

• 论 著 •

肾上腺髓质素前体中段肽指导 ICU 脓毒症患者抗菌药物治疗的应用价值^{*}

许永富,阮辉辉[△],孔铭颢,王建忠

(同济大学附属第十人民医院急诊科,上海 200072)

摘要:**目的** 探究以肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)水平为指导对重症监护室(ICU)脓毒症患者抗菌药物治疗效果的影响。**方法** 设计前瞻性随机对照研究,选取该院 ICU 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的脓毒症患者 80 例为研究对象,采用随机数字法将患者分为对照组和观察组,每组 40 例。对照组常规接受抗菌药物治疗,观察组接受 MR-proADM 指导抗菌药物治疗,观察比较两组治疗疗效。**结果** 观察组患者治疗总有效率为 89.19%,对照组治疗总有效率为 86.84%,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者 ICU 住院时间 $[(13.32\pm 2.11)\text{d}]$ 短于对照组 $[(14.71\pm 2.49)\text{d}]$,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者抗菌药物使用时间 $[(11.42\pm 1.78)\text{d}]$ 低于对照组 $[(13.23\pm 2.61)\text{d}]$,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率(5.00%)低于对照组(22.50%)($P<0.05$)。**结论** 脓毒症患者在 MR-proADM 指导下进行抗菌药物治疗可缩短患者 ICU 住院时间、抗菌药物使用时间,降低抗菌药物不良反应发生率。

关键词:肾上腺髓质素前体中段肽; 脓毒症; 抗菌药物治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.001

中图法分类号:R453.2

文章编号:1673-4130(2020)23-2817-04

文献标识码:A

Application value of mid-regional proadrenomedullin in guiding antimicrobial therapy in ICU patients with sepsis^{*}

XU Yongfu, RUAN Huihui[△], KONG Minghao, WANG Jianzhong

(Department of Emergency, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China)

Abstract:**Objective** To explore the effect of antimicrobial therapy on patients with sepsis in the intensive care unit (ICU) based on the level of mid-regional proadrenomedullin(MR-proADM)as a guide. **Methods** A prospective randomized controlled study was designed,80 sepsis patients admitted to the hospital's ICU from January 2018 to May 2019 were selected as the research objects,and the patients were divided into a control group and an observation group by a random number method,with 40 cases in each group. The control group received routine antibiotic treatment,the observation group received antibiotic treatment guided by MR-proADM and the therapeutic effects of the two groups were observed and compared. **Results** The total effective rate was 89.19% in the observation group and 86.84% in the control group,the difference between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The ICU hospitalization time in the observation group was $(13.32\pm 2.11)\text{d}$,which was significantly shorter than $(14.71\pm 2.49)\text{d}$ in the control group,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The use time of antibiotics in the observation group was $(11.42\pm 1.78)\text{d}$,which was lower than $(13.23\pm 2.61)\text{d}$ in the control group,the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group (5.00%) was significantly lower than that in the control group (22.50%),the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The antimicrobial therapy of patients with sepsis under the guidance of MR-proADM can shorten the hospitalization time of ICU,the time of antibiotic use,reduce the incidence of adverse reactions of antibiotics.

Key words:mid-regional proadrenomedullin; sepsis; antimicrobial therapy

脓毒症是机体对感染反应失控而导致的器官功能障碍,严重威胁患者生命^[1]。有研究表明^[2-3],脓毒

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81671938)。

作者简介:许永富,男,主治医师,主要从事急诊和重症医学方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:442380040@qq.com。

本文引用格式:许永富,阮辉辉,孔铭颢,等.肾上腺髓质素前体中段肽指导 ICU 脓毒症患者抗菌药物治疗的应用价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(23):2817-2820.

症的发病率呈逐年上升趋势。应用抗菌药物是脓毒症治疗的重要组成部分,科学合理的使用抗菌药物是影响脓毒症预后的关键因素,可缩短住院时间和抗菌药物使用时间,减少其不良反应^[4-5]。临床上常依据白细胞计数、C 反应蛋白及降钙素原指导抗菌药物使用,上述指标虽然有其一定意义,但灵敏度、特异度及及时性仍存在较多不足^[6],所以近年来脓毒症抗菌药物治疗生物标志物的研究成为热点。肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)是从肾上腺髓质前体分子上分离的长度为 48 个氨基酸的片段,研究发现其有助于脓毒症的早期诊断^[7],但目前关于其对脓毒症抗菌药物治疗指导作用的研究甚少。本研究以入住本院重症监护室(ICU)初步诊断为脓毒症的患者作为研究对象,通过检测患者体内 MR-proADM 水平的变化,探讨 MR-proADM 在指导脓症患者抗菌药物治疗中的临床价值,旨在为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 ICU 2018 年 1 月至 2019 年 5 月收治的脓症患者共 80 例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组两组,每组 40 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入标准:(1)患者均接受 CT、胸片、实验室检查等;(2)满足 2016 年美国重症医学会(SCCM)与欧洲重症医学会(ESICM)联合发布的脓毒症 3.0 诊断标准;(3)预估生存时间 >3 d 者;(4)年龄 >18 岁且 ≤ 75 岁;(5)患者对本研究内容知情,自愿参加并签署知情同意书。排除标准:(1)真菌感染者及非单一致病菌感染(混合感染)者;(2)恶性肿瘤者;(3)近期接受免疫抑制剂治疗者;(4)心力衰竭患者;(5)慢性肾功能衰竭患者。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准实施,所有治疗和检查均获得受检者或家属的知情同意。

1.2 方法 入院后对照组患者根据临床表现和影像学、痰和血液细菌学、血常规、C 反应蛋白、降钙素原等检查结果,按照抗菌药物应用指南确定抗菌药物使用方法、剂量及是否停药等,通常情况下持续治疗 10~14 d。观察组则在 MR-proADM 指导下给予抗菌药物治疗,入院后每日测定 MR-proADM 水平,抽取其清晨空腹静脉血液 4 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min。离心处理后,采用 EDTA-K₂ 管分离血浆,使用上海江莱生物科技有限公司 MR-proADM 试剂,采用新型夹心免疫荧光法检测 MR-proADM 水平,30 min 内出结果。按照测定结果调整抗菌药物治疗方案:(1)若 MR-proADM 水平小于 0.52 nmol/L,则需要停用抗菌药物。(2)若 MR-proADM 水平在 0.52 nmol/L 及以上,但有下降趋势,则可按照原有方案应用抗菌药物。(3)若 MR-proADM 水平在 0.52 nmol/L 及以上,且持续升高,则需更换原有的抗菌药物。

1.3 观察指标 两组患者治疗结果指标包括治愈、好转、放弃治疗及死亡,治疗总有效率= $[(治愈数+好转数)/(总人数-放弃治疗数)]\times 100\%$;ICU 住院时间及抗菌药物应用时间;不良反应发生情况:药物性皮炎、肾毒性、肝毒性、恶心呕吐。

表 1 两组患者一般资料比较				
项目	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	48.78 $\pm$ 7.17	49.52 $\pm$ 8.20	0.430	0.669
性别[n(%),男/女]	22(55.00)/ 18(45.00)	23(57.50)/ 17(42.50)	0.051	0.822
降钙素原($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	1.35 $\pm$ 0.27	1.41 $\pm$ 0.33	0.890	0.376
APACHEII 评分($\bar{x}\pm s$,分)	10.59 $\pm$ 2.17	10.47 $\pm$ 2.42	0.234	0.816
基础疾病[n(%)]			0.593	0.270
重症肺炎	16(40.00)	17(42.50)		
重症胰腺炎	9(22.50)	7(17.50)		
急性胆管炎	4(10.00)	5(12.50)		
泌尿系感染	4(10.00)	5(12.50)		
弥漫性腹膜炎	3(7.50)	3(7.50)		
肝脓肿	4(10.00)	3(7.50)		
致病菌[n(%)]			0.451	0.387
肺炎克雷伯杆菌	15(37.50)	14(35.00)		
金黄色葡萄球菌	12(30.00)	15(37.50)		
其他	13(32.50)	11(27.50)		

注:APACHE II 评分为急性生理和慢性健康状况 II 评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 进行数据统计分析:计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。检验水准均选取双侧 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗总有效率比较 观察组患者治疗总有效率为 89.19%(33/37),对照组治疗总有效率为 86.84%(33/38),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗结果比较[<i>n</i> (%)]					
组别	n	治愈	好转	放弃治疗	死亡
观察组	40	12(30.00)	21(52.50)	3(7.50)	4(10.00)
对照组	40	11(27.50)	22(55.50)	2(5.00)	5(12.50)
χ^2		0.061	0.050	0.213	0.125
<i>P</i>		0.805	0.823	0.644	0.723

2.2 两组患者 ICU 住院时间、抗菌药物使用时间比较 观察组患者 ICU 住院时间 $[(13.32\pm 2.11)d]$ 短于对照组 $[(14.71\pm 2.49)d]$,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者抗菌药物使用时间

[$(11.42 \pm 1.78)\text{d}$] 低于对照组 [$(13.23 \pm 2.61)\text{d}$]，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 ICU 住院时间、抗菌药物使用时间比较 ($\bar{x} \pm s, \text{d}$)

组别	<i>n</i>	ICU 住院时间	抗菌药物使用时间
观察组	40	13.32 ± 2.11	11.42 ± 1.78
对照组	40	14.71 ± 2.49	13.23 ± 2.61
<i>t</i>		2.712	3.600
<i>P</i>		0.008	0.001

2.3 两组患者不良反应发生率比较 对照组患者发生过敏反应 1 例，药物性皮炎 1 例，肾毒性 1 例，肝毒性 1 例，恶心呕吐 5 例，不良反应发生率为 22.50%；观察组发生肝毒性 1 例，恶心呕吐 1 例，不良反应发生率为 5.00%。观察组患者不良反应发生率更低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

脓毒症是急诊和 ICU 患者主要死亡原因之一，严重损害人类健康的同时也给社会带来了巨大的经济负担，因此多年来国际医学界一直致力于“拯救脓毒症运动”^[8-9]。应用抗菌药物是脓毒症的重要治疗措施，但不合理地使用抗菌药物势必会增加细菌耐药及药物不良反应发生率，甚至会进一步加重器官功能障碍，影响预后^[10]。研究表明实施抗菌药物管理有助于控制不必要的抗菌药物处方，并能确保治疗效率^[11]。目前临床抗菌药物使用原则仍在不断完善，但由于脓毒症患者感染情况的动态变化，仍缺乏一个可以有效评估患者感染情况并指导抗菌药物治疗的有效方案。

肾上腺髓质素是一种肽类激素，首次从人体的嗜铬细胞瘤组织中分离出，正常人体大多数器官组织均有轻度表达，主要由血管内皮细胞产生，可引起血管扩张、正性肌力、利尿和支气管扩张^[12-13]。脓毒症患者肾上腺髓质素表达水平会明显升高，但由于其生成后快速从血液中被代谢清除，且与血浆中相应结合蛋白结合，难以通过标准免疫测定法检测。MR-proADM 是从肾上腺髓质素前体分子中分离的长度为 48 个氨基酸的片段，半衰期较长，便于检测，可间接反映肾上腺髓质素水平^[14]。研究发现 MR-proADM 可作为早期诊断脓毒症的生物标志物，其诊断灵敏度和特异度均优于降钙素原^[15]，并且其升高程度与脓毒症的严重程度及病死率呈正相关，可以作为判断脓毒症预后的一个独立指标^[16]。微循环功能障碍是脓毒症重要的病理生理表现^[17]，有研究表明 MR-proADM 对微循环毛细血管完整性有破坏作用，同时增加毛细血管渗透性，MR-proADM 可以更早期地反映器官功能障碍进展^[18-19]。微循环功能的早期评估可以作为初始多模式临床检查的一部分提供重要信息，并且与使用常规生物标志物或评分系统相比，可提供更准确的评估疾

病进展和治疗干预效果的方法^[20]。理想的标志物应该具备早期诊断和反映病情动态变化的能力，并指导治疗干预和决策^[21-22]。与满足这些特征的其他标志物相比，MR-proADM 是更好的选择^[23-24]。相对于序贯器官衰竭估计评分和快速序贯器官衰竭估计评分，MR-proADM 作为反映器官功能障碍的标志物，具有更客观和快速的优点，提示针对 MR-proADM 升高明显的患者必须选择对肝肾功能影响小的抗菌药物，以免加重器官功能障碍^[25]。

本研究结果显示，相对于对照组，观察组住院时间、抗菌药物使用时间、不良反应发生率均较低，提示在 MR-proADM 指导下的抗菌药物治疗，可明显缩短患者住院时间和抗菌药物使用时间，减少抗菌药物不良反应发生率。由于脓毒症的致病菌不限于细菌，病毒及真菌等感染也可导致脓毒症^[26-27]，目前关于病毒所致脓毒症与 MR-proADM 水平相关性研究甚少，但有研究证明甲型流感病毒感染时 MR-proADM 水平不升高^[28]，提示本研究结果可能对病毒感染所致脓毒症抗病毒药物管理不具有指导性。而对于真菌性脓毒症，已有研究证明肾上腺髓质素是在念珠菌属上皮感染后早期上调的靶基因，这说明可以通过检测血浆 MR-proADM 水平指导抗真菌药物使用^[29]。由于脓毒症的复杂性，多个生物标志物联合检测可能比单个生物标志物更有效地用于诊断和治疗管理^[30-31]。本研究仅根据 MR-proADM 水平指导抗菌药物给药，可能存在较高风险性，若联合降钙素原和其他生物标志物也许会得到更精准的治疗，有待进一步研究。

4 结 论

在脓毒症患者抗菌药物治疗管理过程中，根据 MR-proADM 水平指导抗菌药物治疗，可缩短患者住院时间和抗菌药物使用时间，降低不良反应发生率，使抗菌药物使用更科学合理，值得进一步研究并在临床工作中推广。

参考文献

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.

[2] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, RHODES A. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87.

[3] BOUZA C, LÓPEZ-CUADRADO T, SAZ-PARKINSON Z, et al. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006—2011) [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14 (1): 3863.

[4] STERLING S A, MILLER W R, PRYOR J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (9): 1907-1915.

[5] PERNER A, GORDON A C, DE BACKER D, et al. Sep-

- sis; frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (12): 1958-1969.
- [6] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40(4): 243-257.
 - [7] ÖNAL U, VALENZUELA-SÁNCHEZ F, VANDANA K E, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as a biomarker for sepsis and septic shock; narrative review[J]. *Healthcare (Basel)*, 2018, 6(3): 110.
 - [8] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
 - [9] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486-552.
 - [10] KLOMPAS M, CALANDRA T, SINGER M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium[J]. *JAMA*, 2018, 320 (14): 1433-1434.
 - [11] LIEW Y X, CHLEBICKI M P, LEE W, et al. Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP)[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(7): 853-855.
 - [12] SOLÉ-RIBALTA A, BOBILLO-PÉREZ S, VALLS A, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(7): 1089-1096.
 - [13] SPOTO S, FOGOLARI M, DE FLORIO L, et al. Procalcitonin and MR-proadrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock[J]. *Microb Pathog*, 2019, 137: 103763.
 - [14] IWAO M, SUZUKI Y, TANAKA R, et al. Sensitive and selective quantification of mid-regional proadrenomedullin in human plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 183: 113168.
 - [15] 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.
 - [16] BERNAL-MORELL E, GARCÍA-VILLALBA E, VERA M D C, et al. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis[J]. *J Infect*, 2018, 76(3): 249-257.
 - [17] INCE C, MAYEUX P R, NGUYEN T, et al. The endothelium in Sepsis[J]. *Shock*, 2016, 45(3): 259-270.
 - [18] TEMMESFELD-WOLLBRUCK B, HOCKE A C, SUTTORP N, et al. Adrenomedullin and endothelial barrier function[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(5): 944-951.
 - [19] VIGUÉ B, LEBLANC P E, MOATI F, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients; results of the EN-VOL study[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 363.
 - [20] XIE Z H, CHEN W S, YIN Y Z, et al. Adrenomedullin surges are linked to acute episodes of the systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease)[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(4): 749-759.
 - [21] GIANNAKOPOULOS K, HOFFMANN U, ANSARI U, et al. The use of biomarkers in sepsis: a systematic review[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 8(6): 499-507.
 - [22] VAN ENGELEN T S R, WIERSINGA W J, SCICLUNA B P, et al. Biomarkers in Sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 139-152.
 - [23] ANDALUZ-OJEDA D, NGUYEN H B, MEUNIER-BEILLARD N, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 15.
 - [24] CHARLES P E, PÉJU E, DANTEC A, et al. MR-proADM elevation upon ICU admission predicts the outcome of septic patients and is correlated with upcoming fluid overload[J]. *Shock*, 2017, 48(4): 418-426.
 - [25] VALENZUELA SANCHEZ F, VALENZUELA MENDÉZ B, RODRÍGUEZ GUTIERREZ J F, et al. Initial levels of MR-proadrenomedullin; a predictor of severity in patients with influenza a virus pneumonia[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3(Suppl 1): 1-2.
 - [26] FLORESCU D F, KALIL A C. The complex link between influenza and severe sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 137-142.
 - [27] DELALOYE J, CALANDRA T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 161-169.
 - [28] SPOTO S, CELLA E, DE CESARIS M, et al. Procalcitonin and MR-proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA scores for sepsis diagnosis and prognosis; a diagnostic algorithm[J]. *Shock*, 2018, 50(1): 44-52.
 - [29] DECKER S O, SIGL A, GRUMAZ C, et al. Immune-response patterns and next generation sequencing diagnostics for the detection of mycoses in patients with septic shock-results of a combined clinical and experimental investigation[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1796.
 - [30] JÄMSÄ J, ALA-KOKKO T, HUOTARI V, et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU—Post-test probabilities[J]. *J Crit Care*, 2018, 43: 139-142.
 - [31] ANGELETTI S, DICUONZO G, FIORAVANTI M, et al. Procalcitonin, MR-proadrenomedullin, and cytokines measurement in sepsis diagnosis: advantages from test combination[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 951532.