

• 论 著 •

降钙素原对重症脑损伤继发肺部感染的早期诊断价值*

韦巍¹, 陈金月², 曾清³, 冯春晓³, 李敏¹, 李明芬^{1△}

(广西中医药大学第一附属医院:1. 检验科;2. 药学部;3. 血液病科, 广西南宁 530021)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)对脑损伤患者继发肺部感染的早期诊断价值,并与其他炎症指标比较。方法 选取 2014 年 1~10 月该院因严重脑损伤入院的患者,入院 5 d 后发生感染者为感染组,未发生感染者为未感染组。于入院 2 h 内及入院后第 3 天采集血样,检测 PCT 水平,考察 PCT 对脑损伤合并肺部感染的早期诊断价值,并与白细胞(WBC)计数、中性粒细胞数(N)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标进行比较。结果 重症脑损伤后 5 d 内肺部感染发生率为 22.9% (41/179)。合并感染组与未感染组间 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),PCT、WBC、N 和 hs-CRP 的曲线下面积(AUC)分别为:0.83、0.80、0.78、0.82,PCT+WBC+hs-CRP 组合的诊断价值最高,AUC 为 0.87。PCT 对脑损伤合并肺部感染的灵敏度、特异度和阳性预测值较高,具有一定的诊断准确性。结论 PCT 对重症脑损伤患者合并肺部感染有较高的早期诊断价值,与 WBC 和 hs-CRP 联合应用则诊断准确性更高。临床工作中对 PCT 升高尤其是 WBC、hs-CRP 也升高的脑损伤患者,应考虑使用抗菌药物干预。

关键词:降钙素原; 炎症指标; 脑损伤; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2934-03

Early diagnosis value of procalcitonin in severe brain damage combined with pulmonary infection*

Wei Wei¹, Chen Jinyue², Zeng Qing³, Feng Chunxiao³, Li Min¹, Li Mingfen^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Pharmaceutical Department; 3. Hematology Department, First Affiliated Hospital of the University of Chinese Medicine in Guangxi, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the early diagnosis value of procalcitonin (PCT) in severe brain damage combined with pulmonary infection. **Methods** The brain injury patients in the hospital from January to October 2014 were enrolled in the study and divided into infectious group whose infection had occurred within 5 days after admitting to hospital and non-infectious group who had not suffered from infection. The blood samples of the patients were collected within 2 h and 3 days after admitting to hospital and detected for PCT concentration. The Early diagnosis value of PCT in brain damage combined with pulmonary infection was evaluated and compared with white blood cells (WBC), neutrophil granulocyte (N) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP). **Results** The incidence of pulmonary infection within 5 days of severe brain injury was 22.9% (41/179). There were statistically differences of PCT, WBC, N and hs-CRP between infectious group and non-infectious group ($P<0.05$). The areas under curve (AUC) of PCT, WBC, N and hs-CRP were 0.83, 0.80, 0.78 and 0.82 respectively. The combination of PCT+WBC+hs-CRP had the highest diagnostic value since its AUC was 0.87. PCT had a satisfied diagnostic veracity since it had good sensitivity, specificity and positive predictive value in the diagnosis of brain damage combined with pulmonary infection. **Conclusion** PCT could be an early diagnosis indicator in severe brain damage combined with pulmonary infection, and the diagnostic veracity is higher when combined with WBC and hs-CRP. An antimicrobial treatment is recommended when PCT concentration of brain damage patient rises, especially when combined with WBC and hs-CRP concentration elevating.

Key words: procalcitonin; inflammation marker; brain damage; infection

重症颅脑损伤是神经外科常见急危重症,易并发各种感染,病死率较高。肺部感染是重症颅脑损伤最常见的并发症之一,严重影响患者的预后,是引起患者死亡的主要因素之一^[1]。因此,早期诊断继发的肺部感染对颅脑损伤性疾病的预后具有重要意义。目前,临床常用于评估患者存在肺部感染的依据主要为临床症状、白细胞(WBC)计数及分类计数、细菌培养等。由于严重脑损伤患者常伴有中枢性高热和应激性 WBC 升高,而细菌培养影响因素多、阳性率低、耗时长,不利于感染并发症的早期诊断和治疗。寻找更加准确、可靠的早期诊断脑损伤继发感染的敏感指标仍是目前亟需的。本研究对重症脑损伤患者进行了降钙素原(PCT)、WBC 计数、中性粒细胞数(N)和超敏

C 反应蛋白(hs-CRP)等项目检测,旨在探讨这些指标在脑损伤合并肺部感染中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1~10 月本院神经外科病房住院脑损伤患者 179 例,男 103 例、女 76 例,年龄 28~85 岁,平均(54.7±17.9)岁。其中,急性脑梗死(非溶栓后)61 例、急性脑梗死(溶栓治疗后)42 例、自发性脑出血 36 例、严重颅脑创伤 17 例、缺血缺氧性脑病 15 例、垂体瘤术后 8 例,诊断标准参照文献[2]。排除甲状腺亢进、肾功能不全、妊娠、患有慢性疾病(糖尿病、心功能不全等)及使用免疫抑制剂者。根据入院 5 d 后的临床特征和实验室检查结果,将患者分为合并感

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅课题(Z2014107)。 作者简介:韦巍,女,主管检验技师,主要从事临床血液学检验的研究。 △ 通讯作者, E-mail: mingfenli2013@126.com。

染组和未感染组。合并感染组 41 例,其中男 28 例、女 13 例,年龄(56.0±15.8)岁;未感染组 138 例,其中男 93 例、女 45 例,年龄(54.8±19.6)岁。合并感染的诊断标准如下:(1)有明确肺部感染灶,病原微生物学检查结果阳性;(2)无明确肺部感染灶,病原微生物学检查结果阴性,但患者具有典型的肺部感染症状和体征;对规范的抗菌药物治疗有效;免疫学检测无严重免疫功能低下。两组患者中各类疾病的分布见表 1,两组间性别构成比、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组患者疾病类型的分布(n)

疾病类型	合并感染组 ($n=41$)	未感染组疾病 ($n=138$)
急性脑梗死(非溶栓后)	12	49
急性脑梗死(溶栓治疗后)	10	32
自发性脑出血	9	27
严重颅脑创伤	6	11
缺血缺氧性脑病	3	12
垂体瘤术后	1	7

1.2 方法 患者于入院 2 h 内和入院第 3 天分别无菌采集静脉血标本,乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝。取离心所得血浆,美国罗氏公司 Cobas e411 全自动免疫分析仪检测 PCT;取抗凝全血,西施美康公司 Sysmex XT1800I 全自动血细胞分析仪检测 WBC 和 N;广州万孚免疫荧光检测仪检测 hs-CRP。计算患者各项指标 2 次检测的平均值,作为最终检测结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过对用于诊断的各检测指标绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)以评价其诊断效能。

2 结果

2.1 两组患者 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 的比较 重症脑损伤后 5 d 内肺部感染发生率为 22.9% (41/179)。与未感染组比较,合并感染组 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 的检测结果均较高,差异有统计学差异($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者 4 项检测指标的比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	PCT (ng/mL)	WBC ($\times 10^9/L$)	N ($\times 10^9/L$)	hs-CRP (mg/L)
合并感染组	41	1.43±0.84	13.67±6.27	11.82±5.74	51.38±24.69
未感染组	138	0.41±0.22	10.94±4.39	8.36±4.17	23.92±21.47
t		9.864	5.213	3.276	7.215
P		<0.001	0.007	0.036 2	<0.001

2.2 各指标的曲线下面积(AUC)比较 对以上各检测指标绘制 ROC 曲线,与其他指标比较,PCT 的 AUC 最高;将多个指标进行联合检测,与单个指标相比,PCT+WBC+hs-CRP 联合检测的 AUC 最高,见表 3。

表 3 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 用于诊断的 ROC AUC

检测指标	AUC	标准误(SE)
PCT	0.83	0.037
WBC	0.80	0.035
N	0.78	0.028
hs-CRP	0.82	0.037
PCT+WBC+hs-CRP	0.87	0.036

2.3 各指标对脑损伤合并感染的诊断准确性比较 分别以

PCT>0.5 ng/mL、WBC> $10\times 10^9/L$ 、hs-CRP>10 mg/L 作为标准诊断脑损伤合并感染,灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值见表 4,其中 PCT 的诊断准确性高于 WBC 和 hs-CRP。

表 4 两组患者 PCT、WBC 及 hs-CRP 诊断脑损伤合并感染的比较(%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PCT	86.7	83.6	81.9	46.7
WBC	76.4*	80.2*	67.9*	38.3*
hs-CRP	86.2	73.5*	64.8*	44.6

*: $P<0.05$,与 PCT 比较。

3 讨论

脑损伤患者由于意识障碍、咳嗽反射消失和长期卧床,呼吸道分泌物易堵塞咽喉部,引起呼吸不畅,分泌物不易排出,而造成支气管机械性梗阻并导致肺部感染。同时脑损伤患者机体免疫功能下降,对致病菌的易感性增加^[3]。感染并发症使脑损伤患者的病死率增加,早期诊断并及时应用抗菌药物干预,可有效改善患者预后、提高生存率。重症脑损伤继发肺部感染时,其感染无特异性,早期诊断依赖于患者的症状、血象和细菌学检查等。严重脑损伤患者常伴有中枢性高热和应激性 WBC 升高,细菌培养虽是判断感染的金标准,但阳性率低、耗时长,对早期诊断无帮助,不利于感染并发症的及时治疗。C 反应蛋白(CRP)近年来被广泛应用于临床感染性疾病的检出。但 CRP 作为一种非特异的急性时相蛋白,除细菌感染外,在组织损伤的急性期其水平亦可成百倍的增加^[4]。可见,CRP 对感染性疾病诊断的特异性尚有缺陷。常规的体温变化、血常规和细菌学检查等,对于重症脑损伤合并肺部感染的诊断都有其固有的局限性,难以满足临床要求。寻找更加准确、可靠的早期诊断指标仍是目前亟需的。

PCT 是近几年开始进入人们视野的一个对细菌感染敏感而特异的指标^[5]。研究发现,血清 PCT 值测定对鉴别细菌感染和非细菌感染具有重要的参考价值,并可作为指导抗菌药物使用的依据^[5]。正常情况下,PCT 由甲状腺的髓质细胞分泌,不释放入周围循环血中,在体内很稳定,不会降解为有激素样活性的降钙素^[6]。在健康人的血液中,PCT 的浓度约为 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。病理情况下,PCT 主要由细菌毒素和炎性细胞因子的诱导刺激产生,病毒感染或患自身免疫病时水平很低。研究发现,血清 PCT 值测定对诊断细菌感染的灵敏度和特异度都很高,诊断符合率优于传统的外周血 WBC 计数和分类计数。可根据血清 PCT 的水平作出是否存在细菌感染的初步判断,并作为抗菌药物的使用依据,可以减少临床盲目使用抗菌药物,减少耐药菌的产生^[7]。Yo 等^[8]的分析表明,PCT 对于发热患儿发生严重细菌性感染时的诊断具有比 WBC 和 CRP 更高的应用价值。国内谢扬等^[3]的研究也说明,PCT 定量检测对于细菌感染是一个敏感的指标,比 CRP 具有更高的灵敏度及特异度。汪坚等^[9]也认为,当患者出现细菌感染时,PCT 和 CRP 检测均具有诊断价值且 PCT 比 CRP 具有更高的特异度。

本研究将重症脑损伤患者入院 2 h 内和入院第 3 天两次测量的平均值作为检测结果,发现合并感染组 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 的检测结果均升高,提示 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 对脑损伤患者合并肺部感染均具有一定的早期诊断价值。其中,未感染组 PCT 未超过参考值(0.5 ng/mL),而合并感染组 PCT 升高明显,提示 PCT 对重症脑损伤合并肺部感染的诊断

具有较高的早期诊断价值。此外,本研究对上述 4 项指标绘制 ROC 曲线,发现 PCT、WBC、N 和 hs-CRP 对重症脑损伤后感染均有较高的预测价值。一般认为 $AUC < 0.5$ 为无诊断价值, $AUC: 0.5 \sim < 0.7$ 为诊断价值较低, $AUC: 0.7 \sim < 0.9$ 为诊断价值较高, $AUC \geq 0.9$ 表示诊断价值最高。本研究中 PCT、WBC 和 hs-CRP 的 AUC 均达到或超过 0.8,N 的 AUC 接近 0.8,可认为以上指标均具有较高的诊断价值。将以上指标进行组合检验,发现 PCT+WBC+hs-CRP 的 AUC 达 0.87,在所有组合中诊断价值最高。因此,PCT+WBC+hs-CRP 能够很好地预测重症脑损伤患者发生感染,可应用于临床早期诊断脑损伤患者是否会继发感染,对临床预处理具有指示作用。最后,本研究分别以 $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$ 、 $WBC > 10 \times 10^9 / L$ 、 $hs-CRP > 10 \text{ mg/L}$ 为标准诊断脑损伤合并感染,计算以上各指标的诊断灵敏度和特异度,发现 PCT、WBC 和 hs-CRP 对重症脑损伤合并肺部感染的灵敏度、特异度和阳性预测值均较高,提示 PCT、WBC 和 hs-CRP 在脑损伤合并肺部感染早期均有一定的预测价值。其中,PCT 的诊断准确性高于 WBC 和 hs-CRP。

PCT 对感染性疾病的诊断价值已得到公认。本研究取重症脑损伤患者,将其 PCT 值与临床目前常用的感染诊断指标 WBC、N 和 hs-CRP 进行比较,证明 PCT 是重症脑损伤合并肺部感染的一个快速、准确的早期诊断参考指标。此外,PCT+WBC+hs-CRP 组合的诊断灵敏度、特异度均较单项检测及其他组合更高,预测价值也较高,对临床工作具有一定的实际意义。

参考文献

[1] 蔡建勇,孙军,陈茂华,等. 颅脑外伤后肺部感染患者病原菌耐药

(上接第 2933 页)
性($P>0.05$)。考虑本研究的样本量不够大,所以在后期研究中需扩大样本量来明确 rs1049636 位点基因多态性与中国人群 IS 的相关性。

本研究存在局限性:(1)IS 是受多因素影响的复杂疾病,某一基因的多态性与疾病的阳性关联对疾病的发生、发展仅起微弱的作用,可能需要对与疾病可能相关的多个位点多个基因进行联合分析。(2)若要找到一种数目多、分布广泛且相对稳定的与疾病相关的遗传基因,还需大样本的验证。目前这方面的大样本研究尤其是中国人群的大样本研究尚少,有待进一步加强调查,以丰富人类基因库,为研究 Fib 基因 SNP 相关的疾病提供基础资料。

参考文献

[1] Ariens RA. Fibrin(ogen) and thrombotic disease[J]. Thromb Haemost,2013,11(2):294-305.
[2] Fish RJ, Neerman-Arbez M. Fibrinogen gene regulation[J]. Thromb Haemost,2012,108(3):419-426.
[3] Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin[J]. Ann N Y Acad Sci,2001,936(1):11-30.
[4] Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions[J]. J Thromb Haemost,2005,3(8):1894-1904.
[5] Farrell DH. γ' fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(11):1903-1909.
[6] Collet JP, Nagaswami C, Farrell DH, et al. Influence of gamma' fibrinogen splice variant on fibrin physical properties and fibrinoly-

性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(22):3615-3617.
[2] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
[3] 谢扬,张志宏,李颖. 重症颅脑损伤医院感染因素的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(3):269-271.
[4] 战玉喜,李建新,潘筱. 血清 C 反应蛋白测定在诊断小儿疾病中的应用[J]. 检验医学,2006,21(2):116.
[5] 廖扬,石玉玲,曾兰兰,等. 降钙素原定量检测在鉴别细菌和病毒感染中的诊断意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2009,25(12):1169-1170.
[6] Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, et al. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations[J]. Clin Biochem,1997,35(8):597-601.
[7] 汪明明,刘天路,崔速南,等. 病毒感染与细菌感染患儿血清降钙素原水平比较[J]. 中国当代儿科杂志,2004,6(5):432-434.
[8] Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Emerg Med,2012,60(5):591-600.
[9] 汪坚,李亚山,满宝华. 感染性疾病联合检测降钙素原和 Hs-C 反应蛋白的临床意义[J]. 中国保健营养,2013,23(1):465.

(收稿日期:2015-05-16)

sis rate[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2004,24(2):382-386.
[7] Siebenlist KR, Mosesson MW, Hernandez I, et al. Studies on the basis for the properties of fibrin produced from fibrinogen-containing gamma' chains[J]. Blood,2005,106(8):2730-2736.
[8] Mannila MN, Lovely RS, Kazmierczak SC, et al. Elevated plasma fibrinogen gamma' concentration is associated with myocardial infarction: effects of variation in fibrinogen genes and environmental factors[J]. J Thromb Haemost,2007,5(4):766-773.
[9] Titov BV, Barsova RM, Martynov MIu, et al. Polymorphic variants of genes encoding interleukin-6 and fibrinogen, the risk of ischemic stroke and fibrinogen levels[J]. Mol Biol (Mosk),2012,46(1):93-102.
[10] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学,2011(35):4013-4017.
[11] Uitte de Willige S, de Visser MC, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Genetic variation in the fibrinogen gamma gene increases the risk for deep venous thrombosis by reducing plasma fibrinogen gamma' levels[J]. Blood,2005,106(13):4176-4183.
[12] Uitte de Willige S, Pyle ME, Vos HL, et al. Fibrinogen gamma gene 3'-end polymorphisms and risk of venous thromboembolism in the African-American and Caucasian population[J]. Thromb Haemost,2009,101(6):1078-1084.
[13] Lovely RS, Yang Q, Massaro JM, et al. Assessment of genetic determinants of the association of γ' fibrinogen in relation to cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2011,31(10):2345-2352.

(收稿日期:2015-05-20)