

血清 C 反应蛋白、降钙素原水平对脓毒症的诊断价值

朱 刚^{1,2} 刘 宝¹

[摘要]目的:探讨 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)诊断危重患者脓毒症的临床诊断价值。方法:选择 ICU 危重患者 64 例,根据 1991 年美国胸科医师学院/美国危重病医学会共识会议制定的脓毒症诊断标准分为脓毒症组 50 例,非脓毒症组 14 例,另选同期健康人 22 名为对照组。固相免疫层析法半定量测定 PCT 水平,定量免疫速率比浊法测定 CRP 水平,观察各指标诊断危重患者脓毒症的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数。以灵敏度为纵坐标,1-特异性为横坐标,分析 ROC 曲线,并确定检测的最佳阈值。结果:PCT 的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数及 ROC 曲线下的面积值均优于 CRP。而 PCT 联合 CRP 诊断的敏感性和准确率优于各指标独立诊断。结论:PCT 对脓毒症有很好的临床诊断价值,联合 PCT 及 CRP 诊断脓毒症可以提高诊断的敏感性和准确率。

[关键词] 脓毒症;降钙素原;C 反应蛋白

[中国图书资料分类法分类号] R 631.2

[文献标识码] A

Diagnostic value of serum C-reactive protein and procalcitonin on sepsis

ZHU Gang^{1,2}, LIU Bao¹

(1. Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Heifei Anhui 230032;

2. Intensive Care Unit, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnostic significance of C-reactive protein(CRP) and procalcitonin(PCT) on sepsis. **Methods:** According to the criterion of sepsis compiled by America College of Chest Physicians /America Society of Critic Care Medicine in 1991. Sixty-four severe patients were selected in ICU. The patients were divided into two groups: sepsis group($n=50$) and none sepsis group($n=14$), the baseline clinical data of two groups were comparable. PCT and CRP were measured by double-antibody sandwich ELISA method, solid-phase semi-quantitative immunochromatography and quantitative immunization rate turbidimetry, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Youdens' index of two biomarkers were calculated. The ROC was described for further analysis. **Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, Youdens' index and the area under the curve of ROC of PCT were better than those of CRP. And the combination of two biomarkers had higher sensitivity than that of CRP or PCT separately. **Conclusions:** PCT has a relatively good diagnostic significance on sepsis. The combination of multibiomarkers should be considered to apply in order to increase the sensitivity of diagnosis for sepsis.

[Key words] sepsis; C-reactive protein; procalcitonin

脓毒症及其并发的多器官功能障碍综合征(MODS)是危重患者的重要死亡原因,但要鉴别危重患者是否并发脓毒症常常很困难,迫切需要相关的标志物来早期提示脓毒症的可能。本文对危重患者 C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)水平的变化进行分析,了解其对并发脓毒症的预测作用,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 3 月至 2011 年 3 月宿州市立医院 ICU 住院危重患者 64 例,包括腹部手

术后 23 例,胸部手术后 12 例,脑卒中 18 例,严重多发伤 11 例。根据 1991 年美国胸科医师学院/美国危重病医学会共识会议制定的脓毒症诊断标准^[1],感染伴全身炎症反应综合征确诊为脓毒症。根据是否合并全身感染将危重患者分为:脓毒症组 50 例,男 30 例,女 20 例;年龄 38~72 岁。非脓毒症组 14 例,男 8 例,女 6 例;年龄 46~66 岁。选取同期健康人 22 名作为正常对照组。

1.2 治疗方法 在诊断脓毒症后参照“2004 国际拯救脓毒症战役”指南给予集束化治疗^[2]:早期广谱抗生素、液体复苏、预防应激性溃疡、控制血糖、器官支持和基础病因治疗等。

1.3 监测指标 监测记录生命体征、动脉血气分析、血乳酸水平和血生化变化,评估急性生理和慢性健康评分系统评分,动态监测胸部 X 线片和 CT

[收稿日期] 2011-07-08

[作者单位] 1. 安徽医科大学附属省立医院,安徽 合肥 230032; 2. 安徽省宿州市立医院 ICU, 234000

[作者简介] 朱 刚(1975-)男,副主任医师。

[通讯作者] 刘 宝,硕士研究生导师,主任医师,教授。

扫描结果等临床资料。

1.4 CRP 和 PCT 的检测 入选危重患者在 24 h 内取 10 ml 静脉血,采用固相免疫层析法半定量测定 2 组 PCT 水平,阳性诊断阈值: < 0.5 $\mu\text{g/L}$ 为 -, 评分为 1 分; 0.5 ~ 2.0 $\mu\text{g/L}$ 为 +, 评分为 2 分; 2.0 ~ 10.0 $\mu\text{g/L}$ 为 2+, 评分为 3 分; > 10.0 $\mu\text{g/L}$ 为 3+, 评分为 4 分; 其中 + ~ 3+ 分值在 2 分及 2 分以上均判为阳性,认为可能合并细菌感染。采用定量免疫速率比浊法测定 2 组 CRP 水平,阳性诊断阈值为 > 10 mg/L; 采用所有阳性诊断阈值均为临床常用标准。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 q 检验及 Logist 回归分析与 ROC 曲线分析。

2 结果

2.1 3 组患者 CRP、PCT 水平比较 脓毒症组 CRP、PCT 水平较非脓毒症组和对照组明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。非脓毒症组 CRP、PCT 水平与对照组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 3 组患者 CRP、PCT 水平比较

| 分组 | n | 年龄(岁) | CRP(mg/L) | PCT($\mu\text{g/L}$) |
|------------------|-----|-----------------|--|--|
| 对照组 | 22 | 58.5 \pm 16.9 | 3.11 \pm 0.96 | 0.23 \pm 0.18 |
| 非脓毒症组 | 14 | 56.6 \pm 10.5 | 17.00 \pm 11.33 | 0.30 \pm 0.24 |
| 脓毒症组 | 50 | 55.0 \pm 17.1 | 76.56 \pm 54.09 ^{**$\Delta\Delta$} | 11.2 \pm 9.44 ^{**$\Delta\Delta$} |
| F | — | 0.36 | 28.20 | 23.81 |
| P | — | >0.05 | <0.01 | <0.01 |
| $MS_{\text{组内}}$ | — | 262.158 | 1 747.576 | 52.627 |

q 检验: 与对照组比较^{**} $P < 0.01$; 与非脓毒症组比较 $\Delta\Delta$ $P < 0.01$

2.2 各指标诊断脓毒症的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值 PCT、CRP 指标诊断脓毒症的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数(见表 2)。

表 2 PCT、CRP 指标诊断脓毒症的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数

| 诊断指标 | 阈值 | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | 阳性预测值 (%) | 阴性预测值 (%) | Youden 指数 |
|------|---------------------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|
| PCT | 0.5 $\mu\text{g/L}$ | 94.0 | 71.4 | 92.2 | 76.9 | 0.65 |
| CRP | 10 mg/L | 88.0 | 64.3 | 89.8 | 60.0 | 0.52 |

2.3 PCT 联合 CRP 诊断脓毒症的 Logist 回归分析 以 PCT 和 CRP 水平作为自变量进行 Logistic 回归分析,显示患者发生全身性感染的概率可以表示为

$P = e(-3.031 + 0.043 [\text{CRP}] + 1.954 [\text{PCT}]) / (1 + e(-3.031 + 0.043 [\text{CRP}] + 1.954 [\text{PCT}]))$ 。其中 P 为患者发生全身性感染的概率, -3.031 为常数, [CRP] 和 [PCT] 分别为血清 CRP 和 PCT 的浓度, 0.043 和 1.954 分别为 CRP 和 PCT 的回归系数 (见表 3)。

表 3 协变量 PCT 和 CRP 的回归系数、标准误和 P 值

| parameter | B | S. E. | Wald | df | P | Exp(B) |
|-----------|--------|-------|-------|----|-------|--------|
| CRP | 0.043 | 0.020 | 4.545 | 1 | 0.033 | 1.044 |
| PCT | 1.954 | 0.692 | 7.986 | 1 | 0.005 | 7.059 |
| Constant | -3.031 | 1.075 | 7.949 | 1 | 0.005 | 0.048 |

2.4 不同诊断指标的 ROC 曲线分析结果 PCT + CRP 联合诊断曲线下面积最大: AUC 0.967, $P = 0.00$ 95% 可信区间 0.919 ~ 1.015; PCT 单独诊断曲线下面积次之: AUC 0.935, $P = 0.00$ 95% 可信区间 0.864 ~ 1.006; CRP 单独诊断曲线下面积最低: AUC 0.885, $P = 0.00$ 95% 可信区间 0.792 ~ 0.978。可见, PCT + CRP 联合诊断曲线下面积和 PCT 单独诊断曲线下面积均在 0.9 以上(见表 4)。

表 4 不同诊断指标的 ROC 曲线分析结果

| 诊断指标 | AUC | 标准误 | P | 95% 可信区间 | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | Youden 指数 |
|------|-------|-------|------|---------------|---------|---------|-----------|
| PCT | 0.935 | 0.036 | 0.00 | 0.864 ~ 1.006 | 94.0 | 92.9 | 0.869 |
| CRP | 0.885 | 0.048 | 0.00 | 0.792 ~ 0.978 | 80.0 | 85.7 | 0.657 |
| 联合诊断 | 0.967 | 0.024 | 0.00 | 0.919 ~ 1.015 | 96.0 | 92.9 | 0.889 |

3 讨论

脓毒症及其并发的 MODS 是危重患者的重要死亡原因,并且由于缺乏早期对于脓毒症诊断的特异性指标,易导致抗生素的不规范使用,造成多种微生物的耐药性^[3],进一步导致治疗脓毒症困难加重。因此,在细菌培养结果出来之前,早期鉴别危重患者是否合并脓毒症,对危重症患者的预后具有极大的意义,故寻找一些特异性指标来早期诊断脓毒症十分必要。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,作为非特异性抗炎因子,在炎症反应早期特异性抗体出现前,对机体免疫功能发动有重要意义,有类调理性作用,能促进单核-巨噬细胞和中性粒细胞吞噬细菌和释放溶酶体酶,发挥抗炎作用。多项研究^[4]证实 CRP 在早期预警感染方面存在一定的临床应用价值。Fores

等^[5]通过对 54 例多发伤患者血清 CRP 检测后发现,在多发伤伴感染并发症组 CRP 于创伤早期即明显高于非感染组,由此认为 CRP 可作为创伤早期(4 d 内)辅助诊断潜在感染并发症的指标。

PCT 是降钙素的前体,由甲状腺 C 细胞合成与分泌,正常情况下体内不能检测到 PCT,在脓毒症患者的外周血、肺及肝组织中可被检测到。大量研究^[6]从不同角度表明,PCT 是细菌性脓毒症诊断和鉴别诊断的重要指标。有研究^[7]观察 ICU 全身性炎症反应综合征(SIRS)、感染、严重感染、感染性休克患者的血清 PCT 含量,表明严重感染与感染以及与 SIRS 间、严重感染与感染性休克间 PCT 差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且 PCT 用于预测严重感染的浓度为 $2 \mu\text{g/L}$,其敏感性 90%,特异性 86%。 $6 \mu\text{g/L}$ 可以预测感染性休克,其特异性、敏感性分别为 53% 和 72%。

在本研究中,我们发现脓毒症组患者血中的 CRP 和 PCT 水平较非脓毒症组和对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),这与国内外的研究相类似,提示 CRP 和 PCT 参与了脓毒症的发病机制,其水平的变化对于早期预测脓毒症有着重要的临床意义。另外,我们首先应用传统的诊断方法,比较 CRP 与 PCT 诊断脓毒症的价值。采用临床公认的诊断阳性阈值的指标,PCT $> 0.5 \mu\text{g/L}$ 诊断 64 例危重患者中脓毒症的灵敏度为 94% (47/50),特异度为 71.4% (10/14),阳性预测值 92.2% (47/51),阴性预测值 76.9% (10/13)。利用 CRP $> 10 \text{ mg/L}$ 诊断危重患者中脓毒症的灵敏度为 88.0% (44/50),特异度为 64.3% (9/14),阳性预测值 89.8% (44/49),阴性预测值 60.0% (9/15)。可见 PCT 诊断脓毒症的敏感性和特异性均高于 CRP,说明 PCT 较 CRP 诊断脓毒症有着更好的灵敏度、特异度及准确率。

本次研究中,选择 ROC 曲线时尽量靠近左方,并结合统计结果得到 Youden 指数最大的切点为临界,PCT、CRP 联合诊断的准确性高于 PCT 单独诊断的准确性。而 CRP 的 AUC 为 0.885,在 0.7 ~ 0.9 之间,提示其诊断脓毒症有一定的准确性,但其诊断

的准确性较 PCT 低。PCT 的阳性阈值,诊断试剂盒推荐的是 $0.5 \mu\text{g/L}$,而在本研究中我们得出的阈值为 $0.75 \mu\text{g/L}$,从灵敏度 (94.0%) 和特异度 (92.9%) 的情况来看,是具有较高临床使用价值的。若样本量足够大,ROC 曲线会是一条平滑的曲线。

另在本研究中,运用 Logist 回归方法分析显示患者发生全身性感染概率可以表示为 $P = e^{(-3.031 + 0.043 [\text{CRP}] + 1.954 [\text{PCT}])} / (1 + e^{(-3.031 + 0.043 [\text{CRP}] + 1.954 [\text{PCT}])})$ 。预测概率 = 0.654 064 1; 当 PCT 和 CRP 的浓度代入上式,得出的预测概率 $\geq 0.654 064 1$ 时,判为阳性(即为脓毒症),反之判为阴性。本研究证实联合 PCT + CRP 对于脓毒症的诊断有着更高的敏感性、特异度及较高的准确率,可在临床推荐应用。

[参 考 文 献]

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. 1991 ACCP/SCCM Consensus Conference Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Chest, 1992, 101 (6): 1644 - 1655.
- [2] Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive Protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients [J]. Critical Care 2006, 10(1): R1.
- [3] Napolitano LM, Ferrer T, Me Carter RJ Jr, et al. Systemic inflammatory response Syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients [J]. Trauma, 2000, 49(4): 647 - 652.
- [4] Nunes AC, Romaozinho JM, Pontes JM, et al. Risk factors for stricture development after caustic ingestion [J]. Hepatogastroenterology 2002, 49(48): 1563 - 1566.
- [5] Flores JM, Jiménez PI, Rincón MD. C reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001, 19(1): 61 - 65.
- [6] Gramm HJ, Dollinger P, Beies W. Procalcitonin: a new marker of inflammation. Wirtsantwort. Longitudinalstudien in patients with sepsis [J]. Clin Gastroenterol, 1995, 11(12): 51 - 54.
- [7] Brunkhorst EM, Wegscheider K, Foryeki ZF, et al. PCT for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. Intensive Care Med 2000, 26(Suppl 2): S148 - S152.

(本文编辑 姚仁斌)