

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.024

急性有机磷农药中毒心肌损伤患者和肽素与缺血修饰清蛋白水平变化及其临床意义*

李敬, 刘晓婷, 田春辉, 孔繁托, 朱保月, 王岚, 王维展

(河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急诊医学部, 河北衡水 053000)

摘要:目的 探讨和肽素(copeptin)与缺血修饰清蛋白(IMA)对急性有机磷农药中毒(AOPP)心肌损伤的影响及临床意义。方法 选择该部 AOPP 患者 86 例,分为心肌损伤组 50 例和非心肌损伤组 36 例,另选健康体检者 30 例作为对照组。所有入选者在入院 1 h 内抽取静脉血 3 mL,检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、IMA、copeptin 水平。结果 非心肌损伤组和心肌损伤组分别与对照组比较,copeptin 水平均升高($P<0.05$);心肌损伤组与非心肌损伤组比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。其中,重度与轻中度比较,IMA、copeptin 水平变化明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。心肌损伤组不同中毒程度的患者 IMA、copeptin 水平呈负相关。结论 测定 IMA、copeptin 水平变化可以对 AOPP 心肌损伤进行早期诊断,正确指导临床用药。

关键词:急性有机磷农药中毒;心肌损伤;和肽素;缺血修饰清蛋白

中图分类号:R542.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4190-03

Copeptin and ischemia modified albumin level changes and clinical significance of myocardial injury in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning*

Li Jing, Liu Xiaoting, Tian Chunhui, Kong Fantuo, Zhu Baoyue, Wang Lan, Wang Weizhan

(Department of Emergency, the Affiliated Harrison International Peace Hospital of Hebei

Medical University, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of copeptin and ischemia modified albumin combined determination in the early diagnosis and clinical significance in myocardial damage of acute organic phosphorus pesticide poisoning. **Methods** Eighty-six cases of AOPP patients were divided into two groups; the myocardial injury group (50 cases) and non myocardial injury group (36 cases); 30 healthy people were selected as the control group. 3 mL of venous blood were collected for all subjects involved within one hour in admission, and their cTnI, IMA and copeptin levels were detected. **Results** Compared with the control group, the copeptin levels of non myocardial injury group and myocardial injury group were elevated and there was significant difference ($P<0.05$); the difference between myocardial injury group and non myocardial injury groups was also significantly different ($P<0.05$). Among them, the comparison between severe and mild to moderate group revealed that the IMA and copeptin levels reduced obviously, there was significant difference ($P<0.05$); in myocardial injury group, the IMA and copeptin levels of patients in different poisoning degree were negatively correlated. **Conclusion** Early determination of IMA and copeptin level has important significance in the early diagnosis of myocardial injury in patients with poisoning in AOPP, and could provide guidance for clinical medication.

Key words: acute organophosphorus pesticide poisoning; myocardial damage; copeptin; ischemia modified albumin

急性有机磷农药中毒(AOPP)是急诊科常见急危重症之一,往往并发多器官功能障碍综合征,其中以心肌损伤最常见^[1]。和肽素(copeptin)是血管加压素(AVP)的前体,最近发现其在急性心肌缺血患者中明显升高^[2]。缺血修饰清蛋白(ischemia modified albumin, IMA)是诊断心肌缺血的早期敏感标志物。主要特征是反映心肌病变尚处于可逆的缺血阶段,在心肌缺血数分钟内开始升高^[3],本研究旨通过分析 AOPP 患者血清中 copeptin 及 IMA 水平变化,探讨其在 AOPP 心肌损伤的早期诊断及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院急诊医学部 2011 年 5 月至 2013 年 5 月 AOPP 患者 86 例,分为心肌损伤组 50 例和非心肌损伤组 36 例,其中男 58 例,女 68 例,平均年龄(46±2)岁,符合 AOPP

诊断标准^[4]。排除急慢性感染性疾病、脓毒症、心脑血管疾病、尿崩症及其他代谢性疾病等患者。心肌损伤组又根据肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高程度(与参考值比较小于 2 倍、2~5 倍、大于 5 倍)分为轻、中、重度 3 组^[5]。另选本院门诊健康体检者 30 例作为对照组,男 16 例,女 14 例,平均年龄(48±3)岁。各组间在年龄、性别、体质量等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 在入院 1 h 内(患者中毒后 3 h 内)抽取静脉血 3 mL,应用日立公司生产的 7600 全自动生化分析仪,检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI:0.0~1.7 ng/mL)和 IMA(>65 U/mL)。同时采血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,并分离留取血浆后置于一 80 ℃ 冰箱保存,用于检测 copeptin 水平,copeptin 采用 ELISA 法检测,标本处理、测定及含量计算均按说明书进行,

* 基金项目:河北省衡水市 2012 年自然科学基金资助课题项目(12019A)。 作者简介:李敬(1978—),硕士,副主任医师,主要从事心血管急症救治,危重病救治。

表 1 3 组 cTnI、copeptin 水平比较(̄x±s)

组别	n	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI(ng/mL)	IMA (>65 U/mL)	copeptin(ng/mL)
对照组	30	78.67±24.78	12.20±5.19	1.27±0.28	75.17±5.88	0.82±0.20
非心肌梗伤组	36	66.36±27.57	10.31±4.12	1.23±0.39	76.06±5.12	2.45±0.52 [#]
心肌梗伤组	50	74.72±32.29	13.50±4.44	1.20±0.42	60.06±2.90 ^{#△}	8.42±4.82 ^{#△}

[#]: P<0.05, 与对照组比较; [△]: P<0.05, 与非心肌梗伤组比较。

表 2 心肌梗伤组不同程度的中毒患者 copeptin、cTnI 水平比较(̄x±s)

组别	n	CK(U/L)	CK-MB(U/L)	cTnI (ng/mL)	IMA (>65 U/mL)	copeptin(ng/mL)
轻度组	15	75.07±25.14	12.33±4.82	1.07±0.27	61.27±2.22	2.74±0.70
中度组	15	74.13±29.90	12.40±3.68	0.93±0.33	58.60±3.89 [#]	7.32±1.14 [#]
重度组	20	74.90±39.56	15.20±4.31	1.51±0.38 ^{#△}	55.40±3.23 ^{#△}	13.51±2.42 ^{#△}

[#]: P<0.05, 与轻度组比较; [△]: P<0.05, 与中度组比较。

试剂盒由美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料以 ̄x±s 表示, 两组间比较采用 t 检验; 多组间比较采用方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 相关检验; 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 IMA、copeptin 水平比较 非心肌梗伤组、心肌梗伤组分别与对照组比较, copeptin 升高, 差异有统计学意义(P<0.05)。心肌梗伤组与非心肌梗伤组比较, copeptin 差异有统计学意义(P<0.05)。心肌梗伤组与非心肌梗伤组和对照组比较, IMA 降低, 差异有统计学意义(P<0.05)。但非心肌梗伤组与对照组两组之间比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。心肌梗伤标志物各组间比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

2.2 心肌梗伤组不同程度的中毒患者 copeptin、cTnI 水平比较 不同中毒程度患者重度分别与轻、中度比较, IMA 降低明显, copeptin 水平增高明显, 差异有统计学意义(P<0.05)。重度患者 cTnI 与轻、中度比较差异亦有统计学意义(P<0.05), 但轻、中度两组间比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表 2。

2.3 心肌梗伤组患者 IMA、copeptin 水平与预后的相关性 相关性分析提示, 心肌梗伤组不同中毒程度的患者 IMA、copeptin 水平呈负相关(r=0.590, P<0.01)。

3 讨 论

AOPP 引起的器官损伤中以心脏的损伤较为常见, 严重者可引起心源性休克导致心脏骤停。目前认为有机磷对心脏有直接毒性作用, 病理改变表现为心外膜下点状出血, 心肌间质明显充血水肿、脂肪样变性、炎性细胞浸润及心肌纤维断裂等^[6]。其发病机制是有机磷与乙酰胆碱酯酶结合, 使乙酰胆碱酯酶失去活性, 体内乙酰胆碱大量积聚, 促使其释放儿茶酚胺, 产生一系列胆碱能神经过度兴奋的表现, 累及交感、副交感神经和横纹肌的运动神经肌接头, 使相应的心肌细胞受损^[7], 从而使多种酶释放入血。cTnI 作为心肌损伤的标志物, 需发病 4~6 h 血清浓度才升高, 18~24 h 达高峰, 1 周后降为正常。因此, 早期测定 IMA、copeptin 水平变化尤为重要。

copeptin 作为一种新兴的生化标记物, 与许多疾病的发生、发展及预后有关。他由下丘脑分泌的含有 39 个氨基酸序

列的糖蛋白, 在血浆中的变化趋势和 AVP 一致。copeptin 的功能目前还不确定, 可能是通过钙联接蛋白/钙网织蛋白系统的作用, 辅助错误折叠的单体发生重折叠, 以保证 AVP 稳定的生物学效应^[8]。copeptin 与心肌缺血有关, 在 0~4 h 内即已升高, 6 h 后逐渐下降^[9]。亦有研究表明, copeptin 是一种应激激素^[10], 体内 copeptin 水平的紊乱可影响多种疾病的发生、发展, 在应激相关性等疾病的早期诊断及评估预后方面具有较好的临床应用价值。本研究对 86 例 AOPP 患者血浆 copeptin 水平进行检测发现, 非心肌梗伤组、心肌梗伤组分别与对照组比较, 非心肌梗伤组 copeptin 亦有升高。但心肌梗伤组与非心肌梗伤组比较, copeptin 升高差异有统计学意义(P<0.05)。在心肌梗伤组中, 重度患者 copeptin 水平与轻、中度比较有差异(P<0.05)。随着 AOPP 并发症的发生 copeptin 水平升高明显。有相关报道, 检测 AOPP 患者血浆 copeptin 的水平, 对判断其中毒程度及观察病情变化有一定指导意义^[11]。由于其敏感性高但特异性相对较差, 联合 IMA 检测来弥补对 AOPP 心肌梗伤早期诊断率的缺点。

IMA 是人血清清蛋白流经缺血组织时局部结构发生改变而产生的。心肌缺血时局部组织产生氧化应激反应, 清蛋白 N-末端氨基酸序列被氧化修饰, 从而形成 IMA^[12]。心肌缺血后 5~10 min。外周血中 IMA 浓度迅速升高, 并在缺血过程中持续升高, 持续 2~4 h, 6~10 h 内恢复到基础水平^[13]。该研究中, 心肌梗伤组 IMA 降低, 非心肌梗伤组及对照组 IMA 均在正常范围。其血清水平升高较其他心肌损伤标志物能提前检出, 故通过检测血清 IMA 水平能在心肌坏死前及时作出心肌缺血的诊断。其中, 重度患者 IMA 水平与轻、中度比较有差异, AOPP 并发症患者检测 IMA 水平发现其降低明显。IMA 反映的是实质性细胞坏死之前的一种变化, 在不可逆损伤出现之前检测到心肌缺血状态, 对疾病的诊断具有早预知、早发现的优势。因此其作为心肌缺血的早期生化标志物, 可大大提高心肌缺血的诊断率^[14]。然而 IMA 在非心源性心肌损伤时也可出现 IMA 水平降低。而与和肽素联合检测有望填补这个空白。

联合检测 copeptin 与 IMA 这两种生物标记物, 大大提高了心肌梗伤的早期诊断率。心肌梗伤组 IMA、copeptin 水平均改变, 病情越重, 改变越明显。不同中毒程度患者重度较轻中

度,IMA 降低、copeptin 水平增高明显。表明随着 AOPP 中毒程度的增加,IMA 水平逐渐降低、copeptin 水平逐渐升高,二者呈负相关。回顾分析心肌梗死组出现心血管事件患者往往 IMA 水平降低、copeptin 浓度升高明显、合并 AOPP 并发症。本研究结果在一定程度上提示 IMA、copeptin 水平可反映 AOPP 中毒心肌梗死程度并评估预后转归情况。

综上所述,通过早期联合测定 AOPP 患者 copeptin 及 IMA 等水平并进行综合分析,IMA 和 copeptin 可作为 AOPP 心肌梗死早期诊断的指标及对判断预后转归提供有价值的参考依据,对早期指导临床合理用药有重要意义。

参考文献:

- [1] 向光明,陈世雄,高宝安.急性有机磷农药中毒患者血清胱抑素 C 与相关因子的变化[J].重庆医学,2012,10(47):3101-3102.
- [2] 张守龙.血浆脑钠肽及和肽素水平对冠心病患者冠状动脉病变程度判断的临床价值[J].中国医师进修杂志,2012,28(35):63-64.
- [3] 马春华,李立祥.缺血修饰清蛋白与心肌型脂肪酸结合蛋白早期诊断急性心肌梗死价值研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,2(27):107-109.
- [4] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:928.
- [5] 胡英华,李晓军,张雪涛,等.对急性化学物中毒性心脏病诊断的探讨[J].中国工业医学杂志,2009,22(4):307-308.
- [6] 任天成,王赤,杨健.长托宁联合阿托品对重症有机磷农

药中毒合并心肌损伤血清 CK-MB、cTnI 变化的影响[J].江苏医药,2009,37(16):1938-1939.

- [7] 应德琴.山莨菪碱维持阿托品化治疗急性有机磷农药中毒 166 例分析[J].重庆医学,2011,10(40):2984-2986.
- [8] 王全珍,陈焕芹,马文健.老年冠心病患者血清和肽素水平变化及其影响因素[J].中国老年学杂志,2012,4(32):1685-1687.
- [9] Chai SB, Hui YM, Li XM, et al. Plasma levels of copeptin in patients with coronary heart disease[J]. Heart Vessels, 2009,24(2):79-83.
- [10] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2009,54(1):60-68.
- [11] 张浩,任国庆,尹江宁,等.急性有机磷中毒患者和肽素的表达及其临床意义[J].实用医学杂志,2013,29(4):576-577.
- [12] 许光银,王志玉.缺血修饰清蛋白在急性脑血管病早期的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2013,6(23):1353-1355.
- [13] Dominguez Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice [J]. Biomarkers, 2010,15(8):655-662.
- [14] 曹红,于胜波,秦牧,等.胸痛 6 h 内缺血修饰清蛋白对急性心肌梗死预后的价值研究[J].中国实用内科杂志,2011,8(31):629-631.

(收稿日期:2014-04-16 修回日期:2014-06-29)

(上接第 4189 页)

- Thromb Vasc Biol, 2008,28(1):27-38.
- [2] Abdelgadir M, Karlsson AF, Berglund L, et al. Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013,5(1):15.
 - [3] Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, et al. The association of physical activity with novel adipokines in patients with type 2 diabetes[J]. Eur J Intern Med, 2012,23(2):137-142.
 - [4] Hirabara SM, Curi R, Maechler P, et al. Saturated fatty acid induced insulin resistance is associated with mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells[J]. J Cell Physiol, 2010,222(1):187-194.
 - [5] Moon YA, Liang G, Xie X, et al. The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals [J]. Cell Metab, 2012,15(2):240-246.
 - [6] Feher M, Greener M, Munro N. Persistent hypertriglyceridemia in statin-treated patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013,6:11-15.
 - [7] Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity:

mechanisms and potential targets[J]. Nutrients, 2013, 5(4):1218-1240.

- [8] Chai F, Wang Y, Zhou Y, et al. Adiponectin downregulates hyperglycemia and reduces pancreatic islet apoptosis after roux-en-y gastric bypass surgery [J]. Obes Surg, 2011,21(6):768-773.
- [9] Qiao LP, Zou CH, Deney R, et al. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism [J]. Diabetes, 2008,57(7):1824-1833.
- [10] 王涤非,张静,王勃,等.老年糖尿病患者血清脂联素与炎症因子的相关性研究[J].中华老年医学杂志,2007,26(5):338-340.
- [11] 阮晓楠,邱桦,杨黎明,等.2型糖尿病患者血浆脂联素与体质指数、血糖、糖化血红蛋白、血脂水平的相互关系[J].中华临床医师杂志,2011,5(23):7109-7111.
- [12] Huang XS, Zhao SP, Hu M, et al. Decreased apolipoprotein A5 is implicated in insulin resistance-related hypertriglyceridemia in obesity [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2):563-568.

(收稿日期:2014-03-10 修回日期:2014-06-22)