

· 论 著 ·

降钙素原和 C 反应蛋白与急性脑梗死患者短期预后的相关性研究

唐小勇, 钟万芬[△], 尚芙蓉

(湖北省襄阳市中心医院检验科 441021)

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平与短期脑功能恢复的相关性。方法 以该院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 100 例 ACI 患者及 50 例同期体检健康者为研究对象,分析入院时 PCT、CRP、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分等与 90 d 临床预后的相关性。结果 不良转归患者最高 NIHSS 高于良好转归患者($P<0.05$)。不良转归患者入院 PCT 水平高于健康者和良好转归患者($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,最高 NIHSS 对 90 d 预后的预测价值较高,曲线下面积(AUC)为 0.733,灵敏度为 75.5%,特异度为 77.2%;入院时 PCT 的 AUC 为 0.841,灵敏度为 87.0%,特异度为 82.9%。最高 NIHSS 与入院时 PCT 呈正相关,而入院时 PCT 和 NIHSS 与 90 d 改良 Ranking 量表(mRS)评分呈负相关($P<0.05$)。最高 NIHSS(>22.3 分)和入院时 PCT(>2.5 ng/mL)是 90 d 预后不良的独立危险因素。结论 ACI 发病后早期血清 PCT 水平是评价患者 90 d 临床预后的潜在预测因子。

关键词:急性脑梗死; 降钙素原; C 反应蛋白; 脑功能

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.022 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)13-1803-03

Correlation between serum PCT, CRP and 90 d brain function recovery in patients with acute cerebral infarction

TANG Xiaoyong, ZHONG Wanfen[△], SHANG Furong

(Clinical Laboratory, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the correlation between procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and 90 d brain function recovery in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 100 patients with ACI and 50 healthy subjects were enrolled. The levels and correlation of PCT, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) scores, CRP and 90 d brain function recovery were analyzed. **Results** The levels of NIHSS scores in unfavorable group were higher than favorable group ($P<0.05$). The levels of PCT in unfavorable group were higher than favorable group and control group ($P<0.05$). Receiver operating character (ROC) curve analysis showed that the area under curve (AUC), sensitivity and specificity of top NIHSS was 0.733, 75.5% and 77.2%, and those of PCT were 0.841, 87.0% and 82.9%. Top NIHSS was positively associated with PCT, and both top NIHSS and PCT were negatively related with 90 d modified Rankin Scale (mRS). **Conclusion** Serum PCT in early stage could be a potential prognosis factor for 90 d brain function recovery in patients with ACI.

Key words: acute cerebral infarction; procalcitonin; C-reactive protein; brain function

早期评价急性脑梗死(ACI)患者病情和预后,并进行及时干预和治疗,有助于改善患者预后^[1]。寻找可靠的生物学标记物进行病情预测是临床研究的热点问题。炎症损伤是 ACI 的主要损伤机制^[2]。有研究发现,炎症损伤标记物有助于判断 ACI 患者病情危重程度及预后^[3]。生理状态下,降钙素原(PCT)主要由甲状腺 C 细胞合成和分泌,通过细胞内的蛋白水解酶转换成降钙素而发挥生物学作用^[4]。发生炎症时,除甲状腺 C 细胞外,肺或肠道组织中的神经内分泌细胞亦可分泌 PCT,导致外周血 PCT 水平升高^[5]。除感染性疾病外,严重创伤极早期也可导致 PCT 水平的一过性升高,且升高水平与创伤严重程度呈正相关,与感染和低血容量则无明显相关性^[6]。此外,PCT 水平与心脑血管事件发生风险有一定的相关性^[7]。本研究回顾性分析了 ACI 患者血清 PCT 水平与短期脑功能恢复的相关性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2014 年 12 月于本院住院治疗的 ACI 患者 100 例(ACI 组)。入选标准:(1)符合第四届全国脑血管病学术会议提出的 ACI 诊断标准;(2)首次脑梗死发生在入院前 48 h 内,头颅 CT 或 MRI 检查排除脑出血,可明确与功能定位相对应的梗死灶;(3)年龄 18~85 岁。排除标准:(1)

既往有脑梗死病史,30 d 内曾接受溶栓治疗;(2)脑干梗死;(3)未行头颅 CT 或 MRI 检查,无法排除脑出血;(4)合并严重的心、肝、肾及血液系统疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)存在感染征象。以同期体检健康者 50 例作为对照组。

1.2 方法 采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)和改良 Ranking 量表(mRS)对 ACI 患者进行神经功能缺损程度评估。ACI 患者在入院时进行多次 NIHSS 评价,计算所有患者多次评价数据的均值及最高评分的均值。在患者入院 90 d 时进行 mRS 评价,计算所有患者的均值。血清 PCT 检测采用免疫荧光层析法,检测试剂及荧光酶标免疫测试试剂购自广州万孚生物技术股份有限公司,参考区间 0~0.1 ng/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;正态分布且方差齐性计量资料组间均数比较采用 t 检验或单因素方差分析,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,二元资料采用 Fisher's 精确检验分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析入院时 NIHSS、最高 NIHSS、入院时 PCT 和 CRP 水平对 90 d 脑功能恢复程度的评价效能。采用约登指数分析 PCT 最佳阈值。采用 Pearson 线性相关和

Logistic 回归分析判断各指标与脑功能恢复程度的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 ACI 组和对照组受试对象,平均年龄分别为(62.3±11.2)、(61.0±12.2)岁;ACI 组受试对象中,男 58 例、女 42 例,对照组受试对象中,男 25 例、女 25 例;ACI 组受试对象中具有高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、吸烟史的患者所占比例分别为,78%、66%、54%和 77%,对照组分别为 80%、64%、50%和 70%。受试对象年龄、性别、既往史等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 PCT、CRP 水平与脑功能恢复程度 根据 ACI 患者入院 90 d mRS 评分,将患者分为不良转归组(mRS>2 分)和良好转归组(mRS≤2 分)。不良转归组和良好转归组 ACI 病因、入院时 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),不良转归组最高 NIHSS 评分和 90 d mRS 评分高于良好转归组($P<0.05$)。不良转归组 PCT 水平高于对照组和良好转归组($P<0.05$),良好转归组与对照组 PCT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不良转归组和良好转归组 CRP 水平均高于对照组($P<0.05$),但不良转归组和良好转归组 CRP 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同研究组各指标比较见表 1。

表 1 不同研究组各指标比较

组别	<i>n</i>	大血管闭塞 [<i>n</i> (%)]	小血管闭塞 [<i>n</i> (%)]	其他 [<i>n</i> (%)]	入院时 NIHSS (分, $\bar{x}\pm s$)	最高 NIHSS (分, $\bar{x}\pm s$)	90 d mRS (分, $\bar{x}\pm s$)	入院时 PCT (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	入院时 CRP (mg/L, $\bar{x}\pm s$)
不良转归组	34	8(23.5)	10(29.4)	16(47.1)	8.4±2.9	19.2±6.4	3.5±0.4	1.9±0.4* [#]	79.4±14.3*
良好转归组	66	15(22.7)	22(33.3)	29(44.0)	6.8±2.2	11.7±5.5	1.1±0.2	0.3±0.1	70.8±10.6*
对照组	50	—	—	—	—	—	—	0.2±0.1	5.5±0.8
<i>t</i> 、 <i>U</i> 或 χ^2	—	1.009	1.125	1.143	1.199	1.795	2.193	6.202	5.759
<i>P</i>	—	0.313	0.261	0.256	0.120	0.041	0.014	0.013	0.016

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与良好转归组比较,[#] $P<0.05$;—表示无数据。

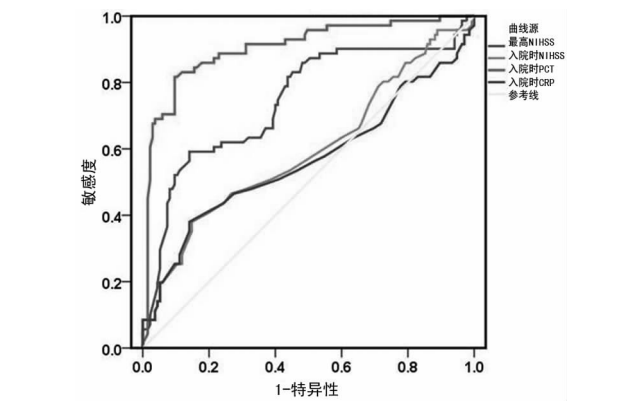


图 1 ROC 曲线分析

表 2 各组数据 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%置信区间	<i>P</i>	阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
入院时 NIHSS	0.532	0.439~0.633	0.082	15.2 分	44.3	54.9
最高 NIHSS	0.733	0.519~0.813	0.014	22.3 分	75.5	77.2
入院时 PCT	0.841	0.712~0.891	0.012	2.5 ng/mL	87.0	82.9
入院时 CRP	0.554	0.442~0.631	0.063	96.2 mg/L	62.4	60.1

2.3 ROC 分析结果 最高 NIHSS 预测 90 d 脑功能恢复程度的曲线下面积(AUC)为 0.733,阈值为 22.3 分,灵敏度为 75.5%,特异度为 77.2%。入院时 PCT 的 AUC 为 0.841,阈

值为 2.5 ng/mL,灵敏度为 87.0%,特异度为 82.9%。其他指标未见明显预测价值,见图 1、表 2。

2.4 相关性分析 最高 NIHSS 与入院时 PCT 呈正相关($r=0.421, P<0.05$),入院时 PCT 与 90 d mRS 呈负相关($r=-0.583, P<0.05$),入院时 NIHSS 与 90 d mRS 亦呈负相关($r=-0.221, P<0.05$)。其他指标间未见明显相关性,见表 3。

2.5 Logistic 回归分析 以 90 d 预后为应变量,以性别、年龄、入院时 NIHSS(>15.2 分)、吸烟史、最高 NIHSS(>22.3 分)、入院时 PCT(>2.5 ng/mL)及入院时 CRP(>96.2 mg/L)为自变量,进行非条件 Logistic 回归,结果显示,最高 NIHSS 和入院时 PCT 为 90 d 预后不良的独立危险因素,比值比(OR)分别为 1.16、1.56,95%置信区间分别为 0.97~1.67、0.99~2.45,见表 4。

表 3 相关性分析

指标	90 d mRS		入院时 PCT	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
入院时 NIHSS	-0.003	0.53	0.082	0.09
最高 NIHSS	-0.221	0.04	0.421	0.04
入院时 PCT(ng/mL)	-0.583	0.03	—	—
入院时 CRP(mg/L)	0.002	0.13	0.010	0.11

注:—表示无数据。

表 4 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
性别	—	—	—	0.643	1.01	0.98~1.11
年龄	—	—	—	0.191	1.02	0.90~1.18
吸烟史	—	—	—	0.125	1.05	0.92~1.33
入院时 NIHSS(>15.2 分)	1.125	0.534	3.835	0.226	1.98	0.99~1.09
最高 NIHSS(>22.3 分)	0.127	0.129	3.942	0.032	1.16	0.97~1.67
入院时 PCT(>2.5 ng/mL)	2.202	0.652	1.995	0.009	1.56	0.99~2.45
入院时 CRP(>96.2 mg/L)	1.649	0.016	2.004	0.192	1.09	0.92~1.33

注:—表示无数据。

3 讨 论

PCT 是常用的用于评价感染性疾病病情程度及抗感染疗效的主要指标之一^[8]。近年来,大量的研究发现 PCT 也可用于其他疾病的预后判断。邓建君等^[9]等的研究显示,心肌梗死患者血清 PCT 水平较心绞痛患者和健康者明显升高,认为 PCT 对心肌梗死急性期炎症具有一定的预测价值。PCT 对 ACI 患者预后评估的预测价值研究报道较少。本研究则证实 PCT 有助于预测 ACI 患者发病后 90 d 的预后水平。

如何早期评价 ACI 患者病情严重程度和判断预后是目前的研究热点。有研究证实,淀粉样蛋白 A^[10]、胰岛素生长因子-1^[11]和基质金属蛋白酶 9^[12]等生物学标记物可能具有一定的预后判断价值。本研究发现,ACI 患者入院时 PCT 水平和最高 NIHSS 均用于判断发病后 90 d 的预后水平,且 PCT 预测效能优于 NIHSS。本研究纳入的 ACI 患者中,剔除了合并感染的患者,从而避免了感染对研究结果的影响。结果发现,ACI 患者,尤其是 90 d 预后不良的患者,在发病早期可出现 PCT 水平明显升高,可能是由于重症 ACI 患者发病早期存在严重的应激性炎症反应,导致 PCT 水平升高。王艳等^[13]的研究也证实,入院当天 CRP、白细胞数量及 Barthel 指数评分是 ACI 患者早期预后不良的独立危险因素。由此可见,炎症水平可能是评价 ACI 患者临床预后的重要因素之一。另有研究发现,PCT 水平与导致炎症反应的原因有一定的相关性,感染性因素导致的炎症反应,可出现 PCT 水平明显升高,非感染性因素导致的炎症反应,例烧伤早期,呼吸心跳骤停及大面积脑梗死等,可出现 PCT 水平轻度升高^[14-16]。因此,有必要导致 ACI 患者早期 PCT 水平升高的具体原因进行进一步研究。

综上所述,早期血清 PCT 水平是评价 ACI 患者 90 d 临床预后的潜在预测因子。

参考文献

[1] Zhang F, Li X, Dong Q, et al. Risk of acute cerebral infarction and plasma asymmetrical dimethylarginine and homocysteine levels; a clinical correlation analysis of Chinese population[J]. J Stroke Cere Dis, 2014, 23(9): 2225-2232.

[2] Yu J, Lian Z, Wang W, et al. Parapharyngeal space acinic cell carcinoma after operation in patients with internal carotid artery embolism caused by acute large area cerebral infarction; a case report[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2014, 49(6): 512-514.

[3] Tsai JZ, Peng SJ, Chen YW, et al. Automated segmentation and quantification of white matter hyperintensities in acute ischemic stroke patients with cerebral infarction [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104011.

[4] Verma N, Kapoor S, Rao D, et al. PCT as a Prognostic Marker in Cardiac Patients with Neutropenic Sepsis: Two Case Reports[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(1): 107-111.

[5] Mkopi A, Range N, Amuri M, et al. Health workers' performance in the implementation of Patient Centred Tuber-

culosis Treatment (PCT) strategy under programmatic conditions in Tanzania; a cross sectional study[J]. Health Serv Res, 2013, 13(101): 1472-1483.

[6] Markova M, Brodska H, Malickova K, et al. Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients[J]. Support Care Cancer, 2013, 21(10): 2733-2742.

[7] Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J, et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment[J]. Burns, 2012, 38(3): 356-363.

[8] Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis[J]. Technol Heal Care, 2010, 18(2): 89-100.

[9] 邓建君, 周川, 谢萍, 等. 血清降钙素原与急性心肌梗死患者炎症反应的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2015, 15(4): 335-338.

[10] 孙增强. 血清淀粉样蛋白 A 和血清 C 反应蛋白与急性脑梗死关系的临床研究[J]. 医学综述, 2014, 20(7): 1197-1199.

[11] 唐晓春, 练学淦, 姜晴晴, 等. 急性脑梗死患者血清胰岛素生长因子-1 水平的改变及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2014, (3): 176-178.

[12] 常焕显, 刘丽艳, 王以翠, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 水平与急性脑梗死溶栓后出血性转化的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, (23): 6558-6560.

[13] 王艳, 刘国荣, 安雅臣, 等. 炎症标记物对急性脑梗死早期预后的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(1): 66-68.

[14] Travaglini F, De Berardinis B, Magrini L, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score[J]. Infect Dis, 2012, 12(184): 1-8.

[15] Stokes MO, Cottell JL, Piddock LJ, et al. Detection and characterization of PCT-like plasmid vectors for blaCTX-M-14 in Escherichia coli isolates from humans, turkeys and cattle in England and Wales[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(7): 1639-1644.

[16] Dhanji H, Khan P, Cottell JL, et al. Dissemination of PCT-like IncK plasmids harboring CTX-M-14 extended-spectrum beta-lactamase among clinical Escherichia coli isolates in the United Kingdom[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(6): 3376-3377.