

• 论 著 •

血清氨基末端脑钠肽前体/胆碱酯酶比值评估脓毒症患者的临床研究^{*}

牛 芳,宋 熔[△],杨 靖,马建华,陈侃侃

(中国人民解放军第五医院重症医学科,银川 750004)

摘 要:**目的** 探讨血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)/胆碱酯酶(ChE)水平比值在评估脓症患者病情及预后的临床价值。**方法** 107 例 ICU 脓症患者 24 h 内进行急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分,同时检测血清 NT-proBNP 及 ChE 水平,按患者病情分为轻度脓毒症组(C 组),严重脓毒症及脓毒性休克组(S 组),分析 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分与患者预后关系。**结果** S 组中死亡和存活患者 ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 C 组中差异无统计学意义($P > 0.05$);S 组中 APACHE II 评分、ChE、NT-proBNP/ChE 与预后均有显著相关($P < 0.05$),NT-proBNP 与预后无相关($P > 0.05$)。C 组中 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分与预后均无相关($P > 0.05$)。**结论** NT-proBNP/ChE 比值可作为严重脓毒症及脓毒性休克患者病情及预后的预测因素,具有一定的临床应用价值。

关键词:脓毒症; 氨基末端脑钠肽前体; 胆碱酯酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)19-2709-03

Clinical study on the application of ratio of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and ChE in patients with sepsis^{*}

NIU Fang, SONG Rong[△], YANG Jing, MA Jianhua, CHEN Kangkang

(Intensive Care Unit, the Fifth Hospital of Chinese PLA, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

Abstract:**Objective** To investigate the clinical value of ratio of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) and acetylcholinesterase(ChE)in evaluating the severity and prognosis of patients with sepsis. **Methods** A total of 107 ICU patients with sepsis within 24 hours were evaluated by acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), at the same time serum concentrations of NT-proBNP and ChE were detected, according to the patient's condition, 107 patients were divided into mild sepsis group(group C), severe and shock sepsis group(group S), the correlations of NT-proBNP, ChE, NT-proBNP/ChE, APACHE II score and prognosis in patients were analyzed. **Results** The ChE, NT proBNP/ChE, APACHE II score between death and survival patients in group S had significant differences($P < 0.05$), but there were no significant differences in group C($P > 0.05$). Binary logistic regression analysis showed APACHE II score, ChE, NT-proBNP/ChE in group S had correlation with prognosis of patients($P < 0.05$), and NT-proBNP in group S had no correlation with prognosis of patients($P > 0.05$). The indexes and prognosis in group C showed no correlation($P > 0.05$). **Conclusion** NT-proBNP/ChE score has a certain application value for assessing the severity and prognosis of patients with severe sepsis. It could be used as a predictor for clinical treatment and provide some guidance.

Key words:sepsis; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; acetylcholinesterase

脓毒症是感染所致的全身炎症反应综合征(SIRS),病情进展迅速,常导致感染性休克和多脏器功能不全,是临床危重症主要死亡原因之一。早期准确评估脓症患者病情严重程度,可提高治愈率,改善预后。临床上发现脓症患者血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)及血清胆碱酯酶(ChE)较健康人均有明显变化。本研究通过监测脓症患者血清 NT-proBNP、ChE 变化,探讨 NT-proBNP/ChE 比值在脓症患者病情评估和预后判断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性研究方法,收集 2013 年 5 月至 2015 年 8 月入住本院 ICU 病房的脓症患者病历资料。脓症患者纳入标准参照《国际脓毒症指南(2012 年版)》定义。SIRS 为非特异性损伤引起的临床反应,必须满足以下 2 条标准:(1)体温(T) $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或小于 $36\text{ }^{\circ}\text{C}$; (2)心率(HR) > 90 次/分、呼吸频率(RR) > 20 次/分、白细胞(WBC) $> 12.000/\text{mm}^3$

或小于 $4.000/\text{mm}^3$,或杆状核超过 10%。脓毒症定义:SIRS 及可疑或明确的感染。严重脓毒症及脓毒性休克定义:全身性感染伴器官衰竭或合并顽固性低血压。排除标准:(1)慢性肝病、肝硬化、活动性肺结核、肿瘤及营养不良史患者;(2)有机磷接触史;(3)正在服用影响 ChE 代谢药物的患者;(4)原有慢性充血性心力衰竭患者。共入选 107 例患者,其中男 58 例,女 49 例;年龄 20~81 岁,平均(50.44 ± 30.09)岁。

1.2 方法 对所有患者 24 h 内进行急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分,同时抽取静脉血,检测血清 NT-proBNP 及 ChE 水平。根据患者病情,其中 53 例为严重脓毒症及脓毒性休克患者(S 组),其余 54 例为轻度脓症患者(C 组),再根据患者预后分为存活组和死亡组(存活为 1,死亡为 0)。分别比较两组死亡与存活患者血清 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分的差异;应用 Binary Logistic 回归分析对上述指标能否预测病死率进行分析;利用

^{*} 基金项目:银川市科技局科技发展项目(YCKJ-2013-57)。

作者简介:牛芳,女,主治医师,主要从事重症医学研究。 [△] 通讯作者,E-mail:srlyk@163.com。

受试者工作特征(ROC)曲线比较 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE 与 APACHE II 评分对脓毒症患者预后的评估价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。对非正态分布的资料比较采用秩和检验,以中位数(最小值~最大值)[$M(\text{Min} \sim \text{Max})$]表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 C 组中存活与死亡患者各项指标水平比较

患者结局	<i>n</i>	NT-proBNP[<i>M</i> (Min~Max),pg/mL]	ChE 水平($\bar{x} \pm s$,KU/L)	NT-proBNP/ChE[<i>M</i> (Min~Max)]	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)
存活	44	665.70(28~9 358)	5.36±2.31	128.34(4.99~3 170)	19.55±7.79
死亡	9	1 950.00(76~35 000)	5.15±1.58	548.57(15.32~13 207.55)	22.78±12.40

表 2 S 组中存活与死亡患者各项指标水平比较

患者结局	<i>n</i>	NT-proBNP[<i>M</i> (Min~Max),pg/mL]	ChE 水平($\bar{x} \pm s$,KU/L)	NT-proBNP/ChE[<i>M</i> (Min~Max)]	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$,分)
存活	38	1 548.65(27~26 518)	4.49±1.95	445.47(6.48~6 359.23)	24.32±9.20
死亡	16	2 276.05(325~13 343)	3.23±1.30*	1 105.31(106.15~4 182.76)*	32.63±10.61*

注:与存活患者比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 Binary Logistic 回归分析 C 组中 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分与预后均无相关($P > 0.05$);S 组中 APACHE II 评分、ChE、NT-proBNP/ChE 与预后显著相关($P < 0.05$),NT-proBNP 与预后无相关($P > 0.05$),见表 3。

表 3 各项指标 Binary Logistic 回归分析

组别	标准误	OR	<i>P</i>	95%置信区间(CI)
C 组				
APACHE II 评分	0.105	0.963	0.316	0.889~0.963
NT-proBNP	0.116	0.997	0.085	0.968~0.992
ChE	0.098	1.046	0.799	0.667~0.842
NT-proBNP/ChE	0.114	1.000	0.099	0.994~0.999
S 组				
APACHE II 评分	0.076	0.918	0.011	0.859~0.980
NT-proBNP	0.085	0.999	0.329	0.893~0.987
ChE	0.078	1.661	0.029	1.054~2.619
NT-proBNP/ChE	0.068	0.976	0.048	0.914~0.997

2.3 S 组各项指标的 ROC 曲线分析 S 组患者 APACHE II 评分、ChE 与 NT-proBNP/ChE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.726、0.714、0.768,3 项指标 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 S 组各项指标的 ROC 曲线分析

因素	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳判读值
APACHE II 评分	0.726	81.25	60.53	25.50 分
NT-proBNP	0.664	80.25	64.81	1 494.10 pg/mL
ChE	0.714	68.75	71.05	3.79 KU/L
NT-proBNP/ChE	0.768	93.75	68.52	483.63

2 结 果

2.1 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE 与 APACHE II 评分改变 C 组患者中,存活与死亡患者的 NT-proBNP、ChE、NT-proBNP/ChE,以及 APACHE II 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);S 组患者中存活与死亡患者 ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、2。

3 讨 论

脓毒症病情进展迅速,临床救治困难,是危重症患者死亡的首要原因^[1]。早期准确评估脓毒症患者病情严重程度对降低病死率显得尤为重要。

B 型尿钠肽(BNP)和 NT-proBNP 是诊断心功能不全及判断预后的敏感指标,NT-proBNP 比 BNP 有更大的检测范围和更稳定的结构^[2],在评估心力衰竭病死率等方面更有优势^[3-5],因此成为临床首选的生物标记物。研究发现脓毒症患者 BNP 或 NT-proBNP 明显升高,并与患者的病死率相关^[6]。脓毒症患者 BNP 或 NT-proBNP 升高可能与脓毒症患者血中细胞毒素、细胞因子等通过不同途径造成心脏灌注不足,心肌能量代谢障碍,以及心肌细胞凋亡或心肌顿抑,导致心脏收缩功能障碍有关。此外,感染诱发的心室扩张、脂多糖或者炎症因子的刺激、容量复苏,以及感染相关的急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征均可能引起 BNP 升高。

血清 ChE 是由肝脏合成的水解酶,反映肝脏合成蛋白的功能。血清 ChE 水平下降可能与感染、缺血缺氧、脏器淤血等致肝脏血清 ChE 合成受到抑制等有关^[7-9]。此外,也可能为机体保护性机制,即通过其下降而减少对乙酰胆碱的水解,从而抑制细胞因子释放,降低病死率^[10]。

本研究发现,S 组中死亡与存活患者的血清 ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 C 组差异无统计学意义($P > 0.05$),提示上述指标改变与脓毒症患者病情严重程度有关。S 组血清 ChE、NT-proBNP/ChE、APACHE II 评分与预后的 Binary Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分、ChE 与 NT-proBNP/ChE 的 AUC 均大于 0.700。说明 ChE、NT-proBNP/ChE 比值均可作为评估严重脓毒症及脓毒性休克患者预后的预测因素,与经典的 APACHE II 评分相比准确性接近。APACHE II 评分灵敏度和特异度分别为 81.25%、60.53%;NT-proBNP/ChE 比值灵敏度和特异度分别为 93.75%、68.52%,最佳判(下转第 2713 页)

- teine, folate and vitamin B12 levels in patients with lung cancer[J]. *Exp Oncol*, 2015, 37(3): 218-222.
- [3] Ohara G, Miyazaki K, Kurishima K, et al. Serum levels of cystatin C in elderly lung cancer patients [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 303-306.
- [4] Laurent MV, Huesgen PF, Masson O, et al. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment[J]. *Faseb J*, 2012, 26(12): 5172-5181.
- [5] Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, et al. Expression of cystatin C in human esophageal cancer[J]. *Tumori*, 2011, 97(2): 203-210.
- [6] Gashenko EA, Lebedeva VA, Brak IV, et al. Evaluation of serum procathepsin B, cystatin B and cystatin C as possible biomarkers of ovarian cancer [J]. *Int J Circumpolar Health*, 2013, 72(2): 309-313.
- [7] Naumnik W, Niklinska W, Ossolinska M, et al. Serum cathepsin K and cystatin C concentration in patients with advanced non-small-cell lung cancer during chemotherapy [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2009, 47(2): 207-213.
- [8] Zhang XD, Hou YL, Niu ZQ, et al. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2013, 16(8): 411-416.
- [9] Chen Q, Fei J, Wu L, et al. Detection of cathepsin B, cathepsin L, cystatin C, urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in the sera of lung cancer patients[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(4): 693-699.
- [10] Petty RD, Kerr KM, Murray GI, et al. Tumor transcriptome reveals the predictive and prognostic impact of lysosomal protease inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(11): 1729-1744.
- [11] Zhang W, Braun A, Bauman Z, et al. Expression profiling of homocysteine junction enzymes in the NCI60 panel of human cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1554-1560.
- [12] Schroecksnadel K, Frick B, Fiegl M, et al. Hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(1): 47-53.
- [13] Naushad SM, Reddy CA, Kumaraswami K, et al. Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(2): 397-406.
- [14] Nacci A, Dallan I, Bruschini L, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels in patients with laryngeal cancer [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 134(12): 1328-1333.
- [15] Bilici A, Sonkaya A, Ercan S, et al. The changing of serum vitamin B12 and homocysteine levels after gastrectomy in patients with gastric cancer: do they associate with clinicopathological factors? [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 823-828.
- [16] Kravchenko J, Berry M, Arbeev K, et al. Cardiovascular comorbidities and survival of lung cancer patients: Medicare data based analysis [J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(1): 85-93.

(收稿日期: 2016-03-10 修回日期: 2016-06-13)

(上接第 2710 页)

读值为 483.63。

综上所述, NT-proBNP/ChE 比值在严重脓毒症及脓毒性休克患者病情评估和预后判断方面, 其灵敏度与 APACHE II 评分接近, 可作为预测因素, 具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Phillip D, Mitchell M, Andrew Rhodes, et al. Surviving sepsis campaign: international guideline for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
- [2] Chien TI, Chen HH, Kao JT. Comparison of Abbott AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNPan NT-proBNP [J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 369(9): 95-99.
- [3] Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure [J]. *Cma J*, 2006, 175(6): 611-617.
- [4] Seer DE, Lemos JA. Current status of risk stratification methods in acute coronary syndromes [J]. *Curr Cardiol Pep*, 2006, 8(4): 282-288.
- [5] Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 1-11.
- [6] Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit*, 2012, 16(3): R74.
- [7] 邹玉刚, 梁显泉. 急性有机磷中毒患者出院时血清假性胆碱酯酶检测的临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2012, 32(2): 284-285.
- [8] 张建松. 危重症患者血清胆碱酯酶活性与风险分析 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(2): 125-127.
- [9] 赵华平, 赵斌. 肝硬化患者血清前白蛋白、总胆汁酸和胆碱酯酶水平变化的意义 [J]. *吉林医学*, 2012, 33(1): 47-48.
- [10] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388.

(收稿日期: 2016-03-13 修回日期: 2016-05-21)