

·研究报告·

脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和 C-反应蛋白的动态变化

孙萍 王东强 刘伟 唐志琴

【摘要】 目的 观察脓毒症患者白细胞计数(WBC)、血清降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)的动态变化规律,并探讨其与脓毒症诊断、预后的关系。方法 采用前瞻性队列研究方法,选择 2013 年 1 月至 2014 年 1 月入住天津市第一中心医院脓毒症患者 90 例,于入院 1(治疗前)、3、5、7 d,采用电阻抗及流式细胞术法检测 WBC,酶联免疫荧光法检测血清 PCT,速率散射比浊法检测血清 CRP。按 9 d 预后将患者分为好转组、无效组和死亡组,进行各参数的动态监测比较,并评估三者对脓毒症诊断的预测价值。结果 好转组 61 例,无效组 17 例,死亡组 12 例。好转组 PCT、CRP、WBC 随时间延长均呈下降趋势;无效组 PCT、CRP、WBC 波动不明显;死亡组 PCT 呈明显上升趋势,CRP 在 3 d、5 d 略有下降后 7 d 明显上升,WBC 有升高趋势。死亡组患者入院 1、3、5、7 d 血清 PCT、CRP、WBC 明显高于好转组和无效组〔PCT($\mu\text{g/L}$) 1 d:20.98 \pm 9.02 比 14.87 \pm 4.02、15.24 \pm 2.78, 3 d:29.35 \pm 12.51 比 8.92 \pm 2.76、15.47 \pm 3.65, 5 d: 45.68 \pm 18.79 比 5.84 \pm 1.02、15.56 \pm 4.46, 7 d: 67.96 \pm 17.00 比 3.55 \pm 0.76、17.18 \pm 6.03; CRP (mg/L) 1 d:225.0 \pm 42.5 比 95.4 \pm 27.3、99.6 \pm 30.1, 3 d:184.0 \pm 60.5 比 91.0 \pm 30.6、98.7 \pm 34.5, 5 d:191.0 \pm 39.6 比 87.1 \pm 34.1、100.1 \pm 36.7, 7 d:239.0 \pm 23.6 比 83.6 \pm 32.9、109.3 \pm 29.8; WBC ($\times 10^9/\text{L}$) 1 d:19.1 \pm 3.45 比 13.9 \pm 2.96、14.2 \pm 3.02, 3 d:22.8 \pm 3.67 比 13.1 \pm 3.85、14.9 \pm 3.74, 5 d:22.6 \pm 4.15 比 12.7 \pm 3.12、13.8 \pm 3.21, 7 d:23.1 \pm 4.01 比 10.8 \pm 3.29、15.2 \pm 2.88;均 $P<0.05$ 〕。PCT $>0.50 \mu\text{g/L}$ 的敏感度为 96.7%, 特异度为 100.0%;CRP $>8.0 \text{ mg/L}$ 的敏感度为 87.8%, 特异度为 84.4%;WBC $>12.00 \times 10^9/\text{L}$ 的敏感度为 82.2%, 特异度为 76.7%,PCT 诊断脓毒症的敏感度和特异度均高于 CRP、WBC。**结论** 脓毒症患者血清 PCT 水平与疾病严重程度显著相关,有助于脓毒症严重程度的判断及指导治疗。

【关键词】 脓毒症; 降钙素原; C-反应蛋白; 白细胞计数

脓毒症(sepsis)是一种全身炎症反应综合征(SIRS),由各种感染因素诱发,且病情较复杂。由于缺乏早期诊断,脓毒症引起的多器官功能衰竭(MOF)所致的病死率仍较高。在这样的临床背景下,降钙素原(PCT)作为诊断脓毒症的生物标志物被人们逐步认识^[1-4]。因此,应选择特异性和敏感性较强的生物学指标作为诊断脓毒症、评估脓毒症严重程度、治疗效果及预后的依据,这对临床的实际工作有着重要意义。根据目前研究发现,血清 C-反应蛋白(CRP)和全血白细胞计数(WBC)对脓毒症感染的严重程度有一定的指导意义^[5-7],但其诊断的敏感度和特异度均较低,故需要更有效的细菌感染评估指标。而血清 PCT 是评价细菌感染导致 SIRS 的检测指标之一^[8-9],国内外研究发现,以 SIRS 为特征的细菌感染可诱导 PCT 大量释放,且脓毒症严重程度越重,PCT 水平越高^[7-11]。为了进一步评价血清 PCT、CRP 与 WBC 水平的动态变化及相关性在脓毒症诊断、病情严重程度评估中的临床意义,本研究对 90 例脓毒症住院患者进行了相关研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:采用前瞻性队列研究方法,选择 2013 年 1 月

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.015

基金项目:天津市自然科学基金(12JCYBJC17600);国家临床重点专科建设项目(2013-544)

作者单位:300192 天津市第一中心医院检验科(孙萍、唐志琴),中西医结合科(王东强),输血科(刘伟)

通信作者:孙萍,Email:2567016204@qq.com

至 2014 年 1 月入住天津市第一中心医院感染科、中西医结合科、重症监护病房(ICU)等脓毒症患者,均符合 2008 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)脓毒症诊断标准^[12]。排除标准:甲状腺功能异常者;肿瘤患者;24 h 内出院患者。最终共入选脓毒症患者 90 例,其中男性 48 例,女性 42 例;年龄 21~78 岁,平均(52.0 \pm 11.6)岁。按 9 d 预后将患者分为好转组、无效组和死亡组。

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

1.2 检测指标及方法:在患者入院 1(未采用抗菌药物治疗前)、3、5、7 d 时抽取空腹静脉血,采用电阻抗及流式细胞术检测全血 WBC,阳性标准为 $>12.00 \times 10^9/\text{L}$;采用酶联免疫荧光法检测血清 PCT,阳性标准为 $>0.50 \mu\text{g/L}$;采用速率散射比浊法检测血清 CRP,阳性标准为 $>8.0 \text{ mg/L}$ ^[13-14]。使用日本 SYSMEX 公司的全自动血细胞分析仪及专用配套试剂检测全血 WBC;使用法国梅里埃公司的 MINI-VIDAS 系统及 VIDAS-BRAHMS PCT 试剂盒检测血清 PCT;使用美国 BECKMAN COULTER 公司的全自动定量分析仪及 CRP 原装试剂检测血清 CRP。

1.3 统计学处理:使用 SPSS 18.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料先进行方差齐性检验,方差齐者用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组内、组间两两比较采用 t 检验;百分率样本值先进行平方反正弦转换后再进行检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者 PCT、CRP 和 WBC 的动态变化(表 1):随入院时间的延长,好转组 PCT、CRP、全血 WBC 均逐渐下降;无效组 PCT、CRP、WBC 均无明显变化;死亡组 PCT 逐渐上升,CRP 在 5 d 时略有下降,7 d 时又明显,WBC 则逐渐升高。死亡组各时间点 PCT、CRP、WBC 均明显高于好转组和无效组(均 $P < 0.05$)。

2.2 PCT、CRP、WBC 对脓毒症的预测价值(表 2):PCT 诊断脓毒症的敏感度和特异度较 CRP、WBC 更为理想。

表 2 PCT、CRP、WBC 诊断脓毒症敏感度和特异度的比较

指标	阳性界值	敏感度(%)	特异度(%)
PCT	$>0.50 \mu\text{g/L}$	96.7	100.0
CRP	$>8.0 \text{ mg/L}$	87.8	84.4
WBC	$>12.00 \times 10^9/\text{L}$	82.2	76.7

注:PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,WBC 为白细胞计数

3 讨论

临床医生在为患者诊断、治疗疾病时必须选择快速有效的诊断指标。临床上最常用的指标就是血常规分析观察白细胞及分类结果,但其影响因素较多,如情绪、运动、心理波动等^[6]。WBC 正常范围数值较宽,部分 WBC 较低的患者轻度感染时不会超过正常范围上限值,并且有些感染患者早期 WBC 变化并不十分明显,不能为临床医生提供准确的依据。WBC 作为常规实验室指标,在本研究中提示其对预后的判定作用有限,预测价值不明显。这可能与研究对象的年龄、基础疾病及全身与局部的免疫功能等因素有关。

CRP 是一种急性时相反应蛋白,临床应用较广泛,在炎症开始数小时就升高,48 h 即可达高峰,随病情缓解,机体组织结构和器官功能的恢复而降至正常水平^[15-16]。本研究中的好转组患者 CRP 水平 7 d 时明显下降;死亡组患者 CRP 水平 3~5 d 略有下降,但 7 d 后有了较快增长;无效组患者 CRP 水平变化趋势不明显,这与文献^[17-19]报道结果一致。本研究还显示 CRP 不是一个显著的预测变量,无效患者与死亡患者的差异不显著,表明 CRP 对不同结局预后的患者可能前期提示性较差,这可能与 CRP 本身的特性有关。CRP 是一种泛炎症介质,在多种炎症反应中表达均会增加,诊断脓毒症的敏感度高,特异度偏低,并不适合单独用于脓毒症的诊断^[20]。由于 CRP 的诱导和清除明显比 PCT 慢,且 CRP 是相对非特异性的,在自身免疫性疾病、多种应激(创伤、手术)等非细菌诱导的疾病中也可见升高,对于此类患者,CRP 并不能鉴别在应激的基础上是否发生了严重感染并发症。CRP 在发生器官障碍以前就可以达到极高水平,并不会因为病情加重而进一步升高。国外临床研究表明,CRP 与脓毒症病情严重程度仅有很弱的相关性^[21]。

表 1 不同预后各组脓毒症患者入院不同时间点血清 PCT、CRP 及 WBC 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PCT($\mu\text{g/L}$)			
		入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
好转组	61	14.87 ± 4.02	8.92 ± 2.76^c	5.84 ± 1.02^{cd}	3.55 ± 0.76^{cde}
无效组	17	15.24 ± 2.78	15.47 ± 3.65^a	15.56 ± 4.46^a	17.18 ± 6.03^a
死亡组	12	20.98 ± 9.02^{ab}	29.35 ± 12.51^{ab}	45.68 ± 18.79^{abcd}	67.96 ± 17.00^{abcde}
F 值		9.17	104.47	205.50	735.14
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00

组别	例数 (例)	CRP(mg/L)			
		入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
好转组	61	95.4 ± 27.3	91.0 ± 30.6	87.1 ± 34.1	83.6 ± 32.9^c
无效组	17	99.6 ± 30.1	98.7 ± 34.5	100.1 ± 36.7	109.3 ± 29.8^a
死亡组	12	225.0 ± 42.5^{ab}	184.0 ± 60.5^{ab}	191.0 ± 39.6^{abc}	239.0 ± 23.6^{abcde}
F 值		120.53	42.28	66.52	195.87
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00

组别	例数 (例)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)			
		入院 1 d	入院 3 d	入院 5 d	入院 7 d
好转组	61	13.90 ± 2.96	13.10 ± 3.85	12.70 ± 3.12^c	10.80 ± 3.29^{cde}
无效组	17	14.20 ± 3.02	14.90 ± 3.74^a	13.80 ± 3.24	15.20 ± 2.88^a
死亡组	12	19.10 ± 3.45^{ab}	22.80 ± 3.67^{abc}	22.60 ± 4.15^{abc}	23.10 ± 4.01^{abc}
F 值		23.82	63.48	88.83	140.63
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00

注:PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白,WBC 为白细胞计数;与好转组比较,^a $P < 0.05$;与无效组比较,^b $P < 0.05$;与本组入院 1 d 比较,^c $P < 0.05$;本组 3 d 比较,^d $P < 0.05$;与本组 5 d 比较,^e $P < 0.05$

血清 PCT 是 1992 年被发现的人类降钙素的前体物质,不受体内激素水平的影响,体内半衰期为 25~30 h,因此为临床采血提供了良好的时机。健康者血清 PCT 水平极低,几乎不能被检测到^[22]。有相关研究表明,PCT 的升高与细菌内毒素及炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)及补体 C3、C4 等)密切相关。当患者全身细菌感染时,由于内毒素或细胞因子的作用抑制 PCT 分解成降钙素,PCT 释放入血,从而使患者血中 PCT 增高。一般 2 h 开始升高,6~12 h 明显超过正常值,24 h 可达高峰^[23-25]。PCT、CRP 均可反映脓毒症、脓毒性休克患者的病情严重程度,但 PCT 的敏感度更高,随着病情的发展,患者 PCT 水平波动更为明显^[26-28]。本研究发现,90 例脓毒症患者血清 PCT $>0.50 \mu\text{g/L}$ 为阳性界值,敏感度为 96.7%,特异度为 100.0%;CRP $>8.0 \text{ mg/L}$ 为阳性界值,敏感度为 87.8%,特异度为 84.4%,WBC $>12.00 \times 10^9/\text{L}$ 为阳性界值,敏感度为 82.2%,特异度为 76.7%。说明血清 PCT 对脓毒症患者具有良好的敏感性和特异性,可能作为脓毒症早期诊断及后续治疗的有效指标。美国重症医学会和美国传染病学会推荐将 PCT 作为脓毒症的辅助诊断工具。作为一种易被检测到且不易降解的可溶性蛋白,PCT 浓度与炎症反应的严重程度有较好的相关性^[28-29]。有研究发现,PCT 可能是预测 SIRS 患者生存状况的独立危险因素,SIRS 患者血清 PCT 水平升高有助于早期鉴别 SIRS 中的脓毒症和非脓毒症。除重要的临床体征外,脓毒症诊断基于一些生物学指标,如 WBC、乳酸水平及 PCT,遗憾的是没有单一

理想的脓毒症评价指标^[29-30]。在 2000 年, Müller 等^[5]对 101 例 ICU 脓毒症患者的研究发现, PCT 检测对诊断脓毒症、重症脓毒症或脓毒性休克的敏感度和特异度均高于 CRP 和 IL-6。本研究提示, 死亡组、好转组与无效组患者 PCT 水平均有一定的规律性, 可以看到患者是否死亡与 PCT 值有明显的关系。尽管 3 组间 PCT 起始水平较为接近, 但却呈现了不同的发展趋势: 经治疗后, 好转组患者 PCT 水平呈下降趋势, 且下降速度较快; 死亡组患者 PCT 水平呈明显上升趋势, 而无效组患者 PCT 水平呈缓慢上升趋势。在生存患者与死亡患者间 PCT 差异显著, 提示临床医生对 PCT 水平呈进行性升高的患者需要进一步考虑其他的治疗方案^[31-32]。

脓毒症是由感染所致的全身性炎症反应, 其病理过程复杂, 任何单一的治疗措施均不能达到满意的效果。我国中医有“治未病”的观点, 共包括两层意思: 一是未病先防, 这是对疾病的预防; 二是即病防变, 是指防止疾病向纵深发展及变化^[33]。在对脓毒症治疗的不断反思中, 现代医学越来越重视从整体观的角度来审视其治疗策略。因此, 早期、正确的诊断脓毒症对临床治疗非常重要。

综合本研究 PCT、CRP、WBC 3 组数据分析, 我们可以认为, 存活患者 PCT 水平降低趋势明显, PCT 水平的持续升高可能提示患者预后不良, 患者的治疗反应性差, 应再结合 WBC、CRP 和其他实验室指标综合考虑, 及早考虑治疗方案的合理性, 调整治疗方案, 降低病死率。

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 [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [3] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变, 等. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 298-301.
- [4] 孙胜男, 吕菁君, 魏捷. 脓症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(10): 1136-1141.
- [5] 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.
- [6] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验标准规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 133-134.
- [7] 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 244-245.
- [8] 胡可, 刘文恩, 梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(1): 30-33.
- [9] 黄伟平, 江稳强, 胡北, 等. 降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(5): 294-297.
- [10] Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(4): 757-762.
- [11] 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 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14(6): 327-329.
- [12] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 296-327.
- [13] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等 (编译). 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 501-505.
- [14] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 194-197.
- [15] Tschakowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(1): 54-64.
- [16] 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 23-28.
- [17] 夏献颖, 郭佐华, 章伟, 等. 血清降钙素原和 C-反应蛋白联合检测在 ICU 重症感染患者诊断与病情判断上的价值 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(17): 82-83.
- [18] 蒋贤高, 汪晓波, 王仁数. 脓毒血症患者监测血清降钙素原、C 反应蛋白的临床意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(5): 429-431.
- [19] 罗晓璐, 梁娟英, 朱胜波. 重症监护病房患者检测降钙素原和 C 反应蛋白的临床意义 [J]. *海南医学*, 2011, 22(23): 15-16.
- [20] 姚咏明, 栾樱译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 517-519.
- [21] Endo S, Aikawa N, Fujishima S, et al. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study [J]. *J Infect Chemother*, 2008, 14(3): 244-249.
- [22] Puskarić MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation [J]. *Acad Emerg Med*, 2012, 19(3): 252-258.
- [23] 方强, 吴晓梁, 苏群, 等. 血清前降钙素及内毒素水平与脓毒症的相关性分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(12): 843-845.
- [24] 田萍, 王青丽, 赵良, 等. 重症监护病房脓毒症患者降钙素原的临床研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(11): 750-751.
- [25] 石岩, 刘大为. 降钙素原在全身性感染诊治中的研究进展 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(5): 444-446.
- [26] 黄伟平, 黄澄, 温妙云, 等. 脓毒性休克患者降钙素原的变化规律及其与预后的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(8): 467-470.
- [27] Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R205.
- [28] Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, et al. Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 415, e1-11.
- [29] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 463-474.
- [30] 周高速, 郝华, 苏磊. 对脓毒症分子生物学观点的认识 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16(5): 318-320.
- [31] 黄增彬, 杨兴易. 降钙素原和乳酸测定对老年脓毒症患者预后判断的意义 [J]. *临床医学*, 2011, 31(3): 23-24.
- [32] 张柳, 安友仲. 脓毒症的阶段性生物标志物 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 509-512.
- [33] 李志军, 任新生, 李银平, 等. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(6): 321-323.

(收稿日期: 2014-04-02)

(本文编辑: 李银平)