

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.029

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1143.058.html> .

## 烧伤脓毒症患儿血浆肾上腺髓质素前体及皮质醇水平与全身炎症反应及靶器官损伤的关系

魏 星, 欧阳杰✉, 周 臣

(昆明医科大学第二附属医院麻醉科, 云南 昆明 650101)

**[摘要]** **目的:**探讨烧伤脓毒症患儿血浆肾上腺髓质素前体(pro-ADM)及皮质醇(Cor)水平与全身炎症反应及靶器官损伤的关系。**方法:**收集2014年8月~2016年8月间本院收治的烧伤脓毒症患儿30例作为观察组,同期在本院进行疫苗接种的正常儿童30例作为正常对照组。测定两组研究对象血浆中pro-ADM、Cor的含量,血清炎症因子、心肌损伤标志物、肠屏障功能指标的含量。采用Pearson检验评估烧伤脓毒症患儿血浆pro-ADM、Cor含量与全身炎症反应、靶器官损伤的相关关系。**结果:**观察组患儿血浆中pro-ADM、Cor的含量高于正常对照组( $P < 0.05$ )。观察组患儿血清炎症因子IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 的含量高于正常对照组;心肌损伤标志物肌酸激酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTnI)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的含量高于正常对照组;肠屏障功能指标内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-L)的含量高于正常对照组( $P < 0.05$ )。**结论:**烧伤脓毒症患儿血浆pro-ADM、Cor含量上升,其含量与全身炎症反应、靶器官损伤程度高度一致。

**[关键词]** 脓毒症;肾上腺髓质素前体;皮质醇;全身炎症反应;靶器官损伤

**[中图分类号]** R644 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2138-04

Relationship of plasma proadrenomedullin and cortisol levels with systemic inflammatory response and target organ damage in children with sepsis after burn

WEI Xing, OUYANG Jie ✉, ZHOU Chen

(Anesthesiology Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University in Yunnan Province, Kunming City, Yunnan Province, 650101, China)

**[Foundation Project]:** This study is supported by Scientific Research Project of Education Department in Yunnan Province (grant No. 2013C152).

**[Author]:** WEI Xing (1977-), Male, Hubei Tongcheng, M.B., Attending Physician, Tel: 18083839040, E-mail: kunmingweixing@126.com.

**[Correspondence to]:** OUYANG Jie, E-mail: oulikon77@sina.com.

Received: 2017-07-17 Revised: 2017-07-28

JHMC, 2017;23(15):2138-2141

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the relationship of plasma proadrenomedullin (pro-ADM) and cortisol (Cor) levels with systemic inflammatory response and target organ damage in children with sepsis after burn. **Methods:** A total of 30 children with sepsis after burn who were treated in the hospital between August 2014 and August 2016 were collected as observation group, and 30 normal children who received vaccination in the hospital during the same period were collected as normal control group. The pro-ADM and Cor levels in plasma as well as the levels of inflammatory factors, myocardial injury markers and intestinal barrier function indexes in serum of the two groups were determined. Pearson test was used to assess the correlation of plasma pro-ADM and Cor levels with systemic inflammatory response and target organ damage in patients with sepsis after

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究项目(2013C152)

**[作者简介]** 魏星(1977-),男,湖北通城人,主治医师,学士,电话:18083839040,Email: kunmingweixing@126.com.

**[通讯作者]** 欧阳杰,邮箱:oulikon77@sina.com.

**[收稿日期]** 2017-07-17 **[修回日期]** 2017-07-28 **网络出版时间:**2017-08-10 11:43:00

burn. **Results:** Plasma pro-ADM and Cor levels in observation group were significantly higher than those in normal control group ( $P < 0.05$ ). Serum inflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  levels in observation group were higher than those in normal control group; serum myocardial injury markers CK-MB, cTn I and NT-proBNP levels were higher than those in normal control group; serum intestinal barrier function indexes ET, DAO and D-L levels were significantly higher than those in normal control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Plasma pro-ADM and Cor levels increase in patients with sepsis after burn, and are highly consistent with systemic inflammatory response and target organ injury.

[KEY WORDS] Sepsis; Proadrenomedullin; Cortisol; Systemic inflammatory response; Target organ injury

烧伤脓毒症是深度烧伤后的多见并发症,一般早期为单一细菌感染、后期为多种细菌的混合感染,于烧伤后2周内发生,易并发休克及全身多器官功能衰竭<sup>[1,2]</sup>。明确烧伤脓毒症病情严重程度对后续治疗方案的确定具有重要意义,肾上腺髓质素前体(pro-ADM)可间接反映循环血中肾上腺髓质水平,且有研究认为其在脓毒症预后评估方面的作用优于急性生理与慢性健康(APACHE II)评分<sup>[3]</sup>。皮质醇(Cor)是典型的应激激素,在烧伤、感染等强烈应激源刺激下大量分泌,可用于判断全身应激反应严重程度<sup>[4,5]</sup>。本次研究检测烧伤脓毒症患儿血浆中pro-ADM、Cor的含量,并进一步探讨其含量与患儿病情严重程度的内在联系,以为烧伤脓毒症病情早期判断寻找敏感标志物,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取2014年8月~2016年8月间本院收治的烧伤脓毒症患儿30例作为观察组,另取同期在本院进行疫苗接种的正常儿童30例作为正常对照组,研究对象家属签署知情同意书。观察组中男性16例、女性14例,年龄2~9岁;正常对照组中男性15例、女性15例,年龄1~7岁。两组研究对象的性别、年龄分布相似,医院伦理委员会批准此次研究实施。

### 1.2 血液学标本制备

入院即刻,抽取两组研究对象的肘静脉血2.0 mL,抗凝处理后温室静置分层,2 500~3 500 r/min离心10 min,分离上层血清、下层血浆,分别冻存于深低温环境中备用。

### 1.3 血浆肾上腺髓质素前体、皮质醇含量

采用免疫色谱试剂盒测定血浆中肾上腺髓质素前体(pro-ADM)、皮质醇(Cor)的含量。

### 1.4 血清炎症因子

采用酶联免疫吸附法测定血清中炎症因子白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的含量。

### 1.5 靶器官损伤指标

采用全自动微粒子化学发光免疫分析仪测定血清中心肌损伤标志物肌酸激酶(CK-MB)、肌钙蛋白I(cTn I)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的含量。采用三肽显色基质谱试剂法测定血清中肠道屏障功能指标内毒素(ET)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-L)的含量。

### 1.6 统计学处理

pro-ADM、Cor,炎症因子、心肌损伤标志物、肠屏障功能指标属于计量资料,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用成组 $t$ 检验。统计学软件采用SPSS24.0, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血浆 pro-ADM、Cor

两组研究对象血浆中 pro-ADM(nmol/L)、Cor(pmol/L)含量的比较如下:观察组血浆 pro-ADM、Cor含量均显著高于正常对照组,两组研究对象血浆中 pro-ADM、Cor含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血浆 pro-ADM、Cor 含量的比较( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	pro-ADM	Cor
对照组	0.54 $\pm$ 0.08	342.14 $\pm$ 39.66
观察组	1.46 $\pm$ 0.17	1093.27 $\pm$ 146.19
$t$	7.291	27.384
$P$	<0.05	<0.05

### 2.2 血清炎症因子

两组研究对象血清中炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 含量的比较如下:观察组患儿血清中 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 的含量均显著高于正常对照组小儿。两组研究对象血清中炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组血清炎症因子含量的比较( $n = 30, \text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1	IL-6	IL-10	TNF- $\alpha$
对照组	14.27 $\pm$ 1.82	15.28 $\pm$ 2.11	14.52 $\pm$ 1.89	20.63 $\pm$ 3.42
观察组	22.13 $\pm$ 2.75	24.36 $\pm$ 3.05	34.74 $\pm$ 4.16	40.28 $\pm$ 5.11
$t$	9.182	10.482	15.282	20.651
$P$	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 2.3 心肌损伤标志物

两组研究对象血清中心肌损伤标志物 CK-MB(IU/L)、cTn I (ng/mL)、NT-proBNP(pg/mL)含量的比较如下:观察组患儿血清中 CK-MB、cTn I、NT-proBNP的含量均显著高于正常对照组小儿,两组研究对象血清中 CK-MB、cTn I、NT-proBNP含量的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组血清心肌损伤标志物含量的比较( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

组别	CK-MB	cTnI	NT-proBNP
对照组	9.75 $\pm$ 1.63	1.16 $\pm$ 0.14	602.77 $\pm$ 68.95
观察组	34.28 $\pm$ 4.51	1.58 $\pm$ 0.23	1538.26 $\pm$ 187.15
$t$	16.827	7.182	25.492
$P$	<0.05	<0.05	<0.05

## 2.4 肠屏障功能指标

两组研究对象血清中肠屏障功能指标 ET (EU/mL)、DAO (U/mL)、D-L (nmol/mL) 含量的比较如下: 观察组患儿血清中 ET、DAO、D-L 的含量均显著高于正常对照组小儿。两组研究对象血清中肠屏障功能指标 ET、DAO、D-L 含量的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组血清肠屏障功能指标含量的比较 ( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

组别	ET	DAO	D-L
对照组	0.27±0.04	2.05±0.34	7.53±0.86
观察组	1.05±0.21	11.73±1.95	26.47±3.51
<i>t</i>	7.287	9.271	12.371
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

## 2.5 相关性分析

烧伤脓毒症患儿血浆 pro-ADM、Cor 含量与全身炎症反应、靶器官损伤的相关关系如下: 经 Pearson 检验发现, 烧伤脓毒症患儿血浆 pro-ADM、Cor 含量与血清炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、心肌损伤标志物 CK-MB、cTn I、NT-proBNP、肠屏障功能指标 ET、DAO、D-L 的含量均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

烧伤脓毒症属于临床危重症, 尤其发生在婴幼儿儿童中时, 可导致患儿短期内休克死亡<sup>[6,7]</sup>。早期判断病情严重程度是选择合理干预方式的基础, 也是优化患儿治疗结局的关键, 血液学指标具有标本获取简便、检测结果获取迅速的优势, 故寻找敏感的脓毒症循环血指标是目前临床研究的重点。pro-ADM 对脓毒症的诊断具有极高的特异性, 且具有免疫调节、抗感染等作用, 已经在多种感染性疾病中发现 pro-ADM 含量升高<sup>[8]</sup>。脓毒症患儿普遍存在循环血中 Cor 含量上升, 主要是因为毒性分子刺激 HPA 轴引起 ACTH 分泌增加<sup>[9]</sup>。为了明确 pro-ADM、Cor 在烧伤脓毒症早期诊断中的价值, 本次研究对比两组研究对象血浆中 pro-ADM、Cor 含量的差异, 发现: 与正常对照组比较, 观察组患儿血浆中 pro-ADM、Cor 的含量较高, 证实高表达的 pro-ADM、Cor 是烧伤脓毒症的标准。关于 pro-ADM、Cor 含量与烧伤脓毒症患儿的病情有待下文进一步研究明确, 具体讲从全身炎症反应、心肌损伤、肠屏障功能指标三方面进行阐述。

全身炎症反应是烧伤脓毒症患儿的最典型表现, 体内大量合成分泌的促炎介质进一步诱导中性粒细胞聚集, 刺激炎症因子持续合成, 由此形成炎症级联反应<sup>[10,11]</sup>。脓毒症患儿体内存在促炎/抗炎失衡, 主要表现为 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子含量

大量增加, IL-10 等抗炎因子含量反应性增加但是幅度不如促炎因子, 最终抗炎因子无法完全中和促炎因子的致炎作用, 导致全身炎症反应发生及进展<sup>[12,13]</sup>。本次研究对比两组研究对象血清中上述炎症因子含量的差异, 发现: 与正常对照组比较, 观察组患儿血清中促炎因子 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的含量较高, 抗炎因子 IL-10 的含量亦较高, 证实烧伤脓毒症患儿体内存在异常高表达的促炎、抗炎因子, 共同参与了全身炎症反应的发生。进一步采用 Pearson 检验发现, 烧伤脓毒症患儿血浆中 pro-ADM、Cor 的含量与炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  的含量呈正相关, 证实高表达的 pro-ADM、Cor 可直接加剧全身炎症反应。

脓毒症患儿持续进展可导致多器官功能障碍综合征, 其中心脏是最易累及的重要脏器, 很大一部分患儿的死因为心力衰竭或者严重心肌炎<sup>[14,15]</sup>。CK-MB、cTn I 是典型的心肌酶谱指标, 在心肌损伤发生后早期即可在血清中检测到其高表达; NT-proBNP 是反映心功能衰竭的特异性指标, 当脓毒症患儿心功能下降时血清中 NT-proBNP 含量上升<sup>[16]</sup>。本次研究对比两组研究对象血清中上述心肌损伤标志物含量的差异, 发现: 与正常对照组比较, 观察组患儿血清中 CK-MB、cTn I、NT-proBNP 的含量较高, 证实烧伤脓毒症患儿存在明显的心肌损伤。进一步采用 Pearson 检验发现, 烧伤脓毒症患儿血浆中 pro-ADM、Cor 的含量与心肌损伤标志物 CK-MB、cTn I、NT-proBNP 的含量呈正相关, 说明高表达的 pro-ADM、Cor 可直接促使心肌损伤发生, 是心肌损伤出现的标志。

脓毒症患儿由于大量毒素产生及血液循环障碍, 多存在肠道屏障功能异常, 血清 ET 含量增高是其特征性表现<sup>[17]</sup>。DAO 95% 存在于哺乳动物小肠粘膜上绒毛细胞中, 当各种病理原因导致肠黏膜损伤后, 细胞中的 DAO 可释放入血。D-L 是肠内细菌酵解的代谢产物, 当肠道通透性增高时可进入血液循环, 故测定 D-L 含量可客观反映肠粘膜通透性变化及损伤程度<sup>[18,19]</sup>。本次研究对比两组研究对象血清中上述肠道屏障功能指标含量的差异, 发现: 与正常对照组比较, 观察组患儿血清中 ET、DAO、D-L 的含量较高, 证实烧伤脓毒症患儿存在肠粘膜屏障功能异常。进一步采用 Pearson 检验发现, 烧伤脓毒症患儿血浆中 pro-ADM、Cor 的含量与肠屏障功

能指标 ET、DAO、D-L 的含量均呈正相关,说明高表达的 pro-ADM、Cor 可促使肠粘膜屏障功能损伤。

烧伤脓毒症患儿血浆中 pro-ADM、Cor 的含量异常上升,可直接导致全身炎症反应加剧、心肌损伤及肠粘膜屏障异常。早期检测血浆 pro-ADM、Cor 含量有望成为烧伤脓毒症诊断及病情严重程度判断的可靠指标,有助于合理治疗方案的选择及患儿最终治疗结局的优化。

## 参考文献

- Chen L, Meng K, Su W, et al. The effect of continuous sedation therapy on immunomodulation, plasma levels of antioxidants, and indicators of tissue repair in post-burn sepsis patients [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 473-478.
- Wang SX, Liu QY, Li Y. Lentinan ameliorates burn sepsis by attenuating CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs [J]. *Burns*, 2016, 42(7): 1513-1521.
- Balcan B, Olgun S, Akbaş T, et al. Level of adrenomedullin in cases with adrenal deficiency and its relation to mortality in patients with sepsis [J]. *Tuberk Toraks*, 2016, 64(3): 191-197.
- Kertai MD, Fontes ML. Predicting adrenal insufficiency in severe sepsis; the role of plasma-free cortisol [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 715-716.
- Venkatesh B, Imeson L, Kruger P, et al. Elevated plasma-free cortisol concentrations and ratios are associated with increased mortality even in the presence of statin therapy in patients with severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3): 630-635.
- Long H, Xu B, Luo Y, et al. Artemisinin protects mice against burn sepsis through inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(5): 772-777.
- Xu X, Shi Z, Hu J, et al. Identification of differentially expressed genes associated with burn sepsis using microarray [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(6): 1623-1629.
- Oncel MY, Erdeve O, Uras N, et al. Is pro-adrenomedullin a more useful marker in hospitalized infants with sepsis? [J]. *Eur J Pediatr*, 2014, 173(1): 127-128.
- Koskela M, Ala-Kokko TI, Gäddnäs F, et al. Blister fluid and serum cytokine levels in severe sepsis in humans reflect skin dysfunction [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017, 61(1): 53-61.
- Virzi GM, Clementi A, Brocca A, et al. Cardiorenal syndrome type 5 in sepsis: role of endotoxin in cell death pathways and inflammation [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(6): 1008-1015.
- Lobo LA, Benjamim CF, Oliveira AC. The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis [J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(7): e90.
- Mertens K, Lowes DA, Webster NR, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(6): 990-999.
- Escobar DA, Botero-Quintero AM, Kautza BC, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase activation protects against sepsis-induced organ injury and inflammation [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 262-272.
- Bower G, Ashrafian H, Cappelletti S, et al. A proposed role for sepsis in the pathogenesis of myocardial calcification [J]. *Acta Cardiol*, 2017, 72(3): 249-255.
- Wang H, Cui Z, Sun F, et al. Glucan phosphate inhibits HMGB-1 release from rat myocardial H9C2 cells in sepsis via TLR4/NF-κB signal pathway [J]. *Clin Invest Med*, 2017, 40(2): E66-E72.
- Haileselassie B, Su E, Pozios I, et al. Myocardial oxidative stress correlates with left ventricular dysfunction on strain echocardiography in a rodent model of sepsis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2017, 5(1): 21.
- Wang L, Cui YL, Zhang Z, et al. Rhubarb monomers protect intestinal mucosal barrier in sepsis via junction proteins [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(10): 1218-1225.
- Gu GS, Ren JA, Li GW, et al. Cordyceps sinensis preserves intestinal mucosal barrier and may be an adjunct therapy in endotoxin-induced sepsis rat model; a pilot study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 7333-7341.
- Liu H, Liu Z, Zhao S, et al. Effect of BML-111 on the intestinal mucosal barrier in sepsis and its mechanism of action [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 3101-3106.

(上接第 2137 页)

- James PB. Hyperbaric Oxygen Treatment for Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy [J]. *BMJ*, 2015, 333(7564): 374.
- 王征宇, 迟玉芬. 焦虑自评量表(SAS) [J]. *上海精神医学*, 1984(2).
- 陈锐. 抑郁自评量表 [J]. *晚报文萃*, 2010(9).
- 段泉泉, 胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(9): 676-679.
- 王开元, 杜东红, 杨秀芳. 高压氧治疗新生儿缺氧缺血性脑病近期疗效观察 [J]. *临床医药实践*, 2009(1z): 1188-1190.
- Giesinger RE, Bailey LJ, Deshpande P, et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Therapeutic Hypothermia: The Hemodynamic Perspective [J]. *Journal of Pediatrics*, 2016, 180: 22-30.
- 汤梅枫, 王宏隽, 王晓雯, 等. 高压氧治疗缺氧缺血性脑病患儿家长的护理 [J]. *护理学报*, 2010, 17(1): 54-56.