

论 著

# 血清降钙素原与 C 反应蛋白及内毒素在经皮肾镜取石术后尿脓毒症早期诊断中的价值

赵色玲, 王 凡, 许 春, 刘 焜, 陈世伟

**【摘要】 目的** 评估降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)与内毒素作为特异性标记物,在经皮肾镜取石术(PCNL)术后尿脓毒症早期诊断中的价值,评价三者在脓毒症严重程度、病原菌鉴别及治疗疗效判定上的价值。**方法** 回顾性分析解放军第一七四医院于 2013 年 1 月至 2017 年 6 月因上尿路结石行 PCNL 的 468 例患者临床资料,其中术后发生尿脓毒症 43 例(脓毒症组)、严重尿脓毒症 11 例(严重脓毒症组)、脓毒性休克 2 例(因样本量过小未纳入分析)。同期 38 例仅单纯发热、无脓毒症的患者作为对照组。检测 PCNL 术前及术后患者血清 PCT、CRP 及内毒素值,绘制受试者工作曲线(ROC),分析三者的诊断价值;检测治疗前后 3 组患者的 PCT 及内毒素值。**结果** 治疗前严重脓毒症组 PCT 及内毒素检测值均高于脓毒症组[(25.90±5.01) ng/mL vs (2.55±1.23) ng/mL, (1.31±0.35) EU/mL vs (0.80±0.47) EU/mL],脓毒症组和严重脓毒症组两检测值均高于对照组[PCT(0.44±0.48) ng/mL,内毒素(0.27±0.20) EU/mL,  $P<0.01$ ]。治疗后脓毒症组及严重脓毒症组 PCT 检测值均低于治疗前( $P<0.01$ )。脓毒症组及严重脓毒症组治疗前后内毒素水平对比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PCT 诊断尿脓毒症曲线下面积(AUC)为 0.985,特异度为 97.7%,灵敏度为 92.1%,CRP 的 AUC 为 0.869,特异度为 71.1%,灵敏度为 95.3%,内毒素的 AUC 为 0.824,特异度为 76.7%,灵敏度为 60.5%。**结论** PCT、CRP、内毒素在 PCNL 术后尿脓毒症的判定上具有一定临床实用价值,PCT 的特异性及准确性明显优于 CRP 及内毒素,可以作为一种评价治疗效果及疾病严重程度的指标。三者检测值结合后进行综合分析判断,可更好地对 PCNL 术后尿脓毒症进行评估。

**【关键词】** 降钙素原;内毒素;C-反应蛋白;经皮肾镜取石术;尿源性脓毒症

**【中图分类号】** R604 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)02-0130-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.02.005

## The significance of procalcitonin, C reactive protein and lipopolysaccharide in the early diagnosis of urinary sepsis after percutaneous nephrolithotomy

ZHAO Se-ling, WANG Fan, XU Chun, LIU Kun, CHEN Shi-wei

(Department of Urology, the 174th Hospital of PLA, Xiamen 361003, Fujian, China)

**【Abstract】 Objective** To evaluate the value of procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and lipopolysaccharide (LPS) as a specific marker in the diagnosis of early sepsis after percutaneous nephrolithotomy (PCNL), and to evaluate the significance of the three indicators in the severity of sepsis, the identification of pathogenic bacteria and the judgement of therapeutic efficacy in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of sepsis after PCNL. **Methods** 43 cases of urinary sepsis patients(the sepsis group), 11 cases of severe urinary sepsis(the severe sepsis group), 2 cases of septic shock(septic shock was excluded) and 38 cases of fever alone(the control group) were selected from 468 cases of renal calculus treated with PCNL from Jan. 2013 to Jun. 2017. The levels of serum PCT, CRP and LPS in patients before and after PCNL and the level of PCT and LPS before and after the treatment were measured and analyzed. The performance curve (ROC curve) of the three groups was also taken into analyzation.

**Results** The values of PCT and LPS in the severe sepsis group were higher than those in the sepsis group[(25.90±5.01) ng/mL vs (2.55±1.23) ng/mL, (1.31±0.35) EU/mL vs (0.80±0.47) EU/mL] before treatment, the severe sepsis group and the sepsis group was higher than the control group[PCT(0.44±0.48) ng/mL, LPS(0.27±0.20) EU/mL,  $P<0.01$ ]. The PCT values of sepsis group and severe

作者单位:361003 厦门,解放军第一七四医院泌尿外科(赵色玲、王 凡、许 春、刘 焜、陈世伟)

sepsis group after treatment were lower than those before treatment ( $P<0.01$ ). The LPS values of sepsis group and severe sepsis group before and after treatment were not statistically significant. The Area Under ROC Curve (AUC) of PCT was 0.985, the specificity was 97.7% and the sensitivity was 92.1%. The AUC of CRP was 0.869, the specificity was 71.1% and the sensitivity was 95.3%. The AUC of LPS was 0.824, the specificity was 76.7% and the sensitivity was 60.5%. **Conclusion** The PCT, CRP and LPS have certain clinical value in the diagnosis of urosepsis after PCNL. The accuracy of the PCT is significantly better than CRP and LPS. The PCT can be used as an indicator to evaluate the effect of treatment and the severity of urosepsis. In order to better evaluate, the three detection values can be combined and comprehensive analyzed.

**[Key words]** procalcitonin; lipopolysaccharide; C-reactive protein; percutaneous nephrolithotomy; urinary sepsis

## 0 引言

随着泌尿外科腔镜技术的发展,经皮肾镜取石术(PCNL)得到了越来越广泛的运用。由于其创伤小,结石清除率高,对肾功能损伤小,逐渐成为治疗肾结石的重要手段<sup>[1]</sup>。然而尽管严格的术中无菌操作并落实术后抗感染措施,但术后感染仍有发生,其死亡率之高大大提高了该手术的风险性。严重脓毒症的死亡率达到 25%~30%,而脓毒性休克的死亡率更高达 40%~70%<sup>[2]</sup>。由于尿脓毒症传统的诊断方法依赖于血尿培养,培养周期相对较长,费时费力,影响诊断和治疗的进程<sup>[3-4]</sup>。尿脓毒症的早期诊断及治疗对阻止疾病的进展和降低死亡率起着关键作用<sup>[5]</sup>,因此,有效的早期评价指标具有十分重要的意义。本文回顾性分析我院行 PCNL 治疗术后发生尿脓毒症患者临床资料,旨在为尿脓毒症的早期临床诊断提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取我院于 2013 年 1 月至 2017 年 6 月因上尿路结石行 PCNL 的 468 例患者,其中术后发生尿脓毒症 43 例(脓毒症组)、严重尿脓毒症 11 例(严重尿脓毒症组)及脓毒性休克 2 例(因样本量过小未纳入分析)。尿脓毒症诊断及分组标准参照中华医学会泌尿外科分会《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》(2014 版):当尿路感染出现临床感染症状并伴有全身炎症反应征象(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)即可诊断为尿脓毒症;如尿脓毒症合并器官功能障碍、血流不足或低血压,可诊断为严重尿脓毒症;如尿脓毒症补足液体仍然出现低血压、血流灌注障碍,低血压可被血管活性药物纠正,但血流灌注障碍仍然持续,则诊断为脓毒性休克<sup>[5]</sup>,排除其他部位或合并其他部位感染。同期 38 例仅单纯

发热、无尿脓毒症的患者作为对照组。为确保数据的准确性,所有入选患者年龄均>18 岁,3 组患者在年龄及性别上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 研究方法** 患者术前常规查血常规、尿常规及尿细菌培养,无明显感染方行 PCNL。所有患者均于手术前后常规检查血常规,血清钙素原(procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白(CRP)及内毒素。密切观察生命体征,如出现尿脓毒症表现,密切监测血清 PCT、CRP、内毒素及血常规。血清 PCT 检测采用电化学发光法,使用罗氏 COBAS6000 生化分析仪及配套试剂,正常参考值<0.5 ng/mL。血清 CRP 采用散射免疫比浊法测定,使用芬兰 Orion Turbox plus 特定蛋白分析仪,正常参考值 0~10 mg/L。采用动态浊度鲎试剂法检测血清内毒素,仪器为 BET-24A 细菌内毒素分析仪,正常参考值为 0~0.035 EU/mL。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS22.0 软件进行处理,计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较用 Mann-Whitney 秩和检验。分析 PCT、CRP、内毒素对尿脓毒症的诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线),并计算 ROC 曲线下面积(AUC)、特异度、敏感度及约登指数等。以  $P<0.05$  为差异有统计意义。

## 2 结果

**2.1 治疗前后 PCT 及内毒素水平比较** 治疗前严重脓毒症组 PCT 及内毒素检测值均高于脓毒症组,脓毒症组和严重脓毒症组两检测值均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。治疗后脓毒症组及严重脓毒症组 PCT 检测值均低于治疗前( $P<0.01$ );脓毒症组及严重脓毒症组治疗前后内毒素水平对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

**2.2 ROC 曲线分析** PCT 的 AUC 最大,达到 0.985,大于 CRP 及内毒素。PCT 在以 0.845 ng/mL 为节点时特异性强,灵敏度高。见图 1、表 2。

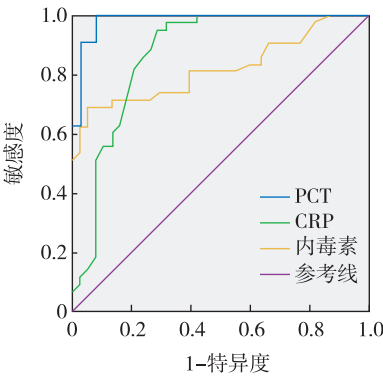


图 1 PCT、CRP 及内毒素诊断尿脓毒症的 ROC 曲线

表 1 尿脓毒症患者治疗前后 PCT 及内毒素水平比较

指标	n	治疗前	治疗后
PCT(ng/mL)			
对照组	38	0.44±0.48	—
脓毒症组	43	2.55±1.23 *	1.44±0.64 <sup>△</sup>
严重脓毒症组	11	25.90±5.01 **	12.79±3.70 <sup>△</sup>
内毒素(EU/mL)			
对照组	38	0.27±0.20	—
脓毒症组	43	0.80±0.47 *	0.71±0.42
严重脓毒症组	11	1.31±0.35 **	1.25±0.37

与对照组比较, \*  $P<0.01$ ; 与脓毒症组比较, # $P<0.01$ ; 与治疗前比较,  $\Delta P<0.01$

表 2 不同诊断指标诊断尿脓毒症特异度和灵敏度的比较

诊断指标	特异度 (%)	灵敏度 (%)	约登指数 (%)	ROC 曲线下面积	95%CI
PCT	97.7	92.1	89.8	0.985	0.964~1
CRP	71.1	95.3	66.4	0.869	0.783~0.954
内毒素	76.7	60.5	37.2	0.824	0.730~0.916

3 讨 论

脓毒血症是一种全身炎症反应,由感染和创伤等诱发。随着疾病的进展,进而会引起组织器官继发性损伤,其中来源于泌尿系统的脓毒血症称为尿脓毒症<sup>[6]</sup>,是 PCNL 术后严重并发症之一。因该病死亡率高,欧洲泌尿外科指南指出,需早期发现尿脓毒症,及时制定抗感染及相关治疗方案,密切观察是否有多器官功能衰竭综合征(multiple organ disfunction syndrome, MODS)及其他伴随症状<sup>[7]</sup>。PCNL 为尿脓毒症的诱发因素,需于术前术后密切监测其发生情况,以期早期发现,早期处理。尽管传统的判断感染指标很多,如中性粒细胞、血沉及细菌培养等,但因特异性、敏感性较差及检测耗时等而限制了脓毒症的早期诊断。

脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性菌(G-菌)细胞壁的成分,在菌体裂解时被释放出来,故称为内毒素(endotoxin),可以诱导强烈的免疫反应<sup>[8]</sup>,机体循环系统因感染而释放内毒素后,自身免疫系统的激活导致多种炎症因子过度表达,从而使患者表现出脓毒血症性休克甚至死亡<sup>[9]</sup>。尽管近年来,真菌导致的尿脓毒症的比例逐步上升,但 G-菌仍然为主要致病菌<sup>[7]</sup>。国内研究表明,我国复杂肾结石感染菌谱中, G-菌占 60.26%,革兰阳性菌(G+菌)占 32.45%<sup>[10]</sup>。近年来, G+菌及真菌在泌尿系感染所占的比例逐渐升高,而 G-菌所占比逐渐下降。当泌尿系感染的致病菌为 G-菌时,尿中内毒素含量即显著升高。文献报道,内毒素水平测定,对早期发现与早期治疗 G-菌导致的尿脓毒症具有重要意义,且内毒素测定值不受抗菌药使用的影响<sup>[11]</sup>。本研究中,内毒素对于尿脓毒症诊断的特异度与灵敏度分别为 76.7%与 60.5%, AUC 为 0.824,其诊断价值一般。可能是因为统计时仅统计不同组患者的内毒素值,并未根据尿培养革兰染色的结果(G-与否)分别统计,而尿脓毒症患者中, G+菌感染也占一定的比例。在治疗前后对比研究中可以发现,尽管在治疗前,内毒素水平随疾病的严重程度而增加,但其检测值在治疗前后无明显差别。虽然本研究表明,内毒素诊断效能低,但因内毒素测定对 G-菌测定敏感,并且,临床急查结果一般在 3~4 h 以内出来,诊断时效性较细菌培养高,若 PCNL 碎石术后内毒素水平增高时,可以作为 G-菌感染的一种诊断方法,在指导临床用药、病情判断及预后指导上有一定的意义,并且,现有不少研究表明<sup>[12-13]</sup>,尿内毒素测定在 G-菌感染的判断上也具有特异表现,血清内毒素对于 G-菌感染诊断是否比尿内毒素测定敏感,也是一个值得思考与研究的课题。

PCT 为一种由 116 个氨基酸序列组成的蛋白质,是一种无激素活性的降钙素的激素原。它是迄今为止,对于泌尿系统细菌感染最有意义的早期诊断的标志物<sup>[14]</sup>。PCT 具有生物学运用广泛,在细菌感染后反应快速及半衰期长等优点<sup>[15]</sup>。同时,也是尿脓毒症抗生素治疗有效性评估的一个很好的指标<sup>[16]</sup>。本研究表明, PCT 与内毒素相比于 CRP 特异性强,灵敏度高,是预测和判断 PCNL 术后尿脓毒症的较好指标;在尿脓毒症的诊断上,特异性和灵敏度都很高;在治疗前, PCT 随着脓毒症感染程度的加重,检测值也增加,而脓毒症治疗后,检测值较治疗前明显下降,说明其对于疾病的严重程度判断



及治疗效果分析上,具有一定的价值。并且 PCT 的急查结果可在 2 h 内出来,对尿脓毒症的辅助诊断非常及时。本组分析发现,PCT 在以 0.845 ng/mL 为节点时特异性强,灵敏度高,这与 Sugimoto 等<sup>[17]</sup>报道的 0.5 ng/mL 有些许不同。对于 PCT 判定值的界定,还需大样本数据的研究。PCT 对于感染的判定仍有不足,有学者认为,在尿脓毒症诊断的特异性上,曾出现过许多假阳性及假阴性判定<sup>[18]</sup>。

CRP 为一种急性时相蛋白,广泛地运用于临床,其对感染性疾病的判断上,在细菌感染时十分敏感,水平增高明显,阳性率可达到 90% 以上。而在病毒感染时,CRP 多数正常或仅轻度升高,可以作为细菌感染和非细菌感染的鉴别指标<sup>[19]</sup>。然而,CRP 并非只在细菌感染时增高,在一些结缔组织病,如系统性血管炎、类风湿性关节炎(RA)、肿瘤、组织损伤及心血管等疾病时也明显增高<sup>[20]</sup>。尽管有假阳性的情况发生,但从本研究的 ROC 曲线分析上看,AUC 为 0.869,并且 CRP 在炎症开始数小时就升高,反应迅速,在诊断时效性上,与 PCT 相当,对尿脓毒症的诊断有一定价值。笔者认为,若将 CRP 与 PCT 检测指标结合起来,综合判断,可以进一步提高尿脓毒症的阳性检出率<sup>[21-22]</sup>。

综上所述,PCT、CRP、内毒素在 PCNL 术后尿脓毒症的判定上有一定临床实用价值。PCT 对于 PCNL 术后尿脓毒症的临床诊断上,特异性及准确性明显优于 CRP 及内毒素,可以作为一种评价治疗效果及疾病严重程度的指标。尽管仍然有局限性,CRP 和内毒素作为一种辅助检测指标,仍有一定的临床价值,特别是内毒素对于革兰阴性菌具有相对特异的诊断价值,可在临床细菌药敏结果出来之前,有针对性地选用抗菌药物治疗。若将三者结合起来,综合分析判断,可以达到更佳判断效果。

#### [参考文献]

- [1] 章晋典. 微创经皮肾镜取石术治疗上段输尿管结石体会[J]. 中国实用医药, 2013, 8(28): 65-66.
- [2] 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.
- [3] Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? [J] *J Clin Microbiol*, 2007, 45(11): 3546-3548.
- [4] Garnachomontero J, Carlos H, Inmaculada et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(2): 436-441.
- [5] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 2014 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 173, 428-429.
- [6] 李建忠, 宁松毅, 汤元杰. 经皮肾镜取石术后并发尿脓毒症的早期诊断[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(16): 161-162.
- [7] Schröder UC, Bokeloh F, O'Sullivan M, et al. Guidelines on urological infections[J]. *Biomicrofluidics*, 2015, 13(6): 361.
- [8] Kim SE, Su W, Cho M, et al. Harnessing aptamers for electrochemical detection of endotoxin[J]. *Anal Biochem*, 2012, 424(1): 12-20.
- [9] Kim YG, Lee CS, Chung WJ, et al. Screening of LPS-specific peptides from a phage display library using epoxy beads[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 329(1): 312-317.
- [10] 黄锦坤, 李 逊, 吴开俊, 等. 复杂性肾结石感染的菌谱、耐药谱分析[J]. *中国医药*, 2006, 1(2): 110-112.
- [11] Berger D, Boelke E, Seidelmann M, et al. Evaluation of endotoxiuria for diagnosis of urinary tract infection after major surgical procedures[J]. *Clin Chim Acta*, 1996, 244(2): 155-161.
- [12] 邵 婧, 丁 宸, 牛国平. 内毒素和降钙素原在尿路感染中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(2): 232-234.
- [13] 徐修礼, 詹远长, 张建芳, 等. 尿液内毒素定量测定快速诊断革兰阴性菌尿路感染的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(10): 929-930.
- [14] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 426-435.
- [15] 宇世飞, 李芳秋. 降钙素原的临床应用进展[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(2): 206-209.
- [16] Schuetz P, Christrain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines compared with standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the randomized-controlled multicenter ProHOSP trial[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): 386.
- [17] Sugimoto K, Adomi S, Koike H, et al. Procalcitonin as an indicator of urosepsis[J]. *Res Rep Urol*, 2013, 5: 77-80.
- [18] Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? [J] *Swiss Med Wkly*, 2005, 135(31-32): 451-460.
- [19] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2011, 5(1): 74-79.
- [20] Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease [J]. *Immunol Res*, 2013, 56(1): 131-142.
- [21] 李建忠, 宁松毅, 刘 广, 等. 降钙素原和内毒素联合检测对经皮肾镜碎石术尿源性脓毒血症的早期诊断价值[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(9): 941-944.
- [22] 赵色玲, 许 春, 赵利涛, 等. 红外光谱法测定闽南地区 756 例尿路结石成分临床分析[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(1): 48-50.

(收稿日期: 2017-06-26; 修回日期: 2017-07-17)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 王建东)