

·论著·

降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值

黄伟平 江稳强 胡北 叶珩 曾红科

【摘要】 目的 探讨血清降钙素原(PCT)与C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)对全身炎症反应综合征(SIRS)病情评估和预后判断的价值。**方法** 采用前瞻性病例对照方法,选择本院重症监护病房(ICU)2010年5月至2011年6月收治的SIRS患者72例,于患者入ICU 1、3、5 d分别测定外周静脉血PCT、CRP及WBC。按有无感染灶分为脓毒症组(49例)和非脓毒症组(23例),比较两组间各指标动态变化的差异,将有差异的指标与序贯器官衰竭评分(SOFA)进行相关性分析;随访28 d临床结局,分为死亡组(19例)和存活组(53例),比较两组间各指标动态变化的差异;用受试者工作特征曲线(ROC曲线)下面积(AUC)分析相关指标预测28 d生存情况的效能,用多因素logistic回归分析筛选其预测死亡的独立危险因素。**结果** 脓毒症组入ICU 1、3、5 d PCT($\mu\text{g/L}$)均明显高于非脓毒症组(1 d: 2.5 ± 0.3 比 0.9 ± 0.2 , 3 d: 1.9 ± 0.3 比 0.6 ± 0.2 , 5 d: 0.9 ± 0.1 比 0.5 ± 0.1 , 均 $P < 0.05$),而CRP及WBC与非脓毒症组比较差异无统计学意义;脓毒症组随治疗时间延长PCT逐渐降低,各时间点比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而在非脓毒症组PCT水平与治疗时间无关;PCT与SOFA评分存在显著正相关($r = 0.979$, $P < 0.05$)。死亡组患者入ICU 1、3、5 d PCT($\mu\text{g/L}$)、CRP(mg/L)均明显高于存活组(PCT 1 d: 2.0 ± 0.8 比 0.8 ± 0.3 , 3 d: 2.2 ± 0.7 比 0.6 ± 0.3 , 5 d: 2.4 ± 1.0 比 0.4 ± 0.1 ; CRP 1 d: 422 ± 45 比 411 ± 44 , 3 d: 418 ± 39 比 403 ± 52 , 5 d: 392 ± 38 比 382 ± 46 , 均 $P < 0.05$),而WBC与存活组比较差异无统计学意义;存活组随治疗时间延长PCT显著下降,各时间点比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),在死亡组与治疗时间无关,PCT持续在较高水平;而CRP、WBC随时间变化在两组间无明显差异。PCT和CRP预测患者28 d生存的AUC分别为0.824和0.720(均 $P < 0.01$);多因素logistic回归分析显示,PCT $> 2.23 \mu\text{g/L}$ 是预测预后的独立危险因素[优势比(OR值) = 1.773, 95%可信区间(95%CI)为(1.033, 3.214), $P = 0.015$]。**结论** SIRS患者血清PCT有助于早期鉴别脓毒症与非脓毒症,动态监测PCT可预警病情严重程度及预后,可能是预测28 d生存情况的独立危险因素。

【关键词】 降钙素原; 全身炎症反应综合征; 脓毒症; 预后

Significance of serum procalcitonin levels in the evaluation of severity and prognosis of patients with systemic inflammatory response syndrome HUANG Wei-ping, JIANG Wen-qiang, HU Bei, YE Heng, ZENG Hong-ke. Department of Emergency & Critical Care Medicine, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZENG Hong-ke, Email: zenghongke@vip.163.com

【Abstract】 Objective To observe the dynamic changes in serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) count in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and their implication in assessment of illness severity and prognosis. **Methods** A prospective case control study was conducted. Seventy-two patients with SIRS in Guangdong General Hospital were enrolled in intensive care unit (ICU) from May, 2010 to June, 2011. Parameters including PCT, CRP, and WBC count were determined on the 1st, 3rd, and 5th day after admission. The patients were divided into septic group ($n = 49$) and non-septic group (non-infectious SIRS group, $n = 23$) according to the presence or absence of infectious. Dynamic changes in all parameters were compared between the two groups and correlation analysis was carried out on the basis of differential indexes and sequential organ failure assessment (SOFA). The clinical outcome within 28 days after admission to ICU was observed, and the patients were divided into death group ($n = 19$) and survival group ($n = 53$). Dynamic changes in all parameters between the two groups were compared. Relevant parameters were analyzed with area under receiver operator characteristic curve (ROC curve, AUC) to predict 28-day survival. Logistic regression analysis of the multiple factors was used to screen independent risk factors for predicting death. **Results** PCT level ($\mu\text{g/L}$) on 1st, 3rd, 5th day after admission were all significantly higher in septic group than those in non-septic group (1st day: 2.5 ± 0.3 vs. 0.9 ± 0.2 , 3rd day: 1.9 ± 0.3 vs. 0.6 ± 0.2 , 5th day: 0.9 ± 0.1 vs. 0.5 ± 0.1 , all $P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in CRP and WBC between two groups. PCT level in septic group was gradually decreased with time, there were statistically significant differences between septic group and non-septic group at the different treatment time (all $P < 0.05$), but there was no correlation between PCT and treatment duration in non-septic group. Positive statistical correlation was found between PCT and SOFA score ($r = 0.979$, $P < 0.05$). PCT ($\mu\text{g/L}$) and CRP levels (mg/L) on 1st, 3rd, 5th day

were significantly higher in death group than those of survival group (PCT on 1st day: 2.0 ± 0.8 vs. 0.8 ± 0.3 , 3rd day: 2.2 ± 0.7 vs. 0.6 ± 0.3 , 5th day: 2.4 ± 1.0 vs. 0.4 ± 0.1 ; CRP on 1st day: 422 ± 45 vs. 411 ± 44 , 3rd day: 418 ± 39 vs. 403 ± 52 , 5th day: 392 ± 38 vs. 382 ± 46 , all $P < 0.05$), but WBC count showed no statistically significant difference between two groups. PCT level in survival group showed a significant lowering along with treatment duration, and statistical difference was seen by paired comparison between every two time-points (all $P < 0.05$). There was no correlation between PCT level and treatment duration in death group, and it maintained a rather high level. No significant difference was seen in CRP and WBC between two groups with passage of time. AUC was 0.824 and 0.720, respectively, when patient's 28-day survival was predicted by PCT and CRP (both $P < 0.01$). Logistic regression analysis of the multiple factors revealed that PCT $> 2.23 \mu\text{g/L}$ was independent risk factor predicting the prognosis [odds ratio (OR) was 1.773, 95% confidence interval (95% CI) 1.033 to 3.214, $P = 0.015$]. **Conclusions** Serum PCT evaluation may be helpful in differentiating sepsis and non-sepsis at early stage of disease, and also in predicting the severity of the illness and prognosis of SIRS. PCT may be one of the independent risk factors for 28-day survival.

[Key words] Procalcitonin; Systemic inflammatory response syndrome; Sepsis; Prognosis

脓毒症是指由致病微生物感染引发全身炎症反应综合征(SIRS)的严重全身感染,其病死率高,是重症监护病房(ICU)中危重病患者死亡的首位原因^[1],目前临床上缺乏早期高效诊断脓毒症的指标是导致其高病死率的主要原因之一。血清降钙素原(PCT)是新的炎症指标,可能相对优于C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)等传统指标。葛庆岗等^[2]对 61 例多器官功能障碍综合征(MODS)患者的研究显示,检测血清 PCT 有助于评估感染导致的 MODS 患者的病情。但是 PCT 动态变化在早期诊断脓毒症、评估病情及预后方面的临床实际应用价值尚不明确。因而本研究中就此展开探讨,期望为脓毒症的临床诊治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 病例选择:采取前瞻性病例对照方法进行本研究。选取 2010 年 5 月至 2011 年 6 月收住本院 ICU 的 81 例 SIRS 患者为研究对象。纳入标准:SIRS 诊断符合美国胸科医师协会和危重病医学会联席会议制定的诊断标准^[3]。病例排除标准:年龄 < 18 岁;慢性疾病终末期;预测生存 < 28 d 者。共 72 例患者进入统计分析,其中男性 46 例,女性 26 例;年龄 28 ~ 81 岁,平均 (66.8 ± 8.8) 岁。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 分组方法:入选当日按患者有无明确感染灶(或高度可疑感染灶)分为两组。脓毒症组有明确的感染灶,49 例患者中男性 30 例,女性 19 例;平均年

龄 (64.8 ± 8.2) 岁。非脓毒症组为非感染引发的 SIRS,23 例患者中男性 16 例,女性 7 例;平均年龄 (69.1 ± 6.9) 岁。然后再根据患者 28 d 随访的结果分为死亡组(19 例)和存活组(53 例)。

1.3 检测指标及方法:所有患者分别于入 ICU 1、3、5 d 抽取肘静脉血检测 PCT、CRP 及 WBC 等指标。PCT 采用酶联荧光分析试验(ELFA,法国梅里埃公司)定量检测,血清灵敏度为 $0.1 \mu\text{g/L}$;CRP 采用散射免疫比浊法检测;WBC 用血细胞分析仪检测。同时进行序贯器官衰竭评分(SOFA)。

1.4 统计学分析:应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组各指标不同时间点比较采用重复测量的方差分析,相关指标与 SOFA 评分进行 Pearson 相关分析。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积(AUC)分析相关指标的预测效能,用多因素 logistic 回归分析筛选其预测死亡的独立危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组与非脓毒症组各指标比较(表 1):脓毒症组 1 d 时 PCT 即达最高,随治疗时间延长逐渐下降,各时间点比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而在非脓毒症组 PCT 与治疗时间无关(均 $P > 0.05$)。脓毒症组患者各时间点 PCT 明显高于非脓毒症组(均 $P < 0.05$),而 CRP、WBC 与非脓毒症组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 PCT 与 SOFA 评分的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,PCT 与 SOFA 评分存在显著正相关($r = 0.979, P < 0.05$)。

2.3 检测指标对患者预后结局的判断(表 2 ~ 3):存活组 PCT 于 1 d 时即达最高,并随治疗时间的延长逐渐下降,各时间点比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而死亡组 PCT 与治疗时间无关(均 $P >$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.010

基金项目:广东省科技计划项目(2006B36007016);广东省科研基金项目(A2007004, A2008047);广东省自然科学基金面上项目(8151008004000010);广东省自然科学基金(S2011010002576)

作者单位:510080 广州,广东省医学科学院,广东省人民医院急危重症医学部

通信作者:曾红科, Email: zenghongke@vip.163.com

0.05),PCT 持续在较高水平。两组 CRP、WBC 随时间变化趋势比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。死亡组患者各时间点 PCT、CRP 均较存活组明显升高(均 $P<0.05$),而两组间 WBC 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。利用 AUC 分析预测 28 d 生存情况的预测效能,结果 PCT 和 CRP 的 AUC 分别为 0.824 和 0.720(均 $P<0.01$)。

表 1 脓毒症和非脓毒症两组全身炎症反应综合征患者入 ICU 不同时间点相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)
脓毒症组	1 d	49	2.5 ± 0.3	368 ± 29	12.1 ± 2.3
	3 d	49	1.9 ± 0.3^a	498 ± 52	14.7 ± 4.1
	5 d	49	0.9 ± 0.1^{ab}	415 ± 47	20.9 ± 3.7
非脓毒症组	1 d	23	0.9 ± 0.2^c	371 ± 28	12.5 ± 3.4
	3 d	23	0.6 ± 0.2^c	488 ± 45	12.0 ± 4.2
	5 d	23	0.5 ± 0.1^c	402 ± 33	10.6 ± 3.5

注:ICU:重症监护病房,PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞计数;与本组 1 d 比较,^a $P<0.05$;与本组 3 d 比较,^b $P<0.05$;与脓毒症组同期比较,^c $P<0.05$

表 2 存活组与死亡组全身炎症反应综合征患者入 ICU 不同时间点相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)
存活组	1 d	53	0.8 ± 0.3	411 ± 44	13.0 ± 4.3
	3 d	53	0.6 ± 0.3^a	403 ± 52	14.2 ± 3.9
	5 d	53	0.4 ± 0.1^{ab}	382 ± 46	13.8 ± 3.6
死亡组	1 d	19	2.0 ± 0.8^c	422 ± 45^c	13.4 ± 3.8
	3 d	19	2.2 ± 0.7^c	418 ± 39^c	13.9 ± 3.6
	5 d	19	2.4 ± 1.0^c	392 ± 38^c	14.6 ± 4.2

注:ICU:重症监护病房,PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞计数;与本组 1 d 比较,^a $P<0.05$;与本组 3 d 比较,^b $P<0.05$;与存活组同期比较,^c $P<0.05$

表 3 PCT、CRP 对全身炎症反应综合征患者 28 d 生存情况的预测

指标	AUC	s_x	P 值	截断点	敏感性(%)	特异性(%)
PCT	0.824	0.065	0.000	2.23 $\mu\text{g/L}$	82.3	84.9
CRP	0.720	0.071	0.008	426 mg/L	71.6	66.1

注:PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,AUC:曲线下面积, s_x :标准误

2.4 预测 28 d 死亡的独立危险因素分析(表 4):多因素 logistic 回归分析显示,PCT $>2.23 \mu\text{g/L}$ 是最终进入预测模型的危险因素[优势比(OR) 为 1.773,95%可信区间(95%CI)为(1.033,3.214), $P=0.015$]。

3 讨论

脓毒症是目前导致 ICU 患者死亡的主要原因之一,其病情严重,病死率高。临床调查显示,我国严重脓毒症患者每年以 1.5%的速度递增,给家庭和社会带来了巨大的负担^[4]。尽管医疗水平不断提高,但脓毒症的发生率和病死率仍居高不下,而其

表 4 预测全身炎症反应综合征患者 28 d 死亡的独立危险因素

变量	OR 值	95%CI	P 值
PCT $>2.23 \mu\text{g/L}$ (最佳截断点)	1.773	1.033, 3.214	0.015
$<2.23 \mu\text{g/L}$	1		
CRP $>426 \text{ mg/L}$ (最佳截断点)	1.151	0.357, 2.437	0.905
$<426 \text{ mg/L}$	1		

注:PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,OR 值:优势比,95%CI:95%可信区间;空白代表无此项

治疗关键是早期发现、早期治疗。虽然 WBC 及 CRP 等可在某种意义上反映全身炎症反应的程度,但对脓毒症早期诊断价值有限^[5]。目前仍缺乏高特异性的指标区分 SIRS 中的脓毒症与非脓毒症,因而临床需要新的较为敏感的指标来早期诊断脓毒症。近期研究表明,生物标志物有助于识别和排除脓毒症、判断患者的预后及对治疗反应进行评估^[6],为目前 SIRS 和脓毒症研究提供了新的思路。

本研究结果显示:脓毒症组患者各时间点 PCT 明显高于非脓毒症组,而 CRP 及 WBC 与非脓毒症组差异无统计学意义,表明 PCT 可能具有在 SIRS 中早期识别脓毒症的作用。目前 PCT 被认为是新型的炎症标志物,在鉴别感染方面具有更好的特异性和敏感性。有研究显示,细菌感染后 4 h 即可检测到血浆 PCT,6 h 急剧上升,并在 8~24 h 内维持高水平^[7]。本研究未显示 CRP 和 WBC 对脓毒症患者早期诊断的价值。究其原因可能是传统炎症指标 WBC 受多种因素的影响,即使在严重感染患者,仍然可以观察到 WBC 降低的现象;除细菌感染外,病毒感染、急性排斥反应及手术等均可引起 CRP 的升高,因而对感染缺乏特异性,且急性打击发生 12 h 后 CRP 才逐渐升高,即使在炎症刺激停止后,肝脏内 CRP 的合成仍可持续数日^[8]。故造成传统的炎症指标对脓毒症早期诊断的局限性。

相关分析显示,PCT 与 SOFA 评分存在显著正相关性,且两者相关程度较高,表明血清 PCT 水平能很好地反映 SIRS 患者与感染相关的器官损伤,动态监测血清 PCT 水平对于预测脓毒症患者的预后有一定的意义。

通过分析 PCT、CRP 和 WBC 对预测 SIRS 患者 28 d 生存情况的价值,结果显示,死亡组患者各时间点 PCT、CRP 较存活组明显升高;利用 AUC 分析预测 28 d 生存情况的预测效能:PCT 和 CRP 的 AUC 分别为 0.824 和 0.720。由此可见,PCT 和 CRP 对预测 SIRS 患者 28 d 生存情况均具有一定的价值,但 PCT 预测效能更佳。进一步通过动态监测 PCT 和 CRP 水平来评估其对病情严重程度及预后

的预测能力,疾病早期 PCT 水平持续升高的预测价值更加肯定,但 CRP 水平变化在死亡组和存活组中则未发现类似的趋势。对 SIRS 患者 28 d 生存情况的分析结果显示,存活组患者随着病情的好转 PCT 相应下降,而死亡组则持续在比较高的水平。奚晶晶等^[9]的研究结果也显示,血清 PCT 水平的动态变化可能是 SIRS 患者疗效评估的较好指标。多因素 logistic 回归分析进一步证明,摒除其他干扰因素影响,PCT 可能是预测 SIRS 患者 28 d 生存情况的独立危险因素。

综上,SIRS 患者血清 PCT 水平增高有助于早期鉴别 SIRS 中的脓毒症与非脓毒症,而本研究结果未显示 CRP 和 WBC 的鉴别作用;PCT 能早期反映 SIRS 患者的预后,可能是预测其 28 d 生存情况的独立危险因素,特别是 PCT 持续在高水平时更加说明预后不良。当然,临床病例个体复杂多变,并不能单凭某个指标就断然诊断或预测预后,不过动态监测 PCT 作为脓毒症患者早期诊断和病情评估的临床价值是肯定的。由于本前瞻性临床研究的病例数较少,因此,尚需大规模的多中心临床研究来进一步证实及深化。

参考文献

- [1] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*, 2006, 72:69-80.
- [2] 葛庆岗,阴赓宏,文艳,等.血清降钙素原与多器官功能障碍综合征严重程度相关性的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:729-731.
- [3] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101:1644-1655.
- [4] Kushimoto S, Shibata Y, Koido Y, et al. The clinical usefulness of procalcitonin measurement for assessing the severity of bacterial infection in critically ill patients requiring corticosteroid therapy. *J Nihon Med Sch*, 2007, 74:236-240.
- [5] Lee CC, Chen SY, Tsai CL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock*, 2008, 29:322-327.
- [6] 孙荣青, 张少雷. 脓毒症早期血清白细胞介素-18 和 10 在疾病严重程度及预后评估中的价值研究. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:299-301.
- [7] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79:1605-1608.
- [8] 杜斌,陈德昌,潘家琦,等.降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 474-477.
- [9] 奚晶晶,王红,杨钧.降钙素原在脓毒症患者中的动态变化及中药干预的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 327-329.

(收稿日期:2012-04-18)

(本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤(ALI)	肿瘤坏死因子(TNF)	链霉素-亲和素-生物素-过氧化物酶法(SABC)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	白细胞介素(IL)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
急性冠脉综合征(ACS)	核转录因子- κ B(NF- κ B)	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)
全身炎症反应综合征(SIRS)	动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	β -肌动蛋白(β -actin)
多器官功能障碍综合征(MODS)	动脉血氧分压(PaO ₂)	三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)
多器官功能衰竭(MOF)	脉搏血氧饱和度(SpO ₂)	苏木素-伊红染色(HE 染色)
呼吸机相关性肺炎(VAP)	氧合指数(PaO ₂ /FiO ₂ , OI)	美国食品与药物管理局(FDA)
慢性阻塞性肺疾病(COPD)	一氧化氮(NO)	世界卫生组织(WHO)
急性肾损伤(AKI)	一氧化碳(CO)	美国心脏病学会(ACC)
急性肾衰竭(ARF)	丙氨酸转氨酶(ALT)	美国胸科医师协会(ACCP)
重症监护病房(ICU)	天冬氨酸转氨酶(AST)	危重病医学会(SCCM)
急性生理学与慢性健康状况评分系统(APACHE)	异硫氰酸荧光素(FITC)	欧洲危重病医学会(ESICM)
格拉斯哥昏迷评分(GCS)	四甲基偶氮唑盐(MTT)	美国心脏协会(AHA)
格拉斯哥预后评分(GOS)	脂多糖(LPS)	欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)
序贯器官衰竭评分(SOFA)	支气管肺泡灌洗液(BALF)	连续性肾脏替代治疗(CRRT)
简化急性生理学评分系统(SAPS)	磷酸盐缓冲液(PBS)	连续性静-静脉血液滤过(CVVH)
器官功能衰竭评分(OSF 评分)	乙二胺四乙酸(EDTA)	受试者工作特征曲线(ROC 曲线)
多器官功能障碍评分(MOD 评分)	3,3'-二氨基联苯胺(DAB)	弥散性血管内凝血(DIC)
心肺复苏(CPR)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)	最低抑菌浓度(MIC)
磁共振成像(MRI)	蛋白质免疫印迹法(Western blotting)	
随机对照临床试验(RCT)	酶联免疫吸附法(ELISA)	
	原位末端缺失标记法(TUNEL)	