· 多器官功能障碍综合征 ·

烧伤后多器官功能障碍综合征患者新喋呤的变化及预警价值

姚咏明　盛志勇　陈劲松　于燕　董宁　郭振荣　柴家科

【摘要】 **目的**　探讨严重烧伤后多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)患者血清新喋呤的变化规律及预警价值。 **方法**　烧伤面积大于 70%(70% ~100%)的患者 29 例,按是否并发 MODS 分组,并参照 Goris 等提出的计分法对 MODS 进行评分。采用放射免疫分析法检测患者血清新喋呤含量的动态变化,并计算新喋呤诊断 MODS 的有效性和实用性。 **结果**　严重烧伤后第 3、7、14 和 21 天,MODS 组血清新喋呤水平明显高于非 MODS 组(P <0.05 ~0.01)。相关分析显示,伤后第 3、7、21 天 MODS 患者新喋呤含量与 MODS 积分值呈显著正相关(r =0.470 ~0.811)。根据血清新喋呤的预警阈值(35.0 nmol/L),其诊断 MODS 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 81.1%、89.9%、81.1% 和 89.9%。 **结论**　循环新喋呤的持续和显著升高,与严重烧伤后 MODS 的发生与发展密切相关,动态观察其改变可能有助于 MODS 病理过程的监测与早期诊断。

【关键词】 新喋呤;　多器官功能障碍综合征

The predictive value of serum neopterin for multiple organ dysfunction syndrome in extensively burned patients

YAO Yongming, SHENG Zhiyong, CHEN Jinsong, et al. Burn Institute, 304th Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100037, P. R. China

【Abstract】 **Objective**　To evaluate the predictive value of serum neopterin for multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in extensively burned patients. **Methods**　Twenty-nine burn patients with TBSA of more than 70% were included in this study, and these patients were divided into two groups according to the occurrence of MODS. Blood samples were obtained on 1, 3, 7, 14, 21 and 28 postburn days (PBDs). And serum neopterin levels were determined by radioimmunossay. To evaluate the predictive power of neopterin, sensitivity, specificity, predictive value of a positive/negative test were calculated for the diagnosis of MODS. **Results**　Serum neopterin levels in MODS group were significantly higher than those in non-MODS group on 3, 7, 14 and 21 PBDs (P <0.05 ~0.01). And a positive correlation was found between neopterin levels and MODS scores in patients who developed MODS on 3, 7 and 21 PBDs (r =0.470 ~ 0.811). In a period of up to 28 PBDs, neopterin levels exceeding 35.0 nmol/L were associated with MODS by a clinical sensitivity of 81.1%, a specificity of 89.9%, a positive predictive value of 81.1%, and a negative predictive value of 89.9%. **Conclusion**　These data indicated that the presence of constant high neopterin serum levels appear to be associated with the development of postburn MODS. Serum levels of neopterin might be a useful marker for the early identification of extensive burned patients at risk for MODS.

【Key words】 Neopterin;　Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是烧伤后最严重的并发症和主要死亡原因之一,其病因复杂、救治困难、预后险恶,成为当今烧伤外科面临的重要问题。早期诊断是防治该综合征的关键,寻求反映 MODS 病理过程的预警指标无疑具有重要临床意义。笔者以往的观察提示,血清新喋呤(neopterin)的持续升高与烧伤后脓毒症的发生与发展密切相关[1],但其改变与 MODS 的关系尚不清楚。本文对 29 例烧伤总面积超过 70% 患者血清新喋呤含量的变化,进行了前瞻性研究,试图评价新喋呤对严重烧伤后 MODS 的预警价值。

资　料　与　方　法

1. 临床资料:本组烧伤总面积大于 70% (70% ~100%)TBSA 的患者,男 25 例,女 4 例;年龄 11 ~63 岁;平均烧伤面积(84.8 ± 10.9)% TBSA,Ⅲ度(41.5 ± 17.6)% TBSA。正常对照组为 35 名健康献血员(平均年龄 33.6 岁),男 26 例,女 9 例。

基金项目:国家重点基础发展规划项目(G1999054203)、国家自然科学基金(39870286)及军队杰出中青年人才专项基金(98J013)资助项目

作者单位:100037　北京,解放军第三 O 四医院全军烧伤研究所(姚咏明、盛志勇、于燕、董宁、郭振荣、柴家科);解放军第一八七医院烧伤整形科(陈劲松)

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

2. MODS 诊断标准及患者分组：严重烧伤 24 h 后，凡确诊 2 个或 2 个以上器官功能障碍者即可诊断为 MODS[2,3]。同时，参照 Goris 等[3]提出的计分法对 MODS 进行评分，其中 0 分表示无功能障碍，1 分表示有轻度或中度功能障碍，2 分则表示严重功能障碍，累积计分 0 ~ 14 分。本组资料中，并发 MODS 者 12 例，占 41.4%；无 MODS 者 17 例，占 58.6%。MODS 组死亡 6 例（死亡率 50.0%），而非 MODS 组死亡仅 2 例（死亡率 11.8%）。

3. 检测指标与观察时间：严格无菌操作，分别于烧伤后第 1、3、7、14、21、28 天采集血标本，分离血清测定新喋呤含量。同时，监测患者生命体征、血气分析、血常规及反映肝、肾、心等器官功能损害的生化指标的改变。出现 MODS 时，则随时采取标本，并进行血培养和痂下细菌定量分析。

4. 检测方法：(1) 血清新喋呤采用德国 Henning 公司生产的放射免疫试剂盒测定，严格按照试剂盒说明书进行操作。将不同稀释浓度新喋呤标准液和待测血清标本分别放入试管内，分别加入 ^{125}I-新喋呤及新喋呤抗血清，按规定的时间和温度进行孵育。然后以 PEG 分离剂(60 g/L)分离、六道 γ－计数仪计数，结果以 nmol/L 表示。该方法灵敏度为 1.0 nmol/L，正常对照组血清新喋呤含量平均为(6.4 ± 2.7) nmol/L。(2) 血浆内毒素含量采用偶氮基质显色鲎试验(LAL)定量测定。用新过氯酸法预处理血浆标本，以除去影响 LAL 试验的干扰因子[2]。所用试剂系日本化学工业株式会社及上海市医学化验所产品。

5. 统计学分析：数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用统计软件(SAS) 进行 Wilcoxon's 检验、方差分析和相关分析。依照文献及以往的报道，新喋呤、内毒素对 MODS 的预警阈值分别确定为 35.0 nmol/L 和 500 EU/L[2,4]。应用医学统计软件分别计算新喋呤、内毒素、新喋呤合并内毒素诊断 MODS 的敏感性、特异性及准确性等。依据是否并发 MODS 将患者分为 2 组，依待评价的诊断试验得出阳性或阴性结果并汇入四格表中，从而得到 4 种可能的情况，即真阳性(a)、假阳性(b)、假阴性(c)和真阴性(d)。敏感性 = a/(a + c)；特异性 = d/(b + d)；准确性 = (a + d)/(a + b + c + d)；阳性预测值 = a/(a + c)；阴性预测值 = d/(c + d)。

结　果

1. 严重烧伤后血清新喋呤含量的变化：伤后第 1 天血清新喋呤含量为(10.6 ± 3.5) nmol/L，与正常对照组比较差异无显著性意义；第 3 天明显升高，且一直持续于较高水平(图 1)。

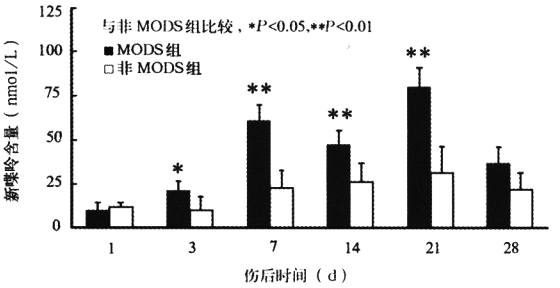

图 1　严重烧伤后血清新喋呤含量的变化

Fig 1　Changes in serum neopterin levels in extensively burned patients

2. 烧伤患者血清新喋呤水平与 MODS 的关系：将患者是否并发 MODS 进行比较分析显示，血清新喋呤均值除伤后第 1、28 天组间无显著性差异外，伤后第 3、7、14 和 21 天，MODS 组均显著高于非 MODS 组($P < 0.05 \sim 0.01$，图 2)。

3. 血清新喋呤含量与烧伤后 MODS 积分值的相关分析：12 例并发 MODS 患者中，出现 2、3 和 4 个脏器衰竭者分别为 5 例、3 例和 2 例，出现 5 个及 5 个以上脏器衰竭者 2 例。MODS 平均发生时间为(9.6 ± 5.7) d，平均积分为(4.9 ± 2.6) 分。相关性分析证实，烧伤后第 3、7、21 天 MODS 患者血清新喋呤含量与 MODS 积分值呈显著正相关($P < 0.05 \sim 0.01$)，而其它时间点相关不明显($P > 0.05$)。

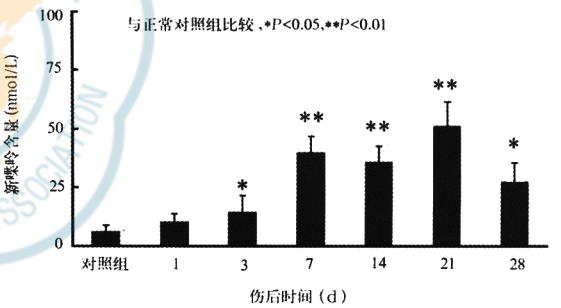

图 2　烧伤后 MODS 与非 MODS 患者新喋呤水平比较

Fig 2　Comparison of serum neopterin levels in patients with and without MODS

4. 血清新喋呤对烧伤后 MODS 的诊断价值：根据新喋呤对 MODS 的预警阈值(35.0 nmol/L)，152 例次检测标本中阳性者 53 例次，其中与并发 MODS 相符者 43 例次。根据内毒素对 MODS 的预警阈值(500 EU/L)，152 例次检测标本中阳性者 67 例次，其中与并发 MODS 相符者 50 例次。同时达到新喋呤和内毒素预警阈值者 41 例次，其中与并发 MODS 相符者 37 例次。计算结果显示，新喋呤诊断 MODS 的敏感性、特异性和准确性分别为81.1%、89.9%

中華醫學會雜誌社 版权所有 违者必究
Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

表 1　新喋呤、内毒素、新喋呤合并内毒素对 MODS 的诊断有效率比较(%)

Tab 1　Comparison of predictive power of neopterin, endotoxin, and neopterin combined with endotoxin for the diagnosis of MODS (%)

项　目	敏感性	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
新喋呤	81.8(43/53)	89.9(89/99)	86.8(132/152)	81.1(43/53)	89.9(89/99)
内毒素	92.6(50/54)	82.7(81/98)	86.2(131/152)	74.6(50/67)	95.3(81/85)
新喋呤合并内毒素	90.2(37/41)	96.4(107/111)	94.7(144/152)	90.2(37/41)	96.4(107/111)

和 86.8%；内毒素诊断 MODS 的敏感性较高、但特异性较低；新喋呤合并内毒素则可明显提高诊断 MODS 的敏感性、特异性和准确性(表 1)。

5. 血清新喋呤与 MODS 患者预后的关系：将本组资料中 12 例 MODS 患者按是否成活进行分组比较可见，死亡组(6 例)血清新喋呤均值(45.1 ± 14.7) nmol/L与存活组[6例，(35.8 ± 10.9) nmol/L]相似，二者之间的差异无显著性意义($P > 0.05$)。

讨　论

新喋呤是人体内三磷酸鸟苷的代谢产物，是反映“淋巴细胞-巨噬细胞轴”所介导的细胞免疫状态的重要标志物。临床资料显示，细菌或病毒性感染、免疫相关性疾病、肿瘤及器官移植等患者血清或尿液中均可见新喋呤水平明显升高，观察其改变有助于监测机体细胞免疫活化及炎症反应状态[5]。但有关新喋呤在严重创伤后 MODS 发生与发展病理过程中的可能预警意义，目前报道甚少。

本实验结果显示，严重烧伤后第 3 天患者血清新喋呤水平即显著升高，且一直持续至伤后 4 周。表明急性损伤打击可明显激活机体的细胞免疫反应过程，其改变可能与多种抗原影响淋巴细胞-巨噬细胞轴有关，包括细菌毒素、脂质复合物、焦痂中毒性物质等[6]。并发 MODS 组血清新喋呤呈进行性增高，至伤后第 3 周达峰值；而非 MODS 组升高幅度较小，伤后 3 ~ 21 d 新喋呤含量均显著低于 MODS 组。相关分析显示，MODS 患者血清新喋呤改变与 MODS 累计积分值呈显著正相关。因此，循环新喋呤的持续和显著升高，与严重烧伤后 MODS 的发生与发展密切相关，动态观察其改变可能有助于 MODS 病理过程的监测。据报道，创伤后并发脓毒症及 MODS 患者新喋呤和弹性蛋白酶 α1 抑制复合物水平均明显升高。联合应用二者进行诊断，可有效地提高诊断 MODS 的敏感性和特异性[7]。根据对 35 例大面积烧伤患者进行的前瞻性研究表明，烧伤后 2、4 周并发脓毒症者新喋呤含量明显高于无脓毒症者[1]。这与本组观察结果基本一致，进一步说明循环新喋呤对于监测烧伤后脓毒症及 MODS 的发病过程具有一定的临床价值。

有文献报道，严重烧伤打击对机体的影响主要表现为失控的炎症反应和免疫机能紊乱，二者的恶性发展将最终导致 MODS 的发生[8]。而体内淋巴细胞-巨噬细胞轴是参与这一病理过程的重要应答细胞系统，因此选择反映该系统激活状态的标志物-新喋呤作为监测指标，可能为 MODS 的早期诊断提供新的手段。本组资料中，MODS 出现时间平均为 9.6 d，而血清新喋呤伤后第 3 天即显著升高，明显早于临床对 MODS 的诊断。同时，新喋呤诊断 MODS 的有效性均在 80% 以上，阳性预测值和阴性预测值亦较高。提示循环新喋呤对烧伤后 MODS 的早期诊断具有一定的预警意义。Delogu 等[4]采用多元回归分析的方法，探讨了不同检测指标对 ICU 患者脓毒并发症的临床预测价值。发现早期新喋呤水平改变尤为明显，它对脓毒性休克的发生具有显著的预警意义。

如何预测 MODS 的发生，目前临床上尚缺乏敏感、特异、实用的观察指标。虽然某些细胞因子或炎性介质在一定程度上可以反映机体器官损害的病理生理过程，但多存在稳定性较差、特异性不强和容易受干扰等缺点[9]。而新喋呤在血液、尿液及腹水等体液中存在较稳定，持续时间长，且不易在体内灭活或降解，从而克服了某些重要炎性介质作为 MODS 早期诊断指标的缺陷。本实验结果显示，严重烧伤后循环新喋呤水平改变较早，自伤后 3 d 起并发 MODS 者其含量持续上升，比临床出现 MODS 提前数天作出判断。因此，连续进行新喋呤含量的测定，可能有助于及早预测和识别 MODS 的发生，从而为其早期干预奠定基础。但值得注意的是，MODS 患者死亡组与存活组比较其血清新喋呤均值无明显差异。初步提示它对于 MODS 患者预后判断临床价值不大，难以有效地反映严重烧伤后 MODS 的病情转归[1]。此外，新喋呤诊断 MODS 的敏感性和阳性预测值仍存在一定局限性。

为了进一步提高 MODS 的临床诊断效率，本实验初步观察了联合应用新喋呤和内毒素对 MODS 诊

Q2xvdWRW2XJzaW9uLQo?

断价值的影响。结果表明，与新喋呤的变化规律不同，重症烧伤早期血浆内毒素水平即显著升高，它诊断 MODS 的敏感性相对较高、但特异性较低。因此单独用新喋呤或内毒素诊断 MODS 都存在一定的缺陷，二者联合应用则可能明显提高其临床诊断效率。本组资料中，根据新喋呤、内毒素对 MODS 的预警阈值分析可见，新喋呤合并内毒素诊断 MODS 的敏感性、特异性及准确性分别达 90.2%、96.4%、94.7%，均明显高于单独应用新喋呤或内毒素。因此，同步观察循环新喋呤和内毒素的变化，对于严重烧伤后 MODS 的早期诊断与病程监测可能具有更大的临床价值。

参 考 文 献

1 Yao YM, Yu Y, Wang YP, et al. Elevated serum neopterin level: Its relation to endotoxemia and sepsis in patients with major burns. Eur J Clin Invest, 1996, 26: 224 - 230.

2 Yao YM, Sheng ZY, Tian HM, et al. The association of circulating endotoxemia with the development of multiple organ failure in burned patients. Burns, 1995, 21: 255 - 258.

3 Goris RJA, Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, et al. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation. Arch Surg, 1985, 120: 1109 - 1115.

4 Delogu G, Casula MA, Mancini P, et al. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in gram-negative sepsis. J Crit Care, 1995, 10: 64 - 71.

5 吴叶，姚咏明. 创伤后新喋呤改变的意义及其机理. 国外医学创伤与外科基本问题分册，1998，19：7 - 10.

6 Grabosch A, Rokos H. Neopterin as parameter of cell-mediated immunity response in thermally injured patients. Burns, 1992, 18: 113 - 116.

7 Pacher R, Redl H, Frass M, et al. Relationship between neopterin and granulocyte elastase plasma levels and the severity of multiple organ failure. Crit Care Med, 1989, 17: 221 - 226.

8 盛志勇，姚咏明. 脓毒症研究的现状与展望. 解放军医学杂志，1999，24：79 - 82.

9 Yao YM, Redl H, Bahrami S, et al. The inflammatory basis of trauma/shock associated multiple organ failure. Inflamm Res, 1998, 47: 201 - 210.

（收稿日期：1999 - 12 - 13）
（编辑：张　宁）

· 病例报告 ·

烧伤合并双眼短暂性失明一例

王玉山　于振邦　王国才

患儿女，4 岁，双上肢、前胸热水烫伤 8% TBSA，Ⅱ度 3% TBSA，Ⅲ度 5% TBSA。伤后 6 h 送入当地医院治疗，补液抗休克治疗，创面应用湿润烧伤膏。治疗过程中曾出现体温 40℃，抽搐，持续时间约 5 min，经对症治疗后恢复正常。伤后第 3 天因视物不清，并有头部发胀的感觉，约 2 ~ 3 h 后双眼视力丧失，但有光感，转入我院。查体：体温 37.6℃，脉搏 140 次/min，呼吸 32 次/min，血压 70/50 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。创面肿胀，痂下积脓，创周炎症明显。瞳孔对光反射正常，瞬目反射时有时无。眼底检查视网膜、视神经均正常。神经系统检查无阳性体征。全身应用抗生素抗感染，创面彻底清除坏死组织及残留湿润烧伤膏后，外涂磺胺嘧啶银霜，创面感染很快得到控制。除口服维生素类药外，眼科未做特殊处理。伤后 5 d 双眼视力突然恢复，能看清物体，并能分辨颜色。

讨论　当双侧枕叶皮质发生广泛性病变时，出现双眼全盲，称为皮质盲，又称为中枢盲。外伤和炎症是造成皮质盲的主要原因，它的 3 个明显特征为：双眼黑朦，眼底正常，双眼瞳孔对光反射正常。本例患儿的临床特点符合皮质盲的表现。笔者认为，引起该患儿失明的原因可能是由于创面应用湿润烧伤膏后，导致创面感染，进而发生创面脓毒症，使患者出现高热、抽搐，造成大脑皮质缺氧。因小儿对大脑缺氧耐受性差，易发生脑水肿，而水肿对视皮质中枢的压迫则导致暂时性失明。因此，在治疗小儿烧伤时，一定要慎用湿润烧伤膏。

作者单位：110001　沈阳，中国医科大学附属第一医院烧伤科（王玉山、于振邦）；四平市薄板厂职工医院（王国才）

（收稿日期：2000 - 05 - 29）
（编辑：张　宁）

· 广告目次 ·

（一）安徽安科生物工程股份有限公司（封二）
（二）开封市康复医用设备厂（插页一）
（三）珠海亿胜生物制药有限公司（插页二）
（四）上海医药工业研究院亚东药业公司（插页三）
（五）兴运实业（成都）有限公司（插页四）
（六）北京永安公司（插页五）
（七）南阳国防科技工业电气研究所（封三）
（八）长春金赛药业有限责任公司（封底）

中华医学会杂志社 版权所有 盗版必究　Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?