

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.34.017

脑出血合并肺部感染患者血清降钙素原、和肽素水平变化及其临床意义*

杨永凯,张帆[△],薛少华,刘盾,周晓辉,何祥中,高伟
(福建医科大学附属福州市第一医院神经外科,福州 350009)

[摘要] **目的** 探讨不同时间点检测血清降钙素原(PCT)、和肽素(copeptin)水平在脑出血合并肺部感染患者中的临床意义。**方法** 选取该院 2013 年 1 月至 2014 年 6 月期间诊断为脑出血、脑出血合并肺部感染患者共 76 例及同期体检的健康者 30 例(健康对照组),比较脑出血组和脑出血合并肺部感染组在发病后不同时间点以及健康对照组血清 PCT 与和肽素水平的差异。应用受试者工作特征曲线(ROC)评价二者联合检测对脑出血合并肺部感染的早期诊断价值。**结果** 脑出血合并肺部感染组在发病后 6、24 h 及 7、14 d PCT、和肽素水平均高于脑出血组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,单项检测中 PCT、和肽素的曲线下面积(AUC)分别为 0.734 和 0.727,PCT 的曲线下面积略大于和肽素,PCT、和肽素联合检测时,曲线下面积增加到 0.841。**结论** 血清 PCT、和肽素均可作为脑出血合并肺部感染早期诊断有价值的参考标志物,联合检测血清 PCT、和肽素水平对脑出血合并肺部感染的早期诊断价值高于单一指标。

[关键词] 脑出血;感染;降钙素原;和肽素;早期诊断

[中图分类号] R743.34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)34-4802-03

Variation of procalcitonin and copeptin in cerebral-hemorrhaged patients with pulmonary infection and its clinical significance*

Yang Yongkai, Zhang Fan[△], Xue Shaohua, Lu Dun, Zhou Xiaohui, He Xiangzhong, Gao Wei
(Department of Neurosurgery, the First Hospital of Fuzhou City Affiliated, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, 350009, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of PCT (serum concentration of procalcitonin) and copeptin at different time points in cerebral-hemorrhaged patients with pulmonary infection. **Methods** 76 patients with acute cerebral hemorrhage and patients with cerebral hemorrhage complicated with pulmonary infection as well as 30 healthy individuals (the control group) in our hospital from January 2013 to June 2014 were selected and detected serum procalcitonin and copeptin at different time points. The differences of serum procalcitonin, copeptin at different time points were compared in controls, in patients with cerebral hemorrhage and cerebral hemorrhage complicated with pulmonary infection and their correlation was analyzed. The ROC curve was used to evaluate the early diagnostic value of combined examination of procalcitonin and copeptin. **Results** The levels of serum procalcitonin and copeptin in the cerebral hemorrhage with pulmonary infection group were significantly higher than that in control group and the cerebral hemorrhage group after 6 hours, 24 hours and 7 days, 14 days, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The area under ROC curve (AUC) of procalcitonin (0.734) was higher than those of copeptin (0.727). The AUC for combined examination of procalcitonin and copeptin was 0.841, which was higher than single detection of procalcitonin. **Conclusion** Both procalcitonin and copeptin are good markers in the early diagnosis of cerebral hemorrhage complicated with pulmonary infection, combined detection of procalcitonin and copeptin levels is more valuable for early diagnosis of cerebral hemorrhage complicated with pulmonary infection.

[Key words] cerebral hemorrhage; infection; procalcitonin; copeptin; early diagnosis

急性脑出血是一种致死率和致残率较高的常见病,合并肺部感染使脑出血患者的预后更差。田宝国等^[1]研究显示脑卒中合并肺部感染患者 30 d 后的病死率为 27%,远高于未合并感染者的 4%,因此,有必要寻找与脑出血合并肺部感染有密切联系的血液生化指标,以便早期诊断及判断预后。降钙素原(PCT)可用于判断细菌性感染严重程度,在严重细菌感染早期(2~3 h 后)即可升高,具有早期诊断价值。而和肽素与脑出血合并肺部感染的关系尚不清楚,故本研究通过联合检测脑出血合并肺部感染患者发病后不同时间点的血清 PCT 及和肽素水平,探讨其水平变化在脑出血合并肺部感染患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院神经外科 2013 年 1 月至 2014 年 6 月期间因急性脑出血住院患者,选择格拉斯哥昏迷评分(GCS)在 3~8 分之间的重型患者 76 例。分为脑出血组患者 42 例,其中,男 23 例,女 19 例,年龄(56±6)岁;脑出血合并肺部感染组患者 34 例,其中,男 18 例,女 16 例,年龄(58±4)岁。两组患者经头颅 CT 平扫检查诊断为急性脑出血,排除合并心衰竭、心肌炎、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤及其他系统感染等病史,同时排除接受手术或神经介入治疗的病例。脑出血合并的肺部感染为入院前已开始或入院时已处于潜伏期,故合并肺部感染的诊断按中华医学会呼吸病学分会制定的 2006 年版《社

* 基金项目:福建省福州市科技计划基金资助项目(2012-S-154-5)。 作者简介:杨永凯(1977-),主治医师,硕士,主要从事神经外科疾病的研究。 [△] 通讯作者, Tel:13706951080; E-mail: zhangfan0591@sina.com。

表 1 3 组受检者不同时间点 PCT 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	PCT			
		6 h	24 h	7 d	14 d
健康对照组	30	0.11±0.26	—	—	—
脑出血组	42	0.14±0.57	0.12±0.44	0.09±0.37	0.11±0.42
脑出血合并感染组	34	24.47±7.86* Δ	37.86±6.14* Δ	10.28±8.72* Δ	2.87±1.14* Δ

—:表示未检测;* : $P < 0.05$,与健康对照组比较; Δ : $P < 0.05$,与脑出血组比较。

表 2 3 组受检者不同时间点和肽素水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pmol/L}$)

组别	n	和肽素			
		6 h	24 h	7 d	14 d
健康对照组	30	3.77±1.14	—	—	—
脑出血组	42	8.25±2.76*	10.76±1.94*	5.31±2.07*	4.07±1.54
脑出血合并感染组	34	14.80±3.45* Δ	18.37±4.28* Δ	9.92±3.52* Δ	7.47±2.48* Δ

—:表示未检测;* : $P < 0.05$,与健康对照组比较; Δ : $P < 0.05$,与脑出血组比较。

区获得性肺炎诊断和治疗指南》的标准进行。同时收集健康体检者 30 例作为对照组,其中,男 16 例,女 14 例,年龄(57±8)岁。各组患者年龄、性别构成等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标 测定脑出血患者发病后 6、24 h 及 7、14 d 血清 PCT、和肽素水平。

1.3 标本采集与检测 患者于发病后 6、24 h 及 7、14 d 采集空腹静脉血 3 mL,对照组于体检当日清晨采集。离心分离后留取血清待测。血清和肽素水平按 ELISA 方法检测,试剂盒由美国 R D 公司提供;血清 PCT 水平检测采用免疫荧光法,采用法国生物梅里埃公司 VIDAS 全自动分析仪和配套试剂进行定量检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析和分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间分析采用 LSD-t 检验, $\alpha = 0.05$ (双侧)为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。评价诊断指标对脑出血合并肺部感染诊断的价值时,应用 SPSS 建立 ROC 曲线并计算曲线下面积,2 个指标联合诊断时先对 2 个指标进行 Logistic 回归分析,得出产生含各个体预测概率的新变量,再建立 ROC 曲线。采用 Youden 指数法最大点作为最佳截断值(Youden 指数=灵敏度+特异度-1)进行敏感度、特异度取值。

2 结 果

2.1 3 组受检者不同时间点 PCT 水平比较 脑出血合并肺部感染组 PCT 水平在发病后 6、24 h 及 7、14 d 均高于脑出血组和正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但脑出血组 PCT 水平在发病后 6、24 h 及 7、14 d 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);脑出血合并感染组 PCT 水平在 6 h 开始升高,在 24 h 升至最高,7 d 和 14 d 时较前逐渐降低。见表 1。

2.2 3 组受检者不同时间点和肽素水平比较 脑出血合并肺部感染组和肽素水平在发病后 6、24 h 及 7、14 d 均高于脑出血组和正常对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);脑出血组和肽素水平在发病后 6、24 h 及 7 d 较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),在发病后 14 d 与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);脑出血组和脑出血合并感染组和肽素水平在 6 h 时明显升高,在 24 h 升至最高,7 d 和 14 d 时较前逐

渐降低。见表 2。

2.3 PCT、和肽素及联合检测对脑出血合并肺部感染诊断价值的比较 ROC 曲线图显示,PCT、和肽素的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.734、0.727,ROC 最佳截断点取值:血清 PCT、和肽素浓度分别为 0.48 ug/L、8.92 pmol/L 时,对脑出血合并肺部感染诊断的敏感度分别为 72.9%、69.3%,特异度分别为 90.6%、83.7%。联合检测 PCT、和肽素诊断脑出血合并肺部感染的 ROC 曲线下面积为 0.841,ROC 最佳截断值为 0.437 时,联合 2 个指标诊断脑出血合并肺部感染的敏感度、特异度分别为 81.7%、89.4%。见表 3 和图 1。

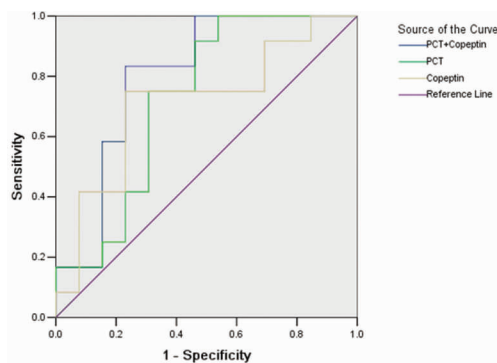


图 1 PCT、和肽素及其 2 个指标联合检测的 ROC 曲线

表 3 各指标 ROC 曲线参数

指标	最佳截断值	曲线下面积	敏感度(%)	特异度(%)
PCT	0.480	0.734	72.9	90.6
和肽素	8.920	0.727	69.3	83.7
2 个指标联合检测	0.437	0.841	81.7	89.4

3 讨 论

脑卒中患者的肺部感染率约 5.6%,且以细菌性肺炎为主[2]。对脑出血合并肺部感染患者进行早期诊断时,可以应用传统的炎症指标如 C-反应蛋白、白细胞计数等,但敏感性和特异性均不高。Christ-Crain 等[3]研究认为,PCT 对区别感染性疾病的鉴别诊断和病情严重程度的判断具有极好的特异性和敏感性,明显优于血清 C-反应蛋白、白细胞计数等指标。PCT 为降钙素的前肽,血清中半衰期约为 25~30 h,在严重细菌感

染(2~3 h 后)早期即可升高,因此,具有早期诊断及判断预后的价值。但血清 PCT 水平在一些非感染情况下也可能增高,如严重创伤、中暑、外科手术、肝硬化、胰腺炎、肠系膜梗死和心源性休克等^[4]。因此,在脑出血早期利用 PCT 判断肺部细菌感染时,是否应考虑脑出血应激本身可引起血清 PCT 升高?林镇洲等^[5]研究发现,急性脑卒中发病后 PCT 水平增高幅度较低(其均值仅略高于正常上限),可以不考虑脑卒中中 PCT 的影响。此观点与本研究结果一致:比较健康对照组与脑出血组间 PCT 水平,在发病后不同时间点无明显差别;而脑出血合并肺部感染组 PCT 水平在发病后不同时间点均高于脑出血组和正常对照组,且在 24 h 时升高最明显,PCT 水平在 24 h 以后逐渐降低,考虑与使用抗感染治疗有关。因此,PCT 水平可作为脑出血合并肺部感染患者的早期诊断的血液生化指标。

和肽素是一种与精氨酸血管加压素(AVP)同源且与其等摩尔分泌的稳定糖肽,与 AVP 相比,在体内更稳定,检测手段方便可行,可用于衡量 AVP 水平^[6-7]。AVP 对于维持机体水平、血容量、循环功能有重要意义,还在细胞代谢、增殖和肾上腺皮质激素的分泌等方面扮演重要角色。多种应激条件均可激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,导致下丘脑分泌 AVP 增多。近年来研究发现,血清和肽素在肺部感染、脓毒症及心血管病等疾病的诊断及预后中显示出重要的作用^[8-11]。Dong 等^[12]研究显示和肽素可作为急性脑出血患者病情评估的良好指标,其数值与脑出血患者病情严重程度呈正相关。因此,选择格拉斯哥评分均为重型的脑出血患者作为研究对象,排除脑出血病情轻重程度因素对血清和肽素结果的影响。

在许多肺部感染性疾病中血清和肽素水平随感染的严重程度而升高,和肽素可反映重症肺炎^[13]疾病的严重程度和预后,在呼吸机相关性肺炎^[14]中和肽素水平也作为判断预后的血液生化指标。Muller 等^[15]对 545 例患有下呼吸道感染的患者和 50 例健康对照组进行血浆和肽素水平测定,分析认为和肽素水平随着下呼吸道感染患者不良预后程度而增加,因此,和肽素可作为下呼吸道感染诊断及判断预后的指标。本研究显示,脑出血合并肺部感染组和肽素水平在发病后不同时间点均高于脑出血组和正常对照组;脑出血组和脑出血合并感染组和肽素水平均在 6 h 时明显升高,在 24 h 升至最高,7 d 和 14 d 时较前逐渐降低。故血清和肽素水平可作为脑出血合并肺部感染患者早期诊断的良好指标。

ROC 曲线是将敏感度和特异度结合起来综合评价诊断试验准确程度的一个分析方法,本研究通过 ROC 曲线分别得到 PCT、和肽素的曲线下面积值,同时将 PCT、和肽素 2 个指标经 Logistic 回归转化综合为一个参数作 ROC 曲线,算出 AUC 值、敏感度和特异度,从而实现联合指标的试验评价。从表 3 可以看出,PCT、和肽素均可作为有价值的诊断脑出血合并肺部感染的生化标志物,联合检测 PCT、和肽素水平对诊断的价值高于检测单一指标。

参考文献

- [1] 田宝国,王子平,李云. 炎症和感染与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国热带医学,2005,5(4):850-852.
- [2] 吴江. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:163.
- [3] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections; cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363 (949): 600-607.
- [4] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(7):2325-2329.
- [5] 林镇洲,吴永明,姬仲,等. 不伴感染的急性卒中患者血清 PCT 水平的影响因素:回顾性病例系列研究[J]. 国际脑血管病杂志,2013,21(4):271-276.
- [6] Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC, et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2640-2643.
- [7] Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, et al. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10):3973-3978.
- [8] Von Haehling S, Stojakovic T, Bigalke B. Copeptin-A novel marker in acute myocardial infarction [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(1):307-309.
- [9] 魏益群,孙钢,杨淑梅. 和肽素与降钙素原联合测定在脓毒症早期诊断及预后判断的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(18):3801-3803.
- [10] Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction; Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study [J]. *Circulation*, 2007, 115(16):2103-2110.
- [11] Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(7):726-733.
- [12] Dong XQ, Huang M, Yu WH, et al. Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage [J]. *Peptides*, 2011, 32(2):253-257.
- [13] Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, et al. Copeptin predicts clinical deterioration and persistent instability in community-acquired pneumonia [J]. *Respir Med*, 2012, 106(9):1320-1328.
- [14] 华锋,王斌,崔恩海. 和肽素对呼吸机相关性肺炎预后判断的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(4):743-745.
- [15] Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37(2):145-152.