

· 论著 ·

动态监测降钙素原对 ICU 脓毒症患者
抗菌药物使用的临床意义

刘宝华 李海峰 雷宇 赵士兴 孙明莉

【摘要】 目的 探讨动态监测降钙素原(PCT)指导重症监护病房(ICU)脓毒症患者抗菌药物使用的临床价值。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2013 年 6 月在吉林大学第一医院 ICU 住院的脓毒症患者 82 例,按随机数字表法分为常规抗菌药物治疗组(RAT 组,40 例)及 PCT 监测指导抗菌药物治疗组(PCT 组,42 例)。RAT 组按脓毒症的抗菌药物治疗原则选择及停用抗菌药物;PCT 组在此基础上每天监测 PCT,以无活动感染症状以及急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分下降,PCT 下降超过 90%或 PCT<0.25 $\mu\text{g/L}$ 作为停药指征。对比两组患者一般情况、抗菌药物使用时间及预后情况;用 Kaplan-Meier 法进行生存曲线分析。通过重复测量资料的方差分析对两组生存患者和死亡患者血清 PCT 水平进行 1~7 d 的动态观察。**结果** Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验结果显示,两组患者年龄、性别比、APACHE II 评分,血培养和痰培养阳性率,心功能不全、肾功能不全、呼吸衰竭、呼吸机使用及血液滤过等一般情况比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。Log Rank 检验结果显示,PCT 组抗菌药物使用时间较 RAT 组明显缩短 [d: 8.1 ± 0.3 , 95%可信区间 (95%CI) 8.3~9.7] 比 9.3 ± 0.3 (95%CI 8.7~10.1), $P=0.013$]。Kaplan-Meier 法进行单因素生存曲线分析发现,PCT 组比 RAT 组的生存曲线下下降速度较快,提示抗菌药物使用时间缩短。两组患者住院时间、ICU 滞留时间、28 d 死亡例数、28 d 复发例数及临床治愈率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组死亡患者 PCT 水平比生存患者要明显升高,在治疗前期和治疗后期均超过 10 $\mu\text{g/L}$ 。**结论** 动态监测 PCT 可以有效缩短 ICU 脓毒症患者抗菌药物的使用时间,且患者预后无明显差异。

【关键词】 脓毒症; 降钙素原; 抗菌药物

Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU LIU Bao-hua, LI Hai-feng, LEI Yu, ZHAO Shi-xing, SUN Ming-li. Department of Critical Care Medicine, First Hospital, Jilin University, Changchun 130031, Jilin, China
Corresponding author: SUN Ming-li, Email: sunmingli_1972@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the significance of dynamic monitoring of procalcitonin (PCT) in guiding the use of antibiotics for treating patients with sepsis in intensive care unit (ICU). **Methods** Eighty-two patients with sepsis from January 2012 to June 2013 hospitalized in ICU of First Hospital of Jilin University were enrolled, and they were randomly divided into regular antibiotic therapy group (RAT group, $n=40$) and PCT monitoring in guiding the use of antibiotics group (PCT group, $n=42$). Patients in RAT group were treated according to principle of antibiotics usage, while in PCT group patients' PCT value was observed everyday. When no active symptoms of infection were shown, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores declined, PCT value decreased over 90% or PCT value lower than 0.25 $\mu\text{g/L}$ time point were selected as drug withdrawal indication. The general status of the patient, antimicrobial drug use time, and prognosis were compared between the two groups, and Kaplan-Meier method was used for survival curve analysis. Variance analysis was used for repeating measurement to observe dynamic serum PCT level of the two groups of patients for survival and death during 7 days. **Results** Mann-Whitney U test or χ^2 test showed that there were no statistical significance in age, gender, APACHE II score, blood culture positive rate, sputum culture positive rate, cardiac insufficiency, renal failure, respiratory failure, and ventilator and hemofiltration usage (all $P>0.05$). Log Rank test results showed that the time of antimicrobial drug usage was significantly reduced in PCT group than that in RAT group [days: 8.1 ± 0.3 , 95% confidence interval (95%CI) 8.3~9.7] vs. 9.3 ± 0.3 (95%CI 8.7~10.1), $P=0.013$]. Kaplan-Meier univariate survival curves showed that the speed of curve declination in PCT group was faster significantly than that in RAT group, suggesting that the time of using antimicrobial drug was shortened. There was no significant difference in length of hospital stay, ICU stay time, number of death in 28 days, number of cases of recurrence in 28 days and clinical cure rate between two groups (all $P>0.05$). PCT level in non-survivors in both groups was significantly higher than that in the survivors, exceeding more than 10 $\mu\text{g/L}$ in the early and late stages of treatment. **Conclusion** Dynamic monitoring of PCT can effectively reduce antimicrobial drug use in ICU patients with sepsis, but there is no significant difference in patients' prognosis.

【Key words】 Sepsis; Procalcitonin; Antimicrobial drug

脓毒症是导致重症监护病房(ICU)患者死亡的常见原因。在美国每年大约有 75 万人患有严重脓毒症,其病死率在过去的 20 年里增加了 90%^[1]。对于早期怀疑有严重细菌感染者通常建议采用经验性抗菌药物治疗以降低患者的病死率。ICU 经常收治感染原因不明的患者,血培养及痰培养均需要 3~5 d 才能报告结果,而且有 50% 左右的患者由于标本采集及培养方法的原因导致细菌培养结果为阴性,因此,诊断的不确定性经常造成抗菌药物的过度使用,而且维持抗菌药物治疗会超出必要时间^[2]。

降钙素原(procalcitonin,PCT)是一种对细菌内毒素感染非常敏感的血清标志物,在脓毒症的诊断中有重要作用^[3]。本研究通过动态监测脓症患者 PCT 浓度,以此辅助指导停用抗菌药物,从而缩短抗菌药物使用时间,有效降低细菌耐药性的产生。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本研究为前瞻性随机对照临床试验(RCT),选择 2012 年 1 月至 2013 年 6 月在本院 ICU 住院的脓症患者 82 例,按随机数字表法分为常规抗菌药物治疗组(RAT 组,40 例)及 PCT 监测指导抗菌药物治疗组(PCT 组,42 例)。

1.1.1 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②怀疑有细菌感染的脓症患者;③患者及家属知情同意。

1.1.2 排除标准:①细菌培养结果确定有铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、结核分支杆菌、真菌感染者;②怀疑有病毒或寄生虫感染者;③慢性局部感染者;④分组前接受超过 48 h 抗菌药物治疗者;⑤免疫缺陷患者〔如获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染、白血病〕;⑥恶性肿瘤患者;⑦拒绝配合者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.2 诊断标准:符合 2001 年美国胸科医师协会、欧洲危重病医学会联合制定的 SIRS、脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克诊断标准^[4]。

1.3 研究方法:82 例患者在治疗前进行细菌培养(包括血培养及痰培养)。RAT 组按脓毒症的抗菌药物治疗原则选择及停用抗菌药物;PCT 组则在此基

础上每天监测 PCT,当患者无活动的感染症状,急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分下降,PCT 下降超过 90%或 PCT < 0.25 μg/L 时停用抗菌药物并密切观察。对出院患者电话随访。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Log Rank 检验分析两组患者的抗菌药物使用时间,Kaplan-Meier 法进行单因素生存曲线比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过重复测量资料的方差分析对抗菌药物治疗后 1~7 d PCT 水平进行动态观测。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较(表 1):两组患者年龄、性别比、APACHE II 评分,血培养、痰培养阳性率,心肾功能不全、呼吸衰竭(呼衰)发生例数,呼吸机(无创 + 有创)及血液滤过使用例数等临床资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

2.2 微生物学检测情况:共有 25 例患者血培养或痰培养检测出感染病菌,检出时间约 2~3 d;其中 RAT 组 14 例,PCT 组 11 例;感染病菌:金黄色葡萄球菌 6 例,大肠埃希菌 7 例,克雷伯杆菌 5 例,阴沟肠杆菌 4 例,嗜血流感杆菌 3 例。

2.3 两组患者抗菌药物使用时间比较(表 2):Log Rank 检验结果显示,PCT 组抗菌药物使用时间比 RAT 组明显缩短,差异有统计学意义($P = 0.013$)。

表 2 两组脓症患者抗菌药物使用时间比较

组别	例数	抗菌药物使用时间(d)	
		均数($\bar{x} \pm s$)	95%CI
RAT 组	40	9.3 ± 0.3	8.7 ~ 10.1
PCT 组	42	8.1 ± 0.3	8.3 ~ 9.7
Log Rank 检验值		6.140	
P 值		0.013	

注:RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为降钙素原监测指导抗菌药物治疗组,95%CI 为 95%可信区间

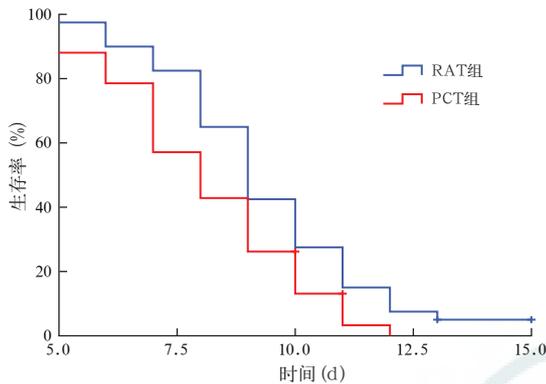
2.4 两组患者生存曲线分析(图 1):Kaplan-Meier 法进行单因素生存曲线分析,可见 PCT 组曲线位于

表 1 两组脓症患者基本资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [% (例)]	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	血培养 阳性率(例)	痰培养 阳性率(例)	心功能 不全(例)	肾功能 不全(例)	呼衰 (例)	呼吸机 支持(例)	血液滤 过(例)
RAT 组	40	53.4 ± 12.2	45.0(18)	18.5 ± 3.6	32.5(13)	27.5(11)	5	8	15	20	9
PCT 组	42	54.9 ± 13.8	47.6(20)	21.6 ± 4.3	28.6(12)	21.4(9)	6	10	18	23	11
检验值		$U = 0.236$	$\chi^2 = 0.057$	$U = 0.348$	$\chi^2 = 0.149$	$\chi^2 = 0.410$	$\chi^2 = 0.056$	$\chi^2 = 0.174$	$\chi^2 = 0.245$	$\chi^2 = 0.186$	$\chi^2 = 0.151$
P 值		0.852	0.812	0.624	0.699	0.522	0.813	0.677	0.621	0.666	0.697

注:RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为降钙素原监测指导抗菌药物治疗组,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

RAT 组下方,曲线的下降速度较快,即抗菌药物使用时间比 RAT 组明显缩短。



注:RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为降钙素原监测指导抗菌药物治疗组

图 1 两组脓毒症患者生存曲线分析

2.5 两组患者治疗后各器官功能检测指标及预后情况比较(表 3~4):两组患者治疗后 APACHE II 评分、体温、白细胞计数、心率、氧合指数、住院时间、ICU 滞留时间、28 d 死亡或复发例数及临床治愈率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 3 两组脓毒症患者治疗后各器官功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)	体温 (°C)	WBC ($\times 10^9/L$)	HR (次/min)	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)
RAT 组	40	6.2 ± 1.3	37.5 ± 4.3	9.5 ± 1.1	86.0 ± 5.2	394.0 ± 20.4
PCT 组	42	5.7 ± 0.9	37.2 ± 3.8	8.9 ± 0.9	84.0 ± 6.3	382.0 ± 25.6
U 值		0.316	0.526	0.482	0.486	0.826
P 值		0.219	0.428	0.362	0.658	0.537

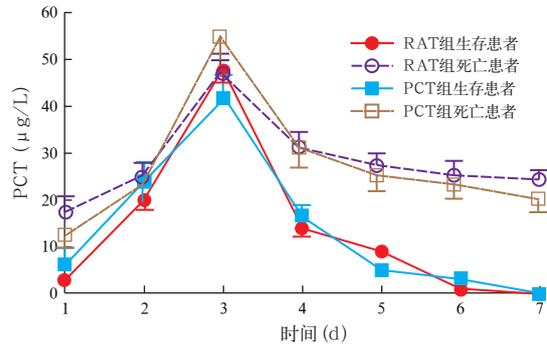
注:RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为降钙素原监测指导抗菌药物治疗组,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,WBC 为白细胞计数,HR 为心率,PaO₂/FiO₂ 为氧合指数;1 mm Hg=0.133 kPa

表 4 两组脓毒症患者预后指标比较

组别	例数	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 滞留时间(d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 预后[例(%)]		临床治愈率 [% (例)]
				死亡	复发	
RAT 组	40	32.0 ± 5.4	14.0 ± 2.7	5 (12.5)	1 (2.5)	85.0 (34)
PCT 组	42	27.0 ± 4.9	12.0 ± 2.9	6 (14.3)	3 (7.1)	78.5 (33)
检验值		$U=0.526$	$U=0.439$	$\chi^2=0.056$	$\chi^2=0.952$	$\chi^2=0.566$
P 值		0.431	0.632	0.813	0.329	0.452

注:RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为降钙素原监测指导抗菌药物治疗组,ICU 为重症监护病房

2.6 两组患者 PCT 水平的动态监测结果(图 2):RAT 组和 PCT 组生存患者起始 PCT 水平均不超过 10 μg/L,抗菌药物治疗后 PCT 逐渐恢复到正常水平;而两组死亡患者起始 PCT 水平均超过 10 μg/L,抗菌药物治疗后 PCT 缓慢降低,始终未恢复到正常水平。



注:PCT 为降钙素原,RAT 组为常规抗菌药物治疗组,PCT 组为 PCT 监测指导抗菌药物组

图 2 两组脓毒症患者治疗后血清 PCT 水平的动态变化

3 讨论

脓毒症是由微生物及其产物广泛激活机体防御机制引起的综合反应,包括细胞因子释放、免疫细胞激活、内皮细胞活化及血浆蛋白级联系统激活等,同时多种信号转导机制及神经-内分泌网络调控上述过程^[5]。脓毒症时常规实验室检查如白细胞计数、C-反应蛋白(CRP)缺乏诊断的准确性和特异性;炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)只是短暂或间断性升高,无法提供诊断和治疗的准确依据^[6]。研究发现,PCT 在注入细菌内毒素后会迅速升高^[7]。而 PCT 在血清中半衰期较短(约 25~30 h),具有对细菌感染的特异性,当感染或炎症消除时其血清浓度会逐渐下降^[8-9]。国外也有文献报道,PCT 联合 CRP、IL-6 以及前心房利尿肽等可以提高对脓毒症诊断的敏感性和特异性^[10-12]。

脓毒症可能并发低血压、休克、心功能衰竭、呼吸或弥散性血管内凝血(DIC),如出现低血压休克症状则称为脓毒性休克,如出现 1 个以上器官功能衰竭则称为严重脓毒症^[13]。国外文献提出 PCT 可以预测脓症患者器官功能衰竭的严重程度^[14-16]。葛庆岗等^[17]研究显示,MODS 患者血清 PCT 水平与 Marshall 评分显著相关,提示 PCT 可以用于判断感染导致的 MODS 患者病情严重程度。也有文献报道,脓症患者 PCT 水平、APACHE II 评分随病情严重程度升高而升高,二者有相关性^[18];PCT 在脓毒症诊断中的价值优于 CRP^[19]。原庆等^[20]认为脓毒症可引发严重的微循环障碍,造成局部器官血流分布不均匀,出现缺血/再灌注损伤,而丹参和三七则可从多环节、多角度对微循环障碍各阶段具有改善作用。

血培养是诊断脓毒症病原体的最准确方法,但目前国内多数医院血培养阳性检出率<15%,且需要 3~5 d 以上才能得出结果,因此降低了及时对症

应用抗菌药物的可能。Rowther 等^[21]研究发现,当血清 PCT > 2 ng/L 时,可从患者血清中分离培养出细菌菌株。Brodská 等^[22]认为,高水平 PCT 可区分革兰阴性(G⁻)菌和革兰阳性(G⁺)菌脓毒症,G⁻菌感染时 PCT 上升最明显,真菌感染 PCT 上升幅度较小。国内也有文献报道 PCT 是细菌性脓毒症诊断的一个较好指标,其敏感度和特异度均高于其他炎性指标,对 G⁻菌、G⁺菌脓毒症有一定鉴别作用^[23]。

本研究发现,两组患者年龄、性别比及治疗前 APACHE II 评分、血培养和痰培养阳性率、心肾功能不全、呼衰发生例数,呼吸机和血液滤过使用情况等均无明显差异,治疗后的情况比较也无明显统计学差异,但 PCT 组患者抗菌药物使用天数较 RAT 组明显减少。说明动态检测 PCT 可以有效指导抗菌药物的使用,降低其使用强度,从而降低细菌耐药性的产生,减少住院治疗的费用。

本研究通过比较两组生存和死亡患者抗菌药物治疗后 1~7 d 血清 PCT 水平变化发现,死亡者 PCT 水平比生存者要明显增高,在治疗前期和治疗后期都超过 10 μg/L。因此,PCT 的持续高水平可代表患者的预后较差,高于 10 μg/L 时病死率会明显升高。de Jager 等^[24]通过对军团菌所致社区获得性肺炎的研究发现,初始 PCT 水平越高,下降速度越慢,疾病越严重,患者的 ICU 滞留天数和院内病死率会随之增高。在脓毒症发病过程中,血清 PCT 水平如出现明显上升,常预示疾病的恶化;相反,如果 PCT 水平下降则是疾病好转的标志。因此,动态监测 PCT 可提供抗菌药物是否有效和停药的参考依据。

抗菌药物的疗程取决于原有感染的严重程度,经外科处理感染是否已经消除或得到有效控制,以及患者对抗菌治疗的反应。脓毒症时抗菌药物治疗往往需要较长的时间,一般在 1 周以上。停药指征为感染症状、体征完全消除,体温、白细胞计数正常 3 d 以上。PCT 的动态变化可作为抗菌药物是否有效的辅助判断标准,当 PCT、白细胞、体温同时降低时,说明抗菌药物使用是有效的;如果 PCT 持续维持较高水平,则应当考虑换药,代表患者预后较差。

参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1303-1310.
- [2] Coopersmith CM, Amiot DM 2nd, Stromberg PE, et al. Antibiotics improve survival and alter the inflammatory profile in a murine model of sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Shock*, 2003, 19: 408-414.
- [3] 桂水清,冯永文,吴明,等. C-反应蛋白与降钙素原对重症监护病房老年患者感染的监测. *中华危重病急救医学*, 2013, 25:

244-245.

- [4] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 645.
- [5] 石岩. 严重脓毒症发病机制新认识. *中国实用外科杂志*, 2012, 32: 956-958.
- [6] Jin M, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *Lab Medicine*, 2010, 41: 173-177.
- [7] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection*, 1997, 25: 133-134.
- [8] Patil VK, Morjaria JB, De Villers F, et al. Associations between procalcitonin and markers of bacterial sepsis. *Medicina (Kaunas)*, 2012, 48: 383-387.
- [9] Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*, 2009, 24: 63-71.
- [10] Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75: 342-347.
- [11] Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22: 113-117.
- [12] Claessens YE, Schmidt J, Batard E, et al. Can C-reactive protein, procalcitonin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide measurements guide choice of in-patient or out-patient care in acute pyelonephritis? *Biomarkers In Sepsis (BIS) multicentre study. Clin Microbiol Infect*, 2010, 16: 753-760.
- [13] 李志军,王东强,田永超,等. 2010 德国脓毒症指南解读——关于脓毒症的预防、诊断、治疗及后续护理. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 257-262.
- [14] Jaimes FA, De La Rosa GD, Valencia ML, et al. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13: 23.
- [15] Hensler T, Sauerland S, Lefering R, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock*, 2003, 20: 420-426.
- [16] Hsu KH, Chan MC, Wang JM, et al. Comparison of Fcγ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Respirology*, 2011, 16: 152-160.
- [17] 葛庆岗,阴赫宏,文艳,等. 血清降钙素原与多器官功能障碍综合征严重程度相关性的临床研究. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 729-731.
- [18] 奚晶晶,王红,杨钧. 降钙素原在脓症患者中的动态变化及中药干预的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14: 327-329.
- [19] 袁东,于海初. 脓毒症血清降钙素原与 APACHE II 评分的相关性. *青岛大学医学院学报*, 2012, 48: 42-44.
- [20] 原庆,张淑文,罗国燕. 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 313-315.
- [21] Rowther FB, Rodrigues CS, Deshmukh MS, et al. Prospective comparison of eubacterial PCR and measurement of procalcitonin levels with blood culture for diagnosing septicemia in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 2964-2969.
- [22] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*, 2013, 13: 165-170.
- [23] 刘英其. 血清降钙素原在不同种类细菌脓毒症的早期鉴别诊断价值. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23: 500-502.
- [24] de Jager CP, de Wit NC, Weers-Pothoff G, et al. Procalcitonin kinetics in *Legionella pneumophila* pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15: 1020-1025.

(收稿日期:2013-10-14)

(本文编辑:李银平)