

· 临床研究 ·

## 降钙素原评估呼吸机相关肺炎患者预后的作用

廖雪莲, 康 焰<sup>△</sup>, 邓一芸, 金晓东, 张中伟, 周 琰

(四川大学华西医院重症医学科, 成都 610041)

**摘要:**目的 评估降钙素原(PCT)的动态监测在预测呼吸机相关肺炎(VAP)患者预后中的作用。方法 前瞻性队列研究,以连续收治的确诊为 VAP 的患者为研究对象,随访至 28 d。动态监测 VAP 患者的 PCT 值并计算变化值( $\Delta$ PCT),比较上述指标在生存组与死亡组的差异,通过多因素回归模型寻找预测 VAP 死亡的独立危险因素。结果 死亡组第 1、4、7 天的 PCT 值明显高于生存组( $P < 0.05$ ),其预测 VAP 死亡的曲线下面积(AUC)值分别 0.732, 0.741, 0.797;而 PCT 的动态变化值( $\Delta$ PCT)在两组患者之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );在多因素回归模型中,只有第 7 天的全身感染性相关器官功能衰竭评分(SOFA)评分[OR=6.381(95%CI:2.690~15.141)]和第 4 天的 APACHE II 评分[OR=1.853(95%CI:(1.210~1.781))]是预测 VAP 患者死亡的独立危险因素。结论 PCT 的动态监测不能作为评估 VAP 患者 28 d 死亡的独立危险因素。对 VAP 患者预后的评估需要临床的综合指标来判断。

**关键词:**降钙素原;呼吸机相关肺炎;C 反应蛋白质

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.03.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)03-0266-03

## Prognostic value of procalcitonin in patients with ventilator-associated pneumonia

Liao Xuelian, Kang Yan<sup>△</sup>, Deng Yiyun, Jin Xiaodong, Zhang Zhongwei, Zhou Yan

(Department of Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:**Objective To assess the value of procalcitonin(PCT) in predicting the outcome of ventilator-associated pneumonia (VAP) patient. **Methods** Prospective cohort study. Patients consecutively admitted and diagnosed with VAP were studied and followed until day 28. Dynamic serum PCT levels were measured and their alteration between different days( $\Delta$ PCT) were calculated in death and survival groups. These parameters had been investigated as independent variables in relation to 28-day death as dependent variable. **Results** The increase of PCT levels on day 1, 4 and 7 were found in the death group( $P < 0.05$ ) and significantly predictive of death with area under curve(AUC) of 0.732, 0.741 and 0.797, respectively. However, kinetics of PCT levels( $\Delta$ PCT) did not show a significant difference between the death and survival( $P > 0.05$ ). Multivariate analysis revealed that only SOFA(day 7) [OR=6.381, (95%CI:2.690-15.141)] and APACHE II (day 4) [OR=1.468(95%CI:1.210-1.781)] predicted death. **Conclusion** Neither PCT individual levels nor their kinetics during VAP course can predict patient outcome in 28 days. Comprehensive evaluation of patients with multiple methods may increase predictive accuracy in the future.

**Key words:** procalcitonin; ventilator-associated pneumonia; C-reaction protein

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指机械通气(MV)超过 48 h 后发生的新的感染性肺炎实质炎症。VAP 患者的病死率为 24%~50%,其住院日明显延长、医疗费用急剧增加<sup>[1-2]</sup>。目前对 VAP 患者预后以及治疗反应的评估主要依赖于临床症状、影像学、病原学结果的综合考虑。近年,有研究发现降钙素原(PCT)在早期识别感染,判断病情严重程度方面比其他的生物学标记有着更好的一致性<sup>[3-5]</sup>。因此,使用 PCT 的动态监测来评估 VAP 患者的预后,有可能尽早识别高危患者,提醒临床医生及时调整治疗。本研究通过对确诊为 VAP 的患者进行 PCT 的早期动态监测,使用某一天的绝对值或者动态变化值,来评估 PCT 在 VAP 患者预后中的作用,并与各种临床评分[急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、全身感染性相关器官功能衰竭评分(SOFA)和临床肺部感染评分(CPIS)评分]以及 C 反应蛋白(CRP)进行比较,寻找预测 VAP 患者预后的最佳指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以 2009 年 6 月 1 日至 10 月 1 日收入四川大学华西医院重症医学科,年龄大于或等于 18 岁,ICU 住院时间

大于或等于 72 h,诊断为 VAP 的患者作为研究对象。排除入 ICU 时有明确医源性肺部感染以及肺癌晚期患者。VAP 诊断标准<sup>[1]</sup>: 疑诊为 VAP 的患者必须满足以下 1、2 两条标准,确诊患者以下 3 条标准都应满足。(1) 胸片或胸部 CT 有持续或新出现浸润性阴影。(2) 以下至少两条,① 体温(T)  $\geq 38.0$  °C,或 T  $\leq 36.0$  °C;② 白细胞超过 10 000 或小于 4 000。(3) 脓性痰,加上以下任意一条,① 支气管吸引物培养结果大于  $10^6$  cfu/L;② 血培养出可能的致病菌。

**1.2 方法** 研究期间,由 1 名专科的 ICU 医生对符合纳入标准的患者进行每日临床评估,一旦有患者疑诊为 VAP,当天(D1)立即作支气管吸引物培养、血培养、胸片、PCT、CRP 等检查,并分别于第 4 天(D4)、第 7 天(D7)重复上述测量。同时计算上述时间点的 CPIS、APACHE II、SOFA 评分。PCT 检测方法采用法国生物梅里埃公司提供的全自动免疫分析法(VI-DAS BRAHMS PCT)。可测量范围 0.05~200 ng/mL,精确度 0.09 ng/mL。抽取的血标本均于 30 min 内送入本院微生物室进行检查。记录 VAP 患者入 ICU 时以及 D1、D4、D7 的生命体征、APACHE II、SOFA、CPIS 评分、PCT、CRP 等指标

以及 28 d 内的临床结局。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 软件进行统计学分析。连续变量使用  $\bar{x} \pm s$  或者中位数(四分位间距)表示。两组之间的可比性分析,对于分类变量使用  $\chi^2$  检验或者 Fisher's 检验,连续变量使用非参数 Mann-Whitney *U* 检验或者成组 *t* 检验。使用单因素分析来识别 VAP 死亡相关的危险因素。对于两组有统计学意义的指标分别作 ROC 曲线计算最佳的截断值,并计算曲线下面积(AUC)、预测 VAP 死亡的敏感性、特异性等指标。把单因素分析中有统计学意义的指标纳入到多因素 Logistic 回归模型,识别 VAP 死亡的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

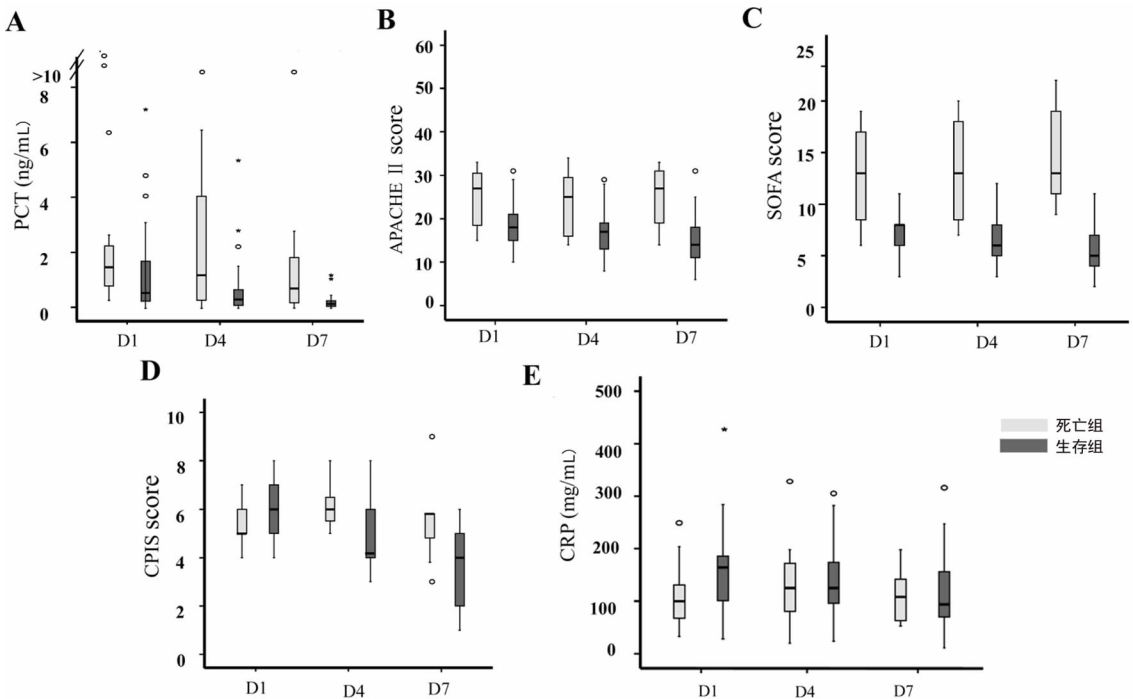
**2.1 研究对象的特点** 在 372 例机械通气(mechanical ventilation, MV)  $\geq 48$  h 的患者中,确诊为 VAP 的患者有 42 例,其中有 1 例患者因中途家属放弃治疗失访,1 例在 VAP 治愈(已经停止 MV 和抗生素治疗)后因为心脏原因猝死而没有纳入到最终的统计分析中去。纳入分析的 40 例患者主要诊断分别为术后呼吸衰竭 14 例,脑血管意外 5 例,颅脑创伤 4 例,神经肌肉疾病 3 例,多发创伤 5 例,重症急性胰腺炎 5 例,肝硬化 1 例,肠系膜血栓形成 1 例。死亡组与生存组患者在进入研究时的年龄为[(53.18  $\pm$  13.761)岁与(51.86  $\pm$  14.169)岁]、性别(男女比例 9 : 2 与 21 : 8)、SOFA 评分[(10.45  $\pm$  4.677)分与(8.52  $\pm$  2.681)分]、CPIS 评分[(1.82  $\pm$  1.079)分与(1.72  $\pm$  1.162)分]、PCT[1.00(0.48, 3.68)mg/mL 与 0.30(0.10, 3.90)ng/mL]、CRP[(117.40  $\pm$  67.522)与(138.50  $\pm$  76.877)mg/L],差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),死亡组的 APACHE II 评分高于生存组[(23.45  $\pm$  6.817)与(18.52  $\pm$  5.131)分,  $P = 0.046$ ]。VAP 患者的致病菌以革兰阴性菌(32 例)为主,其中铜绿假单胞菌(14 株)和鲍曼不动杆菌(12 株)最常见。革兰阳性菌感染患者 2 例[均为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

(MRSA)],有 6 例患者为混合细菌感染。

**表 1 PCT 和其指标预测 VAP 患者 28 d 死亡准确性**

变量	截断值	敏感度	特异度	AUC	95%CI	P
PCT(D1)	1.510	0.727	0.690	0.732	0.568~0.896	0.025
APACHEII(D1)	18.500	0.727	0.621	0.790	0.626~0.954	0.005
SOFA(D1)	8.500	0.818	0.690	0.862	0.724~1.000	<0.001
PCT(D4)	0.635	0.727	0.310	0.741	0.546~0.937	0.020
CPIS(D4)	5.500	0.727	0.690	0.777	0.638~0.917	0.007
APACHEII(D4)	16.500	0.727	0.483	0.743	0.559~0.927	0.019
SOFA(D4)	8.500	0.818	0.793	0.924	0.847~1.000	<0.001
PCT(D7)	0.275	0.778	0.655	0.797	0.606~0.988	0.008
CPIS(D7)	4.500	0.778	0.680	0.797	0.639~0.955	0.008
APACHEII(D7)	17.500	0.889	0.724	0.866	0.739~0.993	0.001
SOFA(D7)	11.000	0.778	0.966	0.985	0.951~1.000	<0.001

**2.2 PCT 和其他指标的绝对值在预测 VAP 患者死亡中的作用** 在 VAP 确诊当天(D1),PCT、APACHE II、SOFA 在两组患者之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),CPIS 评分在 D4 和 D7 时差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 CRP 在以上各个时间点比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1。框中黑线为中位数,方框为四分位数间距,上下两个细线之间是 1.5 倍四分位数间距,之外的数据点位离群值或极值,其中离方框上/下界距离超过四分位数间距 1.5 倍为离群值,以  $\circ$  表示,超过 3 倍的为极值,用 \* 表示。把以上组间有差异的指标分别绘制了 ROC 曲线,计算其在预测 VAP 死亡中的准确性。结果发现,PCT D1、D4、D7 的 AUC 值分别为 0.732(95%CI: 0.568~0.896),0.741(95%CI: 0.546~0.937),0.797(95%CI: 0.606~0.988),其准确性不如 SOFA 评分和 APACHE II 评分,与 CPIS 的准确性类似,见表 1。



A: PCT 值; B: APACHE II 评分; C: SOFA 评分; D: CPIS 评分; E: CRP 值。

**图 1 PCT 和其他指标的绝对值在两组患者中的动态变化**

**2.3 PCT 和其他指标的动态变化在预测 VAP 患者死亡中的作用** 在动态变化值中,死亡组与生存组的 $\Delta$ PCT(D4-D1)、 $\Delta$ PCT(D7-D1)、 $\Delta$ PCT(D7-D4),分别为 $(-2.68 \pm 16.189$ 与 $-0.68 \pm 1.339)$ 、 $(-5.64 \pm 16.319$ 与 $-1.14 \pm 1.673)$ 、 $(-2.96 \pm 10.484$ 与 $-0.46 \pm 1.107)$ ,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者 $\Delta$ APACHE II (D7-D4)、 $\Delta$ SOFA (D4-D1)、 $\Delta$ SOFA (D7-D1)、 $\Delta$ SOFA (D7-D4)、 $\Delta$ CPIS (D4-D1)、 $\Delta$ CPIS (D7-D1)、 $\Delta$ CRP (D4-D1) 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。把单因素分析中有统计学意义的指标放入多因素 Logistic 回归模型中,只有 SOFA (D7) [ $OR = 6.381$  (95%CI: 2.690~15.141)] 和 APACHE II (D4) [ $OR = 1.853$  (95%CI: 1.210~1.781)] 是预测 VAP 患者死亡的独立危险因素。

### 3 讨 论

本研究发现,虽然 PCT D1、D4、D7 在 VAP 死亡组和生存组之间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在预测 VAP 患者死亡准确性的比较中,PCT 只有中等程度的准确性(AUC 值均小于 0.8),其预测作用不如传统的 SOFA 和 APACHE II 评分。PCT 的动态变化值在两组患者之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析中,只有 SOFA D7 和 APACHE II D4 是预测 VAP 患者死亡的独立危险因素。这提示在预测 VAP 患者预后时,使用单一的 PCT 有局限。

Luyt 等<sup>[6]</sup>的研究发现 PCT D1、D3、D7 是预测 VAP 患者结局不良(定义为:28 d 内死亡、VAP 复发以及继发了肺外感染)的很强的独立危险因素。而 Hillas 等<sup>[7]</sup>的研究认为 PCT 预测患者的结局仅有中等程度的准确性,且 PCT D1、D4、D7 均不能作为预测 VAP 预后的独立危险因素。这跟本研究结果类似。Seligman 等<sup>[8]</sup>的研究发现 $\Delta$ PCT (D4-D1) [ $OR = 4.43$  (95%CI: 1.08~18.18)]、 $\Delta$ CRP (D4-D1) [ $OR = 7.40$  (95%CI: 1.58~34.73)] 下降是预测 VAP 患者 28 d 生存的独立因素,而本研究并未得出同样的结果。由于研究的人群、VAP 诊断标准、PCT 测量方法等因素均存在差异,所以导致各个研究得出不一致的结论。

本研究有一定的局限性。(1)样本量比较小,有可能因为没有足够的统计学效能,使某些本来可能有意义的重要指标被忽略掉。(2)纳入的患者,有超过一半以上(21 例)的患者在整个研究期间伴发其他部位的感染,PCT 可能因此受到影响,但两组患者伴有其他部位感染的发生率类似。(3)确诊 VAP 的病原学诊断标准没有选择指南推荐的支气管肺泡灌洗液培养或者保护性毛刷取样,但这并不会影响整个研究的结果,因为已经有大样本的研究证明,支气管吸引物培养与侵入性的诊断方法相比较,对 VAP 患者预后的影响类似<sup>[9-10]</sup>。

虽然,目前已经有研究根据 PCT 值来指导 VAP 患者抗生素使用的随机对照研究<sup>[11]</sup>,根据 PCT 的低值( $< 0.5$  ng/mL)或者下降(较 72 h 前下降大于或等于 80%)来减少抗生素的使用,但该研究的干预组(PCT 指导组)并不是单纯依靠 PCT 来调整抗生素,抗生素调整的最终决定权还是根据临床医生的综合判断。所以,PCT 的应用仍然需与其他临床指标结合才有

可能更好的预测 VAP 患者的预后以及进行病程监测。

### 参考文献:

- [1] American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 388-416.
- [2] Lisboa T, Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia; is there a gold standard and a simple approach? [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21(2): 174-178.
- [3] Combes A, Luyt C, Fagon J, et al. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1): 146-154.
- [4] Povoia P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution; a pilot study [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(5): 804-812.
- [5] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1996-2003.
- [6] Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(1): 48-53.
- [7] Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 805-811.
- [8] Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia [J]. *Critical Care*, 2006, 10(5): R125.
- [9] Ramlrez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2): 356-362.
- [10] The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of invasive diagnostic techniques and for suspected ventilator-associated pneumonia [J]. *N England J Med*, 2006, 355(25): 2619-2630.
- [11] Stolz D, Smyrnios N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator associated pneumonia-A randomized study [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6): 1364-1375.