

脓毒性休克患者降钙素原的变化规律及其与预后的关系

黄伟平 黄澄 温妙云 江稳强 曾红科

【摘要】 目的 探讨脓毒性休克患者降钙素原(PCT)的变化规律及其与预后的关系。方法 选取本院符合脓毒性休克诊断的 63 例患者,于入住重症监护病房(ICU)1、3、5、7 d 检测 PCT、C-反应蛋白(CRP)及白细胞计数(WBC)。并按患者 28 d 预后分为生存组和死亡组,比较两组患者上述各项参数的差异,用多水平线性模型分析两组参数随住院时间变化的特征及与预后的关系。结果 生存组 41 例,死亡组 22 例。入 ICU 后生存组 PCT、CRP 随时间延长呈下降趋势,死亡组则呈上升趋势;死亡组入 ICU 3、5、7 d PCT($\mu\text{g/L}$)水平明显高于生存组(3 d: 8.7 ± 3.7 比 5.6 ± 1.7 , 5 d: 10.3 ± 1.3 比 4.8 ± 2.3 , 7 d: 12.7 ± 2.3 比 0.8 ± 0.3 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),入 ICU 5 d、7 d CRP(mg/L)水平明显高于生存组(5 d: 447 ± 63 比 355 ± 91 , 7 d: 439 ± 45 比 364 ± 63 , 均 $P < 0.05$)。两组 WBC 无明显变化,且两组间各时间点比较差异均无统计学意义。效应分析显示:PCT 随住 ICU 天数延长而有显著变化($F = 10.91$, $P = 0.00$),且生存者与死亡者间也有显著差异($F = 7.58$, $P = 0.00$);而 CRP 仅随住 ICU 天数延长而有显著变化($F = 4.17$, $P = 0.03$)。结论 与 CRP、WBC 相比,PCT 反映预后的敏感性更高,PCT 水平的持续升高提示患者预后不良,血清 PCT 可作为预测脓毒性休克患者预后的指标。

【关键词】 降钙素原; 脓毒性休克; 预后; 感染

Procalcitonin change pattern in patients with septic shock and its relationship with prognosis HUANG Wei-ping, HUANG Cheng, WEN Miao-yun, JIANG Wen-qiang, ZENG Hong-ke. Department of Emergency & Critical Care Medicine, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZENG Hong-ke, Email: zenghongke@vip.163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate procalcitonin (PCT) change pattern in patients with septic shock and its relationship with prognosis. **Methods** Sixty-three septic shock patients were enrolled, and levels of PCT, C-reactive protein (CRP) as well as white blood cell (WBC) on 1st, 3rd, 5th, 7th day after admission to intensive care unit (ICU) were checked. Patients were divided into survival group and death group according to 28-day survival result. Differences in parameters between two groups were compared. The change regulation of parameters along with in-hospital period and its relationship with prognosis were analyzed by multilevel linear model. **Results** There were 41 patients in survival group and 22 patients in death group. PCT and CRP level decreased in survival group with time dependency pattern, while death group increased. The PCT ($\mu\text{g/L}$) at 3, 5, 7 days after admission to ICU in death group were significantly higher than those in survivors (3 days: 8.7 ± 3.7 vs. 5.6 ± 1.7 , 5 days: 10.3 ± 1.3 vs. 4.8 ± 2.3 , 7 days: 12.7 ± 2.3 vs. 0.8 ± 0.3 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$), and CRP (mg/L) at 5 days and 7 days was significantly higher than those in survival group (5 days: 447 ± 63 vs. 355 ± 91 , 7 days: 439 ± 45 vs. 364 ± 63 , both $P < 0.05$). Two groups of WBC did not change significantly, and there were no statistical significance difference at each time point between the two groups. What's more, the effect analysis results showed that there were significant changes in PCT as ICU day prolonged ($F = 10.91$, $P = 0.00$), and there was a significant difference between the survivor and the dead ($F = 7.58$, $P = 0.00$), while CRP changed only with ICU stays ($F = 4.17$, $P = 0.03$). **Conclusion** Compared with CRP and WBC, PCT had higher sensitivity in predicting prognosis, sustainable elevation of PCT level indicates poor prognosis, serum PCT can be used as one of indexes predicting prognosis of septic shock.

【Key words】 Procalcitonin; Septic shock; Prognosis; Infection

脓毒性休克是指严重脓毒症给予足量液体复苏后仍然伴有无法纠正的持续性低血压,也被认为是严重脓毒症的一种特殊类型,具有病情凶险,病

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.08.005

基金项目:广东省医学科研基金项目(B2012004)

作者单位:510080 广州,广东省医学科学院 广东省人民医院重症医学部

通信作者:曾红科,Email:zenghongke@vip.163.com

死亡率高的特点^[1-3]。目前研究提示,降钙素原(PCT)对脓毒性休克患者的病情程度判断及疗效评估存在较大价值^[4-6]。但研究主要集中在不同时期的 PCT 检测值比较,未能合并时间因素观察 PCT 水平动态变化与预后的关系^[7]。因此,本研究动态监测脓毒性休克患者 PCT、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)水平,采用多水平线性模型分析探讨 PCT 水平随住

院时间变化的特征及其与预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象:本研究采用回顾性分析方法。入选 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收住本院重症监护病房(ICU)的脓毒性休克患者 63 例,其中男性 36 例,女性 27 例;年龄 30~70 岁,平均(61.8±14.3)岁;其中肺部感染 28 例,腹腔感染 16 例,泌尿系统感染 6 例,其他 13 例。脓毒性休克诊断参考 2008 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南的标准^[8]。排除标准:年龄<18 岁;入住时间<24 h;晚期肿瘤患者及免疫性疾病患者;未签订知情同意书的患者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 观察指标:记录感染部位;于患者入院后 1、3、5、7 d 晨间空腹取静脉血,采用半定量免疫色谱法测定外周血 PCT,试剂和仪器均由德国 BRAHMS 公司提供。CRP 采用散射免疫比浊法检测;WBC 用血细胞分析仪检测。统计患者 28 d 病死率。

1.2.2 分组:将入选患者按 28 d 预后分为生存组(41 例)和死亡组(22 例),比较两组患者 PCT、CRP、WBC 水平,绘制变化曲线观察各指标变化规律。

1.3 统计学方法:采用 SAS 8.0 统计学软件处理数据。以患者每日血 PCT、CRP、WBC 作为自变量进行多水平线性模型分析。以入住 ICU 时间(以天数表示)及分组为固定效应,患者编号为随机数字。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,绘制 PCT、CRP、WBC 估算边际均值图,分析几种参数的动态变化,采用成组设计 *t* 检验比较死亡患者与生存患者的指标变化差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各时间点 PCT、CRP、WBC 动态变化比较(表 1):生存组患者随入 ICU 时间的延长,PCT、CRP

均呈轻微的下趋势,死亡组 PCT、CRP 则呈上升趋势,入院 3 d 起两组 PCT 差异即有统计学意义,5 d 后 CRP 才出现统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),死亡组总体均数也均明显高于生存组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);两组各时间点及总体均数的 WBC 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 不同预后脓毒性休克患者入 ICU 不同时间点各指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCT($\mu\text{g/L}$)				总体
		1 d	3 d	5 d	7 d	
生存组	41	8.6±2.4	5.6±1.7	4.8±2.3	0.81±0.3	3.6±1.3
死亡组	22	7.9±3.1	8.7±3.7 ^a	10.3±1.3 ^a	12.7±2.3 ^b	9.2±4.5 ^b

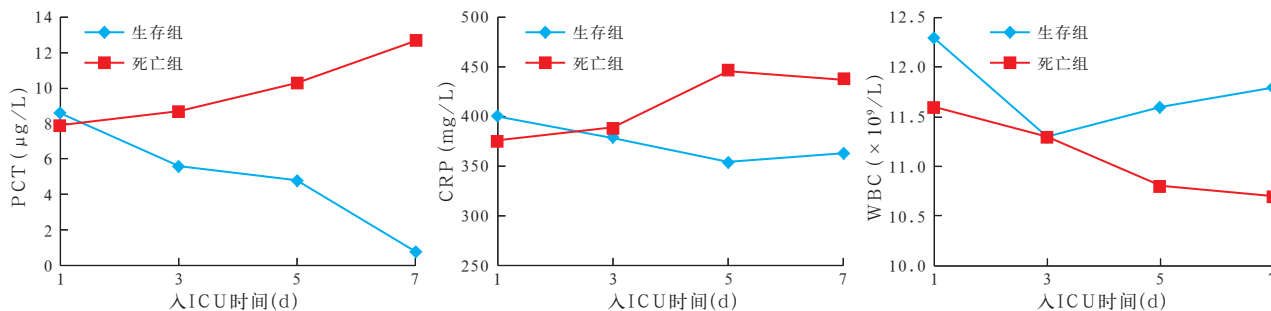
组别	例数	CRP(mg/L)				总体
		1 d	3 d	5 d	7 d	
生存组	41	401±75	380±68	355±91	364±63	357±26
死亡组	22	376±61	389±54	447±63 ^a	439±45 ^a	425±41 ^a

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)				总体
		1 d	3 d	5 d	7 d	
生存组	41	12.3±4.6	11.3±3.6	11.6±3.1	11.8±5.7	11.6±3.5
死亡组	22	11.6±5.1	11.3±4.3	10.8±3.3	10.7±3.6	11.3±2.6

注:ICU:重症监护病房,PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞计数;与生存组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.1.1 两组 PCT 动态变化(图 1):1 d 时两组 PCT 水平接近,大约维持在 8.0 $\mu\text{g/L}$ 。但随后出现明显不同,生存组随时间延长 PCT 水平呈下降趋势,7 d 时已接近正常值 0.5 $\mu\text{g/L}$;死亡组患者则呈相反趋势,表现为随时间延长 PCT 水平呈上升趋势,7 d 较 1 d 时超过了 12 $\mu\text{g/L}$ 。

2.1.2 两组 CRP 动态变化(图 1):5 d 前生存组 CRP 水平呈下降趋势,死亡组呈上升趋势;3 d 时两组数值接近,随后生存组 CRP 急剧下降,死亡组急剧升高;5 d 后两组 CRP 水平波动均较小。提示死亡组病情已经较为严重,预后不良;而生存组患者的病情已经好转。



注:ICU:重症监护病房,PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞计数

图 1 不同预后脓毒性休克患者入 ICU 不同时间点 PCT、CRP、WBC 的变化

2.1.3 两组 WBC 动态变化(图 1):3 d 前两组 WBC 均呈降低趋势,3 d 后死亡组继续下降,生存组则有一个上升拐点持续上升。

2.2 入住 ICU 时间和预后分组对 PCT 的效应分析(表 2):天数和分组对 PCT 均有统计学意义(均 $P < 0.01$),说明这两个变量对 PCT 是显著的预测变量;而它们的交互效应无统计学意义($P = 0.46$),说明 PCT 随时间变化而显著变化,且在生存患者与死亡患者间差异有统计学意义。

表 2 入住 ICU 时间和预后分组对脓毒性休克患者 PCT、CRP、WBC 的效应分析

变异来源	PCT		CRP		WBC	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
截距	635.33	0.00	275.28	0.00	315.22	0.00
天数	10.91	0.00	4.17	0.03	2.23	0.53
分组	7.58	0.00	1.08	0.74	1.34	0.86
天数 × 分组	1.03	0.46	1.03	0.96	1.33	0.89

注:ICU:重症监护病房,PCT:降钙素原,CRP:C-反应蛋白,WBC:白细胞计数

2.3 入住 ICU 时间和预后分组对 CRP 的效应分析(表 2):天数对 CRP 有统计学意义($P < 0.05$),说明入住 ICU 时间是 CRP 显著的预测变量,CRP 随时间变化而显著变化。但分组对 CRP 不是显著的预测变量,说明生存患者与死亡患者的差异不显著。

2.4 入住 ICU 时间和预后分组对 WBC 的效应分析(表 2):天数和分组对 WBC 均无统计学意义(均 $P > 0.05$),表明两个变量不是显著的预测变量,而它们的交互效应也没有统计学意义,说明生存患者与死亡患者 WBC 无显著性差异,且随时间无显著变化。

3 讨论

脓毒性休克是导致 ICU 危重患者多器官功能障碍综合征(MODS)的常见原因,也是患者死亡的主要原因^[9-10]。然而脓毒症患者仅约 45% 可获得阳性培养结果。因此,临床上优化预后指标,如优化护理^[6]、红细胞的输注、早期使用重组人蛋白 C、纠正高乳酸血症^[11-13] 等都能改善脓毒性休克患者的预后,成为近年来学术界关注的热点之一。

WBC 作为常规实验室指标,在本研究提示其对预后的判定作用有限,效应分析也显示 WBC 的预测价值不明显。这可能与研究对象平均年龄偏大,患者全身与局部的免疫功能减退,对感染及其他应激的反应能力下降,WBC 及分类指标变化规律不显著等因素有关^[14],另外,在脓毒性休克早期,中性粒细胞常不能恢复到正常水平^[15]。

CRP 作为一种急性时相蛋白,临床应用较广泛。本研究显示分组对 CRP 不是一个显著的预测变量,说明生存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。入 ICU 1~5 d 生存组患者 CRP 水平呈快速下降趋势,死亡组患者 CRP 水平呈上升趋势,且 3 d 后有了较快增长,效应分析提示 CRP 随时间延长有显著的变化。

PCT、CRP 均可反映病情的严重程度,但 PCT 的敏感性更高,患者 PCT 水平随着病情的发展,波动反应更为明显^[4]。PCT 是细菌感染和脓毒症诊断及治疗的标志物之一。有研究指出,PCT 在接触感染的 4 h 内开始释放,8 h 达到高峰。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^[15-16]。作为一种不易降解且易被检测的可溶性蛋白,PCT 浓度与炎症反应的严重程度有较好的相关性。本课题组前期研究发现,PCT 可能是预测全身炎症反应综合征(SIRS)患者 28 d 生存状况的独立危险因素^[11],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^[17-18]。

本研究提示,死亡组与生存组患者 PCT 水平均有一定的规律性,从平均值曲线图上可以看到,入住 ICU 时间及患者是否死亡与 PCT 值有明显的关系。尽管 PCT 起始水平两组间较为接近,但却呈现了不同的发展趋势:入住 ICU 治疗后,生存组患者的 PCT 水平呈下降趋势,下降速率较快,且 7 d 时接近正常水平;而死亡组患者 PCT 水平随着时间的延长呈现上升趋势,7 d 时较 1 d 时高出了 12 mg/L。效应分析提示 PCT 随时间变化而显著变化,在生存患者与死亡患者间差异显著,生存组患者的 PCT 水平随病情的有效控制呈逐渐下降趋势,而死亡组 PCT 水平随着治疗时间的延长呈现升高趋势,表明死亡患者对治疗反应不敏感,这提示临床医师对 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。

综合 PCT、CRP、WBC 3 条曲线及效应分析,我们认为,存活患者 PCT 水平降低趋势明显,PCT 水平的持续升高提示患者预后不良,患者的治疗反应性差,应及早考虑治疗方案的合理性,这部分患者预后不良。此外,入院后 3 d 起,如果患者的 CRP 水平呈突发性升高亦提示预后不良,这也在一定程度上印证了 PCT 水平与 MODS 严重程度具有相关性的观点^[19-20]。也有文献报道,脓毒性休克患者不当和延迟适当的初始经验性抗菌药物治疗与病死率的增加有关^[21]。

参考文献

[1] Park DW, Chun BC, Kim JM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci*, 2012, 27: 1308-1314.

[2] Grønlykke L, Brandstrup SL, Perner A. Data from clinical database on septic shock are valid. *Dan Med J*, 2012, 59: A4522.

[3] Jeon K, Shin TG, Sim MS, et al. Improvements in compliance with resuscitation bundles and achievement of end points after an educational program on the management of severe sepsis and septic shock. *Shock*, 2012, 37: 463-467.

[4] 张柳, 安友仲. 脓毒症的阶段性生物标志物. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 509-512.

[5] 唐丽群, 彭娜, 潘志国, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19: 132-136.

[6] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 919-924.

[7] Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, et al. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One*, 2012, 7: e35838.

[8] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 2008, 36: 296-327.

[9] Shanley TP, Cvijanovich N, Lin R, et al. Genome-level longitudinal expression of signaling pathways and gene networks in pediatric septic shock. *Mol Med*, 2007, 13: 495-508.

[10] Hernandez G, Regueira T, Bruhn A, et al. Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study. *Ann Intensive Care*, 2012, 2: 44.

[11] 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. *中国危重病急救医学*, 2012, 24: 294-297.

[12] 杜斌, 陈德昌, 潘家琦, 等. 降钙素原与白介素-6的相关性优于传统的炎症指标. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 474-477.

[13] 葛庆岗, 阴赅宏, 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.

[14] 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. *Acad Emerg Med*, 2012, 19: 252-258.

[15] Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, et al. Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors. *J Crit Care*, 2012, 27: 415, e1-11.

[16] 奚晶晶, 王红, 杨钧. 降钙素原在脓毒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.

[17] 赵子瑜, 郭长升, 孙立东, 等. 血必净注射液对脓毒性休克患者脑钠肽的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 299-300.

[18] Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*, 2012, 40: 3140-3145.

[19] Rimmer E, Kumar A, Doucette S, et al. Activated protein C and septic shock: a propensity-matched cohort study. *Crit Care Med*, 2012, 40: 2974-2981.

[20] Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, et al. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*, 2012, 38: 4-10.

[21] Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 1088-1095.

(收稿日期: 2013-06-24)

(本文编辑: 李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤 (ALI)
 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)
 全身炎症反应综合征 (SIRS)
 多器官功能障碍综合征 (MODS)
 多器官功能衰竭 (MOF)
 慢性阻塞性肺疾病 (COPD)
 呼吸机相关性肺损伤 (VILI)
 呼吸机相关性肺炎 (VAP)
 重症急性胰腺炎 (SAP)
 重症监护病房 (ICU)
 急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE)
 格拉斯哥昏迷评分 (GCS)
 格拉斯哥预后评分 (GOS)
 序贯器官衰竭评分 (SOFA)
 简化急性生理学评分系统 (SAPS)
 自主呼吸试验 (SBT)
 心肺复苏 (CPR)
 早期目标导向治疗 (EGDT)
 随机对照临床试验 (RCT)
 肿瘤坏死因子 (TNF)
 白细胞介素 (IL)
 核转录因子- κ B (NF- κ B)
 C-反应蛋白 (CRP)
 动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)
 动脉血氧分压 (PaO₂)

肺泡氧分压 (P_AO₂)
 呼气末二氧化碳分压 (P_{ET}CO₂)
 心排血量 (CO)
 平均动脉压 (MAP)
 中心静脉压 (CVP)
 肺动脉压 (PAP)
 心排血指数 (CI)
 脉搏 (经皮) 血氧饱和度 (SpO₂)
 吸入氧浓度 (FiO₂)
 氧合指数 (PaO₂ / FiO₂, OI)
 红细胞比容 (HCT)
 红细胞计数 (RBC)
 白细胞计数 (WBC)
 血小板计数 (PLT)
 肌酐清除率 (C_{cr})
 丙二醛 (MDA)
 超氧化物歧化酶 (SOD)
 髓过氧化物酶 (MPO)
 丙氨酸转氨酶 (ALT)
 天冬氨酸转氨酶 (AST)
 降钙素原 (PCT)
 人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR)
 辅助性 T 细胞 (Th)
 调节性 T 细胞 (T_{reg})
 血红素加氧酶-1 (HO-1)
 水通道蛋白 (AQP)

脂多糖 (LPS)
 盲肠结扎穿孔术 (CLP)
 支气管肺泡灌洗液 (BALF)
 磷酸盐缓冲液 (PBS)
 乙二胺四乙酸 (EDTA)
 3,3'-二氨基联苯胺 (DAB)
 异硫氰酸荧光素 (FITC)
 逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)
 蛋白质免疫印迹试验 (Western blotting)
 酶联免疫吸附试验 (ELISA)
 原位末端缺刻标记法 (TUNEL)
 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)
 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase)
 β -肌动蛋白 (β -actin)
 三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)
 世界卫生组织 (WHO)
 美国心脏病学学会 (ACC)
 美国胸科医师协会 (ACCP)
 危重病医学会 (SCCM)
 欧洲危重病医学会 (ESICM)
 美国胸科学会 (ATS)
 外科感染学会 (SIS)
 美国心脏协会 (AHA)
 受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)