

·论著·

降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值

刘慧琳 刘桂花 马青变

【摘要】 目的 探讨血清降钙素原(PCT)在脓毒症的早期诊断及危险分层的价值。**方法** 90例患者中有脓毒症42例、严重脓毒症48例,检测两组患者血清PCT水平及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例、乳酸水平;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评价PCT及相关炎症指标鉴别脓毒症高危患者的能力,并对PCT与序贯器官衰竭评分(SOFA)、WBC、乳酸、hs-CRP进行双变量相关性分析。**结果** 与脓毒症组比较,严重脓毒症组PCT浓度($\mu\text{g/L}$)、hs-CRP(mg/L)、WBC($\times 10^9/\text{L}$)、SOFA评分(分)均明显增高(PCT: 7.228 ± 2.153 比 0.172 ± 0.165 , hs-CRP: 102.68 ± 90.99 比 29.05 ± 28.76 , WBC: 14.15 ± 8.14 比 8.15 ± 4.55 , SOFA评分: 9.87 ± 2.47 比 3.09 ± 1.55),差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);中性粒细胞、乳酸(mmol/L)略有升高(中性粒细胞: 0.820 ± 0.094 比 0.740 ± 0.130 , 乳酸: 1.47 ± 0.99 比 1.18 ± 0.60),但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。ROC曲线分析显示,PCT的曲线下面积(AUC)为0.808,高于WBC、中性粒细胞、乳酸和hs-CRP(AUC分别为0.124、0.042、0.551和0.262);且PCT为 $1.000 \mu\text{g/L}$ 时,敏感性为80.3%,特异性为72.2%,优于其他传统炎症指标。双变量相关性分析显示,PCT与SOFA评分和WBC均呈显著正相关($r_1=0.418, P_1=0.006$; $r_2=0.251, P_2=0.011$),而与乳酸、hs-CRP均无明显相关性($r_1=0.186, P_1=0.155$; $r_2=0.089, P_2=0.133$)。**结论** 血清PCT对脓毒症患者早期诊断具有较好的敏感性和特异性,必要时可作为危重病患者的常规监测指标,且有助于临床医师对脓毒症严重程度的评估。

【关键词】 降钙素原; 脓毒症; 超敏C-反应蛋白; 序贯器官衰竭评分

Value of procalcitonin in the early diagnosis of sepsis in Department of Emergency LIU Hui-lin, LIU Gui-hua, MA Qing-bian. Department of Emergency, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: LIU Gui-hua, Email: liuguihua@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of procalcitonin (PCT) in the early diagnosis and risk stratification in sepsis. **Methods** Among 90 patients, 42 patients suffered sepsis, and 48 patients with severe sepsis. Serum PCT levels, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), white blood cell (WBC) count, the percentage of neutrophils and lactate levels in sepsis and severe sepsis patients were determined. Receive operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the ability of PCT and related inflammatory parameters in assessing risk factors in patients with sepsis, and to analyze correlation between PCT and sequential organ failure assess (SOFA) score, WBC, lactic acid, and hs-CRP. **Results** Compared with sepsis patients, among severe sepsis patients, the levels of PCT ($\mu\text{g/L}$), hs-CRP (mg/L), WBC ($\times 10^9/\text{L}$), and SOFA score were significantly higher (PCT: 7.228 ± 2.153 vs. 0.172 ± 0.165 , hs-CRP: 102.68 ± 90.99 vs. 29.05 ± 28.76 , WBC: 14.15 ± 8.14 vs. 8.15 ± 4.55 , SOFA score: 9.87 ± 2.47 vs. 3.09 ± 1.55), with statistical significance (all $P < 0.01$), and the levels of percentage of neutrophils and lactic acid (mmol/L) were slightly increased (percentage of neutrophils: 0.820 ± 0.094 vs. 0.740 ± 0.130 , lactic acid: 1.47 ± 0.99 vs. 1.18 ± 0.60), with no statistical significance (both $P > 0.05$). Analysis of ROC curve displayed that area under the curve (AUC) of PCT was 0.808, which was higher than that of WBC, percentage of neutrophils, lactic acid and hs-CRP (AUC was 0.124, 0.042, 0.551 and 0.262, respectively), and when PCT was $1.000 \mu\text{g/L}$, the sensitivity was 80.3%, specificity was 72.2%, and they were better than those of other traditional markers of inflammation. Bivariate correlation analysis showed that a positive correlation was found between PCT and SOFA score and WBC ($r_1=0.418, P_1=0.006$; $r_2=0.251, P_2=0.011$), and there was no correlation between PCT and lactic acid and hs-CRP ($r_1=0.186, P_1=0.155$; $r_2=0.089, P_2=0.133$). **Conclusion** Serum PCT is a reliable measure in emergency room for early diagnosis of sepsis with high sensitivity and specificity, it could be used as a routine monitoring index in critically ill patients to help assess disease severity in sepsis.

【Key words】 Procalcitonin; Sepsis; High sensitivity C-reactive protein; Sequential organ failure assess

脓毒症和脓毒性休克是危重患者死亡的重要原因,是重症监护病房(ICU)所面临的难题之一,目

前常用的脓毒症临床和实验室诊断指标特异性和敏感性有限。降钙素原(PCT)是诊断脓毒症的生物学指标之一^[1];作为一种全身细菌感染的早期诊断指标,与其他临床传统指标如白细胞计数(WBC)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)相比显示出了较高的特

异性与敏感性^[2]。最近的荟萃分析(Meta 分析)表明,PCT 并不能有效区分是由细菌感染还是非细菌感染所引起的全身炎症反应综合征(SIRS)^[3],且未提及在脓毒症及严重脓毒症中 PCT 水平是否有差异。因此,本研究的目的在于研究 PCT 在脓毒症及严重脓毒症中的水平差异及其早期诊断价值,并同时观察 hs-CRP 的变化,评价 PCT 和相关炎症指标鉴别高危患者的能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料:将 2011 年 1 月至 12 月入住本院急诊科病房的脓症患者列为研究对象。脓毒症及严重脓毒症诊断参考 2001 年国际脓毒症定义会议提出的标准。共有 90 例患者入选,其中男性 50 例,女性 40 例;脓毒症 42 例,严重脓毒症 48 例。脓症患者中男性 22 例,女性 20 例;平均年龄(72.28 ± 14.05)岁;平均急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分 >10 分;肺部感染 37 例(下呼吸道分泌物培养连续 3 次,每次结果均一致,其中鲍曼不动杆菌 12 例、金黄色葡萄球菌 12 例、铜绿假单胞菌 8 例,合并细菌感染 10 例),菌血症 5 例(大肠埃希菌 3 例、表面葡萄球菌 2 例)。严重脓症患者中男性 28 例,女性 20 例;平均年龄(71.36 ± 11.03)岁;平均 APACHE II 评分 >20 分;肺部感染 44 例(下呼吸道分泌物培养连续 3 次,每次结果均一致,其中鲍曼不动杆菌 18 例、金黄色葡萄球菌 17 例、铜绿假单胞菌 13 例,合并细菌感染 16 例),菌血症 4 例(大肠埃希菌 2 例、表面葡萄球菌 2 例)。

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

1.2 检测指标及分析方法:全部患者入院后即行常规血、尿、粪及胸片检查,对可能感染患者进一步行血培养或分泌物培养。所有病例入院后 24 h 内采静脉血 4 ml,离心后分离血清,置于 -40°C 冰箱保存待检。PCT 采用 BRAHMS 快速半定量法(PCT-Q 放射免疫法)测定;hs-CRP 采用免疫比浊法测定;WBC、中性粒细胞比例及乳酸水平用自动分析仪检测。以上检查均由检验科专科医生操作,同时记录患者的临床资料。为评价 PCT 和相关炎症指标鉴别

高危患者的能力,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。本组资料均为计量资料,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;各组数据均先进行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布及方差齐性的数据采用单因素方差分析,不符合正态分布及方差齐性的数据采用非参数分析; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 ROC 曲线评价 PCT 和相关炎症指标鉴别脓毒症高危患者的能力,了解其敏感性和特异性,并对 PCT、序贯器官衰竭评分(SOFA)、WBC、乳酸和 hs-CRP 进行双变量相关性分析。

2 结果

2.1 两组血清 PCT、hs-CRP、WBC、中性粒细胞、乳酸、SOFA 评分比较(表 1):严重脓毒症组 PCT、hs-CRP、WBC、SOFA 评分明显高于脓毒症组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);严重脓毒症组中性粒细胞和乳酸水平较脓毒症组有升高趋势,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析(表 2):PCT 的 AUC 为 0.808,高于 WBC、中性粒细胞、乳酸和 hs-CRP 的 AUC;WBC、中性粒细胞、乳酸和 hs-CRP 的检验效力欠佳;而 PCT 为 $1.000 \mu\text{g/L}$ 时敏感性为 80.3%,特异性为 72.2%。提示血清 PCT 检测可用于脓毒症的早期诊断及病情严重程度评价,可作为危重患者的监测指标之一,其水平的变化有助于临床医师对脓毒症病情严重程度和治疗效果的评估。

表 2 脓毒症和严重脓症患者 PCT、WBC、中性粒细胞、乳酸和 hs-CRP 的 ROC 曲线分析

指标	截断值	AUC	s_x	P 值	敏感性 (%)	特异性 (%)
PCT	$1.000 \mu\text{g/L}$	0.808	0.039	0.000	80.3	72.2
WBC	$3.42 \times 10^9/\text{L}$	0.124	0.032	0.000	62.3	8.3
中性粒细胞		0.042	0.019	0.000		
乳酸	1.00 mmol/L	0.551	0.051	0.307	70.5	40.3
hs-CRP	4.12 mg/L	0.262	0.047	0.000	31.1	27.8

注:PCT:降钙素原,WBC:白细胞计数,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白,ROC 曲线:受试者工作特征曲线,AUC:曲线下面积, s_x :标准误;空白代表未测

2.3 相关性分析(表 3):对 PCT 与 SOFA 评分、

表 1 脓毒症和严重脓症患者 PCT、hs-CRP、WBC、中性粒细胞、血乳酸水平及 SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞	乳酸(mmol/L)	SOFA 评分(分)
脓毒症组	42	0.172 ± 0.165	29.05 ± 28.76	8.15 ± 4.55	0.740 ± 0.130	1.18 ± 0.60	3.09 ± 1.55
严重脓毒症组	48	7.228 ± 2.153^a	102.68 ± 90.99^a	14.15 ± 8.14^a	0.820 ± 0.094	1.47 ± 0.99	9.87 ± 2.47^a

注:PCT:降钙素原,hs-CRP:超敏 C-反应蛋白,WBC:白细胞计数,SOFA:序贯器官衰竭评分;与脓毒症组比较,^a $P < 0.01$

WBC、乳酸和 hs-CRP 进行双变量相关性分析显示, PCT 与 SOFA 评分具有较强的相关性($P<0.01$); 与 WBC 有相关性($P<0.05$); 而与乳酸和 hs-CRP 无相关性(均 $P>0.05$)。

表 3 脓毒症和严重脓症患者血清 PCT 与 SOFA 评分、WBC、乳酸和 hs-CRP 的双变量相关性分析

检验值	SOFA 评分	WBC	乳酸	hs-CRP
r 值	0.418	0.251	0.186	0.089
P 值	0.006	0.011	0.155	0.133

注: PCT: 降钙素原, SOFA: 序贯器官衰竭评分, WBC: 白细胞计数, hs-CRP: 超敏 C-反应蛋白

3 讨论

PCT 是一种无激素活性的糖蛋白, 是降钙素的前体物质, 其半衰期 25 ~ 30 h, 体内外稳定性好, 生理状态下主要由甲状腺 C 细胞合成, 健康成人血清 PCT 水平极低($<0.1 \mu\text{g/L}$)^[4]。在感染、脓毒症、严重创伤等情况下, 机体可释放多种细胞因子, 引起 SIRS, 其中包括 PCT 的释放, 而且 PCT 较其他细胞因子产生及释放更早^[5]。PCT 是严重炎症状态时的早期标志物, 自 PCT 可能作为脓毒症的血清学标志物^[6]以来, 陆续的相关研究表明, 脓毒症早期 PCT 即可升高, 且与疾病的严重程度呈正相关^[7], 随着疾病的好转会随之下降。但是近期亦有 Meta 分析表明, PCT 并不能有效区分是细菌还是非细菌感染所致的 SIRS^[3]。因此, PCT 在脓毒症中早期诊断的地位受到挑战。本研究表明, 在感染相关的脓症患者中 PCT 均明显升高, 提示 PCT 与感染有明确相关性; 同时严重脓毒症组 PCT 值和传统炎症指标 hs-CRP、WBC 均显著高于脓毒症组, 而中性粒细胞和血清乳酸水平也略高于脓毒症组。并且本研究中评价了 PCT 与其他相关炎症指标鉴别脓毒症高危患者的能力, 发现 PCT 的 AUC 高于 WBC、中性粒细胞、乳酸和 hs-CRP; 比较相关炎症指标的敏感性和特异性发现, WBC、中性粒细胞、乳酸和 hs-CRP 的检验效力欠佳, 而 PCT 为 $1.000 \mu\text{g/L}$ 时的敏感性为 80.3%, 特异性超过 70%; 双变量相关分析亦发现, PCT 与 SOFA 评分具有较强的相关性, 而与 WBC、乳酸和 hs-CRP 的相关性欠佳。提示血清 PCT 检测对脓毒症的早期诊断可能具有较好的敏感性和特异性, 可作为危重患者的监测指标之一, 其变化有助于临床医师对脓毒症病情严重程度和治疗效果的评估。

目前临床常用于判断感染严重程度的传统指标如 WBC、中性粒细胞、乳酸及 hs-CRP 等的影响因素较多, 尤其是老年人常伴有免疫功能和机体反

应低下, 这些指标的升高水平不一定能准确反映病情的严重程度。Peduzzi 等^[8]发现, WBC 及中性粒细胞的升高不是感染的独立预测指标, 且用于诊断感染的准确性很低, 同时无法反映预后。而 hs-CRP 是一种急性期反应蛋白, 由肝脏合成并分泌, 目前在临床上应用较广, 但除细菌感染外, 病毒感染^[9]、心血管系统疾病^[10]、哮喘^[11]、心搏骤停^[12]等均可引起 hs-CRP 的升高, 因而对感染缺乏特异性。在对急性脓毒性心肌病患者的研究中发现, 使用生脉注射液联合丹参注射液后, 患者病情改善较明显, 并发现 PCT 在治疗后明显降低, 提示 PCT 可反映体内炎症水平^[13]。有研究者认为 PCT 可反映脓毒症的严重程度, PCT 水平随着病情好转可逐步下降^[14], PCT 与 APACHE II 评分、SOFA 评分密切相关^[14-15], 并且 PCT 在脓毒症的早期诊断中具有较高的特异性和敏感性^[16]。本研究结果显示, 虽然 WBC 及 hs-CRP 在脓毒症和严重脓毒症两组患者中存在差异, 但 PCT 在两组中的差异更为显著, 与以往相关研究结果^[14]一致。本研究结果支持血清 PCT 检测在脓毒症的早期诊断中具有较好的敏感性和特异性, 与既往研究结论^[16]相一致。

临床试验证实, 以连续形式描述多器官功能障碍的 SOFA 评分, 尤其是最大 SOFA 评分与预后相关^[17-18]。本研究结果显示, PCT 与 SOFA 评分具有较强的相关性, 而与 WBC、乳酸和 hs-CRP 的相关性欠佳, 间接说明 PCT 在预测脓症患者预后中可能占有一定地位或者说具有一定的预测价值, 但还需要更多的临床试验来证明。本研究中病例数较少, 有待于在未来的研究中扩大样本量, 了解 PCT 水平的变化与脓症患者预后的关系。

参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003, 31: 1250-1256.
- [2] Hatherill M, Tibby SM, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. Crit Care Med, 2000, 28: 2591-2594.
- [3] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2007, 7: 210-217.
- [4] Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Physiol Res, 2000, 49 Suppl 1: S57-61.
- [5] Indino P, Lemarchand P, Bady P, et al. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis. Int J Infect Dis, 2008, 12: 319-324.
- [6] Lemeshow S, Teres D, Klar J, et al. Mortality Probability Models

- (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. JAMA, 1993, 270:2478-2486.
- [7] Castelli GP, Poqani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. Minerva Anestesiol, 2006, 72:69-80.
- [8] Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, et al. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. Arch Intern Med, 1992, 152:529-535.
- [9] Borato DC, Parabocz GC, Ribas SR, et al. Changes of metabolic and inflammatory markers in HIV infection, glucose, lipids, serum Hs-CRP and myeloperoxidase [published online ahead of print April 3, 2012]. Metabolism, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Changes%20of%20metabolic%20and%20inflammatory%20markers%20in%20HIV%20infection%3A%20glucose%2C%20lipids%2C%20serum%20Hs-CRP%20and%20myeloperoxidase>. Accessed April 22, 2012.
- [10] Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13:154-161.
- [11] Kociniak T, Skiepkowski R, Zietkowski Z, et al. Significance of C-reactive protein in asthma. Przegl Lek, 2010, 67:472-474.
- [12] Samborska-Sablik A, Sablik Z, Gaszynski W. The role of the immuno-inflammatory response in patients after cardiac arrest. Arch Med Sci, 2011, 7:619-626.
- [13] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 生脉注射液和复方丹参注射液治疗急性脓毒性心脏病疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13:364-366.
- [14] 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.
- [15] 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价. 中国危重病急救医学, 2008, 20:23-28.
- [16] 张莉, 王彦欧, 王东浩. 降钙素原对老年患者脓毒症的诊断价值. 中国危重病急救医学, 2004, 16:360.
- [17] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med, 1996, 22: 707-710.
- [18] Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, et al. APACHE II, APACHE III, SOFA scoring systems, platelet counts and mortality in septic and nonseptic patients. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2005, 11: 29-34.

(收稿日期:2011-11-28)

(本文编辑:李银平)

• 学术活动预告 •

中华医学会第 6 次重症医学大会会议通知

为促进我国重症医学的发展,结合 ICU 的实际情况,中华医学会重症医学分会定于 2012 年 5 月 17 日至 21 日在济南国际会展中心召开“中华医学会第 6 次重症医学大会”。此次大会的主题为“让病人更安全”,会议将围绕主题介绍重症医学最新进展,讨论学科前沿问题,重点突出学科建设、基础培训、晋级考试。届时将邀请国内外著名重症医学专家进行专题报告。

- 1 本次大会特点:①从学术内涵角度探讨学科规范化和系统化;②对学科建设进行重点讨论,以利 ICU 在国内健康有序地发展;③专业技术培训及考核的探讨;④基本技能培训,现场演示,希望能提高动手能力;⑤疑难病例讨论,希望能对诊治水平的提高有所帮助;⑥设立护理专场,对护理问题全方位进行研讨。
- 2 会议时间及地点:时间:2012 年 5 月 17 日至 21 日;17 日全天报到(08:30~22:00);18 日至 20 日全天会议;21 日中午前撤离。地点:济南国际会展中心;地址:山东省济南市工业南路 28 号。
- 3 会议注册:本次会议开通网上会议注册系统,请代表登录大会会议网站 www.cccm.org/2012 进行会议注册和酒店预订的网上提交。会议注册费 800 元/人,现场交费。
- 4 食宿由大会统一安排,费用自理,按规定回单位报销。
- 5 论文评选:大会将组织论文评奖委员会,对论文打分评选,并在闭幕式上给获奖代表颁奖。
- 6 学分授予:参加会议的代表将获得国家级 I 类继续教育学分。

(中华医学会学术会部 中华医学会重症医学分会 山东省医学会)

2012 年同济机械通气论坛暨第 6 届机械通气临床应用新进展学习班通知

由同济大学医学院、同济大学附属第十人民医院、肺科医院、东方医院和同济医院共同主办的 2012 年同济机械通气论坛暨第 6 届机械通气临床应用新进展学习班[项目负责人:张翔宇,项目编号:2012-10-00-053(国)],将于 2012 年 8 月 3 日至 6 日再次在上海同济大学中法中心举行。论坛组委会邀请了来自美国、韩国和国内著名专家(刘大为、邱海波、汤耀卿等教授)进行专题讲座,将再次围绕“机械通气”的话题展开专题报告和探讨,同时也增进本专业同道在国内与国际的沟通与协作。

- 1 会议时间:2012 年 8 月 3 日至 6 日,8 月 3 日 08:00~24:00 报到,8 月 4 日至 6 日举行会议及参观,8 月 6 日下午撤离。
- 2 会议地点:上海市四平路 1239 号 同济大学四平校区中法中心。
- 3 会务费:① 600 元/人(含餐饮、资料费),交通费及住宿费自理。② 研究生凭学生证享半价优惠。
- 4 住宿:组委会推荐宾馆:锦江之星(四平路店)。标间:每晚 200 元左右(可提前自行网上预订);如需组委会代订,请于 7 月 25 日前致电组委会联系人。
- 5 授予学分:国家继续教育 I 类学分 10 分。
- 6 联系人:景欣 15026693832,陈远卓 18917684098;Email: tj_jxtq@163.com。
- 7 报名途径:① 网上提前报名,登陆 www.oarsis.org;② 现场报名/报到:8 月 3 日 08:00~24:00 锦江之星(四平路店);8 月 4 日 07:30~11:30 同济大学中法中心。