

• 论 著 •

降钙素原联合血小板检测对脓毒症诊断及判断预后的临床意义

杨丽丽, 马增香, 李 川, 魏晓华
(河北省沧州市人民医院 061000)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)联合血小板(PLT)对脓毒症的诊断及判断预后的意义。方法 收集 160 例 ICU 危重全身炎症反应综合征(SIRS)患者,按脓毒症诊断标准分为脓毒症组与对照组,按是否发生脓毒性休克,将脓毒症组分为非脓毒性休克组与脓毒性休克组。所有患者急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分大于 10 分。收集入院 24 h APACHE II 评分、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分、白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血小板计数(PLT)情况。采用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,比较非脓毒性休克组、脓毒性休克组和对照组间的 PLT、CRP、PCT 差异,脓毒症组 PCT、PLT 与 SOFA、APACHE II 评分的相关性采用 Pearson 相关分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线确定 PCT、PLT 的诊断价值。结果 脓毒症组 PLT 明显低于对照组,脓毒性休克组 PLT 明显低于非脓毒性休克组,脓毒症组 CRP、PCT 明显高于对照组,脓毒性休克组 CRP、PCT 明显高于非脓毒性休克组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,脓毒症组 PCT 与 SOFA、APACHE II 评分呈显著正相关,PLT 与二者呈显著负相关。ROC 曲线确定 $PLT \leq 100 \times 10^9/L$, $PCT \geq 2.0 \mu g/L$ 为最佳截点值,ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.839、0.857,灵敏度分别为 89.4%、87.4%,特异度分别为 74.2%、69.8%。结论 PCT 联合 PLT 对脓毒症诊断具有较高的临床意义。

关键词:降钙素原; 血小板; 脓毒症; 急性生理学及慢性健康状况 II 评分; 序贯器官衰竭估计评分

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)19-2752-03

Clinical significance of the combined detection of procalcitonin and platelet on the diagnosis and prognosis of sepsis

YANG Lili, MA Zengxiang, LI Chuan, WEI Xiaohua

(Cangzhou People's Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To investigate the significance the combination of procalcitonin(PCT) and platelet count(PLT) in the diagnosis and prognosis of sepsis. **Methods** A total of 160 critically ill patients in ICU were recruited, all patients suffered with systemic inflammatory responsible syndrome(SIRS), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were more than 10. According to standard of sepsis diagnosis, all patients were divided into sepsis group and control group, sepsis group were divided septic shock group and non septic shock group. All patients were evaluated by APACHE II and sequential organ failure assessment(SOFA), and detected white blood cell(WBC), C reactive protein(CRP), PCT, PLT after 24 h received in hospital. SPSS 21.0 statistical software was used for statistical analysis, PCT, CRP and PLT were compared among non septic shock group, septic shock group and control group. The correlations of PCT, PLT and SOFA score, APACHE II score in sepsis group were analyzed by Pearson correlation. Receiver operating characteristic(ROC) curve were used to determine the diagnosis value of PCT, PLT. **Results** PLT in sepsis group was significant lower than that in the control group, PLT in septic shock group was significant lower than that in non septic shock group, CRP and PCT in the sepsis group were significant higher than those of control group, CRP, PCT in septic shock group were significant higher than those in non septic shock group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there were positive correlation between PCT and SOFA score, APACHE II score in sepsis group, there were negative correlation between PLT and SOFA score, APACHE II score in sepsis group. ROC curve showed the $PLT \leq 100 \times 10^9/L$, $PCT \geq 2.0 \mu g/L$ as the best cut off value, the area under the ROC(AUC) were 0.839, 0.857, the sensitivity were 89.4%, 87.4%, the specificity were 74.2%, 69.8% respectively. **Conclusion** PCT combined with PLT has a high clinical significance in the diagnosis of sepsis.

Key words: procalcitonin; platelet; sepsis; acute physiology and chronic health evaluation II; sequential organ failure assessment score

脓毒症是指由于感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),并可以导致严重脓毒症或脓毒性休克^[1]。脓毒症病情凶险,医疗资源耗资巨大,是目前临床治疗的难题。脓毒症大约占 ICU 病房收治患者总数的 40%,而病死率高达 25%~40%,主要死亡的原因为严重脓毒症和脓毒性休克^[2]。脓毒症的及时诊断及治疗是影响脓症患者病死率的重要因素。《2012 年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》中推荐白细

胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)为相关的炎症指标,协助对脓毒症进行诊断和及时评估病情。Uusitalo 等^[3]研究发现严重脓毒症患者的 PCT 比 CRP 更早出现变化,提示 PCT 可作为脓毒症早期诊断的一项指标。脓症患者常伴有血液系统功能紊乱,尤其是血小板计数(PLT)的变化,在脓毒症早期阶段就出现,且随着病情恶化有下降趋势^[4-5]。本文拟探讨 PCT 联合 PLT 检测对脓毒症诊断及预后判断的临

床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 1 月至 2015 年 12 月沧州市人民医院 ICU 收治的危重 SIRS 患者 160 例,且急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分大于 10 分。纳入标准:SIRS 均符合美国胸科医师学会和危重病医学会联合会议制定的诊断标准^[2]。排除标准:(1)年龄小于 18 岁;(2)应用过刺激细胞炎症介质释放的药物;(3)小细胞肺癌患者;(4)甲状腺癌患者;(5)获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(6)住院时间小于 24 h;(7)患者处于慢性疾病终末期状态。其中男 99 例,女 61 例,平均(60.4±5.9)岁。所有危重 SIRS 患者,按脓毒症诊断标准^[1],分为脓毒症组与对照组,按是否发生脓毒性休克,将脓毒症组又分为非脓毒性休克组与脓毒性休克组。脓毒症组共 78 例患者,其中非脓毒性休克组 47 例,脓毒性休克组 31 例;男 47 例,女 31 例;包括肺部感染 56 例,尿路感染 10 例,腹腔感染 9 例,化脓性局部软组织感染 2 例,中枢神经系统感染 1 例。对照组中患者 82 例,其中男 52 例,女 30 例;多发外伤 15 例,急性心肌梗死 16 例,心肺复苏术后 8 例,中毒 15 例,胰腺炎 2 例,急性脑血管病 18 例,支气管哮喘急性发作 6 例,急性肺栓塞 2 例。

1.2 方法 收集入院 24 h 内 PCT、CRP、WBC、PLT 等指标情况。全部患者在入住 ICU 24 h 内按无菌要求留取 2 mL 新鲜的乙二胺四乙酸(EDTA)或肝素抗凝血液,标本采集后即刻

送检,夜间急诊不能完成者,以 3 000 r/min 离心 20 min 2~8℃保存,24 h 内完成检测。PCT 检测仪器为罗氏 MODULAR E170 全自动电化学发光免疫分析仪,方法为双抗夹心免疫化学发光法。使用美国雅培 CD-3700 血细胞分析仪进行 PLT 检测。采集各组 24 h 内最差指标进行 APACHE II 及序贯器官衰竭估计(SOFA)评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理及统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析非脓毒性休克组、脓毒性休克组 and 对照组 3 组间的 PLT、CRP、PCT 差异,相关分析采用 Pearson 相关分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线确定各指标的最佳截断值,分别计算 PCT、PLT 的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间各感染指标比较 经方差分析,非脓毒性休克组、脓毒性休克组 and 对照组间的 PLT、CRP、PCT 水平比较,差异有统计学意义($F=36.510、26.520、62.867,P<0.05$)。而 3 组 WBC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两两组间比较结果显示,脓毒症组 PLT 明显低于对照组,脓毒性休克组 PLT 明显低于非脓毒性休克组,而脓毒性休克组 CRP、PCT 明显高于非脓毒性休克组,非脓毒性休克组、脓毒性休克组 CRP、PCT 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间各感染指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($\times 10^9/L$)	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)
非脓毒性休克组	154.07±57.45*	4.60±6.77*	112.73±103.61*	15.87±8.57
脓毒性休克组	81.90±50.95*#	34.23±28.39*#	169.27±131.81*#	15.80±8.84
对照组	174.52±48.03	2.08±5.35	43.64±43.56	15.72±6.33

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与非脓毒性休克组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 脓毒症组 PCT、PLT 与 SOFA 评分、APACHE II 评分相关性 脓毒症组 PCT 与 SOFA、APACHE II 评分呈显著正相关($r=0.496、0.698,P<0.05$)。脓毒症组 PLT 与 SOFA、APACHE II 评分呈显著负相关($r=0.393、0.533,P<0.05$)。PCT 与 PLT 呈显著负相关($r=0.62,P<0.05$)。

2.3 PLT、PCT 在脓毒症诊断中的评价 绘制 ROC 曲线确定诊断价值及最佳截值,PLT 的最佳截断值为 $100 \times 10^9/L$, $PLT \leq 100 \times 10^9/L$ 为阳性,PLT 诊断的 AUC 为 0.839,灵敏度为 89.4%,特异度为 74.2%。PCT 的最佳截断值为 2.0 $\mu g/L$, $PCT \geq 2.0 \mu g/L$ 为阳性,PCT 诊断的 AUC 为 0.857,灵敏度为 87.4%,特异度为 69.8%。

3 讨 论

脓毒症的及时诊断及治疗是影响脓毒症患者病死率的重要因素。目前临床上缺乏感染判定的特异性指标,主要是根据存在感染因素或明确的感染病灶,同时伴有体温、WBC 变化等非特异性指标进行认定或评估,或根据体温、WBC 升高反推存在感染的可能。然而,这些因素可受多种因素影响,尤其是对 ICU 患者来说,影响这两项指标的因素可能会多种多样。虽然感染可引起发热,但是很多情况,如术后、药物热、肺不张、输血反应、胰腺炎、消化道出血等非感染因素也可能参与到机体发

热的过程^[6],这些非感染因素加重了感染性发热的程度,并可能使疾病评估变得复杂化。另外,严重感染时由于机体的抑制反应,可能致使 WBC 不但不升高,还可能降低^[7],因此 WBC 也不是评估脓毒症的特异性指标^[8]。生物标志物是近年来随着分子生物学进步而被广泛用于临床评估疾病或损伤的一类重要物质,不仅可以从分子水平探讨疾病的发生机制,而且还可以准确、灵敏地评价早期的组织损伤,并有其独特的优势来提供早期预警,为临床提供了良好的辅助诊断依据。目前大约有上千种标志物被用于脓毒症的相关研究,而其中应用最广泛,最被熟知的就是 CRP 及 PCT^[9]。

PCT 是一种无激素活性的糖蛋白,也是降钙素(CT)的前体,由 116 个氨基酸组成,无激素活性,半衰期为 25~30 h。酶切后形成成熟的 CT,半衰期约 10 min。生理状态下 PCT 仅在甲状腺及肺少量表达,极少量释放入血。PCT 生理作用尚不十分清楚,一般认为它是一种非甾体类抗炎物质,在细胞因子调控中发挥作用。当机体出现感染时,基因表达被激活并产生大量 PCT。有人认为,PCT 是一种继发介质,对炎症反应具有放大效应,特别在脓毒症时受到有关细胞因子的诱导,PCT 可呈明显持续升高。PCT 作为感染的标志物已被临床广泛用来辅助诊断脓毒症,研究发现 PCT 与传统的炎性标志物,如

CRP、WBC、红细胞沉降率等相比,其诊断脓毒症的精确性更好,能够更好地区分感染性发热与非感染性发热^[10]。PCT 可作为严重感染及脓毒症的血清学标志物,并将其作为感染性全身炎症反应早期辅助与鉴别诊断、判断疾病严重程度、治疗效果和预后的新指标。Müller 等^[11]通过对 101 例内科 ICU 患者进行研究,发现 PCT 比 CRP、白细胞介素-6 及乳酸更适合作为脓毒症的诊断标志物。2012 年国内发表的《降钙素原急诊临床应用的专家共识》(简称《共识》)指出:脓毒症患者的 PCT 水平明显高于非脓毒症患者,细菌性脓毒症患者的 PCT 水平明显高于非细菌性脓毒症;PCT 升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高,因此可作为诊断脓毒症和鉴别严重细菌感染的生物标志物;如怀疑脓毒症者建议立即检查 PCT,PCT 诊断脓毒症的阈值为 0.5 ng/mL^[12]。该《共识》基本确认了 PCT 对于急诊患者脓毒症诊断的价值,并将诊断脓毒症的阈值定义为 0.5 ng/mL,而且 PCT 的水平可以区分脓毒症、严重脓毒症与脓毒性休克。

脓症患者常伴有血液系统功能紊乱,尤其是 PLT 的变化,在脓毒症早期阶段就出现,且随着病情恶化有下降趋势^[4-5]。PLT 减少是脓症患者最常见的实验室检查结果之一,其在脓毒症发生、发展过程中具有重要作用,不但能自身调节,而且能调节周围血细胞,全身炎症反应所释放的促炎因子可激活凝血系统。同时还可损伤内皮细胞的抗凝功能,使血液高凝,处于高凝状态的血液又可造成凝血物质消耗,PLT 下降,血液出现低凝,引起出血倾向^[4-5]。Guclue 等^[13]研究表明,35%~59%的脓毒症患者可发生 PLT 减少,其发病机制可能是免疫学因素所致。PLT 是外周血中对化学与物理因子最敏感的成分,缺氧、酸中毒、内毒素与创伤等因素均可直接激活 PLT,使其聚集性增加;病原体在巨核细胞内繁殖影响 PLT 生成;骨髓受抑制产生抗 PLT 抗体,使 PLT 破坏增加。PLT 是诊断脓毒症和严重脓毒症的重要实验室检查结果。另外,严重脓毒症患者大于 18%正常血小板分布宽度(PDW)水平有更高的死亡风险。

本研究证实,ICU 重症全身炎症反应患者中,脓毒症组 PCT 明显高于对照组,PLT 明显低于对照组,且 PCT 升高,PLT 减少,对脓毒症诊断具有较高的临床意义,尤其 PCT $\geq 2.0 \mu\text{g/L}$,PLT $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ 对脓毒症诊断具有较高的灵敏度和特异度。二者之间呈显著负相关,二者均与脓毒症病情严重程度评分显著相关,故临床可将 PCT 与 PLT 联合检测用于诊断脓毒症,并评估脓毒症病情严重程度。

参考文献

[1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of se-

vere sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intens Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.

[2] Du B, An Y, Kang Y, et al. Characteristics of critically ill patients in ICUs in mainland China[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1): 84-92.

[3] Uusitalo SR, Koskinen P, Leino A, et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6 [J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(11/12): 883.

[4] Becchi C, AlMalyan M, Fabbri LP, et al. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2006, 72(9): 749-756.

[5] 林孟相, 庄荣, 戴燕凌. 脓毒症患者血小板计数及体积变化趋势的临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(11): 1911-1913.

[6] Marik PE. Fever in the ICU[J]. *Chest J*, 2000, 117(3): 855-869.

[7] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. *Chest J*, 1992, 101(6): 1644-1655.

[8] Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2006, 10(2): R63.

[9] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R15.

[10] Limper M, de Kruif M, Duits A, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever[J]. *J Infect*, 2010, 60(6): 409-416.

[11] Müller B, Becker KL, Schächinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(4): 977-983.

[12] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21.

[13] Guclue E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices[J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13(2): 333-338.

(收稿日期: 2016-03-17 修回日期: 2016-05-25)

(上接第 2751 页)

[14] Li M, Fan Y, Li Q, et al. Vinorelbine plus platinum in patients with metastatic triple negative breast cancer and prior anthracycline and taxane treatment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): e1928.

[15] 刘坤, 江波, 徐长玲, 等. NP 与 GP 方案治疗晚期乳腺癌的临床观察[J]. *肿瘤基础与临床*, 2010, 23(2): 139-141.

[16] 张彦, 刘英光, 孙红. 多西他赛联合洛铂治疗萘环类耐药

的晚期乳腺癌疗效分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(3): 473-474.

[17] Lips EH, Mulder L, Oonk A, et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 2172-2177.

(收稿日期: 2016-03-19 修回日期: 2016-05-28)