

·论著·

降钙素原在心脏术后感染性与非感染性
全身炎症反应综合征的鉴别诊断价值

赵栋 周建新 原口刚 荒井裕国 三高千惠子

【摘要】 目的 评价降钙素原(PCT)对于早期鉴别心脏术后感染性与非感染性全身炎症反应综合征(SIRS)的诊断价值。方法 对2011年4月1日至2013年3月31日期间因心脏手术后入住东京医科齿科大学(日本)医学部附属医院重症监护病房(ICU)符合SIRS诊断的142例患者的临床资料进行回顾性分析,根据国际“拯救脓毒症宣言”2012年指南标准,将患者分为感染组(47例)和非感染组(95例)。感染组患者包括脓毒症11例,严重脓毒症12例,感染性休克24例。对患者临床资料进行比较,并绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),评估PCT、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)鉴别感染性与非感染性疾病的诊断价值,以及诊断脓毒症的严重程度。结果 感染组PCT、CRP、WBC明显高于非感染组[PCT($\mu\text{g/L}$):2.80(1.24,10.20)比0.10(0.06,0.21), $Z=-9.020$, $P=0.001$;CRP(mg/L):158.0(120.0,199.0)比58.0(25.0,89.0), $Z=-7.264$, $P=0.001$;WBC($\times 10^9/\text{L}$):15.5(11.0,22.6)比9.3(7.2,12.6), $Z=-5.792$, $P=0.001$]。PCT、CRP、WBC诊断脓毒症的临界值分别为0.47 $\mu\text{g/L}$ 、119.5 mg/L 、 $10.85 \times 10^9/\text{L}$,三者相比较,PCT对脓毒症诊断具有最高敏感度(91.5%)及特异度(93.7%)。脓毒症组、严重脓毒症组、感染性休克组WBC比较差异无统计学意义[$\times 10^9/\text{L}$:12.40(9.10,24.20)、13.30(9.93,16.93)、20.40(13.45,28.60), $\chi^2=5.638$, $P=0.060$],而PCT、CRP差异具有统计学意义[PCT($\mu\text{g/L}$):1.37(0.72,1.85)、3.16(0.48,13.24)、3.68(1.67,20.96), $\chi^2=7.422$, $P=0.024$;CRP(mg/L):120.0(74.0,180.0)、135.7(81.7,181.3)、171.1(151.5,306.0), $\chi^2=9.524$, $P=0.009$]。对于诊断严重脓毒症,PCT优于CRP,但对感染性休克无诊断效力。PCT诊断严重脓毒症临界值为2.28 $\mu\text{g/L}$ 时的敏感度为66.7%,特异度为90.9%;CRP诊断感染性休克临界值为149.5 mg/L 时的敏感度为83.3%,特异度为66.7%。结论 与WBC、CRP等炎症指标比较,血清定量PCT测定在心脏术后感染性并发症早期诊断中具有更好的预测价值,以PCT $\geq 0.47 \mu\text{g/L}$ 为诊断脓毒症的临界值。

【关键词】 降钙素原; 全身炎症反应综合征; 感染; 心脏术后; C-反应蛋白

Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac operation

Zhao Dong*, Zhou Jianxin, Go Haraguchi, Hirokuni Arai, Chieko Mitaka.
*Department of Critical Care Medicine, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
Corresponding author: Zhao Dong, Email: icuzhao@sohu.com; Chieko Mitaka, Department of Cardiovascular Surgery, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo 113-8519, Japan, Email: c.mitaka.icu@tmd.ac.jp

【Abstract】 Objective To assess the value of procalcitonin (PCT) for the differential diagnosis between infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after cardiac operation. **Methods** Patients diagnosed with SIRS after cardiac surgery and admitted to Department of Cardiovascular Surgery of Tokyo Medical and Dental University Graduate School between April 1st, 2011 and March 31st, 2013 were retrospectively studied. A total of 142 patients with SIRS were included, and they were divided into infectious group ($n=47$) or non-infectious group ($n=95$) according to the diagnostic criteria of the Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 (SSCG2012). The patients with infectious SIRS were included, and there were 11 with sepsis, 12 with severe sepsis without shock, and 24 with septic shock respectively. The clinical data of patients were compared, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was plotted to assess the diagnostic value of infection and non-infectious diseases for PCT, C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC), as well as the diagnosis of the severity of sepsis. **Results** PCT, CRP, and WBC were significantly higher in the infectious SIRS group than those in the non-infectious SIRS group [PCT ($\mu\text{g/L}$): 2.80 (1.24, 10.20) vs. 0.10 (0.06, 0.21), $Z=-9.020$, $P=0.001$; CRP (mg/L): 158.0 (120.0, 199.0) vs. 58.0 (25.0, 89.0), $Z=-7.264$, $P=0.001$; WBC ($\times 10^9/\text{L}$): 15.5 (11.0, 22.6) vs. 9.3 (7.2, 12.6), $Z=-5.792$, $P=0.001$]. PCT had the highest

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.007

基金项目: 笹川日中医学奖学金资助

作者单位: 100730 首都医科大学附属北京同仁医院重症医学科(赵栋); 100050 首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科(周建新); 113-8519 东京医科齿科大学(日本)医学部附属医院集中治疗部(赵栋、原口刚、三高千惠子), 心脏外科(荒井裕国)

通信作者: 赵栋, Email: icuzhao@sohu.com; 三高千惠子, Email: c.mitaka.icu@tmd.ac.jp

sensitivity (91.5%) and specificity (93.7%) for differential diagnosis, with a cut-off value for infectious SIRS of 0.47 $\mu\text{g/L}$, and the cut-off value of CRP and WBC were 119.5 mg/L and $10.85 \times 10^9/\text{L}$, respectively. There was no significant difference in WBC among sepsis group, severe sepsis group, and septic shock group [$\times 10^9/\text{L}$: 12.40 (9.10, 24.20), 13.30 (9.93, 16.93), 20.40 (13.45, 28.6), $\chi^2=5.638$, $P=0.060$], while PCT, CRP had significant difference [PCT ($\mu\text{g/L}$): 1.37 (0.72, 1.85), 3.16 (0.48, 13.24), 3.68 (1.67, 20.96), $\chi^2=7.422$, $P=0.024$; CRP (mg/L): 120.0 (74.0, 180.0), 135.7 (81.7, 181.3), 171.1 (151.5, 306.0), $\chi^2=9.524$, $P=0.009$]. PCT was more reliable than CRP in diagnosing severe sepsis without shock, but it was ineffective for diagnosing septic shock. The cut-off value of PCT for diagnosing severe sepsis without shock was 2.28 $\mu\text{g/L}$, and the sensitivity was 66.7%, specificity was 90.9%. Cut-off value of CRP for the diagnosis of septic shock was 149.5 mg/L, with the sensitivity of 83.3%, and the specificity of 66.7%. **Conclusions** PCT was a useful marker for the diagnosis of infectious SIRS after cardiac operation as compared with WBC and CRP. The optimal PCT cut-off value for diagnosing infectious SIRS was 0.47 $\mu\text{g/L}$.

[Key words] Procalcitonin; Systemic inflammatory response syndrome; Infection; Post cardiac operation; C-reactive protein

流行病学调查结果显示,1979 年至 2000 年美国脓毒症平均年增长率为 8.7%^[1]。脓毒症及其相关并发症已经成为重症监护病房(ICU)死亡的主要原因。美国每年约有 75 万例脓毒症患者,每日死于脓毒症及其并发症的人数约为 500 例^[2]。临床研究显示,心脏术后入住 ICU 的患者中脓毒症发病率偏高,心脏术后发生感染和未发生感染患者的病死率分别为 8.5%及 2.2%^[3],因此,及早诊断和干预可明显改善脓毒症患者的预后,同时可避免抗菌药物滥用^[4]。然而根据临床表现,早期鉴别感染与非感染性病因导致的全身炎症反应综合征(SIRS)非常困难。近年来研究显示,降钙素原(PCT)与感染有较好的相关性,为全身性感染的早期诊断指标^[5-6]。本研究旨在评价心脏外科患者术后 PCT 与白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)等传统感染指标在全身性感染诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 东京医科齿科大学(日本)医学部附属医院 2011 年 4 月 1 日至 2013 年 3 月 31 日期间接受心脏手术后入住 ICU 的患者。

1.2 研究方法: 回顾性分析 376 例患者的临床资料,入选其中 142 例符合 SIRS 诊断标准的病例。根据国际“拯救脓毒症宣言”2012 年指南标准^[7]及微生物学检查结果,将入选病例分为感染组和非感染组,感染组进一步分为脓毒症组、严重脓毒症组、感染性休克组 3 个亚组。

本研究经东京医科齿科大学(日本)医学部伦理审查委员会批准。

1.3 观察指标: 比较各组病例术前、术中及术后的数据。术前资料包括:年龄、性别、体质指数(BMI)、伴随疾病;术中资料包括:体外循环(CPB)时间、主动脉阻断时间、手术时间、失血量;术后资料包括:机械通气时间、弥散性血管内凝血(DIC)发生率,急

性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA),血清 PCT、CRP、WBC, ICU 住院时间、住院时间,术后接受血液净化[连续性肾脏替代治疗(CRRT)、多黏菌素 B 吸附-血液灌流(PMX-DHP)]及体外膜肺氧合(ECMO)治疗,30 d 病死率和住院病死率。DIC 的确诊依据国际血栓与止血委员会(ISTH)2001 诊断标准^[8],总分 ≥ 5 分时可诊断为 DIC。

APACHE II 评分、SOFA 评分根据患者入住 ICU 第一个 24 h 内资料评估获得。血清 PCT、WBC、CRP 检测由医院检验科完成。血清 PCT 应用罗氏 Cobas6000 分析仪检测,敏感度为 0.05 $\mu\text{g/L}$;CRP 应用免疫比浊法检测。血清 PCT、WBC、CRP 测定值以入住 ICU 期间首次诊断为 SIRS 时的结果为准。

1.4 统计学方法: 统计学分析采用 SPSS 17.0 软件处理。计量资料首先行方差齐性检验,若方差齐,则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若方差不齐,则以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以患者数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算 ROC 曲线下面积(AUC),最佳诊断临界值取敏感度和特异度数值之和的最大值;计算敏感度、特异度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组及非感染组基线资料比较(表 1): 入选的 142 例病例中感染组 47 例,非感染组 95 例。两组病例在性别、年龄、手术类型、合并糖尿病和高血压、BMI、CPB 时间、主动脉阻断时间、手术时间、失血量等方面差异无统计学意义;而在合并慢性肾病(CKD)比例、APACHE II 评分、SOFA 评分、机械通

表 1 非感染组与感染组心脏术后 SIRS 患者基线资料及临床指标比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	手术类型患者数[例(%)]						伴随疾病患者数[例(%)]		
		男性	女性		瓣膜成型	CABG	血管置换	心室辅助	介入治疗	复合型	糖尿病	高血压	CKD
非感染组	95	67	28	67.2 ± 13.3	36(37.9)	11(11.6)	21(22.7)	1(1.1)	14(14.7)	12(12.6)	25(26.3)	35(36.8)	21(22.1)
感染组	47	32	15	67.8 ± 15.7	16(34.0)	9(19.1)	13(27.7)	3(6.4)	1(2.1)	5(10.6)	18(38.3)	20(42.6)	19(40.4)
χ^2/t 值		0.089		-0.240	0.201	1.489	0.533	3.241	5.292	0.119	2.138	0.432	5.216
P 值		0.766		0.811	0.654	0.222	0.465	0.106	0.021	0.731	0.144	0.511	0.022

组别	例数 (例)	BMI[kg/m ² , $M(Q_L, Q_U)$]	CPB 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	主动脉阻断时 间(min, $\bar{x} \pm s$)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	失血量 (mL, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	PCT[$\mu\text{g/L}$, $M(Q_L, Q_U)$]	WBC[$\times 10^9/L$, $M(Q_L, Q_U)$]
感染组	47	21.8(20.0, 26.7)	197.2 ± 142.5	99.0 ± 100.1	508.9 ± 192.4	3 512 ± 3 150	19.0(15.0, 25.0)	7.0 ± 2.6	2.80(1.24, 10.20)	15.5(11.0, 22.6)
Z/t 值		-0.470	-1.018	-0.045	-1.323	-0.632	-5.850	-4.522	-9.020	-5.792
P 值		0.638	0.311	0.964	0.188	0.528	0.001	0.001	0.001	0.001

组别	例数 (例)	CRP[mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	住院时间[d, $M(Q_L, Q_U)$]	机械通气时间 [h, $M(Q_L, Q_U)$]	CRRT [例(%)]	PMX-DHP [例(%)]	ECMO [例(%)]	DIC[例 (%)]	30 d 病死率 [% (例)]	住院病死 率[% (例)]
感染组	47	158.0(120.0, 199.0)	23.0(12.0, 52.0)	82.0(37.0, 149.0)	264.0(40.0, 999.0)	26(55.3)	18(38.3)	13(27.7)	23(48.9)	6.4(3)	46.8(22)
Z/ χ^2 值		-7.264	-7.781	-5.611	-6.598	46.168	41.664	28.925	55.475	6.195	52.621
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.035	0.001

注: SIRS 为全身炎症反应综合征, CABG 为冠状动脉旁路移植术, CKD 为慢性肾病, BMI 为体质指数, CPB 为体外循环, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, PCT 为降钙素原, WBC 为白细胞计数, CRP 为 C-反应蛋白, ICU 为重症监护病房, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, PMX-DHP 为多黏菌素 B 吸附-血液灌流, ECMO 为体外膜肺氧合, DIC 为弥散性血管内凝血

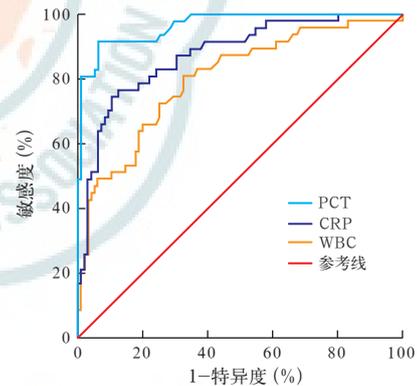
气时间、术后接受血液净化或 ECMO 治疗比例、DIC 发生率、ICU 住院时间、住院时间、病死率以及血 PCT、CRP、WBC 等方面, 感染组明显高于非感染组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。感染组术后 30 d 内死亡 3 例, 死亡原因为感染性休克; 30 d 后死亡 19 例, 死亡原因为感染性休克; 30 d 病死率及住院病死率分别为 6.4% 和 46.8%; 3 例患者合并脑出血、1 例并发肝衰竭。非感染组住院期间无患者死亡。感染组致病菌来源: 革兰阳性(G⁺)菌 19 例, 革兰阴性(G⁻)菌 14 例, 真菌 16 例; 痰培养阳性 14 例, 尿培养阳性 15 例, 血培养阳性 24 例, 引流液培养阳性 1 例。

2.2 PCT、CRP、WBC 对于鉴别感染性与非感染性疾病的诊断价值(表 2; 图 1): PCT、CRP、WBC 诊断脓毒症的 AUC 分别为 0.966、0.875、0.799; 诊断脓毒症的最佳临界值分别为 0.47 $\mu\text{g/L}$ 、119.5 mg/L、 $10.85 \times 10^9/L$ 。PCT 预测脓毒症的敏感度及特异度高于 CRP 和 WBC。

表 2 PCT、CRP、WBC 对脓毒症诊断的预测价值

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	P 值	95% CI
PCT	0.47 $\mu\text{g/L}$	91.5	93.7	87.8	95.7	0.966	0.000	0.939 ~ 0.993
CRP	119.5 mg/L	76.6	87.4	75.0	88.3	0.875	0.000	0.814 ~ 0.937
WBC	$10.85 \times 10^9/L$	80.9	67.4	55.1	87.8	0.799	0.000	0.720 ~ 0.879

注: PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, WBC 为白细胞计数, PPV 为阳性预测值, NPV 为阴性预测值, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95% CI 为 95% 可信区间



注: PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, WBC 为白细胞计数, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 1 PCT、CRP、WBC 预测脓毒症的 ROC 曲线

2.3 感染患者亚组分析(表 3 ~ 4): 将 47 例感染组患者进一步分为 3 个亚组, 结果显示, WBC 在 3 个亚组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 PCT、CRP 均有统计学差异 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$); 在术前合并 CKD 比例、术中 CPB 时间、APACHE II 评分、SOFA 评分、ICU 住院时间、机械通气时间、术后接受血液净化或 ECMO 治疗比例、DIC 发生率、MRSA 感染发生率等方面, 感染性休克组明显高于其他两个亚组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 PCT、CRP 对于脓毒症严重程度的诊断价值(表 5 ~ 6; 图 2 ~ 3): PCT 诊断严重脓毒症的 AUC 明显高于 CRP, 但对感染性休克无诊断效力。PCT 诊

表 3 不同严重程度心脏术后 SIRS 感染患者基线资料及临床指标比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	伴随疾病患者数[例(%)]			CPB 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	主动脉阻断时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性			糖尿病	高血压	CKD		
脓毒症组	11	5	6	70.6 ± 13.7	21.6(18.4, 24.1)	3(27.3)	5(45.5)	4(36.4)	102.0 ± 129.4	69.4 ± 92.4
严重脓毒症组	12	11	1	65.2 ± 19.0	20.6(20.1, 21.7)	6(50.0)	3(25.0)	2(16.7)	187.5 ± 134.8	108.8 ± 84.2
感染性休克组	24	16	8	67.8 ± 15.3	23.9(20.5, 28.8)	9(37.5)	12(50.0)	13(54.2)	245.6 ± 133.4	107.8 ± 111.4
χ ² /F 值		5.686		0.336	4.812	1.268	2.095	4.770	4.452	0.621
P 值		0.058		0.716	0.090	0.531	0.351	0.001	0.017	0.542

组别	例数 (例)	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	失血量[mL, M(Q ₁ , Q ₃)]	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA (分, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时间 (d, M(Q ₁ , Q ₃))	住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	30 d 病死率 [% (例)]	住院病死率 [% (例)]
脓毒症组	11	418.5 ± 136.1	802(398, 2 489)	15.5 ± 6.1	5.5 ± 1.4	12.0(4.0, 23.0)	60.9 ± 59.6	0 (0)	0 (0)
严重脓毒症组	12	540.8 ± 121.7	6 790(1 364, 8 324)	16.8 ± 7.6	5.9 ± 2.9	13.0(7.3, 24.5)	114.2 ± 85.5	0 (0)	0 (0)
感染性休克组	24	534.5 ± 231.9	2 530(1 227, 4 961)	23.5 ± 6.2	8.2 ± 2.5	49.5(17.8, 81.0)	124.5 ± 101.0	12.5 (3)	91.7 (22)
F/χ ² 值		1.760	7.929	7.537	6.136	17.156	1.966	3.071	39.637
P 值		0.184	0.019	0.002	0.004	0.001	0.152	0.215	0.001

组别	例数 (例)	机械通气时间 [h, M(Q ₁ , Q ₃)]	CRRT [% (例)]	PMX-DHP [% (例)]	ECMO [% (例)]	DIC [% (例)]	PCT[μg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	WBC[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]
脓毒症组	11	40.0(16.0, 183.0)	3(27.3)	0(0)	0(0)	0(0)	1.37(0.72, 1.85)	12.40(9.10, 24.20)	120.0(74.0, 180.0)
严重脓毒症组	12	58.5(13.5, 404.3)	2(16.7)	0(0)	1(8.3)	1(8.3)	3.16(0.48, 13.24)	13.30(9.93, 16.93)	135.7(81.7, 181.3)
感染性休克组	24	992.5(276.3, 15 593.0)	21(87.5)	17(70.8)	12(50.0)	22(91.7)	3.68(1.67, 20.96)	20.40(13.45, 28.60)	171.1(151.5, 306.0)
χ ² 值		20.576	20.810	25.524	12.432	35.995	7.422	5.638	9.524
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.024	0.024	0.060	0.009

注:SIRS 为全身炎症反应综合征,BMI 为体质指数,CKD 为慢性肾病,CPB 为体外循环,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II,SOFA 为序贯器官衰竭评分,ICU 为重症监护病房,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,PMX-DHP 为多黏菌素 B 吸附-血液灌流,ECMO 为体外膜肺氧合,DIC 为弥散性血管内凝血,PCT 为降钙素原,WBC 为白细胞计数,CRP 为 C-反应蛋白

表 4 不同严重程度心脏术后 SIRS 感染患者细菌感染情况比较

组别	例数 (例)	革兰阳性菌感染者[例(%)]				革兰阴性菌感染者[例(%)]				真菌感染者[例(%)]			
		MRSA	表皮葡 萄球菌	屎肠 球菌	纹带棒 状杆菌	黏质 沙雷菌	铜绿假 单胞菌	洋葱伯克 霍尔德菌	肺炎克 雷伯菌	白色 念珠菌	光滑 念珠菌	近平滑 念珠菌	热带假 丝酵母菌
脓毒症组	11	0(0)	2(18.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(9.1)	1(9.1)	1(9.1)	4(36.4)	0(0)	0(0)	1(9.1)
严重脓毒症组	12	0(0)	4(33.3)	0(0)	0(0)	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	1(8.3)	2(16.7)	0(0)	1(8.3)	1(8.3)
感染性休克组	24	6(25.0)	1(4.2)	3(12.5)	3(12.5)	2(8.3)	3(12.5)	1(4.2)	0(0)	3(12.5)	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)
χ ² 值		6.591	5.492	3.071	3.071	2.049	0.182	0.409	2.188	2.839	2.002	0.979	0.409
P 值		0.037	0.064	0.215	0.215	0.359	0.913	0.815	0.335	0.242	0.368	0.613	0.815

注:SIRS 为全身炎症反应综合征,MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

断严重脓毒症的最佳临界值为 2.28 μg/L 时,敏感度和特异度分别为 66.7%和 90.9%,阳性预测值及阴性预测值分别为 96.0%和 45.5%;CRP 诊断感染性休克的临界值为 149.5 mg/L 时,敏感度和特异度分别为 83.3%和 66.7%,阳性预测值及阴性预测值分别为 87.0%和 69.2%。

表 5 PCT、CRP 对严重脓毒症诊断的预测价值

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	P 值	95%CI
PCT	2.28 μg/L	66.7	90.9	96.0	45.5	0.747	0.014	0.598 ~ 0.897
CRP	121.5 mg/L	83.3	54.5	87.7	50.0	0.672	0.088	0.492 ~ 0.851

注:PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,PPV 为阳性预测值, NPV 为阴性预测值,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95%可信区间

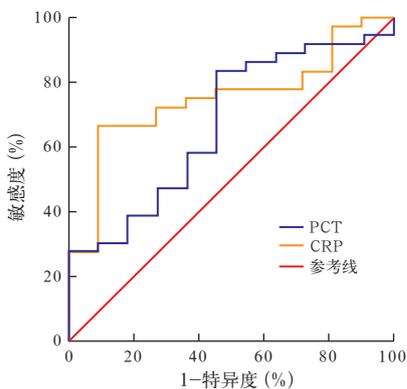
表 6 PCT、CRP 对脓毒性休克诊断的预测价值

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	P 值	95%CI
PCT	0.49 μg/L	95.8	33.3	57.5	85.7	0.613	0.275	0.405 ~ 0.821
CRP	149.5 mg/L	83.3	66.7	87.0	69.2	0.774	0.008	0.605 ~ 0.943

注:PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,PPV 为阳性预测值, NPV 为阴性预测值,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95%可信区间

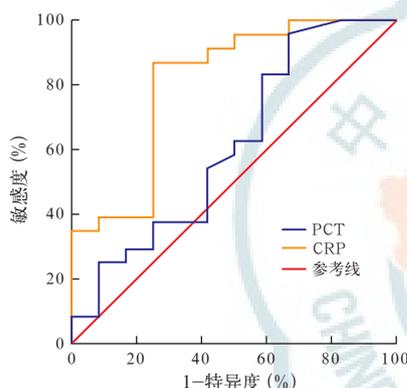
3 讨论

PCT 是降钙素的前体,主要由甲状腺 C 细胞、外周单核细胞分泌,在健康人群中其水平很低,几乎检测不到。而在感染时,作为细菌细胞壁成分之一的脂多糖或机体释放的炎症因子如肿瘤坏死因子-α



注: PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 2 PCT、CRP 预测严重脓毒症的 ROC 曲线



注: PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, ROC 曲线为受试者工作特征曲线

图 3 PCT、CRP 预测感染性休克的 ROC 曲线

(TNF- α)或白细胞介素-6(IL-6)等,诱导全身组织、细胞降钙素-I 基因表达,导致 PCT 持续释放^[9]。

有研究显示:接受心脏手术患者由于手术损伤或 CPB 激活补体系统,导致大量炎症因子释放,诱发 SIRS^[10],继而造成其他组织器官功能损害,导致术后多种并发症发生^[3]。即使避免手术损害,但仍需面对术后感染所致 SIRS 的风险。因此,早期诊断和干预可显著改善预后。但是目前鉴别感染性与非感染性疾病仍存在一定困难。一些研究者相信 PCT 可以帮助鉴别感染性与非感染性疾病,他们的研究报告显示,PCT 较传统指标如体温、WBC、CRP、细胞因子(IL-6、IL-8)等更可靠^[11-14];但是也有研究显示,PCT 不能有效鉴别感染性和非感染性疾病^[15]。本研究结果显示,PCT 可以有效鉴别心脏术后感染性疾病的发生,且其敏感度和特异度均明显高于传统指标。

笔者怀疑较多因素均可能影响 PCT 分泌。感染、手术、创伤、应激等因素均有可能使 PCT 不同程度升高。而由于研究人群的异质性,使得 PCT 诊断

感染的最佳临界值存在很大差异。作为与感染无关的因素,术前合并 CKD 可能因“肾排泄功能下降”而影响 PCT 水平。根据 Contou 等^[16]研究报道,PCT $\geq 0.85 \mu\text{g/L}$ 可以作为预测感染的独立风险因素,这也说明对于合并 CKD 的患者,PCT 作为诊断感染的最佳临界值有轻度升高。另有 Meisner 等^[17]研究报道,虽然 PCT 清除与 CRRT 时间相关,但对于感染相关的急性肾损伤(AKI)患者接受 CRRT 治疗期间,PCT 水平并无明显改变。PMX-DHP 治疗对于内毒素吸附、减轻炎症反应效果明显,但也可能影响 PCT 水平。遗憾的是,本研究中并未在 PMX-DHP 启动时进行 PCT 测定。应激因素如 ECMO 治疗也可能影响 PCT 水平,Rungatscher 等^[18]研究显示,多器官功能衰竭患儿应用 ECMO 治疗时 PCT 水平明显升高。该发现与本研究结果一致,即 PCT 水平升高与感染严重程度及多器官功能障碍有关。因此,感染组 PCT 水平明显高于非感染组。综上所述,尽管有一些因素如 CKD 和多器官功能障碍等可能会影响 PCT 水平,但 PCT 已成为鉴别感染性与非感染性疾病的诊断工具。

Clec'h 等^[19]研究报告显示,143 例患者中由于感染性休克的原因不同,PCT 的诊断最佳临界值存在很大的变异空间。根据他们的计算结果,外科患者诊断感染的临界值为 $9.7 \mu\text{g/L}$ (敏感度为 91.7%、特异度为 74.2%);而内科患者诊断感染的临界值为 $1.00 \mu\text{g/L}$ (敏感度为 80%、特异度为 94%)。同时 Meisner 等^[20]认为外科术后患者 PCT 诊断临界值同手术技巧相关,其研究显示 PCT 对于心脏术后感染诊断的临界值为 $2.0 \mu\text{g/L}$ 。以上两项研究结果均说明,应用 PCT 作为感染判定指标时应根据患者的主要诊断和手术类型来设置诊断临界值。本研究结果显示,对于心脏外科手术后的患者,PCT 诊断感染性 SIRS 的临界值是 $0.47 \mu\text{g/L}$,其敏感度和特异度分别为 91.5%和 93.7%,明显优于 CRP 和 WBC。当比较临界值时,除了考虑原发病及手术类型外,还应考虑标志物测量的时机。

PCT 对于评估感染严重程度的效用也一直存在争议。有研究表明,PCT 是确定感染的有效指标,但对于评估感染严重程度并不优于 CRP^[21]。与此相反,Harbarth 等^[11]发现,血清 PCT 浓度可随感染的严重程度而升高,本研究结果与其相似;虽然 PCT 对于严重脓毒症诊断的临界值为 $2.28 \mu\text{g/L}$,但它用于诊断感染性休克的价值有限,这与 Brunkhorst 等^[22]的研究结果一致。

本研究结果还显示,感染组在机械通气应用时间、术后接受血液净化或 ECMO 治疗的比例、DIC 发生率、ICU 住院时间和病死率等方面均显著高于非感染组,表明感染会加重病情且需要更多的侵入性治疗,如机械通气、CRRT 和 ECMO 治疗。这与 Rahmanian 等^[23]的研究结果一致。本研究感染性休克亚组中血源性感染的比例更高,尤其是 MRSA 感染,这与 Chen 等^[24]的研究结果一致。

本研究仍存在以下局限性:为回顾性研究;样本量偏小;对于感染患者缺少长期随访。有待进一步的研究加以改进,期待未来大样本的前瞻性随机对照研究结果。

4 结论

心脏术后感染显著增加了疾病的严重程度,并需要更多的侵入性治疗,如机械通气、CRRT、ECMO 等。PCT 可作为诊断心脏术后感染的有效参考指标。相比 CRP 或 WBC, PCT 具有更好的诊断价值。PCT 诊断感染的临界值是 0.47 μg/L。血清 PCT 水平与感染的严重程度呈正相关。

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] 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 [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7):1303-1310.
- [3] Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, et al. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002, 16(1):47-53.
- [4] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6):1589-1596.
- [5] Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(6):1737-1741.
- [6] Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z, et al. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(2):232-238.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):580-637.
- [8] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5):1327-1330.
- [9] Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1):396-404.
- [10] Polomsky M, Puskas JD. Off-pump coronary artery bypass grafting—the current state [J]. *Circ J*, 2012, 76(4):784-790.
- [11] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3):396-402.
- [12] Du B, Pan J, Chen D, et al. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(4):538-542.
- [13] 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.
- [14] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7):1996-2003.
- [15] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(3):210-217.
- [16] Contou D, d'Ythurbide G, Messika J, et al. Description and predictive factors of infection in patients with chronic kidney disease admitted to the critical care unit [J]. *J Infect*, 2014, 68(2):105-115.
- [17] Meisner M, Hüttemann E, Lohs T, et al. Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients [J]. *Shock*, 2001, 15(3):171-175.
- [18] Rungtancher A, Merlini A, De Rita F, et al. Diagnosis of infection in paediatric veno-arterial cardiac extracorporeal membrane oxygenation: role of procalcitonin and C-reactive protein [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 43(5):1043-1049.
- [19] Clech C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(1):102-107.
- [20] Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery [J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24(7):680-684.
- [21] Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(3):498-504.
- [22] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26 Suppl 2: S148-152.
- [23] Rahmanian PB, Kröner A, Langebartels G, et al. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(2):319-326.
- [24] Chen LF, Arduino JM, Sheng S, et al. Epidemiology and outcome of major postoperative infections following cardiac surgery: risk factors and impact of pathogen type [J]. *Am J Infect Control*, 2012, 40(10):963-968.

(收稿日期:2014-06-30)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊

全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93;本刊社邮购电话:022-23197150