文章编号:1000-5404(2013)02-0157-04

论著

入院时血清嗜铬粒蛋白A浓度和ICU患者病情严重程度的相关性研究

谢 明[1,2],陈晓迎[1],刘景仑[1],古妮娜[1],张 丹[1],任国胜[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:重症医学科[1],内分泌乳腺外科[2])

[摘要] **目的** 探讨重症患者入院时血清嗜铬粒蛋白A(Chromogranin A,CGA)浓度与危重病评分以及预后之间的关系。**方法** 105例连续收入ICU的患者被分为非全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)、SIRS和脓毒症组(包括脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克3个亚组),健康志愿者($n=18$)为对照组。比较患者入院时血清CGA、降钙素原(procalcitonin, PCT)、急性生理与慢性健康评分(APACHE Ⅱ)和序贯器官衰竭(SOFA)评分。**结果** SIRS组、脓毒症各亚组患者入院时血清CGA浓度比健康对照组和非SIRS组明显增高($P<0.05$)。CGA浓度与PCT、WBC、血肌酐、APACHE Ⅱ和SOFA都成正相关($r=0.759$、0.570、0.507、0.576、0.718,$P<0.05$)。ROC分析显示CGA、APACHE Ⅱ与PCT评分可作为28 d死亡的预测指标(曲线下面积分别为0.818、0.789和0.685)。以血清CGA浓度为139 μg/L为截分值,Kaplan-Meier分析提示CGA增高患者死亡率明显高于对照组($P<0.01$)。**结论** 重症患者入院的血清CGA浓度和病情严重程度呈正相关,血清CGA浓度超过139 μg/L的患者死亡率明显增高,CGA是预测ICU患者死亡风险的独立指标。

[关键词] 嗜铬粒蛋白A;重症监护患者;危重病评分;预后;生物标志物
[中图法分类号] R446.112;R449;R459.7 [文献标志码] A

Correlation of serum level of chromogranin A at admission with severity in ICU patients

Xie Ming[1,2], Chen Xiaoying[1], Liu Jinglun[1], Gu Nina[1], Zhang Dan[1], Ren Guosheng[2] ([1]Department of Intensive Care Medicine, [2]Department of Endocrine and Breast Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of the serum level of chromogranin A (CGA) in ICU patients at admission with their illness severity scores and prognosis. **Methods** One hundred and five consecutive patients admitted to intensive care unit in our department from March to May 2010 were recruited, and then divided into 3 groups, that is, non-systemic inflammatory response syndrome (non-SIRS) group, SIRS group and sepsis group (including sepsis, severe sepsis and septic shock subgroups). Another 18 health volunteers served as normal control. The serum levels of CGA and procalcitonin (PCT) at admission were measured. Acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) was calculated as well as sequential organ failure assessment (SOFA). **Results** Serum level of CGA was significantly higher in SIRS group and all the subgroups of sepsis than in the normal control and non-SIRS groups ($P<0.05$). The level of CGA was positively correlated with those of PCT, WBC and creatinine, and the score of APACHE Ⅱ and SOFA ($r=0.759$, 0.570, 0.507, 0.576, 0.718, $P<0.05$). Receiver operating characteristics (ROC) analysis indicated that CGA, APACHE Ⅱ and PCT were indicators for 28-day mortality (Area under curve = 0.818, 0.789 and 0.685). Kaplan-Meier analysis showed that the mortality of higher CGA group (with 139 μg/L as the cutoff) was significantly higher than the lower group ($P<0.01$). **Conclusion** Serum CGA level at admission is positively correlated with severity in critically ill patients. Those with the level higher than 139 μg/L have a significantly higher mortality than those with the lower level. CGA is an independent indictor to evaluate the risk of death for ICU patients.

[**Key words**] chromogranin A; intensive care patients; critical illness score; prognosis; biomarker

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81071531) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5066).
Corresponding author: Zhang Dan, E-mail: doctor_zhangdan@126.com; Ren Guosheng, E-mail: doctorrenguosheng@126.com

[基金项目] 国家自然科学基金(81071531);重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5066)
[通信作者] 张 丹,E-mail:doctor_zhangdan@126.com;任国胜,E-mail:doctorrenguosheng@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20121101.0923.002.html(2012-11-01)

寻找对重症患者的严重程度判断和预后评估的有效方法,是临床医师面临的课题。临床常使用的危重病评分,是一种通过对患者多种生理和生化指标的量化评定达到病情判断和预后评估的有效方法,但危重病评分过程较复杂,需要一定时间[1-2]。筛选与重症疾病病理生理过程密切相关的生化指标作为重症患者预后判断的生物学标志物,为我们提供了另一种思路。

应激标志物嗜铬粒蛋白A(Chromogranin A,CGA)是一个相对分子质量为(48~52)×10^3的磷酸化糖蛋白,为第一个被发现的嗜铬粒蛋白家族成员。CGA是肾上腺髓质含量较大的应激激素蛋白之一,主要储存于嗜铬粒细胞的嗜铬小泡中,是与儿茶酚胺共分泌的应激激素前蛋白,同时CGA又能通过自分泌、旁分泌和内分泌途径由激活的嗜铬粒细胞释放。同时确切证据表明,CGA与机体应激状态下的多种防御和自适应调节有关,它能够影响血管和心肌紧张度、炎症免疫状态和内皮细胞通透性等重要机体生理功能,反应交感神经系统紧张度水平[3-4]。因此,CGA被视为机体遭受致命打击后产生的重要的急性期蛋白。目前,CGA在重症患者血清中浓度的临床意义尚不清楚。

因此,我们假设释放到重症患者血流中的CGA浓度水平与应激强度及病情危重程度相关,通过测定重症患者入院时的血清CGA浓度,分析血清CGA浓度与炎症标志物、危重病评分的关系,探讨CGA浓度是否与ICU患者的危重程度和预后相关。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准。患者都由本人或其授权代表在登记录入前签订知情同意书。经过初步的筛选,在2010年3-5月共纳入120名连续入住中心ICU的患者:其中105名患者纳入研究,15名患者由于住ICU时间不足24 h、慢性肾功能不全、慢性心功能不全和有内分泌肿瘤病史等原因被排除。105名患者中死亡22例,包括男性14例,女性8例,年龄(50.92±19.34)岁,生存者83例,包括男性44例,女性39例,年龄(64.37±13.61)岁。同时18名健康志愿者作为对照组被纳入。

最终的研究样本包含了123名研究对象(105名患者和18名健康对照组成员),临床特征、生物学指标和危重病评分见表1。主要病因包括脓毒症、多发伤、重症胰腺炎、外科手术后、中毒等。根据1991年ACCP/SCCM的脓毒症定义[5],所有研究对象分为健康对照组(18例)、非全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)组(21例)、SIRS组(31例,未包括脓毒症患者)和脓毒症组(53例,包括重症肺炎、外科腹腔感染、关节肢体感染、尿路感染等疾病),根据这一标准[5]进一步将脓毒症患者分为脓毒症($n=15$)、严重脓毒症($n=14$)和脓毒性休克($n=24$)3个亚组。各组之间患者的年龄、血肌酐、降钙素原(procalcitonin, PCT)和白细胞计数(WBC)的差异无统计学意义($P>0.05$),患者的死亡率、慢性健康评分(APACHE Ⅱ)和序贯器官衰竭(SOFA)评分差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.2 检测指标

入院24 h内血清中的CGA(法国Saclay,Cisbio公司)、PCT(德国Brahms公司)、WBC、血肌酐和其他常规生化指标。计算入院第1天的急性生理与慢性健康评分(APACHE Ⅱ)和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment,SOFA),记录患者28 d死亡情况。

1.3 统计学分析

使用SPSS 12.0统计软件。组间比较采用Mann-Whitney检验,相关分析采用Spearman等级相关分析。构建Receiver operating characteristics(ROC)分析比较各种指标对ICU患者预后的判断能力。用Kaplan-Meier生存分析比较不同CGA水平组的生存情况。ROC曲线下面积比较使用ROCKIT 3.2软件。

2 结果

2.1 血清CGA浓度

从表1可见,各疾病组患者血清CGA水平较健康对照组都有所升高($P<0.05$),t值和P值分别为SIRS组7.779、<0.001,脓毒症组:23.488、<0.001,严重脓毒症组:9.893、<0.001,脓毒性休克组:22.694、<0.001。

表1 各组患者的一般情况、危重病评分、感染指标和血清CGA水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	死亡率(%)	血肌酐(μmol/L)	APACHE Ⅱ	SOFA	PCT(μg/L)	WBC(×10^9/L)	CGA(μg/L)
健康对照组	18	40.72±11.33	0	-	-	-	-	-	40.91±4.63
非SIRS组	21	54.44±18.10	9.52	189.50±165.79	15.54±3.22	1.65±2.19	6.92±10.44	11.14±4.64	59.40±9.79[a]
SIRS组	31	46.52±15.76	22.58	181.61±131.28	25.43±10.18	5.39±5.19	8.02±11.67	14.12±4.34	117.85±17.21[ab]
脓毒症组									
脓毒症组	15	53.91±17.33	6.67	139.00±79.53	18.17±7.26	1.50±1.88	10.19±17.90	13.53±7.81	92.16±19.65[ab]
严重脓毒症组	14	60.11±18.26	14.29	153.30±63.54	29.50±10.08	7.20±4.78	13.14±24.43	16.91±14.10	144.11±45.63[ab]
脓毒性休克组	24	63.62±14.91	41.67	266.18±193.01	37.39±8.51	8.29±3.67	29.42±86.10	18.03±22.24	213.62±36.90[ab]
χ^2值		3.525	3.578	7.553	57.636	45.996	0.791	4.527	29.756
P值		0.474	0.005	0.109	<0.001	<0.001	0.940	0.339	<0.001

χ^2、P值表示多组间比较的统计学差异;a:$P<0.05$,与健康对照组比较;b:$P<0.05$,与非SIRS组比较

与非SIRS组比较,SIRS组、脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组的CGA水平显著增高($P<0.05$),t值和P值分别是15.600、<0.001,5.961、<0.001,6.848、<0.001,19.709、<0.001。

2.2 CGA与炎症标志物和其他生化指标的关系

血清CGA浓度与PCT、血肌酐、WBC呈正相关,其相关系数分别是PCT:$r=0.759$,$P<0.001$;血肌酐:$r=0.507$,$P<0.001$;WBC:$r=0.570$,$P=0.007$。

2.3 CGA与患者疾病危重度和预后的关系

血清CGA浓度与多种危重病评分呈正相关(APACHE Ⅱ:$r=0.576$,$P=0.017$;SOFA:$r=0.718$,$P<0.001$)。死亡患者比生存患者的CGA浓度显著增高[(190.51±19.26) μg/L *vs* (65.0±16.89) μg/L,$P<0.001$]。

ROC分析(图1)显示,患者入院时的CGA、PCT和APACHE Ⅱ在预测生存情况方面有显著性意义(曲线下面积,CGA:0.818,95% *CI* 0.691~0.944;APACHE Ⅱ:0.789,95% *CI* 0.656~0.921;PCT:0.685,95% *CI* 0.531~0.834)。以139 μg/L为截分值,CGA预测死亡的灵敏度为80.0%,特异度为81.6%。ROC曲线下面积差异的显著性比较显示,CGA和APACHE Ⅱ的ROC曲线下面积比较差异无显著性($z=1.632$,$P=0.103$),CGA和PCT的ROC曲线下面积比较差异有显著性($z=4.664$,$P<0.001$)。

Kaplan-Meier生存分析显示(图2),入院时CGA浓度水平与生存率相关:以139 μg/L为截分值,CGA>139 μg/L的患者生存率明显低于CGA<139 μg/L的患者($P<0.001$)。

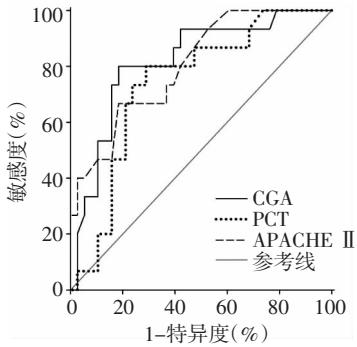


图1 ROC分析入院时CGA、PCT和APACHE Ⅱ预测患者生存情况

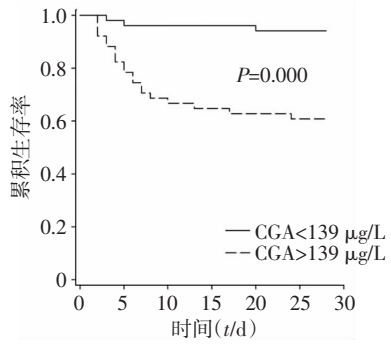


图2 Kaplan-Meier生存分析入院时CGA浓度与患者生存率的关系

3 讨论

重症患者的一个重要特征是不同病因导致的SIRS,SIRS与重症患者的一系列病理生理改变相关[6-7]。炎症反应的标志物是在不同病因的早期应激反应中产生的共同炎症介质。PCT是SIRS期间评估炎症水平临床常用的生物标志。尽管PCT是诊断炎症的良好指标,但对判断ICU患者的多器官衰竭情况和预后的作用仍有争议[8]。

危重病评分是根据疾病的一些重要症状、体征、病史、影像学和生理参数等进行加权或赋值,量化评价疾病的严重程度或预测结局的综合评分方法。目前在重症医学中普遍采用的方法是APACHE Ⅱ和SOFA等评分系统来反映重症患者病情的严重程度,对预测患者预后有一定的帮助。但这些评分需要对患者的多种生理和生化指标综合评定,过程较复杂,需要一定时间。

CGA由神经内分泌系统产生,其中主要是肾上腺髓质分泌,已有研究[9-11]报道在多种病理情况下,患者血清CGA浓度有所升高,例如:神经内分泌系统肿瘤、慢性肾功能衰竭、急慢性心力衰竭、交感紧张度增高和炎症因子的产生等。我们在本研究中排除了这些慢性疾病对患者CGA表达的影响。

本研究发现CGA的血浆浓度在SIRS和脓毒症患者中均显著增加,CGA与炎症指标PCT和WBC计数显著相关,提示CGA在重症患者中表达升高与SIRS引起的机体严重应激有关,这一假设得到已有研究结果的支持。炎症反应时,多种前炎症介质(TNF-α、IL-6等)激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和蓝斑-去甲肾上腺素系统引起的应激反应,使肾上腺髓质嗜铬粒细胞中的CGA与共储存的儿茶酚胺一同分泌到血液循环中[12]。此外,研究[13]表明,应激引起的糖皮质激素的释放能在基因层面上调CGA的合成,这为急性应激期CGA浓度升高提供了另外一种可能机制。

已知肾脏功能损伤会影响CGA的排泄。在本研究中CGA浓度在严重脓毒症和脓毒性休克组的患者中更高,可能与这两组患者有更多的肾脏等器官功能损伤以及更严重的炎症反应有关,如表1。我们的前期研究[14]显示WBC激活后能分泌CGA,这可能是对本研究中WBC计数和CGA浓度明显相关的另一个补充解释。

本研究结果表明,CGA的血浆浓度与ICU患者的多种危重病评分显著相关。同时ROC分析显示重症患者入院时血清CGA浓度是一个可靠的预测28 d死

亡的指标。重症患者的血清 CGA 水平是反应机体应激程度的最直接指标,现已知 CGA 在多种脏器衰竭(肾、心和肝等)中增高[10-11,15]。另一方面,CGA 本身也参与严重急性病理状态下机体的多种重要调节功能,如:CGA 通过调节嗜铬粒细胞分泌小泡的形成而调节儿茶酚胺的分泌[16-17];CGA 的 N 端多肽对血管张力和微血管内皮细胞的渗透性有重要的调节作用[18-19];多种 CGA 衍生多肽具有抗菌活性和免疫调节作用[13]。

ROC 分析结果显示,CGA 与 APACHE Ⅱ评分具有相当的评估重症患者预后的能力,但 APACHE Ⅱ评分要求在入院 24 h 内完成 14 项临床生化指标检测并且通过较复杂的公式计算才能获得。CGA 比 PCT 有更强的评估重症患者预后的能力。入院时 CGA 的检测为医生更方便、快捷地对 ICU 患者的预后判断提供了一种新的可能。

本研究具有单中心和小样本的局限性。同时本组重症患者是一个病因不同的非均值研究群体。研究对象的病因构成比不同可能会一定程度上影响研究结果,需要进一步进行多中心、大样本的研究验证。

本研究结果提示:入院时血清 CGA 水平与炎症标志物水平、ICU 患者的严重程度成正相关,是早期预测 ICU 患者死亡风险的独立指标。这一研究结果为重症患者的早期预后判断的研究提供了临床试验依据。

参考文献:

[1] Breslow M J, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 1: interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems[J]. Chest, 2012, 141(1): 245-252.

[2] Calle P, Cerro L, Valencia J, *et al*. Usefulness of severity scores in patients with suspected infection in the emergency department: a systematic review[J]. J Emerg Med, 2012, 42(4): 379-391.

[3] Taupenot L, Harper K L, O'Connor D T. The chromogranin-secretogranin family[J]. N Engl J Med, 2003, 348(12): 1134-1149.

[4] Shooshtarizadeh P, Zhang D, Chich J F, *et al*. The antimicrobial peptides derived from chromogranin/secretogranin family, new actors of innate immunity[J]. Regul Pept, 2010, 165(1): 102-110.

[5] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

[6] Annane D, Bellissant E, Cavaillon J M. Septic shock[J]. Lancet, 2005, 365(9453): 63-78.

[7] Hirsiger S, Simmen H P, Werner C M, *et al*. Danger signals activating the immune response after trauma[J]. Mediators Inflamm, 2012 (2012): 315941.

[8] Giannoudis P V, Hildebrand F, Pape H C. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome [J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(3): 313-323.

[9] Giovanella L, La-Rosa S, Ceriani L, *et al*. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings[J]. Int J Biol Markers, 1999, 14(3): 160-166.

[10] Estensen M E, Hognestad A, Syversen U, *et al*. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2006, 152(5): 927. e1-927. e 6.

[11] Tramonti G, Ferdeghini M, Annichiarico C, *et al*. Relationship between renal function and blood level of chromogranin A[J]. Ren Fail, 2001, 23(3/4): 449-457.

[12] Silverman M N, Pearce B D, Biron C A, *et al*. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection [J]. Viral Immunol, 2005, 18(1): 41-78.

[13] Rozansky D J, Wu H, Tang K, *et al*. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element [J]. J Clin Invest, 1994, 94 (6): 2357-2368.

[14] Zhang D, Shooshtarizadeh P, Laventie B J, *et al*. Two chromogranin a-derived peptides induce calcium entry in human neutrophils by calmodulin-regulated calcium independent phospholipase A2 [J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4501.

[15] Massironi S, Fraquelli M, Paggi S, *et al*. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2009, 41(1): 31-35.

[16] Mahapatra N R, O'Connor D T, Vaingankar S M, *et al*. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog[J]. J Clin Invest, 2005, 115(7): 1942-1952.

[17] Rao F, Wen G, Gayen J R, *et al*. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension[J]. Circulation, 2007, 115(17): 2271-2281.

[18] Blois A, Srebro B, Mandala M, *et al*. The chromogranin A peptide vasostatin-I inhibits gap formation and signal transduction mediated by inflammatory agents in cultured bovine pulmonary and coronary arterial endothelial cells[J]. Regul Pept, 2006, 135(1/2): 78-84.

[19] Ferrero E, Magni E, Curnis F, *et al*. Regulation of endothelial cell shape and barrier function by chromogranin A[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002(971): 355-358.

(收稿:2012-08-27;修回:2012-10-08)

(编辑 吴培红)