

血清心型脂肪酸结合蛋白在急性一氧化碳中毒严重程度分级中的应用

王琳, 王玺凯, 杜永锋

(西安市中心医院, 陕西 西安 710003)

摘要: **目的** 研究血清心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平在急性一氧化碳中毒(ACOP)患者严重程度分级中的临床意义。**方法** 将2017年1月至2018年12月收治的资料完整的24例ACOP患者,根据《职业性急性化学物中毒的诊断总则》(GBZ 71—2013)分为轻度、中度和重度中毒组,同时予以序贯性脏器衰竭评分(SOFA),另选取同期健康体检的50名正常者作为对照组。各组均检测血清H-FABP含量,统计分析各组血清H-FABP和SOFA评分及其两者相关关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估H-FABP在急性中毒严重程度分级中的价值。**结果** 重度中毒组血清H-FABP和SOFA评分明显高于正常对照组、轻度中毒组和中度中毒组($P<0.05$),血清H-FABP、SOFA评分均与中毒程度呈正相关($r=0.456, P<0.05$; $r=0.674, P<0.05$);ROC曲线分析显示,血清H-FABP评估急性中毒轻、中、重度的最佳临界值分别为2.19 ng/ml、2.81 ng/ml和3.44 ng/ml。此外,ACOP患者发病24 h内H-FABP水平的AUC面积明显大于SOFA评分;发病>24 h, H-FABP水平的AUC面积小于SOFA评分。**结论** 血清H-FABP水平随ACOP严重程度分级的提高而升高,可将其作为临床评估的参照指标;血清H-FABP对早期(≤ 24 h)ACOP诊断也有参考价值。

关键词: 急性一氧化碳中毒(ACOP);血清心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP);序贯性脏器衰竭评分(SOFA);受试者工作特征曲线(ROC)

中图分类号: R595.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2020)01-0025-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2020.01.007

Application of serum H-FABP in severity classification of acute carbon monoxide poisoning

WANG Lin, WANG Xi-kai, DU Yong-feng

(Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in severity classification of acute carbon monoxide poisoning. **Methods** 24 acute carbon monoxide poisoning patients and 50 healthy volunteers in our hospital from January 2017 to December 2018 were collected, and were divided into three groups (mild, middle and severe groups) according to the national diagnosis of acute CO poisoning GBZ 71—2013, 50 healthy adults were collected as control group, the serum H-FABP and evaluated sequential organ failure assessment (SOFA) score of all the subjects were detected, and analyze the relationship between serum H-FABP and SOFA score of each group, ROC (receiver operating characteristic curve) was used to evaluate the value of serum H-FABP in acute poisoning severity classification. **Results** The results showed that the level of serum H-FABP and SOFA score of severe poisoning group was statistically higher in severe poisoning group than the all other groups ($P<0.05$), the serum H-FABP and SOFA score were also all positively correlated with the severity of poisoning ($r=0.456, P<0.05$; $r=0.674, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the best critical values of serum H-FABP for mild, middle and severe CO poisoning were 2.19ng/ml, 2.81ng/ml and 3.44ng/ml, respectively. Additionally, carbon monoxide poisoning patients (within 24h), the AUC of serum H-FABP was larger than SOFA score, while serum H-FABP was less than SOFA score. **Conclusion** The results suggest that the level of serum H-FABP may rise with the severity of acute carbon monoxide poisoning, thereby could be used as a reference indicator for clinical evaluation, which might be a subsidiary index for early (within 24h) evaluation of acute carbon monoxide poisoning as well.

Key words: acute carbon monoxide poisoning (ACOP); serum heart-type fatty acid binding protein (H-FABP); sequential organ failure assessment (SOFA) score; receiver operating characteristic curve (ROC)

急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poi-

soning, ACOP) 是急诊常见病症,随着病情的发展可累及脑、肺、心脏等重要器官,造成记忆力减退、痴呆、昏迷,重症者可致死;存活者中部分患有长期的神经和情感后遗症。一氧化碳(CO)中毒患者的神经系统损伤不一定仅仅与体内的碳氧血

基金项目: 陕西省重点研发计划项目——心型脂肪酸结合蛋白作为急性中毒严重程度分级标志物的研究(编号: 2017SF-253)

作者简介: 王琳(1986—),女,主治医师,硕士研究生,研究方向: 急性中毒、职业病的诊断与治疗。

通信作者: 杜永锋,主任医师, E-mail: 649009114@qq.com

红蛋白相关,也可能是 CO 对细胞线粒体呼吸、细胞能量利用、炎症反应和自由基生成等多种机体效应所致,特别是脑细胞和心肌细胞^[1,2]。心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是由 133 个氨基酸残基组成的可溶性小分子蛋白,主要分布于心脏、骨骼肌、肾脏、脑等组织内^[3,4],当组织细胞受损时释放入血。Erenler 等^[5]研究表明,H-FABP 在 ACOP 患者中明显升高,且与中毒程度呈正相关。本研究旨在探讨血清 H-FABP 水平在 ACOP 患者严重程度分级中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象 将 2017 年 1 月至 2018 年 12 月西安市中心医院职业病科收治的资料完整的 24 例 ACOP 患者作为中毒组,其中男 19 例(79%)、女 5 例(21%),平均年龄 71.13 (43~84) 岁;根据《职业性急性化学物中毒的诊断总则》(GBZ71—2013)按中毒严重程度分为轻度(6 例)、中度(11 例)、重度(7 例)中毒组。另选取在我院进行健康体检的 50 名正常者作为对照组,男 31 人、女 19 人,平均年龄 29.64 (20~44) 岁。本研究经西安市中心医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有研究对象的外周静脉血 5 ml 于促凝管中,于无菌室温环境中静置 30 min 后 3 000 r/min 离心取得血清,采用乳胶增强免疫比浊法检测血清 H-FABP 表达水平。H-FABP 检测试剂盒由南京诺唯赞医疗科技有限公司提供。中毒组患者抽血的同时进行预序贯性脏器衰竭评分(SOFA)。

1.3 统计分析 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理和统计分析,经检验数据不符合正态分布,故计量资料以中位数表示;多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,相关性检验采用 Spearman 分析;H-FABP 对急性中毒严重程度分级的评估能力采用受试者工作特征曲线(ROC)进行分析,并根据 ROC 曲线下面积(AUC)计算 H-FABP 的最佳临界值。 $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分比较 对照组血清 H-FABP 水平低于中毒组,中毒组患者血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 中毒组及对照组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分

组别	例数	H-FABP (ng/ml)	SOFA (分)
对照组	50	1.51 (0.625, 3.125)	0 (0, 0)
中毒组	24	3.75 (1.25, 55.63)	2 (1, 3)
χ^2 值		28.247	29.153
P 值		<0.05	<0.05

2.2 中毒组血清 H-FABP 水平、SOFA 评分与中毒程度的关系分析 血清 H-FABP 水平、SOFA 评分与中毒程度之间均存在显著正相关关系($r=0.456$ 、 $P<0.05$, $r=0.674$ 、 $P<0.05$)。见图 1。

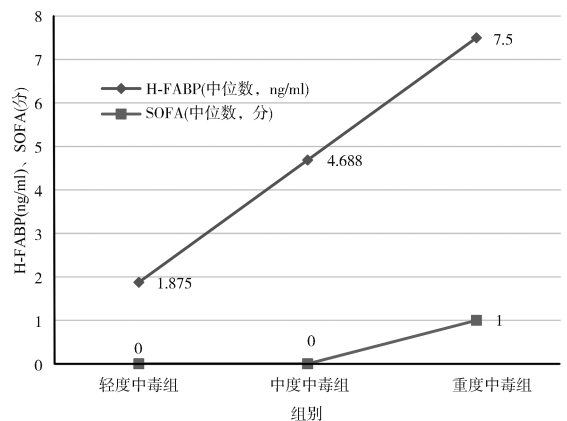


图 1 患者血清 H-FABP 水平、SOFA 评分与中毒程度的关系分析

2.3 各中毒组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分比较

轻、中、重度中毒组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度中毒组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分均低于中度中毒组,中度组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分均低于重度中毒组。详见表 2。

表 2 轻、中、重度中毒组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分

组别	例数	H-FABP (ng/ml)	SOFA (分)
轻度中毒组	6	1.875 (1.25, 2.5)	0 (0, 0)
中度中毒组	11	4.688 (1.25, 17.5) [#]	0 (0, 3) [#]
重度中毒组	7	7.500 (3.75, 55.625) ^{#△}	3 (0, 4) ^{#△}
χ^2 值		11.611	10.717
P 值		<0.05	<0.05

注: #, 与轻度中毒组比较, $P<0.05$; △, 与中度中毒组比较, $P<0.05$ 。

2.4 血清 H-FABP 水平和 SOFA 评分对 ACOP 严重程度分级的评估 本研究发现,轻、中、重度中毒组的 H-FABP 水平的 AUC 均高于 SOFA 评分。详见表 3。

表 3 血清 H-FABP 水平和 SOFA 评分 ROC 曲线分析

组别	指标	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度	特异性	约登指数	P 值
轻度中毒组	H-FABP	0.645	0.406~0.884	2.19	0.500	0.84	0.34	<0.05
	SOFA	0.500	0.253~0.747					
中度中毒组	H-FABP	0.917	0.801~1.000	2.81	0.818	0.980	0.798	<0.05
	SOFA	0.773	0.581~0.964					
重度中毒组	H-FABP	1.000	1.000~1.000	3.44	1	1	1	<0.05
	SOFA	0.929	0.775~1.000					

2.5 血清 H-FABP 水平和 SOFA 评分对 ACOP 患者中毒 ≤ 24 h 及 >24 h 的评估 CO 中毒患者中毒 ≤ 24 h 时, H-FABP 水平的 AUC 面积明显大于 SOFA 水平; >24 h 时, H-FABP 水平的 AUC 面积小于 SOFA 水平。详见表 4。

表 4 ACOP 患者中毒 ≤ 24 h 及 >24 h 血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分情况

中毒时间(h)	指标	AUC	95%CI	P 值
≤ 24	H-FABP	0.899	0.788~1.000	<0.05
	SOFA	0.667	0.489~0.845	
>24	H-FABP	0.831	0.654~1.000	<0.05
	SOFA	0.889	0.725~1.000	

3 讨论

碳氧血红蛋白浓度是诊断与评价 ACOP 的最重要指标, 但有研究发现, 拥有相同水平碳氧血红蛋白的 ACOP 患者, 却有着明显不同的临床表现及预后^[6]。CO 在体内的半衰期仅为 5.5 h, CO 中毒大鼠模型在染毒后 1 d, 体内碳氧血红蛋白就被完全清除^[7]。因此仅仅用碳氧血红蛋白来指导治疗及判断预后有失偏差。H-FABP 在心脏组织中高度特异性表达。H-FABP 可应用于对急性冠状动脉综合征进行早期诊断^[8]、准确快速评估心肌梗死范围^[9]、监测心肌再梗死^[10]、评价心肌再灌注^[11]。H-FABP 在发生心脏微损伤时也可以被检测到, 如 Lescuyer 等^[12]研究发现 H-FABP 可作为脑损伤的潜在生物标志物。本研究旨在通过检测血清 H-FABP 在 ACOP 患者中的表达情况, 探讨血清 H-FABP 潜在生物学标志物的可行性及在 ACOP 严重程度分级中的作用, 为早期 (发病 24 h 内) ACOP 的诊断提供参考。

本研究结果发现, 中毒组的血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分均明显高于对照组, 可以将 H-FABP 水平作为 ACOP 诊断的有效指标, 这与莫路姣等^[13]的研究结果一致。通过对血清 H-FABP 水平与中毒程度的关系分析发现, 随着疾病程度的加重, H-FABP 水平呈线性相关增加, 其原因可能是 CO 中毒程度越重, 患者体内碳氧血红蛋白水平越高, 机体组织 (包括

心脏、脑组织及骨骼肌组织) 缺氧时间及程度越高, 心脏及骨骼肌内 H-FABP 释放入血的数量越多。随着疾病的加重, 患者出现损伤的脏器越多, 故 SOFA 评分也随之上升。

本研究发现, 轻、中、重度中毒组血清 H-FABP 水平及 SOFA 评分组间比较差异有统计学意义, 提示 H-FABP 水平可作为 ACOP 严重程度的分级指标。H-FABP 在轻、中、重度中毒组中的特异性均较高, 说明 H-FABP 是 ACOP 的可靠指标。在中、重度中毒组中, H-FABP 的敏感性也较高, 提示 H-FABP 对中、重度的 ACOP 患者的诊断率较高。H-FABP 对轻度中毒组诊断率低, H-FABP 的检测方法简单、快捷、价格低廉, 可以通过多次重复实验来减少漏诊率。通过约登指数的计算, 得出 H-FABP 在不同程度 ACOP 患者中的临界值分别为 2.19 ng/ml (轻度中毒)、2.81 ng/ml (中度中毒)、3.44 ng/ml (重度中毒)。H-FABP 的 AUC 在轻、中、重度中毒组中均大于 SOFA 评分的 AUC, 提示 H-FABP 对 ACOP 的评价能力明显优于 SOFA 评分, 其原因主要是 H-FABP 为细胞水平实验指标, 在机体细胞特别是心肌细胞轻微缺氧时就有所表达, 在疾病早期就可被检测到; 而 SOFA 评估则是在疾病进展过程中针对脏器功能衰竭进行的评分, 随着疾病严重程度的进展, 二者对疾病的评估能力差距逐渐缩小, 表现为 AUC 值差距逐渐缩小。由此我们可以得出 H-FABP 可作为 ACOP 分级指标, 且优于 SOFA 评分。

将患者按发病时间是否超过 24 h 分组后发现, ACOP 患者 ≤ 24 h 测定 H-FABP 水平可以有效地对疾病进行诊断及分级, >24 h 其评估能力将弱于 SOFA; 可能是由于 H-FABP 的分子量较小, 细胞膜对其通透性更高^[14], 在心肌损伤后 2 h 即可释放入血, 故在疾病的早期便可检测到 H-FABP 水平的变化。当疾病进展 >24 h, 患者全身脏器损害已逐步有所表现, 此时 SOFA 评分则显示出其优势。由此可见, H-FABP 对 ACOP 早期 (≤ 24 h) 诊断有一定的参考价值。

综上,血清 H-FABP 水平可作为 ACOP 患者的有效评估及分级指标,对早期 (≤ 24 h) ACOP 的诊断也具有一定的参考价值,可最大程度的改善临床预后,提高患者生活质量。关于 ACOP 分级的血清 H-FABP 临界值,本研究的病例数相对偏少,尚需要通过后期追加病例例数加以验证。

参考文献

- [1] Rose JJ, Wang L, Xu QZ, *et al.* Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine, 2016, 195 (5): 596.
- [2] 张艳杰,杜政琴,郭金朋,等. 高压氧对一氧化碳中毒迟发脑病干预作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (7): 794-798
- [3] Kleine A, Glatz J, Nieuwenhoven F, *et al.* Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial injury in man [J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 1992, 116 (1-2): 155-162.
- [4] 颜海燕,王林. 脂肪酸结合蛋白在代谢性疾病中的作用 [J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35 (6): 464-467.
- [5] Erenler AK, Yardan T, Baydin A, *et al.* Heart-type fatty acid-binding protein as a potential biomarker of acute carbon monoxide poisoning [J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2013, 31 (8): 1165-1169.
- [6] 林泽辉,李彦军,杜永明,等. 急性一氧化碳中毒迟发型脑病 IL-10、MDA 及 IFN- γ 水平变化的意义 [J]. 中西医结合心脑血管

管病杂志, 2016, 14 (17): 2063-2065.

- [7] 王耀宏,赵金垣,崔书杰,等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的动物模型制备研究 [J]. 中国职业医学, 2004, 31 (1): 5-10.
- [8] Mccann C, Glover B, Menown I, *et al.* Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T [J]. European Heart Journal, 2008, 29 (23): 2843-2850.
- [9] Hayashida N, Chihara S, Akasu K, *et al.* Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery [J]. Japanese Circulation Journal, 2000, 64 (1): 18-22.
- [10] Glatz JF, GJ V. Cellular fatty acid-binding proteins: Their function and physiological significance [J]. Progress in Lipid Research, 1996, 35 (3): 243-282.
- [11] Özdemir M, Durakoglugil E, Gülbahar Ö, *et al.* Heart fatty acid binding protein and myoglobin after reperfusion of acute myocardial infarction [J]. Acta Cardiologica, 2007, 62 (5): 473-478.
- [12] Lescuyer P, Allard L, Zimmermann-Ivol CG, *et al.* Identification of post-mortem cerebrospinal fluid proteins as potential biomarkers of ischemia and neurodegeneration [J]. Proteomics, 2004, 4 (8): 2234-2241.
- [13] 莫路姣,许冠华,沈晓圆. 急性一氧化碳中毒患者血清心肌型脂肪酸结合蛋白水平变化及临床意义 [J]. 实用预防医学, 2019, 26 (3): 324-326.
- [14] Kadowaki S, Watanabe T, Otaki Y, *et al.* Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure [J]. World J Cardiol, 2017, 9 (5): 457-465.

(收稿日期: 2019-10-04; 修回日期: 2019-12-11)

(上接第 16 页)

范正确的操作,避免自身伤害,在保障患者身体健康的同时,保护好自身健康。

参考文献

- [1] USCDC. Musculoskeletal disorders[EB/OL][2015-07-01]. <http://www.cdc.gov/niosh/programs/msd/>.
- [2] Storheim K, Zwart J. Musculoskeletal disorders and the Global Burden of Disease study [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2014, 73 (6): 949-950.
- [3] Saldana N. Active surveillance of work related musculoskeletal disorders. In: Occupational Ergonomics: Theory and Application [M]. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996: 489-500.
- [4] 刘伟达,王忠旭. 肌肉骨骼损伤及其工效学 [J]. 环境与职业医学, 2008, 25 (6): 605-608.
- [5] Passali C, Maniopolou D, Apostolakis I, *et al.* Work-related musculoskeletal disorders among Greek hospital nursing professionals: A cross-sectional observational study [J]. Work, 2018, 61 (3): 489-498.
- [6] Bernard BP, Putz-Anderson V. Musculoskeletal disorders and workplace factors: A critical review of epidemiologic evidence for work-related musculoskeletal disorders of the neck, upper extremity, and low back [EB/OL]. [1997-09-01]. <http://www.cdc.gov/NIOSH>.
- [7] Yasobant S, Rajkumar P. Work-related musculoskeletal disorders among health care professionals: A cross-sectional assessment of risk

factors in a tertiary hospital, India [J]. Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2014, 18 (2): 75.

- [8] Bureau of Labor Statistics (BLS). Nonfatal occupational injuries and illnesses requiring days away from work, 2015 [EB/OL]. [2016-08-30]. <http://www.bls.gov/news.release/pdf/osh2.pdf>.
- [9] 张莉莉,崔春青,王冀芷,等. 护理人员工作相关肌肉骨骼疾患研究现状及进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47 (33): 4285-4287.
- [10] 杨帅,曾佳琪,王丽倩,等. 护士职业性肌肉骨骼损伤的研究进展 [J]. 中国护理管理, 2018, 18 (4): 516-520.
- [11] 贾宁,陈西峰,郑成彬,等. 某船舶制造厂工人工作相关肌肉骨骼疾患的发生情况及危险因素 [J]. 环境与职业医学, 2018, 35 (5): 377-383.
- [12] 宋挺博,陈飙,孙敬智,等. 肌肉骨骼疾患危险因素的现场评价 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (2): 112-115.
- [13] Stanton N, Hedge A, Brookhuis K, *et al.* Handbook of human factors and ergonomics methods [M]. Taylor & Francis, Inc. 2004: 4-5.
- [14] 童海鹏,王洪萍. 三级甲等医院护理人员职业性肌肉骨骼疾患的流行特征研究 [J]. 中国基层医药, 2017, 24 (5): 659-663.
- [15] 黄阿美. 新疆 9 所三级综合医院护理人员职业性肌肉骨骼疾患现状及影响因素研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [16] Davis KG, Kotowski SE. Prevalence of musculoskeletal disorders for nurses in hospitals, long-term care facilities, and home health care [J]. Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society, 2015, 57 (5): 754-792.

(收稿日期: 2019-09-29; 修回日期: 2019-10-14)