

# 血中炎症指标水平与细菌性血流感染所致脓毒症患者病情严重程度的相关性分析

赵磊 臧学峰 陈炜 盛博 古旭云 张静姝

**【摘要】目的** 探讨血中降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、内毒素、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(Neut%)等炎症指标在细菌性血流感染致脓毒症患者中的差异及与疾病严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析2012年2月至2015年3月入住首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科血培养阳性的292例脓毒症患者的临床资料,收集所有患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分、细菌类型等一般资料,比较其24h内的炎症指标(PCT、CRP、内毒素、WBC、Neut%)水平的差异,分析其与APACHE II评分的相关性,并分析各炎症指标的诊断效应。**结果** ① Pearson相关分析显示,细菌性血流感染患者( $n=292$ )血中PCT( $r=0.638$ )、CRP( $r=0.620$ )、内毒素( $r=0.284$ )、WBC( $r=0.209$ )等炎症指标与APACHE II评分均呈显著正相关(均 $P=0.000$ ),其中革兰阳性( $G^+$ )菌组( $n=86$ )血中PCT( $r=0.626$ )、CRP( $r=0.616$ )、Neut%( $r=0.297$ )与APACHE II评分呈显著正相关(均 $P<0.01$ ),革兰阴性( $G^-$ )菌组( $n=206$ )血中PCT( $r=0.631$ )、CRP( $r=0.616$ )、内毒素( $r=0.301$ )、WBC( $r=0.226$ )与APACHE II评分呈显著正相关(均 $P<0.01$ )。②  $G^+$ 菌和 $G^-$ 菌两组中严重脓毒症/脓毒性休克患者PCT、CRP水平明显高于脓症患者[ $G^+$ 菌组PCT( $\mu\text{g/L}$ ): 0.92(0.38, 4.75)比0.43(0.22, 1.00), CRP( $\text{mg/L}$ ): 118.45 $\pm$ 62.60比57.97 $\pm$ 32.41;  $G^-$ 菌组PCT( $\mu\text{g/L}$ ): 6.92(1.94, 25.90)比1.28(0.27, 4.12), CRP( $\text{mg/L}$ ): 130.99 $\pm$ 60.18比49.18 $\pm$ 26.87, 均 $P<0.01$ ],而内毒素、WBC在 $G^-$ 菌组中严重脓毒症/脓毒性休克患者水平明显高于脓症患者[内毒素( $\text{ng/L}$ ): 19.40(9.62, 33.87)比10.00(5.00, 18.52), WBC( $\times 10^9/\text{L}$ ): 12.13 $\pm$ 6.72比9.61 $\pm$ 5.01, 均 $P<0.01$ ];且 $G^-$ 菌严重脓毒症/脓毒性休克患者PCT、内毒素水平明显高于 $G^+$ 菌严重脓毒症/脓毒性休克患者[PCT( $\mu\text{g/L}$ ): 6.92(1.94, 25.90)比0.92(0.38, 4.75), 内毒素( $\text{ng/L}$ ): 19.40(9.62, 33.87)比2.56(1.11, 4.01), 均 $P<0.01$ ]。③ 各炎症指标对血流感染致严重脓毒症/脓毒性休克患者的诊断效应显示,  $G^+$ 菌组: PCT受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)=0.683,切点值为0.55  $\mu\text{g/L}$ 时敏感度63.2%、特异度69.0%; CRP AUC=0.802,切点值为92.25  $\text{mg/L}$ 时敏感度73.7%、特异度86.2%; WBC AUC=0.614,切点值为 $7.35 \times 10^9/\text{L}$ 时敏感度75.4%、特异度48.3%; Neut% AUC=0.622,切点值为0.882时敏感度43.9%、特异度79.3%。 $G^-$ 菌组: PCT AUC=0.780,切点值为6.80  $\mu\text{g/L}$ 时敏感度51.0%、特异度93.9%; CRP AUC=0.907,切点值为90.10  $\text{mg/L}$ 时敏感度73.2%、特异度95.9%; 内毒素 AUC=0.694,切点值为17.54  $\text{ng/L}$ 时敏感度57.3%、特异度75.5%; WBC AUC=0.611,切点值为 $10.54 \times 10^9/\text{L}$ 时敏感度54.1%、特异度69.4%; Neut% AUC=0.621,切点值为0.843时敏感度65.6%、特异度61.2%。**结论** PCT和CRP在细菌性血流感染患者血炎症指标中与疾病严重程度相关性最佳,而CRP在严重脓毒症/脓毒性休克时对细菌性血流感染的诊断效应最佳。

**【关键词】** 血流感染; 脓毒症; 降钙素原; C-反应蛋白; 内毒素; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分

**Analysis of correlation between inflammatory parameters and severity of sepsis caused by bacterial bloodstream infection in septic patients** Zhao Lei, Zang Xuefeng, Chen Wei, Sheng Bo, Gu Xuyun, Zhang Jingshu.

Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Chen Wei, Email: hanwa@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the differences of inflammatory parameters such as procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), endotoxin, white blood cell (WBC), neutrophil ratio (Neut%) in blood of septic patients caused by bacterial bloodstream infection, and their correlation with the severity of disease. **Methods** 292 septic patients with positive blood culture were enrolled in Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.06.007

基金项目:北京市自然科学基金项目(7123219)

作者单位:100038 首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科

通讯作者:陈炜, Email: hanwa@aliyun.com

from February 2012 to March 2015, and their gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, bacterial species and other general information were retrospectively collected. The differences in inflammatory parameters (PCT, CRP, endotoxin, WBC, Neut%) in septic patients caused by bacterial bloodstream infection were compared, their correlations with APACHE II scores within 24 hours were analyzed, and their diagnostic efficacies were also analyzed. **Results** ① It was shown by Pearson correlation coefficients that positively statistical correlation was found between PCT ( $r = 0.638$ ), CRP ( $r = 0.620$ ), endotoxin ( $r = 0.284$ ), WBC ( $r = 0.209$ ) and APACHE II score (all  $P = 0.000$ ) in bacterial bloodstream infective patients ( $n = 292$ ), and positively statistical correlation was found between PCT ( $r = 0.626$ ), CRP ( $r = 0.616$ ), Neut% ( $r = 0.297$ ) and APACHE II score (all  $P < 0.01$ ) in Gram positive bacterial ( $G^+$ ) group ( $n = 86$ ), and positively statistical correlation was shown between PCT ( $r = 0.631$ ), CRP ( $r = 0.616$ ), endotoxin ( $r = 0.301$ ), WBC ( $r = 0.226$ ) and APACHE II score (all  $P < 0.01$ ) in Gram negative bacterial ( $G^-$ ) group ( $n = 206$ ). ② It was shown that PCT and CRP of both  $G^+/G^-$  bacterial severe sepsis and septic shock subgroup were significantly higher than those of sepsis subgroup, respectively [ $G^+$  group: PCT ( $\mu\text{g/L}$ ): 0.92 (0.38, 4.75) vs. 0.43 (0.22, 1.00), CRP (mg/L):  $118.45 \pm 62.60$  vs.  $57.97 \pm 32.41$ ;  $G^-$  group: PCT ( $\mu\text{g/L}$ ): 6.92 (1.94, 25.90) vs. 1.28 (0.27, 4.12), CRP (mg/L):  $130.99 \pm 60.18$  vs.  $49.18 \pm 26.87$ , all  $P < 0.01$ ], and the endotoxin and WBC in  $G^-$  bacterial severe sepsis and septic shock subgroup were significantly higher than those of sepsis subgroup [endotoxin (ng/L): 19.40 (9.62, 33.87) vs. 10.00 (5.00, 18.52), WBC ( $\times 10^9/\text{L}$ ):  $12.13 \pm 6.72$  vs.  $9.61 \pm 5.01$ , both  $P < 0.01$ ]. The PCT and endotoxin in  $G^-$  bacterial severe sepsis and septic shock subgroup were significantly higher than those in  $G^+$  severe sepsis and septic shock subgroup [PCT ( $\mu\text{g/L}$ ): 6.92 (1.94, 25.90) vs. 0.92 (0.38, 4.75), endotoxin (ng/L): 19.40 (9.62, 33.87) vs. 2.56 (1.11, 4.01), both  $P < 0.01$ ]. ③ The diagnostic efficacy of inflammatory parameters for severe sepsis and septic shock subgroup were: PCT area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) = 0.683, the cut-off point = 0.55  $\mu\text{g/L}$ , sensitivity 63.2%, specificity 69.0%; CRP AUC = 0.802, the cut-off point = 92.25 mg/L, sensitivity 73.7%, specificity 86.2%; WBC AUC = 0.614, the cut-off point =  $7.35 \times 10^9/\text{L}$ , sensitivity 75.4%, specificity 48.3%; Neut% AUC = 0.622, the cut-off point = 0.882, sensitivity 43.9%, specificity 79.3% in  $G^+$  group. At the same time, it was shown that PCT AUC = 0.780, the cut-off point = 6.80  $\mu\text{g/L}$ , sensitivity 51.0%, specificity 93.9%; CRP AUC = 0.907, the cut-off point = 90.10 mg/L, sensitivity 73.2%, specificity 95.9%; endotoxin AUC = 0.694, the cut-off point = 17.54 ng/L, sensitivity 57.3%, specificity 75.5%; WBC AUC = 0.611, the cut-off point =  $10.54 \times 10^9/\text{L}$ , sensitivity 54.1%, specificity 69.4%; Neut% AUC = 0.621, the cut-off point = 0.843, sensitivity 65.6%, specificity 61.2% in  $G^-$  group. **Conclusions** The plasma PCT and CRP have the best correlation between inflammatory parameters and severity of disease in bloodstream infective sepsis patients. CRP has the best diagnostic effect in severe sepsis/septic shock patients with bloodstream infection.

**【Key words】** Bloodstream infection; Sepsis; Procalcitonin; C-reactive protein; Endotoxin; Acute physiology and chronic health evaluation II score

细菌性血流感染是指由于不同种类的细菌感染入血后繁殖并释放毒素及代谢产物,引起人体感染播散并导致全身性炎症反应的一种严重感染性疾病<sup>[1]</sup>,可导致患者迅速出现脓毒性休克直至多器官功能衰竭而死亡<sup>[2]</sup>。因此,在脓毒症早期及时判断是否存在血流感染并明确细菌类型及确定病情的严重程度,有利于指导临床医生正确选择抗菌药物。近年来研究证实,血中降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、内毒素等炎性指标在细菌所致感染性疾病的鉴别诊断及判断严重程度方面具有明确的临床诊断价值,但对血流感染与炎性指标的相关性研究报道甚少,故本研究采用回顾性研究方法,选择本科近3年确诊为脓毒症且血培养阳性的患者,分析革兰阴性( $G^-$ )菌与革兰阳性( $G^+$ )菌所致血流感染脓毒症患者血中PCT、CRP、内毒素等炎性指标水平的差异,并与同时评定的急性生理学与慢性健康

状况评分系统II(APACHE II)评分进行相关性分析,旨在评价血中炎性指标的表达能否准确反映细菌性血流感染所致脓毒症患者的疾病严重程度。

## 1 资料和方法

**1.1 病例选择:**采用单中心回顾性研究方法,选取2012年2月至2015年3月入住北京世纪坛医院重症医学科体温 $>38.5^\circ\text{C}$ 、临床表现疑似血流感染并已确诊为脓毒症的患者,所有入选患者均符合2008年“拯救脓毒症战役”(SSC)的脓毒症诊断标准<sup>[3]</sup>,且入住当日血培养48h后呈阳性的单种细菌性血流感染。排除标准:①年龄 $<18$ 岁;②就诊时已存在急、慢性传染病者;③各种原因导致多器官功能不全者;④慢性肝肾疾病终末期;⑤既往存在甲状腺癌和肺癌,以及曾患有免疫系统疾病的患者。剔除标准:①入住重症加强治疗病房(ICU)时间 $<24$ h;②临床资料不完整;③放弃治疗者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准实施,所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意。

**1.2 研究方法:**所有入选患者入住ICU当日根据标准操作规程抽血进行血培养;同时抽取外周静脉血测定血常规、PCT、CRP、内毒素水平。若同一患者在1周内重复送检,只记录首次血培养及外周血检测结果。PCT测定采用电化学发光法,仪器为德国罗氏Rochechase 411全自动化学发光仪,试剂盒由罗氏公司提供。CRP采用免疫比浊法测定,仪器为日立HITACHI 7600-020全自动生化分析仪,试剂盒由罗氏公司提供;内毒素采用动态比浊法测定,仪器为MB-80微生物快速动态检测系统,试剂由北京金山科技发展有限公司提供。使用美国BD公司BACTECTM9120全自动血培养仪进行细菌培养,使用法国生物梅里埃公司生产的VITEK II微生物全自动鉴定仪进行病原菌菌种鉴定。根据患者入ICU 24 h内临床指标最差值计算APACHE II评分。

**1.3 统计学方法:**采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,所有的连续变量均进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用秩和检验。采用Pearson回归分析各炎性指标与APACHE II评分间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算ROC曲线下面积(AUC),以AUC的大小评价各炎性指标的诊断效应。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 细菌性血流感染患者的基础资料:**最终纳入统计分析的细菌性血流感染致脓毒症患者共292例,其中男性216例,女性76例;年龄56~100岁,平均(75.7±13.5)岁;脓毒症78例,严重脓毒症109例,脓毒性休克105例。血培养结果显示:G<sup>+</sup>菌血流感染86例,其中粪、尿肠球菌21例,葡萄球菌65例;

G<sup>-</sup>菌血流感染206例,其中肺炎克雷伯杆菌59例,鲍曼不动杆菌51例,大肠埃希菌33例,洋葱伯克霍尔德菌22例,阴沟肠杆菌14例,木糖氧化产碱杆菌10例,奇异变形杆菌9例,铜绿假单胞菌8例。

**2.2 G<sup>+</sup>菌与G<sup>-</sup>菌血流感染致脓毒症患者血中炎性因子与疾病严重程度(APACHE II评分)的相关性分析(表1):**细菌性血流感染患者炎性指标PCT、CRP、内毒素、白细胞计数(WBC)与APACHE II评分均呈显著正相关(均 $P=0.000$ ),而中性粒细胞比例(Neut%)与APACHE II评分无明显相关性( $P=0.185$ )。分组结果显示,在G<sup>+</sup>菌组,与APACHE II评分呈显著正相关的炎性指标有PCT、CRP、Neut%(均 $P < 0.01$ ),而内毒素、WBC与APACHE II评分均无相关性( $P=0.316, P=0.078$ );在G<sup>-</sup>菌组,与APACHE II评分呈显著正相关的炎性指标有PCT、CRP、内毒素、WBC(均 $P < 0.01$ ),而Neut%与APACHE II评分无相关性( $P=0.471$ )。G<sup>+</sup>菌组和G<sup>-</sup>菌组与APACHE II评分相关性最好的炎性指标均是PCT和CRP。

**2.3 不同严重程度脓毒症组炎性指标水平比较(表2):**根据2008年国际脓毒症定义的脓毒症诊断标准,将所有细菌性血流感染患者进行严重程度分类,比较脓毒症患者与严重脓毒症/脓毒性休克患者炎性指标水平,结果显示:①在G<sup>+</sup>菌组和G<sup>-</sup>菌组中,严重脓毒症/脓毒性休克患者血中PCT、CRP水平明显高于脓毒症患者(均 $P < 0.01$ );G<sup>-</sup>菌组严重脓毒症/脓毒性休克患者内毒素、WBC水平明显高于脓毒症患者(均 $P < 0.01$ ),但两亚组间Neut%则差异无统计学意义;G<sup>+</sup>菌组中两个亚组间WBC和Neut%差异均无统计学意义。②在严重脓毒症/脓毒性休克患者中,G<sup>-</sup>菌组PCT和内毒素水平明显高于G<sup>+</sup>菌组(均 $P < 0.01$ ),而CRP在两组间则差异无统计学意义。

**2.4 G<sup>+</sup>菌和G<sup>-</sup>菌血流感染致严重脓毒症/脓毒性休克患者炎性指标水平在血流感染诊断中的效应**

表1 G<sup>+</sup>菌和G<sup>-</sup>菌两组血流感染致脓毒症患者各炎性指标与APACHE II评分的相关性分析

组别	例数 (例)	PCT与APACHE II		CRP与APACHE II		内毒素与APACHE II		WBC与APACHE II		Neut%与APACHE II	
		r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
全体患者	292	0.638	0.000	0.620	0.000	0.284	0.000	0.209	0.000	0.053	0.185
G <sup>+</sup> 菌组	86	0.626	0.000	0.616	0.000	0.171	0.316	0.155	0.078	0.297	0.003
G <sup>-</sup> 菌组	206	0.631	0.000	0.616	0.000	0.301	0.000	0.226	0.001	0.005	0.471

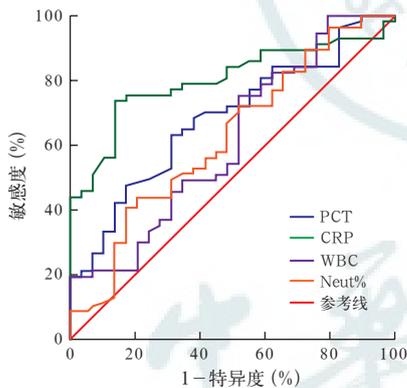
注:G<sup>+</sup>菌为革兰阳性菌,G<sup>-</sup>菌为革兰阴性菌,APACHE II为急性生理学与慢性健康状况评分系统II,PCT为降钙素原,CRP为C-反应蛋白,WBC为白细胞计数,Neut%为中性粒细胞比例

表2 G<sup>+</sup>菌组和G<sup>-</sup>菌组中不同严重程度血流感染致脓毒症患者间炎症指标水平比较

菌种	组别	例数 (例)	PCT [μg/L, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	内毒素[ng/L, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	WBC (×10 <sup>9</sup> /L, $\bar{x} \pm s$ )	Neut% [ $\bar{x} \pm s$ 或 M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]
G <sup>+</sup> 菌	脓毒症亚组	29	0.43 (0.22, 1.00)	57.97 ± 32.41	2.44 (1.21, 3.69)	9.70 ± 4.51	0.814 ± 0.088
	严重脓毒症 / 脓毒性休克亚组	57	0.92 (0.38, 4.75) <sup>a</sup>	118.45 ± 62.60 <sup>a</sup>	2.56 (1.11, 4.01)	11.93 ± 5.33	0.852 ± 0.073
G <sup>-</sup> 菌	脓毒症亚组	49	1.28 (0.27, 4.12)	49.18 ± 26.87	10.00 (5.00, 18.52)	9.61 ± 5.01	0.828 (0.768, 0.902)
	严重脓毒症 / 脓毒性休克亚组	157	6.92 (1.94, 25.90) <sup>ab</sup>	130.99 ± 60.18 <sup>a</sup>	19.40 (9.62, 33.87) <sup>ab</sup>	12.13 ± 6.72 <sup>a</sup>	0.884 (0.813, 0.927)

注: G<sup>+</sup>菌为革兰阳性菌, G<sup>-</sup>菌为革兰阴性菌, PCT为降钙素原, CRP为C-反应蛋白, WBC为白细胞计数, Neut%为中性粒细胞比例; 与同种菌脓毒症比较, <sup>a</sup>P<0.01; 与G<sup>+</sup>菌同严重程度比较, <sup>b</sup>P<0.01

2.4.1 G<sup>+</sup>菌的ROC曲线(图1): ①血中PCT水平诊断G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.683, 切点值为0.55 μg/L时, 敏感度为63.2%, 特异度为69.0%, 约登指数为0.321。②血中CRP诊断G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.802, 切点值为92.25 mg/L时, 敏感度为73.7%, 特异度为86.2%, 约登指数为0.599。③血中WBC诊断G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.614, 切点值为7.35 × 10<sup>9</sup>/L时, 敏感度为75.4%, 特异度为48.3%, 约登指数为0.237。④血中Neut%诊断G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.622, 切点值为0.882时, 敏感度为43.9%, 特异度为79.3%, 约登指数为0.232。

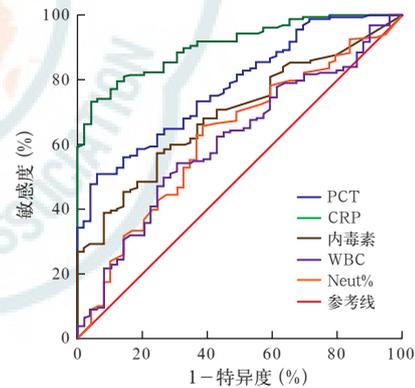


注: G<sup>+</sup>菌为革兰阳性菌, ROC为受试者工作特征曲线, PCT为降钙素原, CRP为C-反应蛋白, WBC为白细胞计数, Neut%为中性粒细胞比例

图1 各炎症指标诊断G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的ROC曲线

2.4.2 G<sup>-</sup>菌的ROC曲线(图2): ①血中PCT水平诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.780, 切点值为6.80 μg/L时, 敏感度为51.0%, 特异度为93.9%, 约登指数为0.448。②血中CRP诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.907, 切点值为90.10 mg/L时, 敏感度为73.2%, 特异度为95.9%, 约登指数为0.692。③血中内毒素

诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.694, 切点值为17.54 ng/L时, 敏感度为57.3%, 特异度为75.5%, 约登指数为0.328。④血中WBC诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.611, 切点值为10.54 × 10<sup>9</sup>/L时, 敏感度为54.1%, 特异度为69.4%, 约登指数为0.235。⑤血中Neut%诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的AUC为0.621, 切点值为0.843时, 敏感度为65.6%, 特异度61.2%, 约登指数为0.268。



注: G<sup>-</sup>菌为革兰阴性菌, ROC为受试者工作特征曲线, PCT为降钙素原, CRP为C-反应蛋白, WBC为白细胞计数, Neut%为中性粒细胞比例

图2 各炎症指标诊断G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克患者的ROC曲线

### 3 讨论

全世界每年死于感染的比例是总体病死率的25.5%, 由感染导致的脓毒性休克是死亡的主要原因, 如果不能及时诊断并正确治疗, 病死率可高达80%<sup>[4]</sup>。目前国内还有学者联合动态监测WBC、PCT、CRP、白细胞介素-18(IL-18)、体温、心率、呼吸频率等指标来诊断脓毒症并判断中药治疗的疗效<sup>[5-6]</sup>。而ICU患者, 由于合并多种基础疾病、免疫力低下且侵入性操作多等原因, 极易合并细菌性血流感染<sup>[7]</sup>, 虽然血培养是判断血流感染的“金标准”, 但其耗时长, 操作过程中易受到其他杂菌污

染,影响其结果的准确性<sup>[8]</sup>;即使血培养未出现阳性,也不能排除血流感染,等待血培养结果会延误脓毒症患者的有效抗菌治疗,且患者已处于严重感染阶段,可增加其病死率。目前的研究显示,与G<sup>+</sup>菌所致血流感染脓毒症相比,G<sup>-</sup>菌感染可出现更多的严重脓毒症或脓毒性休克<sup>[9-10]</sup>,尤其是金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌所致的血流感染患者,血培养阳性结果早回报者往往比晚回报者病死率更高<sup>[11-12]</sup>。

本课题组前期研究已提示,在脓毒症早期判断血流感染的细菌类型和评估脓毒症的严重程度时联合血中多个炎症因子动态监测,尤其是早期监测值对初步判断细菌类型、帮助临床医生经验性使用抗菌药物有重要的预测价值<sup>[9]</sup>。

由于感染性疾病血中PCT、CRP、内毒素检测阳性率明显高于血培养,且血培养时间延迟的局限性,所以临床上对于发热疑似血流感染的脓毒症患者在进行血培养的同时均应送检血PCT、CRP、内毒素等炎症因子,以进一步提高对细菌性血流感染的鉴别诊断和病情严重程度的临床评估。而目前研究显示,血PCT是一种敏感、有潜在诊断价值的炎症因子,与感染的严重程度及临床预后密切相关<sup>[13-14]</sup>,尤其是严重脓毒症/脓毒性休克患者血中PCT浓度常在2~10 μg/L,且与疾病严重程度和器官功能不全相关<sup>[15]</sup>。国内研究同样证实,血中PCT水平与细菌感染及其所引起的脓毒症病情严重程度和活动程度成正比,血中PCT水平越高,脓毒症患者病情越重,对于PCT持续升高者则提示预后不良<sup>[16-18]</sup>;当抗感染治疗有效时,血中PCT则明显下降<sup>[19]</sup>。

在正常情况下,血中PCT主要表达于甲状腺和肺的神经内分泌细胞并裂解成降钙素,它是由116个氨基酸组成的无激素活性的糖蛋白,其编码基因位于11号染色体的降钙素基因-I(CALC-I)上<sup>[20]</sup>;在外伤、术后、长期血液透析等合并症的患者血中升高<sup>[21]</sup>。创伤、肺部感染、全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症时,促炎因子可诱导全身组织多种细胞表达和释放PCT,使患者血中PCT显著升高<sup>[22]</sup>。

CRP是一种由肝脏合成的急性时相蛋白,在各种急、慢性感染,组织损伤时可显著升高,并与疾病的急性期反应相一致<sup>[23]</sup>。CRP的半衰期较短(为4~6 h),它不受年龄、性别、血红蛋白水平、球蛋白增高等因素的影响,在感染后6 h即开始增高,24~48 h达高峰,峰值可达正常值的100~1 000倍,是评价感染到全身炎症反应的一种有效的炎症因

子,当细菌感染后血中CRP明显升高,病情缓解后在1周内逐渐下降到正常范围,因此血中CRP作为感染急性期的一个衡量指标,优于其他急性期的反应物质。在细菌性急性感染期和恢复期,血中CRP有着高度的统计学差异,病情恢复其水平就会显著下降,病情加重其水平就会明显升高,成为炎症因子的诊断指标之一<sup>[24]</sup>。国内外学者对脓毒症多种标志物的检测意义进行了研究并指出,CRP和PCT同样可以判断是细菌感染还是病毒感染,同时还可决定是否选择抗菌药物治疗;PCT诊断严重脓毒症及脓毒性休克的敏感性和特异性均高于CRP<sup>[25-28]</sup>;PCT在评估患者预后及判断病情严重程度方面也同样优于CRP和WBC<sup>[29]</sup>。本课题组前期研究发现,在脓毒症期PCT较CRP的敏感性和特异性高,但严重脓毒症和脓毒性休克期CRP的敏感性和特异性较PCT更高,提示这种差异可能与不同炎症指标的分泌高峰及半衰期的时差相异有关<sup>[9]</sup>。

本研究根据脓毒症的病情严重程度将研究对象分为脓毒症、严重脓毒症/脓毒性休克后进行亚组分析,结果显示,无论是G<sup>+</sup>菌还是G<sup>-</sup>菌所致的严重脓毒症/脓毒性休克患者,PCT、CRP水平均明显高于脓毒症患者,但在严重脓毒症/脓毒性休克患者中G<sup>-</sup>菌组PCT、CRP水平则明显高于G<sup>+</sup>菌组。对严重脓毒症/脓毒性休克患者进行ROC曲线分析显示:以PCT>0.55 μg/L来诊断G<sup>+</sup>菌感染,其敏感度为63.2%、特异度为69.0%,以PCT>6.80 μg/L来诊断G<sup>-</sup>菌感染,其敏感度为51.0%、特异度为93.9%;以CRP>92.25 mg/L来诊断G<sup>+</sup>菌感染,其敏感度为73.7%、特异度为86.2%,以CRP>90.10 mg/L来诊断G<sup>-</sup>菌感染,其敏感度为73.2%、特异度为95.9%。提示无论是G<sup>+</sup>菌还是G<sup>-</sup>菌所致的血流感染,均会引起血中PCT和CRP增高。G<sup>-</sup>菌组PCT的切点值明显高于G<sup>+</sup>菌组,是G<sup>+</sup>菌的12倍以上,其敏感度和特异度仍很高;而CRP的特异度在G<sup>-</sup>菌最高,敏感度两者则无差异,说明炎症指标PCT和CRP在细菌性血流感染脓毒症患者均有较高的临床诊断意义。

本院血清内毒素正常值定为<5 ng/L,G<sup>+</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克亚组内毒素水平在正常范围;而G<sup>-</sup>菌严重脓毒症/脓毒性休克亚组以正常值3倍以上作为血内毒素切点值(17.54 ng/L)来诊断G<sup>-</sup>菌的敏感度和特异度分别是57.3%、75.5%。提示内毒素增高对于临床早期判定是否为G<sup>-</sup>菌血流

感染有重要的辅助意义,但进一步扩大样本量和多时间点监测可能得到更有意义的结果。

APACHE II 评分是目前 ICU 中最常使用的疾病严重程度评分系统,在一定程度上其分值的大小能够提示疾病的预后,其分值越高,提示病情越重、预后越差<sup>[5,30]</sup>。但 APACHE II 仅是研究疾病严重程度的静态评分系统,与 PCT 比较也存在一定的延迟性。为此,本研究分析比较了所有细菌性血流感染致脓毒症患者及 G<sup>+</sup> 菌、G<sup>-</sup> 菌患者炎症指标 PCT、CRP、内毒素、WBC、Neut% 与 APACHE II 评分的相关性,提示所有患者 PCT、CRP、内毒素、WBC 与细菌性血流感染患者的疾病严重程度 (APACHE II 评分) 呈正相关,以 PCT 与 APACHE II 评分的相关性最高,其次为 CRP 与 APACHE II 评分的相关性。国内有学者对脓毒症患者病情严重程度评分与 PCT 和 CRP 的相关性进行研究后认为, PCT 更具有价值<sup>[15,17]</sup>;而本研究提示, PCT 和 CRP 在细菌性血流感染患者血炎症因子中与疾病严重程度相关性最佳,而 CRP 在严重脓毒症/脓毒性休克时对细菌性血流感染的诊断效应最佳。若能在监测血培养的同时,联合血中炎症指标水平和 APACHE II 评分的动态监测,对于细菌性血流感染致脓毒症患者病情危重程度的准确判断和血流感染的病原菌类型以及早期诊断和预后评估,都有一定的临床参考价值。

## 参考文献

- [1] 梁琚,张洲. 血流感染现状及诊断方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(24):3020-3021.
- [2] Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003 [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4): 1829-1835.
- [3] 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.
- [4] Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases [J]. N Engl J Med, 2012, 366(5): 454-461.
- [5] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(4): 193-194.
- [6] 赵欣,李志军,张书荷. 不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(3): 183-185.
- [7] 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.
- [8] Sun YM, Hoang T, Neubauer JA, et al. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation: a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2011, 304(1-2): 93-101.
- [9] 陈炜,赵磊,牛素平,等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 165-170.
- [10] 刘慧琳,刘桂花,马青变. 降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.
- [11] Mencacci A, Leli C, Cardaccia A, et al. Procalcitonin predicts real-time PCR results in blood samples from patients with suspected sepsis [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e53279.
- [12] Marra AR, Edmond MB, Forbes BA, et al. Time to blood culture positivity as a predictor of clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection [J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(4): 1342-1346.
- [13] Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, et al. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia [J]. South Asian J Cancer, 2013, 2(4): 216-219.
- [14] Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, et al. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis [J]. Iran J Basic Med Sci, 2012, 15(2): 777-782.
- [15] Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [J]. Crit Care, 2004, 8(4): R234-242.
- [16] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓毒症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 97-101.
- [17] 杨永丽,何静,肖志英. 微小 RNA-499 对脓毒症患者心肌损伤的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(3): 218-220.
- [18] 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]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(5): 294-297.
- [19] Mat Nor MB, Md Ralib A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis [J]. Crit Care Res Pract, 2014, 2014: 819034.
- [20] Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(9): 1351-1356.
- [21] Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952.
- [22] 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.
- [23] Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein [J]. Immunol Today, 1994, 15(2): 81-88.
- [24] 刘亚峰,闫春良,薛旗山. C 反应蛋白在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗前后的分析[J]. 江西医药, 2012, 47(9): 791-792.
- [25] 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.
- [26] Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation [J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12(4): 393-396.
- [27] Suárez-Santamaría M, Santolaria F, Pérez-Ramírez A, et al. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis [J]. Eur Cytokine Netw, 2010, 21(1): 19-26.
- [28] 孙萍,王东强,刘伟,等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 516-518.
- [29] 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.
- [30] 张强,赵亮,许永华,等. 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II 评分及凝血指标对老年脓毒症患者预后的评估作用[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20(8): 493-494.

(收稿日期:2015-04-21) (本文编辑:李银平)