrenomedullin production and causes accumulation of mature adrenomedullin independently of hemodynamic stress in vivo[J]. Horm Metab Res,2005,37(5):281-285.
- [3] Kato J,Tsuruda T,Kita T,et al. Adrenomedullin: a protective factor for blood vessels [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2005,25(12):2480-2487.
- [4] Von Haehling S,Filippatos G S,Papassotiropoulos J,et al. Mid regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail,2010,12(5):484-491.
- [5] Watanabe K,Takayasu M,Noda A,et al. Adrenomedullin reduces ischemic brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Acta Neurochir (Wien),2001,143(11):1157-1161.
- [6] Miyamoto N,Tanaka R,Shimosawa T,et al. Protein kinase A dependent suppression of reactive oxygen species in transient focal ischemia in adrenomedullin-deficient mice[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2009,29(11):1769-1779.

- [7] Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score [J]. BMC Infectious Diseases, 2012, 12: 184-184.
- [8] 雷艳梅, 周潇, 马建国, 等. 降钙素原联合肾上腺髓质素前体中段肽在脓毒症诊断中的应用 [J]. 广东医学, 2017, 38(9): 1383-1385.
- [9] 付源伟, 郑亚安. 预测严重脓毒症及感染性休克预后的生物标记物研究进展 [J]. 中国急救医学, 2016, 36(3): 219-223.
- [10] Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 2186-2194.
- [11] Shah R V, Truong Q A, Gaggin H K, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea [J]. Eur Heart J, 2012, 33(17): 2197-2205.
- [12] Maisel A, Mueller C, Nowak R M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(10): 1057-1067.
- [13] Vigué B, Leblanc P E, Moati F, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MRproADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 363-363.
- [14] Schuetz P, Hausfater P, Amin D, et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study [J]. Crit Care, 2015, 19: 377-377.
- [15] Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, et al. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock [J]. Ann Int Care, 2017, 7(1): 6-6.

(收稿日期: 2018-05-22)

(上接第 633 页)

参考文献

- [1] Sun B, He Y. Paraquat poisoning mechanism and its clinical treatment progress [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2017, 29(11): 1043-1046.
- [2] Banday TH, Bashir Bhat S, Bashir Bhat S. Manifestation, complications and clinical outcome in paraquat poison? A hospital based study in a rural area of Karnataka [J]. J Environ Occup Sci, 2014, 3(1): 21-24.
- [3] Delirrad M, Majidi M, Boushehri B. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning: a review of 41 cases [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 8122-8128.
- [4] Pavan M. Acute kidney injury following Paraquat poisoning in India [J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(1): 64-66.
- [5] Cherukuri H, Pramoda K, Rohini D, et al. Demographics, clinical characteristics and management of herbicide poisoning in tertiary care hospital [J]. Toxicol Int, 2014, 21(2): 209-213.
- [6] Marashi SM, Raji H, Nasri-Nasrabadi Z, et al. One lung circumvention, an interventional strategy for pulmonary salvage in acute paraquat poisoning: an evidence based review [J]. Tzu Chi Med J, 2015, 27(1): 99-101.
- [7] Dondorp W, De Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening [J]. Nature Publishing Group, 2015, 23(11): 1438-1450.
- [8] Kavousi-Gharbi S, Jalli R, Rasekhi-Kazerouni A, et al. Discernment scheme for paraquat poisoning: A five-year experience in Shiraz, Iran [J]. World J Exp Med, 2017, 7(1): 31-39.

(收稿日期: 2018-08-03)