

· 论 著 ·

降钙素原与内毒素在危重症患者脓毒症早期诊断及预后的价值研究^{*}

李毅坚¹, 张宗绵², 王堃成¹, 袁晓文¹

(南方医科大学附属南海医院:1. 检验科;2. 重症医学科, 广东佛山 528200)

摘要:目的 评价降钙素原(PCT)与内毒素(ET)检测在危重症患者脓毒症早期诊断及预后价值。方法 前瞻性收集 2015 年 2 月至 2016 年 10 月该院重症医学科(ICU)收治疑似脓毒症患者为研究对象,有 104 例纳入此项研究。其中,全身炎症反应综合征 31 例(SIRS 组),脓毒症 30 例(脓毒症组),严重脓毒症 24 例(严重脓毒症组),脓毒症休克 19 例(脓毒症休克组)。以脓毒症患者出院作为观察预后,共存活 57 例(存活组),死亡 16 例(死亡组)。检测所有患者入院时 PCT、ET 水平并收集相关临床资料,运用受试者工作特征曲线(ROC)评价各指标的效能。结果 脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒症休克组 PCT 水平、APACHE-Ⅱ 评分、ET 水平均明显高于 SIRS 组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。PCT 水平和慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE-Ⅱ 评分)随着感染程度的严重而升高($P<0.05$),ROC 曲线显示 PCT 诊断脓毒症的敏感性为 82.2%,特异性为 87.5%。PCT 水平和 APACHE-Ⅱ 评分在死亡组水平更高,且差异具有统计学意义($P<0.05$),而 ET 水平在两组间差异无统计学意义($P>0.05$),ROC 曲线显示,PCT 预测脓毒症患者死亡的曲线下面积(AUC)为 0.867 要显著高于 APACHE-Ⅱ 评分的 0.762,且差异具有统计学意义($P>0.05$)。结论 相比 APACHE-Ⅱ 评分和 ET,PCT 检测更有助于临床医师早期诊断和治疗脓毒症患者。

关键词:降钙素原; 内毒素; 脓毒症; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1045-03

Evaluation of procalcitonin and endotoxin in early diagnosis and prognosis in critically ill patients with sepsis^{*}

LI Yijian¹, ZHANG Zongmian², WANG Kuncheng¹, YUAN Xiaowen¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Intensive Care Unit, Nanhai Hospital Affiliated of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528200, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of procalcitonin(PCT) and endotoxin(ET) in early diagnosis and prognosis in critically illness patients with sepsis. **Methods** A total of 104 cases with suspected sepsis were prospectively collected in this study from February 2015 to October 2016 in ICU. There were 31 cases of systemic inflammatory response syndrome (SIRS group), 30 cases of sepsis 24 cases of severe sepsis and 19 cases of septic shock. Prognosis was observed in patients with sepsis discharged, 57 cases were survival (survival group) while 16 cases were dead (death group). The level of PCT and ET and the clinical characteristics were recorded, The the ROC curve was applied to evaluate the discriminative power of variables. **Results** The levels of PCT, APACHE-Ⅱ score, ET of cases with sepsis, severe sepsis and septic shock were significantly higher than those in SIRS group($P<0.05$). The PCT and APACHE-Ⅱ scores were elevated by the severities of disease ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the sensitivity of PCT value was 82.2% and specificity was 87.5%. PCT and APACHE-Ⅱ scores were higher in the death group ($P<0.05$), whereas there was no significant difference on ET between the two groups ($P>0.05$). ROC curve showed that AUC of PCT was 0.867, which was significantly higher than that for APACHE-Ⅱ score (AUC= 0.762) ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with APACHE-Ⅱ score and ET, PCT can help clinicians to early diagnose and treat cases with sepsis.

Key words: procalcitonin; endotoxin; sepsis; prognosis

脓毒症是由感染所致的全身炎症反应综合征(SIRS),是重症医学科(ICU)危重病患者死亡的首位原因,早期诊断及合理实施经验性抗感染治疗,可明显改善危重患者的预后^[1]。降钙素原(PCT)是区分感染或非感染所引起的 SIRS 特异性炎症标志物,广泛应用于感染性疾病的诊断和鉴别诊断^[2]。而内毒素(ET)是引起脓毒症的主要触发剂,约 50% 的脓毒症休克是由 ET 引起^[3]。尽管 PCT 和 ET 检测在危重病患者脓毒症早期诊断及预后方面报道不少,然而在不同研究类型、设计、检测方法,研究结论尚存在差异^[4-5]。因此,本研究采用前瞻性研究方法,评价 PCT 和 ET 在脓毒症早期诊断以及患者预后价值,以期临床提供实验数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究属于前瞻性研究。连续招募 2015 年

2 月至 2016 年 10 月本院 ICU 收治疑似脓毒症患者作为研究对象。本研究共招募 108 例研究对象,排除 1 例住院时间 <24 h,1 例年龄 <18 岁,2 例接受血制品输注外,因此共有 104 例纳入此项研究。其中,SIRS 患者 31 例(SIRS 组),脓毒症 30 例(脓毒症组),严重脓毒症 24 例(严重脓毒症组),脓毒症休克 19 例(脓毒症休克组)。以脓毒症患者出院作为观察预后,共存活 57 例(存活组),死亡 16 例(死亡组)。原发疾病分布:血流感染 12 例,重症肺炎 10 例,腹膜炎 8 例,尿毒症 5 例,肝癌 2 例,血液病 1 例等。病原菌分布,大肠埃希菌 20 株,肺炎克雷伯菌 15 株,铜绿假单胞菌 17 株,金黄色葡萄球菌 15 株,肠球菌 6 株等。

1.2 判定及排除标准 脓毒症的诊断标准参照 2001 年国际脓毒症定义^[6]。具有可疑感染灶并具备以下 2 项或 2 项以上

^{*} 基金项目:广东省佛山市卫生和计划生育委员会科研课题(20160214)。

作者简介:李毅坚,女,主管技师,主要从事临床体液检验及输血方向的研究。

体征:体温>38℃或<36℃;心率>90次/min;呼吸频率>20次/min或动脉二氧化碳分压(PaCO₂)<32mmHg(1mmHg=0.133kPa);外周血白细胞计数>12.0×10⁹/L或<4.0×10⁹/L,或未成熟粒细胞比率>0.10。排除标准,排除具有以下1项或以上的患者:(1)年龄<18岁;(2)入住ICU前6h内输注3U红细胞;(3)接受抗ET治疗;(4)住院时间<24h。通过医院电子病历系统记录入院24h内患者基线特征如年龄、性别、原发疾病、体温、心率、呼吸频率、脉搏、血压、慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE-Ⅱ评分)、实验室检查结果等,并随访患者出院时转归情况(存活或死亡)。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有患者或亲属知情并签署知情同意书。

1.3 方法 入院24h内,采集所有研究对象3mL静脉血肝素抗凝管,3000r/min离心15min。取500μL血浆分装于EP管,置于-70℃冰箱保存,用于PCT和ET检测(研究时间结束后统一测定)。PCT检测采用法国梅里埃公司VIDAS全自动酶联荧光分析仪及配套试剂进行,检测灵敏度为0.05~200.00ng/mL。ET测定采用动态浊度法,由北京金山川科技发展公司生产的MB-80微生物动态快速检测系统。

表1 不同组间基本资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	PCT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	ET($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	APACHE-Ⅱ($\bar{x}\pm s$,分)
SIRS组	31	51.2±12.0	20/11	0.2±0.1 [#]	25.3±9.6	9.8±4.6 [#]
脓毒症组	30	49.7±13.5	18/12	2.5±1.3 [#]	42.3±11.4 [*]	11.6±5.6 [#]
严重脓毒症组	24	53.4±11.3	10/14	6.6±4.2 [#]	43.0±14.6 [*]	13.5±6.9 [#]
严重脓毒症组	19	55.6±12.6	9/10	11.2±9.8	51.6±13.2 [*]	19.8±8.7

注:与脓毒症组比较,[#]*P*<0.05;与SIRS组比较,^{*}*P*<0.05。

表2 实验指标诊断脓毒症效能

指标	AUC(95%CI)	临界值	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
PCT(ng/mL)	0.812(0.774~0.891)	2.5	82.2	87.5	89.4	81.5
ET(pg/mL)	0.612(0.534~0.690)	40.2	69.2	52.9	76.4	65.9
APACHE-Ⅱ评分	0.735(0.634~0.850)	14.6	75.4	72.9	69.6	77.9

2.3 实验指标对脓毒症患者的预后价值 在本研究中,以脓毒症患者出院作为观察预后,共存活57例,死亡16例。PCT水平和APACHE-Ⅱ评分在死亡组显著高于存活组,且差异有统计学意义(*P*<0.05),而ET水平在两组间差异无统计学意义(*P*>0.05),见表3。进一步经ROC曲线分析得出,PCT预测脓毒症患者死亡AUC为0.867(95%CI:0.769~0.912)显著高于APACHE-Ⅱ评分AUC的0.762(95%CI:0.669~0.814),且差异有统计学意义(*P*>0.05)。当PCT最佳临界值为5.7ng/mL时,预测脓毒症患者死亡敏感性为85.6%,特异性为89.3%,当APACHE-Ⅱ最佳临界值为16.2时,预测脓毒症患者死亡敏感性为80.4%,特异性为78.6%。

表3 实验指标对脓毒症患者的预后价值比较

指标	存活组 (<i>n</i> =57)	死亡组 (<i>n</i> =16)	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.2±14.5	53.2±13.2	0.624
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	30/23	27/24	0.844
PCT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	2.2±2.0	10.2±9.5	0.000
ET($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	38.5±16.1	43.2±15.6	0.232
APACHE-Ⅱ评分($\bar{x}\pm s$,分)	12.4±7.6	18.7±8.6	0.000

1.4 统计学处理 所有数据采用SPSS17.0统计软件包处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-*q*检验,并运用ROC曲线评价各指标鉴别诊断脓毒症和预测预后的能力,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间基本资料比较 不同组间年龄、性别差异无统计学意义(*P*>0.05),PCT水平和APACHE-Ⅱ评分随着感染程度严重而升高,且差异有统计学意义(*P*<0.05),ET在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组要显著高于SIRS组,且差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 实验指标诊断脓毒症效能 经ROC曲线分析得出,当PCT最佳临界值为2.5ng/mL时,曲线下面积(AUC)为0.812,诊断脓毒症敏感性为82.2%,特异性为87.5%,当ET最佳临界值为40.2pg/mL时,AUC为0.612,诊断脓毒症敏感性为69.2%,特异性为52.9%,当APACHE-Ⅱ最佳临界值为14.6时,AUC为0.735,诊断脓毒症敏感性为75.4%,特异性为72.9%。见表2。

3 讨论

早期诊断与治疗脓毒症对于改善患者预后至关重要。本研究结果显示,当PCT最佳临界值为2.5ng/mL时,AUC为0.812,诊断脓毒症敏感性为82.2%,特异性为87.5%,要优于ET(AUC=0.612)和APACHE-Ⅱ评分(AUC=0.735)。进一步分析,PCT预测脓毒症患者死亡(AUC=0.867)的诊断效能最大。

Assicot等^[7]报道,PCT在局部感染、病毒感染、急性排斥反应等,其水平在正常范围或仅轻度升高,然而当机体存在严重感染或全身性细菌感染时,其水平显著升高。许多研究报道,PCT在感染和脓毒症诊断价值要优于传统的炎症指标如白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等,而且与急性生理学和APACHE-Ⅱ评分有关^[8]。在本研究中,PCT和APACHE-Ⅱ评分随着感染程度严重而升高,且差异有统计学意义(*P*<0.05),经ROC曲线分析得出,PCT在早期诊断脓毒症和预测脓毒症患者死亡价值最大,这与陈艳等^[9]和叶敏球等^[10]报道基本一致。

ET是革兰阴性菌细胞壁的特有结构,主要成分是脂多糖,在菌体裂解死亡或自溶时释放出来。研究表明,ET可诱导PCT的产生,健康自愿者肌注一定剂量ET后2~4h内可检出PCT,表明ET诱导促炎因子释放,与脓毒症发生、发展有

关^[11]。据 Marshall 等^[12]报道,ET 水平在正常范围内可以基本排除 ET 血症,而 ET>0.6 pg/mL 与革兰阴性菌感染、脓毒症发生、患者病死率呈正相关。然而在本研究中,虽然 ET 水平在脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒症休克组要显著高于 SIRS 组,且差异有统计学意义($P<0.05$),但 ET 诊断脓毒症效能较差(AUC=0.612),而且对患者预后预测价值不大。这与相关研究认为 ET 水平在脓毒症与非脓毒症组并无显著差异,也不能用于诊断脓毒症和反映脓毒症严重程度,基本一致^[13-14]。究其原因可能与 ET 检测方法、研究对象不同有关。

当然,本研究存在不足之处。其一,作为单中心研究,病例的来源有限,需要多中心的合作,增加样本量。其二,本次研究中检测的 PCT 和 ET 都是收集病例之后才开始检测,低温保存可能对 ET 的活性有影响^[14]。总之,早期诊断与治疗脓毒症对于改善患者预后至关重要。相比 APACHE-II 评分和 ET,PCT 检测有助于临床医师早期诊断和治疗脓毒症患者。

参考文献

[1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(16):1546-1554.

[2] 黄伟平,江稳强,胡北,等.降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5):294-297.

[3] 于农,金欣,陈建魁,等.脓毒症患者血浆内毒素检测的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(6):1350-1351.

[4] Yaguchi A, Yuzawa J, Klein DJ, et al. Combining intermediate levels of the Endotoxin Activity Assay (EAA) with other biomarkers in the assessment of patients with sepsis: results of an observational study [J]. *Critical Care*, 2012, 16(3):R88.

[5] 黄凤楼,刁孟元,钱海飞,等.降钙素原及内毒素对腹腔感

染脓毒症患者预后的评估[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(2):147-149.

[6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1250-1256.

[7] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. *Lancet*, 1993, 341(8844):515-518.

[8] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(2):206-217.

[9] 陈艳,王天.降钙素原对脓毒血症患者的早期诊断及预后判断的意义[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(19):45-46.

[10] 叶敏球,黄跃清,黄丹菊.血清降钙素原水平对 ICU 严重脓毒症患者早期诊断和病情评估的临床意义[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(3):333-334.

[11] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6):1605-1608.

[12] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(3):527-534.

[13] 方强,吴晓梁,苏群,等.血清前降钙素及内毒素水平与脓毒症的相关性分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(12):843-845.

[14] Cohen J. The detection and interpretation of endotoxaemia [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(Suppl 1):S51-56.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-15)

(上接第 1044 页)

人民卫生出版社, 2005.

[2] Fontana R, Della-Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility [J]. *Nutrients*, 2016, 8(2):87-122.

[3] Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, et al. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(6):1249-1253.

[4] Bellver J, Busso C, Pellicer A, et al. Obesity and assisted reproductive technology outcomes [J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12(5):562-568.

[5] 莫馥华,覃爱平.血脂异常对 IVF/ICSI 妊娠结局影响的研究[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(5):787-790.

[6] Crichton EG, Malo C, Pukazhenthi BS, et al. Evaluation of

cholesterol-treated dromedary camel sperm function by heterologous IVF and AI [J]. *Anim Reprod Sci*, 2016, 174(11):20-28.

[7] 侯振,刁飞扬,马翔,等.血脂水平与体外受精周期胚胎质量的相关性初步研究[J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(10):676-680.

[8] Li GH, Fan L, Zhang L, et al. Metabolic parameters and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Perinat Med*, 2010, 38(2):141-146.

[9] Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):18-26.

[10] Jayawardene WP, Lohrmann D, Dickinson S, et al. Clinical measures of obesity and cumulative cardiometabolic risk in adolescents [J]. *Clin Obes*, 2017, 7(1):11-21.

(收稿日期:2016-09-13 修回日期:2016-11-14)