

· 临床研究 ·

80 例脓毒血症患者血清降钙素原监测和预后评估的临床研究

熊明洁¹, 范红², 郭靓²

(1. 西南大学医院内科, 重庆 400715; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)在脓毒血症患者病情监测和预后评估的临床意义及指导临床抗菌药物的应用。方法 选取脓毒血症患者 80 例为病例组, 非脓毒血症 20 例为对照组, 采用酶联免疫荧光法检测血清 PCT 水平, 采用速率散射比浊法测定血清 C-反应蛋白(CRP)水平。结果 在脓毒血症分级中, 血清 PCT 在感染性休克时明显升高, 急性生理与慢性健康(APACH-II)评分略有上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CRP 无明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 血清 PCT 值随病情加重而升高、病情缓解而降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CRP 无明显变化, 差异无统计学意义。结论 血清 PCT 值与脓毒血症严重程度分级及病情转归有相关性, 可用于危重患者的病情监测和预后评估。

关键词:降钙素; C 反应蛋白质; 脓毒血症; 病情监测

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.025

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)30-3076-03

The Clinical Application and Prognosis of Serum Procalcitonin in Sepsis

Xiong Mingjie¹, Fan Hong², Guo Liang²

(1. Department of Medicine, the Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Department of Medical Laboratory, the Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To explore the clinical value of serum PCT in diagnosis and prognosis assessment of bacteria caused sepsis. Methods A total of 80 inpatients admitted to our hospital for bacteria or fungi caused sepsis were selected. Another 20 cases of non-septic infections were chosen as controls. Fast venous blood samples were collected from each septic subject in the morning before breakfast on the 1st, 3rd, 5th days, and from non-septic subjects only on the first day. Enzyme linked fluorescent assay (ELFA) was employed to measure the serum PCT. CRP was determined by immunity-turbidity method. Results Serum PCT level was much higher in subjects suffering septic shock, compared to which APACHE-II score has merely slightly elevated. The fluctuation of serum PCT level paralleled with the variation of septic condition, whereas CRP did not. Conclusion Serum PCT level is closely correlated with the severity of sepsis, suggesting its big value in assisting physicians with accurate and timely severity determination.

Key words: calcitonin; c reactive protein; sepsis; condition monitoring

近年来降钙素原(procalcitonin, PCT, 又名前降钙素)越来越被国际医疗界公认为是具有重要临床价值的炎症反应标志物, 现已广泛应用于临床感染性疾病的诊疗。在我国, 脓毒血症患者的诊断、病情监测及预后评估主要以实验室的血培养或体液培养、白细胞计数及分类、C-反应蛋白(CRP)等指标作为主要依据。本研究通过对脓毒血症患者的血清 PCT 水平检测, 探讨其在脓毒血症病情监测、预后评估方面的临床意义及指导临床抗生药的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2008 年 6~12 月在四川大学华西医院住院的感染性疾病患者 100 例。病例组: 根据临床症状和体征、实验室检查、微生物检查结果等确诊为脓毒血症的患者 80 例, 所有入选病例均排除 1 周之内 2 次血培养结果前后不相符合、确诊为寄生虫疾病以及合并神经内分泌肿瘤、小细胞肺癌、甲状腺癌及副肿瘤综合征患者。对照组: 临床诊断病原菌感染, 无微生物检查证实, 经抗菌药物经验性治疗病情好转的非脓毒血症患者 20 例。两组年龄、性别、主要病情资料统计学处理差异无统计学意义($P > 0.05$), 可以认为病例组与对照组的性别、年龄、病情等基线资料具有同质性, 即基线一致。见表 1。

1.2 观察指标 记录年龄、性别、体温、脉搏、呼吸频率、血压、

抗菌药物使用情况、类固醇药物或免疫抑制剂使用情况、基础疾病情况、血常规、肝功能、肾功能、血糖、CRP、血培养、体液培养、微生物鉴定、影像学检查结果(胸部 X 线片、胸部 CT 片), 并根据患者入院 24 h 内情况进行 APACHE-II 评分。

表 1 研究对象的基本情况

项目	病例组 (n=80)	对照组 (n=20)	P
年龄(岁)	52.5(18~85)	59.0(23~76)	0.241
性别(男/女)	58/22	12/8	0.275
入选科室(ICU/其它科)	36/44	0/20	
基础疾病情况[n(%)]*			
创伤后	20(25.00)	1(5.00)	
手术后	10(12.50)	3(15.00)	0.165
急重症	15(18.75)	0(0.00)	
慢性病	35(43.75)	16(80.00)	
感染来源[n(%)]			
呼吸道	26(32.50)	15(75.00)	
消化道	30(37.50)	3(15.00)	

续表 1 研究对象的基本情况

项目	病例组 (n=80)	对照组 (n=20)	P
泌尿道	4(5.00)	2(10.00)	0.083
皮肤软组织	2(2.50)	0(0.00)	
其他	18(22.50)	0(0.00)	
特殊药物使用情况[n(%)]#			
类固醇类药物	1(1.25)	1(5.00)	
免疫抑制剂	28(35.00)	0(0.00)	0.481
未使用	51(63.75)	19(95.00)	

*:基础疾病情况中,急重症包括重型胰腺炎、重型肺炎、急性呼吸窘迫综合征、急性上消化道出血等疾病,慢性病包括糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、高血压、心脏病、恶性肿瘤等;#:病例入选前1周或正在使用类固醇或免疫抑制剂的情况。

1.3 标本的留取、保存及检测 所有的研究对象于入选当日、入选后第3、5天按无菌原则空腹抽取红头管(无肝素管)静脉血5mL,待血块自然凝固收缩后,于常温3000 r/min离心5min,留取血清待测或置于一20℃冰箱保存。血清PCT水平测定采用酶联免疫荧光法(enzyme linked fluorescent assay,ELFA),检测利用法国生物梅里埃公司产品Mini-VIDAS系统及VIDAS-BRAHMS PCT试剂盒进行。血清CRP水平的测定采用速率散射比浊法,检测使用BECKMAN公司CRP原装试剂,仪器为BECKMAN公司的IMMAGE IMMUNOCHEMISTRY System全自动定量分析仪。

1.4 统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用t检验,计数资料比较用4格资料的 χ^2 检验或确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选当日脓毒血症不同程度的血清PCT值、APACHE-II评分和CRP变化情况比较

2.1.1 血清PCT值 脓毒血症小于脓毒血症合并器官衰竭,脓毒血症合并器官衰竭小于感染性休克,结果显示病情越重PCT值越大($P < 0.05$)。

2.1.2 APACHE-II评分 脓毒血症小于脓毒血症合并器官衰竭,脓毒血症合并器官衰竭小于感染性休克,结果显示脓毒血症合并器官衰竭以及感染性休克时APACHE-II评分较脓毒血症组高($P < 0.05$)。见表2。

表2 3种病情PCT、APACHE-II评分、CRP的比较

项目	脓毒血症	脓毒血症合并器官功能衰竭	感染性休克
PCT(ng/mL)	5.41±1.08	9.60±3.00	27.32±8.56
APACHE-II评分	16.40±7.20	21.68±6.98	22.5±6.88
CRP(mg/L)	89.36±40.23	79.95±30.29	76.57±21.31

脓毒血症组与脓毒血症合并器官功能衰竭组的两两比较结果为 $P < 0.05$;脓毒血症合并器官功能衰竭组与感染性休克组的两两比较结果为 $P > 0.05$;脓毒血症组与感染性休克组的两两比较结果为 $P < 0.05$ 。

2.2 动态血清PCT值监测与病情变化趋势 根据第7天的访视结果将脓毒血症患者分为死亡组、无效组与好转组,分别比较第1、3、5天的PCT及CRP值,见表3。(1)死亡组血清PCT值随时间的推移显著上升,而CRP值随时间的推移略有下降;(2)无效组血清PCT值随病情的加重而升高,但CRP值波动不明显;(3)好转组血清PCT值随病情的好转而降低,而CRP值没有降低趋势。

表3 3组病情转归患者PCT和CRP的比较

项目	PCT(ng/mL)			CRP(mg/L)		
	入选当日	第3天	第5天	入选当日	第3天	第5天
死亡组*	19.64±8.74	26.55±12.58	39.95±17.77	118.83±39.69	97.22±7.08	99.32±19.30
无效组#	6.69±2.50	7.21±3.59	8.15±2.57	86.82±36.86	84.60±37.40	90.93±25.37
好转组	13.83±4.13	8.23±2.51	2.47±0.47	80.98±33.84	82.94±33.08	71.37±29.02
P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

*:死亡,指第7天回访时患者已死亡的情况;#:无效,指第7天回访时患者经抗菌药物治疗后临床症状及体征无明显好转的情况。

3 讨论

脓毒血症是一种全身性恶性炎症反应状态,由一系列反复的刺激导致机体产生大量的炎性介质,病情多变且有较高的病死率。2001年危重病学会、欧洲危重病学会、美国胸科医师协会、美国胸科学会以及外科感染学会关于全身性感染定义国际会议(ACCP/SCCM2001)仍沿用1992年提出的脓毒血症定义:感染+全身炎症反应综合征(SIRS)^[1]。

PCT是一种由116个氨基酸组成,相对分子质量大约为 13×10^3 的糖蛋白,是降钙素(calcitonin, cr)的前肽物,无降钙素样的激素活性,其分子由降钙素、下钙素和一个含57个氨基酸的N-末端碎片组成^[2]。机体在正常情况下,血清PCT值极低(< 0.1 ng/mL),但在脓毒血症患者中,其全身的实质器官

细胞,如肝、肾、脂肪组织和肌肉组织等,在炎症因子的作用下产生大量的PCT并释放入血,致使血清PCT水平大幅度升高且与病情变化呈正相关^[3]。因此,临床可通过监测患者血清PCT值对感染性疾病进行诊断、评估甚至预测。自Assicot等^[4]于1993年首次报道脓毒血症患者水平明显升高以来,大量关于PCT与感染性疾病的研究相继展开,目前,PCT原已被国际公认为是具有重要价值的炎症反应标志物。

最近的相关研究表明,PCT的增高与细菌内毒素和一些炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子、白介素-6等)密切相关。实验证明,在健康自愿者体内注射小剂量的细菌内毒素后,1h即可在其血浆中检出PCT,6~8h迅速上升,12h达到平台期,2~3d下降至正常范围^[5]。PCT的生物学作用尚不完全

清楚,一般认为,它是一种非甾体类抗炎物质,在调控细胞因子网络中发挥着重要作用。PCT 在被诱导后快速上升,在感染后较 CRP 升高的时间早,且半衰期较长(20~40 h),与其他炎症介质不同,PCT 在体外稳定性很好,采集标本后室温下数小时不受影响,方法简便、可靠、耗时短。近年来对 PCT 的大量研究证实,全身细菌感染时,PCT 明显增高,而病毒感染时即使是严重病毒感染,PCT 也正常或仅有轻微增高,而且与 CRP、WBC 计数、中性粒细胞比例不同,在某些自身免疫性疾病如类风湿病等无明显增高,这点优于其他急性时相反应蛋白^[6]。

CRP 是一种急性反应蛋白,是广泛应用于判断感染的指标之一,有报道称在儿童严重细菌感染性疾病时同时测定 CRP 和 PCT 值发现 PCT 增加较 CRP 早,当感染控制后,回到正常浓度范围也较 CRP 为快。但在局部细菌感染时 PCT 一般升高不明显,而 CRP 有升高。这表明在局部细菌感时,CRP 是一个较好的观察指标。另外,除细菌感染外,其他非感染因素也会引起 CRP 的非特异性升高,因此 CRP 诊断细菌感染所致脓毒症的价值受到一定的限制^[7-9]。

本研究证实,PCT 可以作为危重患者的监测指标。PCT 血清水平在脓毒症组较对照组显著升高,连续进行血清 PCT 水平测定发现 PCT 水平波动与病情变化趋势一致,有助于病情监测及评价治疗效果,这与国外相关文献报道一致^[10-11]。因而,在临床工作中对 PCT 明显增高的患者应予以积极治疗,并密切观察病情变化(包括体格检查和生化指标的监测),避免病情恶化,且要积极寻找病原以便选择敏感抗菌药物,以提高脓毒症的治愈率,降低病死率。

另有研究发现^[12],PCT 可抑制前炎性因子对诱生型一氧化氮合成酶的诱生作用,对抗一氧化氮的大量合成,避免感染时低血压的发生。发生感染性休克时,血清中的 NO 水平总是升高的,虽然细菌感染时 NO 的增加其机制尚不清楚,但 NO 引起小血管舒张的作用却会使感染性休克时患者的血压水平更低,所以减少机体内 NO 的生成有益于纠正感染性休克^[13-14]。本实验发现,血清 PCT 值在感染性休克时显著高于脓毒症合并器官衰竭及轻度脓毒症时($P < 0.05$),提示机体可能为了对抗休克而产生大量的 PCT 并释放入血,是感染性休克时血清 PCT 值显著升高的病理生理机制,表现出血清 PCT 水平的升高有利于人体对抗感染性疾病的一面。因此,血清 PCT 水平与脓毒症严重程度分级及病情发展趋势密切相关,可用于危重患者的病情监测,值得临床应用。

参考文献:

[1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; an analysis of incidence, outcome and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29: 1303.

[2] Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, et al. Molecu-

lar aspects and natural source of procalcitonin[J]. Clin Chem Lab Med, 1999, 37(8): 789-797.

[3] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue[J]. Endocrinology, 2003, 144: 5578-5584.

[4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341: 515-518.

[5] Martin GS, Mannino DM, Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United State from 1979 through 2000[J]. N Engl Med, 2003, 34(8): 1546-1554.

[6] Muller B, Becker KL, Schachinger H. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4): 977-983.

[7] Han YY, Doughty La, Kofos D, et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis[J]. Pediatr Crit Care Med, 2003, 4(1): 21-25.

[8] Casad F, Asensio J, Arranz E, et al. Serum Procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count[J]. Pediatr Crit Care Med, 2003, 4(2): 190-195.

[9] Hawkey PM. Mechanisms of resistance to antibiotics[J]. Intensive Care Med, 2000, 26: 9-13.

[10] Hugle T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(3): 453-456.

[11] Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin-A prospective international multicenter study[J]. Ann Surg, 2007, 245(5): 745-754.

[12] Christ-Crain M, Mueller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less[J]. Swiss Med Wkly, 2005, 135: 451-460.

[13] Hoffman G, Totzke G. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin[J]. Crit Care Med, 2001, 29(1): 112-116.

[14] Hoffman G, Czechowski M, Schloesser M, et al. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells[J]. Crit Care Med, 2002, 30(9): 2091-2095.