

MR-proADM、HBP 及 PCT 在脓毒症患者血清中的表达及意义

钱 晨

(无锡市锡山人民医院检验科, 江苏无锡 214000)

摘 要:目的 研究肾上腺髓质前体中段肽(MR-proADM)、肝素结合蛋白(HBP)和降钙素原(PCT)联合检测在脓毒症早期诊断中的临床价值。方法 选取 2015 年 9 月至 2017 年 6 月该院重症监护室收治的脓毒症患者 54 例,根据疾病严重程度分为脓毒症组(25 例)、严重脓毒症组(17 例)和脓毒性休克组(12 例),选取同期有局部感染的非脓毒症患者 30 例作为对照组。检测各组患者血清 MR-proADM、HBP 及 PCT 表达水平,运用受试者工作特征曲线分析各指标联合检测诊断脓毒症的效能并探讨各指标的相关性。结果 4 组研究对象血清 MR-proADM、HBP 和 PCT 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且表达水平由高至低依次为脓毒性休克组、严重脓毒症组、脓毒症组、对照组。MR-proADM、HBP 和 PCT 联合检测诊断脓毒症的效能高于单独检测 MR-proADM、HBP 和 PCT。MR-proADM 与 HBP、MR-proADM 与 PCT、HBP 与 PCT 均呈正相关($r = 0.306, 0.676, 0.443, P = 0.000$)。结论 血清 MR-proADM、HBP 和 PCT 表达水平与脓毒症严重程度相关,三者联合检测可有助于脓毒症的早期诊断。

关键词: 肝素; 降钙素; 脓毒症; 肾上腺髓质前体中段肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.025

中图法分类号:R714.62+6

文章编号:1673-4130(2018)23-2946-04

文献标识码:A

Expression and significance of MR-proADM, HBP and PCT in serum of patients with sepsis

QIAN Chen

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xishan, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical value of combined detection of adrenomedullary proADM (MR-proADM), heparin binding protein (HBP) and procalcitonin (PCT) in early diagnosis of sepsis. **Methods** 54 patients with sepsis admitted to the intensive care unit of the hospital from September 2015 to June 2017 were divided into sepsis group (25 cases), severe sepsis group (17 cases) and septic shock group (12 cases) according to the severity of the disease. 30 non-sepsis patients with local infection in the same period were selected as the control group. The serum levels of MR-proADM, HBP and PCT in each group were detected. The efficacy of each index in the diagnosis of sepsis was analyzed by using the working characteristic curve of the subjects and the correlation of each index was discussed. **Results** The expression levels of serum MR-proADM, HBP and PCT in the four groups were significantly different ($P < 0.05$), and the order of expression levels from high to low was septic shock group, severe sepsis group, sepsis group and control group. The combined detection of MR-proADM, HBP and PCT was more effective than that of MR-proADM, HBP and PCT alone in the diagnosis of sepsis. MR-proADM was positively correlated with HBP and PCT, HBP was positively correlated with PCT ($r = 0.306, 0.676, 0.443, P = 0.000$). **Conclusion** The expression levels of serum MR-proADM, HBP and PCT were correlated with the severity of sepsis, and the combined detection of them can be helpful for the early diagnosis of sepsis.

Key words: heparin; calcitonin; sepsis; mid-regional pro-adrenomedullin

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,多出现在肺炎、腹膜炎、胆管炎等疾病中,致死率达 30%~50%,已成为重症监护室患者死亡的主要原因^[1-3]。尽早诊断脓毒症并进行早期干预和治疗,可有效降低脓毒症患者病死率^[4]。因此,寻找准确、快速及灵敏的脓毒症标志物显得尤为重要。本研究检测了脓毒症患者血清肾上腺髓质前体中段肽(MR-proADM)、

肝素结合蛋白(HBP)和降钙素原(PCT)水平,并比较了三者在不同严重程度患者中的表达,研究其与脓毒症严重程度的关系。运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MR-proADM、HBP、PCT 及联合检测诊断脓毒症的效能,旨在为临床诊治脓毒症提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 6 月本

作者简介:钱晨,男,副主任技师,主要从事生化免疫方向的研究。

本文引用格式:钱晨. MR-proADM、HBP 及 PCT 在脓毒症患者血清中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2946-2948.

院重症监护室收治的脓毒症患者 54 例作为研究对象。根据病情严重程度分为脓毒症组(25 例)、严重脓毒症组(17 例)和脓毒性休克组(12 例)。脓毒症组患者中男 14 例,女 11 例;年龄 24~71 岁,平均(49.3±6.6)岁。严重脓毒症组患者中男 10 例,女 7 例;年龄 23~75 岁,平均(47.3±7.5)岁。脓毒性休克组患者中男 8 例,女 4 例;年龄 21~67 岁,平均(46.1±8.2)岁。另选取同期有局部感染的非脓毒症患者 30 例作为对照组,其中男 17 例,女 13 例;年龄 19~74 岁,平均(45.4±7.2)岁。各组研究对象性别、年龄比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.435$ 、 $F=1.400$ 、 $P=0.933$ 、 0.249),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象者均知晓本研究内容并签署知情同意书。纳入标准^[5]:(1)符合“中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)”的相关诊断标准;(2)年龄≥18 岁。排除标准:(1)重症监护室住院时间≤24 h;(2)妊娠者;(3)近半年内有心肺复苏手术史;(4)存在肝、肾等器官疾病;(5)心力衰竭患者。

1.2 方法 采集 4 组研究对象清晨空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,然后于-80℃保存。采用时间分辨免疫荧光法检测血清 MR-proADM 水平,采用酶联免疫吸附法检测血清 HBP 水平,采用电化学发光分析法检测血清 PCT 水平。所用试剂盒均购自安徽同致生物科技有限公司,且严格按试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;采用 ROC 曲线分析 MR-proADM、HBP 和 PCT 及联合检测诊断脓毒症的诊断效能;采用 Pearson 相关分析各指标的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组研究对象血清 MR-proADM、HBP、PCT 表达水平比较 脓毒症休克组患者血清 MR-proADM、HBP 和 PCT 表达水平均显著高于脓毒症组、严重脓毒症组和对照组,其表达水平由高至低依次为脓毒症休克组、严重脓毒症组、脓毒症组、对照组,差异均有

统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象血清 MR-proADM、HBP、PCT 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MR-proADM (nmol/L)	HBP (ng/mL)	PCT (ng/mL)
脓毒症组	25	1.87±1.24	40.10±26.82	6.28±4.39
严重脓毒症组	17	2.86±1.02	93.24±81.43	9.71±5.78
脓毒性休克组	12	7.04±4.18	148.91±108.56	28.70±6.28
对照组	30	0.76±0.34	34.71±22.46	4.47±3.54
<i>F</i>		37.459	14.055	80.902
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

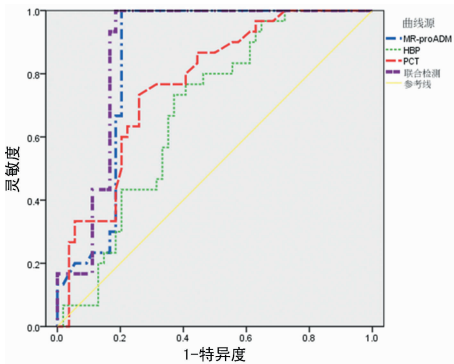


图 1 MR-proADM、HBP、PCT 单独及联合检测诊断脓毒症的 ROC 曲线

表 2 MR-proADM、HBP 和 PCT 在诊断脓毒症中的效能(%)

检验变量	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确率
MR-proADM	79.63	90.00	93.48	71.05	83.33
HBP	81.48	34.78	74.58	44.44	67.53
PCT	79.63	50.00	74.14	57.69	69.05
联合检测	81.48	100.00	100.00	75.00	88.10

2.2 MR-proADM、HBP 和 PCT 在诊断脓毒症中的效能 MR-proADM、HBP 和 PCT 联合检测的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确率均显著高于单独检测 MR-proADM、HBP 和 PCT,且联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)最大(0.875)。见图 1,表 2、3。

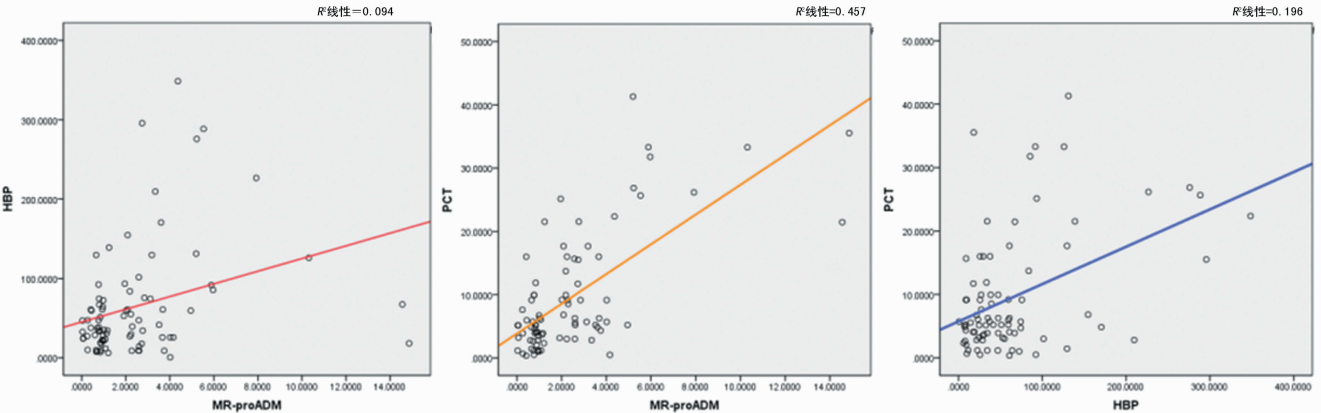


图 2 MR-proADM、HBP、PCT 的相关性

表 3 MR-proADM、HBP、PCT 单独及联合检测诊断脓毒症的 AUC

检验变量	AUC	标准误	P	95%可信区间	约登指数
MR-proADM	0.847	0.044	0.000	0.760~0.934	0.796
HBP	0.678	0.058	0.007	0.566~0.791	0.363
PCT	0.767	0.052	0.000	0.666~0.868	0.474
联合检测	0.875	0.040	0.000	0.796~0.953	0.815

2.3 MR-proADM、HBP、PCT 的相关性分析 MR-proADM 与 HBP、MR-proADM 与 PCT、HBP 与 PCT 均呈正相关($r=0.306、0.676、0.443,P=0.000$)。见图 2。

3 讨论

近年来,我国重症感染患者病死率逐年攀升,死亡原因多源于脓毒症^[6]。随着我国人口老龄化进程的加快及免疫抑制药物的应用,使感染发展为脓毒症患者越来越多。若感染得不到有效控制,恶化为脓毒症、严重脓毒症,甚至导致患者死亡。虽然近年来我国医学水平有所提高,越来越多新的研发药物用于临床,但脓毒症患者病死率仍居高不下,达 35%^[7]。因此,寻找灵敏度及特异性均较高的脓毒症标志物迫在眉睫,对脓毒症进行早期诊断并采取行之有效的临床干预可有效降低合作金额患者病死率,改善预后。

MR-proADM 为肾上腺髓质素(ADM)前体的一段。ADM 具有较强的扩张血管活性的能力,当机体出现脓毒症时 ADM 水平显著升高。然而 ADM 半衰期较短,往往不易被检测到。而 MR-proADM 是由 48 个氨基酸组成的片段,其生物活性较低且具有较长的半衰期,可用于临床诊断脓毒症。MCNAMARA 等^[9]研究表明,MR-proADM 在脓毒症的诊断和预后方面优于 PCT。本研究结果显示,随着病情加重,患者血清 MR-proADM 水平不断升高。另外,MR-proADM 预测脓毒症发生的特异性、阳性预测值均较高,分别为 90.00%、93.48%,表明 MR-proADM 对脓毒症的诊断具有重要意义。

HBP 是中性粒细胞被激活时释放出的一种蛋白质^[10]。其形成过程为链球菌 M 蛋白和纤维蛋白原结合组成蛋白复合体,激活中性粒细胞,随后中性粒细胞黏附于血管内皮细胞,从而释放 HBP^[11]。HBP 进入血液系统后对细胞屏障造成破坏,致使细胞内大分子物质流出,血管渗透性升高^[12]。LIN 等^[13]研究表明,在对小儿脓毒症早期预测中 HBP 发挥着重要作用。另有研究表明,重度脓毒症患者血清 HBP 水平大幅升高^[14-15];同时,HBP 可极大提高预测急诊伴器官功能障碍患者严重感染的能力^[16-17]。本研究结果显示,脓毒性休克组患者 HBP 水平显著高于严重脓毒症组、脓毒症组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HBP 预测脓毒症的灵敏度较好,为 81.48%,说明 HBP 在临床诊断脓毒症、识别严重脓

毒症和脓毒性休克等疾病方面具有一定的应用价值。PCT 是由 116 个氨基酸组成的降钙素前体蛋白,主要产生于甲状腺 C 细胞。相关研究表明,PCT 可作为诊断脓毒症的生物学指标^[18]。有研究发现,脓毒症严重程度与 PCT 水平密切相关,有研究证实,脓毒症发生时 PCT 水平高于非感染时的全身炎症反应综合征。本研究结果显示,脓毒性休克组患者 PCT 水平最高,可见 PCT 水平随着脓毒症病情加重而逐步升高。

本研究采用 ROC 曲线分析了 MR-proADM、HBP、PCT 单独及联合检测诊断脓毒症的效能,结果显示,联合检测的 AUC 最大,联合检测的效能更高。另外,本研究相关性分析结果显示,MR-proADM 与 HBP、MR-proADM 与 PCT、HBP 与 PCT 均呈正相关,说明 3 项指标检测存在必然联系。但本研究的病例数和对照组例数较少,加之诊断过程较复杂,因此,后续将纳入更多病例,全面系统地了解 MR-proADM、HBP 和 PCT。

4 结论

血清 MR-proADM、HBP 和 PCT 表达水平与脓毒症严重程度相关,三者联合检测可有助于脓毒症的早期诊断。3 项指标可灵敏反应疾病严重程度,且三者相互呈正相关。将三者联合用于诊断脓毒症可提高诊断准确率。

参考文献

[1] LINDER A,ÅKESSON P,INGHAMMAR M,et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock[J]. Critical Care,2012,16(3):R90.

[2] GIACOMINI M G,LOPES M V,GANDOLFI J V,et al. Septic shock;a major cause of hospital death after intensive care unit discharge[J]. Rev Bras Ter Intensiva,2015, 27(1):51-56.

[3] 肖婷,吴定昌. 儿童脓毒症实验室检查的若干进展[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(15):2139-2142.

[4] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2015,22 (18):5-10.

[5] GROZDANOVSKI K,MILENKOVIC Z,DEMIRI I,et al. Early prognosis in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock;analysis of 184 consecutive cases[J]. Prilozi,2012,33(2):105-116.

[6] B? RNER T. Behavioural analysis of a point mutation that disrupts the Mg²⁺ block in the GluN2A subunit of the NMDA receptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010,153(2):684-693.

[7] ANGELETTI S,BATTISTONI F,FIORAVANTI M,et al. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsisdiagnosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2013,51(5):1059-1067.

[8] CHEN S,XIE W,WU K,et al. Suilyisin stimulates the release of heparin binding protein from(下转第 2952 页)

- 2013,29(12):2251-2255.
- [3] 丘卫恩,陈允,周道祥,等.多囊卵巢综合征患者血清抗苗勒管激素与胰岛素抵抗水平的相关性[J].国际医药卫生导报,2017,23(10):1597-1599.
 - [4] 张晓芳,王玮,武科.多囊卵巢综合征患者血清 C 反应蛋白、内脂素和 Chemerin 的表达水平及临床意义[J].实用临床医药杂志,2015,19(9):94-96,100.
 - [5] 王柳,丘彦.多囊卵巢综合征患者结合珠蛋白基因型及血清水平的研究[J].上海交通大学学报:医学版,2017,37(4):532-537.
 - [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:262-359.
 - [7] 黄红艺,莫云,何冰,等.多囊卵巢综合征不孕患者血清 Apelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J].实用医学杂志,2014,30(4):551-553.
 - [8] NASRI K, HANTOUSHZADEH S, AGHADAVOD E, et al. The effects of omega-3 fatty acids supplementation on gene expression involved in the insulin and lipid signaling pathway in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Horm Metab Res, 2017, 49(6):446-451.
 - [9] PACCHIAROTTI A, CARLOMAGNO G, ANTONINI G, et al. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(1):69-73.
 - [10] 余国丽.血清性激素结合球蛋白、雄激素和胰岛素抵抗对多囊卵巢综合征孕妇的影响研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(11):940-942.
 - [11] 谭湘芳,张群锋,黄余良,等.血清 Ghrelin 水平与多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的相关性研究[J].现代预防医学,2013,40(20):3827-3828,3832.
 - [12] 钱静,于文娟,蒋秋萍.多囊卵巢综合征病证结合治法探讨[J].南京中医药大学学报,2014,30(3):201-202.
 - [13] 许建红,蔡平平,邱黎明.多囊卵巢综合征病因及治疗研究进展[J].实用中西医结合临床,2014,14(9):92-94.
 - [14] 杨若梅,魏晓,王成潘,等.多囊卵巢综合征患者血清鸢尾素水平及其与胰岛素抵抗的关系[J].重庆医科大学学报,2016,41(11):1163-1167.
 - [15] KAMENOV Z, KOLAROV G, GATEVA A, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(2):131-135.
 - [16] 刘彬彬,蒋韬,刘炎,等.不同糖耐量中年人群血清 Vaspin 水平及胰岛素抵抗的比较[J].河北医科大学学报,2016,37(4):444-447.
 - [17] 王玉红,张忠强,卢静.血清 Vaspin、CTRP9 在多囊卵巢综合征患者中的表达及其意义[J].医学临床研究,2017,34(6):1081-1083,1086.
 - [18] 何兴凤,汪庆如,姚慧,等.多囊卵巢综合征患者血清 adropin 的表达及意义[J].广东医学,2017,38(10):1505-1508.
 - [19] 杨收平,李海英.血清 vaspin、visfatin 水平与单纯性肥胖患者胰岛素抵抗的相关性分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(10):41-43.
 - [20] 史好妮,郝翠芳.多囊卵巢综合征患者血清内脂素游离脂肪酸水平测定及相关研究[J].滨州医学院学报,2014,37(4):259-262,265.
 - [21] 杨学敏,古健,沈慧敏,等.血清及卵泡液内脂素水平与多囊卵巢综合征的关系[J].中山大学学报:医学科学版,2013,34(2):266-270.

(收稿日期:2018-05-26 修回日期:2018-08-22)

(上接第 2948 页)

- neutrophils and increases vascular permeability in mice [J]. Front Microbiol, 2016, 7:1338.
- [9] MCNAMARA C, ZINKERNAGEL AS, MACHEBOEUF P, et al. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A Streptococcus M1 are required for virulence[J]. Science, 2008, 319(5868):1405-1408.
 - [10] MCAULEY D F, O'KANE C M, CRAIG T R, et al. Simvastatin decreases the level of heparin-binding protein in patients with acute lung injury [J]. BMC Pulm Med, 2013, 13:47.
 - [11] LINDER A, ARNOLD R, BOYD J H, et al. Heparin-Binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11):2378-2386.
 - [12] CHEW M S, LINDER A, SANTEN S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock: a prospective, cohort study [J]. Inflamm Res, 2012, 61(4):375-379.
 - [13] LIN Q, SHEN J, SHEN L, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2013, 17(4):R155.
 - [14] LINDER A, ARNOLD R, ZINDOVIC M, et al. Heparin-binding protein improves prediction of severe sepsis in the emergency department[J]. Critical Care, 2013, 17(4):P3.
 - [15] LINDER A, ARNOLD R, BOYD J H, et al. Heparin-Binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11):2378-2386.
 - [16] 肖百芳,张亚娟,钟映玉.降钙素原对脓毒症致急性肾损伤患者预后评估的临床价值[J].医学临床研究,2016,33(3):510-512.
 - [17] KARLSSON S, HEIKKINEN M, PETTIL? V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2010, 14(6):R205.
 - [18] SAKRAN J V, MICHETTI C P, SHERIDAN M J, et al. The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(2):413-418.

(收稿日期:2018-05-06 修回日期:2018-08-02)