

· 论 著 ·

降钙素原及内毒素对腹腔感染脓毒症患者预后的评估

黄凤楼¹, 刁孟元¹, 钱海飞¹, 秦保东², 仲人前²

[摘要] **目的** 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)及内毒素对于腹腔感染脓毒症患者预后的评估价值。**方法** 回顾性分析腹腔感染脓毒症 86 例的临床资料,根据预后(存活和死亡)和病情严重程度(局部感染、脓毒症、严重脓毒症及脓毒症休克)分组,比较不同组别之间的 PCT 及内毒素水平,比较 PCT 和内毒素同急性生理和慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和脓毒症相关器官功能障碍评分(sepsis-related organ failure assessment score, SOFA)的相关性,并比较 PCT、内毒素和两个临床评分系统对于患者预后的评估价值。**结果** 根据不同评分及预后分组,各组之间 PCT 水平差异具有统计学意义,而内毒素水平差异无统计学意义。PCT 与两个评分系统具有很好的相关性,而内毒素与评分系统无显著相关。PCT、内毒素、APACHE II 和 SOFA 评分对于预后的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积分别为 85.7%、56.3%、86.7% 和 86.0%。**结论** PCT 较内毒素能更好地评价腹腔感染脓毒症患者的预后。

[关键词] 降钙素原;内毒素;脓毒症;腹腔感染;预后

[中图分类号] R446.112.9 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.02.011

Prognostic value of procalcitonin and endotoxin concentrations for intra-abdominal sepsis

HUANG Feng-lou¹, DIAO Meng-yuan¹, QIAN Hai-fei¹, QIN Bao-dong², ZHONG Ren-qian². 1. Naval Convalescent Department, Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military District, Hangzhou, Zhejiang 310002, China; 2. Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of serum procalcitonin and endotoxin concentrations in prognosis of intra-abdominal sepsis. **Methods** A total of 86 patients with intra-abdominal sepsis were included into the study. We compared PCT and endotoxin concentrations according to classification of different outcomes (survivors and nonsurvivors) and intra-abdominal sepsis (local infections, sepsis, severe sepsis and septic shock). The correlation of PCT or endotoxin concentrations to APACHE II or SOFA score were also analyzed, then see their function in judging the prognosis of sepsis. **Results** Nonsurvivors had a higher level of PCT than survivors. PCT concentrations was higher in patients with severe sepsis and septic shock than that with sepsis or local infections. PCT concentrations was associated with APACHE II and SOFA score significantly, but not endotoxin. The area under ROC curve for predicting 28-days mortality of PCT, endotoxin, APACHE II and SOFA score were 85.7%, 56.3%, 86.7% and 86.0%, respectively. **Conclusion** PCT had a higher prognostic value in intra-abdominal sepsis than endotoxin.

[Key words] procalcitonin; endotoxin; sepsis; abdominal infections; prognosis

腹腔感染是重症监护病房(ICU)患者发生脓毒症的重要原因,具有病情复杂及死亡率高等特点^[1]。因此早期判断病情,评估预后具有重要的意义。降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体蛋白,在脓毒症时其水平明显升高,是目前临床上常用的诊断及评价脓毒症患者预后的实验室指标^[2]。内毒素是革兰阴性菌细胞壁的重要成分,是感染的重要致病因子,因此测定内毒素水平预测脓毒症具有重要意义。但目前关于 PCT 及内毒素评价腹腔感染脓毒症患者预后却鲜有报道。本临床研究通过对比不同预后和病情严重程度腹腔感染脓毒症患者的 PCT、内毒素水平及急性生理和慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation

II, APACHE II) 和脓毒症相关器官功能障碍评分(sepsis-related organ failure assessment score, SOFA),来探讨 PCT 及内毒素对其预后的评估价值。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析 2012 年 1 月 - 2012 年 12 月入住长征医院 ICU 患者的临床资料,主要包括入院 24 h 内 PCT、内毒素水平、性别、年龄、28 d 预后、不同疾病严重程度、感染部位等。并根据以上数据计算 APACHE II 和 SOFA 评分。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 2001 年国际脓毒症会议制定的诊断标准^[3]。②在入院 24 h 内行 PCT 及内毒素检测并根据临床数据计算出 APACHE II 和 SOFA 评分的患者。③主要感染部位为腹腔的患者。

1.2.2 排除标准 符合下面任一条件即予以排除。

作者单位: 1. 310002 浙江杭州,南京军区杭州疗养院海勤疗养区; 2. 200003 上海,上海长征医院

通讯作者: 仲人前, E-mail: rqzhong@hotmail.com

①患者年龄小于 14 周岁。②急性心肌梗死、心源性休克。③严重慢性病(肝硬化、慢性肝、肾疾病终末期、慢性心力衰竭、呼吸衰竭、肺心病)伴器官功能不全者。④入院前曾使用过大剂量儿茶酚胺类药物。⑤中途放弃治疗或临床资料不完整者及入院后 24 h 内死亡者。

1.3 观察指标 ①性别、年龄、感染部位、感染程度等一般指标,以及进行 APACHE II 和 SOFA 评分所需要的临床数据(包括体温、呼吸、心率、平均动脉压、血常规、肝肾功能等)。②于入院 24 h 内抽取静脉血测定 PCT 及内毒素,PCT 检测采用德国 BRAHMS 全自动免疫分析法,内毒素的检测采用显色基质鲎试剂测定。并根据 24 h 内最差临床指标计算 APACHE II 和 SOFA 评分。③患者入院后均按照脓毒症治疗指南规范接受脓毒症治疗^[4],并记录入院 28 d 预后等相关数据。

1.4 研究方法 ①将纳入腹腔感染脓毒症患者按预后分为存活组和死亡组,比较两组之间 PCT、内毒素、APACHE II 及 SOFA 评分之间的差异。②观察 PCT 和内毒素同 APACHE II、SOFA 评分之间的相互关系。③比较不同感染程度时 PCT、内毒素、APACHE II 和 SOFA 评分之间的差异,不同感染程度分类参照脓毒症指南分为局部感染、脓毒症、严重脓毒症及脓毒症休克,脓毒症是指局部感染+全身症状,严重脓毒症是指脓毒症伴有器官功能障碍、组织灌注不良或低血压,脓毒性休克是指严重脓毒症给予足量的液体复苏后仍然伴有无法纠正的持续性低血压^[4]。④比较 PCT、内毒素、APACHE II 及 SOFA 评分判断预后的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积及找出其各自的截断值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 及 medclac 统计软件进行统计分析。如计量数据是正态分布,采用

均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表达,如计量数据是偏态分布,则采用中位数[M(P25,P75)]表达。预后不同的两组患者之间的比较采用 *t* 检验(服从正态分布)或者非参数检验(服从偏态分布)。比较 PCT 和内毒素与 APACHE II 和 SOFA 评分的关系采用 Spearman 相关分析。不同感染程度之间的 PCT 的比较采用 Kruskal Wallis 检验;内毒素、APECHE II 和 SOFA 评分的比较采用 ANOVA 检测。绘制 ROC 曲线比较 PCT、内毒素、APACHE II 评分及 SOFA 评分对于腹腔感染脓毒症患者 28 d 预后的判断,曲线下面积比较采用 *Z* 检验;*P*<0.05 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 共计纳入 86 例,其中男 59 例,女 27 例,年龄(55.79±16.87)岁,存活 70 例,死亡 16 例。PCT 水平为 3.22(1.27,7.68)ng/ml,内毒素水平为 0.11(0.05,0.20)EU/ml,APACHE II 评分为(12.29±6.26)分,SOFA 评分为(5.76±4.23)分。将患者按照预后分为存活组和死亡组,两组之间 PCT 水平、APACHE II 及 SOFA 评分差异均有统计学意义(*P*<0.01,表 1)。

2.2 PCT 和内毒素同 APACHE II、SOFA 评分之间的相互关系 PCT 同 APACHE II 评分(*r*=0.504,*P*<0.01)和 SOFA 评分(*r*=0.513,*P*<0.01)显著相关;内毒素同 APACHE II 评分(*r*=0.205,*P*>0.05)和 SOFA 评分(*r*=0.043,*P*>0.05)无显著相关性。

2.3 不同感染程度患者的 PCT、内毒素水平及 APECHEII、SOFA 评分 不同感染程度患者的 PCT 水平、APECHEII 及 SOFA 评分差异均有统计学意义(*P*<0.05),内毒素水平差异无统计学意义(*P*>0.05),感染性休克患者 PCT、APECHE II 和 SOFA 评分显著高于局部感染、脓毒症和严重脓毒症患者(表 2)。

表 1 两组腹腔感染患者一般资料的比较

项目	存活(<i>n</i> = 70)	死亡(<i>n</i> = 16)	合计	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.00 ± 20.28	56.43 ± 16.09	55.79 ± 16.87	>0.05
性别(男/女)	47/23	12/4	59/27	>0.05
PCT[ng/ml, M(P25, P75)]	2.36(1.09, 5.34)	11.57(5.11, 21.71)	3.22(1.27, 7.68)	<0.01
内毒素[EU/ml, M(P25, P75)]	0.11(0.06, 0.19)	0.12(0.04, 0.46)	0.11(0.05, 0.20)	>0.05
APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$)	10.74 ± 5.39	19.06 ± 5.32	12.29 ± 6.26	<0.01
SOFA 评分($\bar{x} \pm s$)	4.79 ± 3.86	10.00 ± 3.01	5.76 ± 4.23	<0.01
感染程度(<i>n</i>)				
局部感染	23	4	27	
脓毒症	19	3	22	
严重脓毒症	16	3	19	
脓毒症休克	12	6	18	

表 2 不同感染程度患者的 APECHE II、SOFA 评分及 PCT、内毒素水平的比较				
组别	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	PCT[ng/ml, M(P25,P75)]	内毒素[EU/ml, M(P25,P75)]
局部感染组($n=27$)	11.70 \pm 6.29 *	5.41 \pm 4.41 *	2.06(0.36,4.42) * #	0.09(0.03,0.20)
脓毒症组($n=22$)	10.36 \pm 5.89 *	3.14 \pm 3.08 *	2.99(0.95,4.89) * #	0.12(0.07,0.21)
严重脓毒症组($n=19$)	11.79 \pm 6.03 *	5.53 \pm 3.31 *	5.51(1.76,9.87) *	0.12(0.06,0.21)
感染性休克组($n=18$)	16.06 \pm 5.70	9.39 \pm 3.90	7.47(2.47,20.12)	0.11(0.04,0.20)

注:与感染性休克组比较,* $P<0.05$;与严重脓毒症组比较,# $P<0.05$

2.4 各指标评价腹腔感染预后的 ROC 曲线下面积及截断值 PCT、内毒素、APECHE II 及 SOFA 评分评价脓毒症预后的 ROC 曲线下面积分别为 85.7%、56.3%、86.7% 及 86.0%。PCT、APECHE II 及 SOFA 评分之间曲线下面积比较差异无统计学意义($P>0.05$),内毒素与其余各指标曲线下面积比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。计算各指标评价预后的灵敏度与特异度,采用约登指数(敏感度+特异度-1)^[5],其值最高者极为相应的截断值,PCT、内毒素、APECHE II 及 SOFA 评分截断值分别为 4.9 ng/ml、0.1 EU/ml、14.5 及 6.5。见表 3。

表 3 各指标评价腹腔感染预后的 ROC 曲线下面积及截断值				
项目	曲线下面积(%)	截断值	灵敏度	特异度
PCT(ng/ml)	85.7(76.5~94.9)	4.9	81.3	71.4
内毒素(EU/ml)	56.3(37.6~75.0)	0.1	62.5	50.0
APACHE II 评分	86.7(78.0~95.4)	14.5	87.5	74.3
SOFA 评分	86.0(78.0~94.0)	6.5	93.8	68.6

3 讨 论

本研究提示在腹腔感染的脓毒症患者中,死亡组具有较高的 PCT 水平,病情越重其水平越高。PCT 水平与 APECHE II 评分和 SOFA 评分之间具有明显的相关性,其评价腹腔感染脓毒症患者预后的价值与 APECHE II 评分和 SOFA 评分相当。而内毒素在评价预后方面的价值较差。

PCT 是降钙素的前体,含有 116 个氨基酸糖蛋白,在健康人群中血清含量极低,水平常低于 0.1 ng/ml^[6]。除甲状腺创伤或肿瘤外,系统炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、急性胰腺炎、急慢性肺炎、创伤活动性肝炎、多器官功能不全(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)等患者血清中的 PCT 也显著升高^[7],尤其对 SIRS/脓毒症,PCT 是一种诊断及评价脓毒症预后的血清标志物。PCT 在严重细菌感染早期(2~3 h)即可升高,一般会维持 8~24 h 的高水平,可作为严重感染的早期诊断指标^[8-9]。PCT

水平与感染严重程度密切相关,随着感染的控制和病情的缓解而降低,因此其可以作为判断病情、预后以及疗效观察的可靠指标。

腹腔感染是 ICU 患者发生脓毒症的重要原因,如何评估这些患者的病情及预后对于指导治疗至关重要。在本研究中,死亡组入院 PCT 显著高于存活组,感染性休克和严重脓毒症的患者明显高于脓毒症患者,提示应该更加注意那些入院即具有较高 PCT 水平的患者。APECHE II 和 SOFA 评分是目前临床上 ICU 最常用的两个评分系统,它们是基于常规临床指标的评分系统,前者包括年龄、既往基础疾病情况、患者的 GCS 评分以及 10 余个化验指标等,后者包括多个化验的指标,在入院短期内并不能够完全获得,往往限制其应用,而 PCT 检测一般在 1~2 h 内就能获得结果,因此入院时 PCT 的检测有助于早期迅速判断病情和预后,有利于指导治疗。我们的研究发现 PCT 与 APECHE II 和 SOFA 评分系统具有良好的相关性,PCT 评价腹腔感染脓毒症患者的预后的 ROC 曲线下面积与这两个评分系统评分之间差异无统计学意义,表明 PCT 在评价脓毒症患者预后方面与这两个评分系统具有相当的价值。

革兰阴性菌是造成腹腔感染脓毒症的主要病因之一^[10],而内毒素是革兰阴性菌存活时释放及死亡时裂解出的细胞壁脂多糖成分,因此在腹腔感染脓毒症患者中监测内毒素水平具有重要意义。本研究发现血浆内毒素浓度在局部感染、脓毒症、严重脓毒症和感染性休克四组水平之间差异无统计学意义,在死亡者和存活者之间差异也不显著,内毒素水平亦同 APACHE II 和 SOFA 评分相关性较差,因此其评价预后的价值也较低。但本文研究结果同其他研究结果有所差别,Marshall 等^[11]研究发现在内毒素严重超标者中诊断为严重脓毒症的比例更高,其死亡率也更高,但是其研究中血培养分离出的革兰阳性菌占多数,而在本研究中阴性菌占多数。很多研究发现内毒素血症并不与肠道共生菌菌血症相关,

(下转第 191 页)

[6] 陈东福,张湘茹,殷蔚伯,等. 1260 例肺小细胞未分化癌综合治疗结果分析[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(6):602-604.

[7] 胡晓,陈明. 局限期小细胞肺癌的放射治疗[J]. 肿瘤学杂志,2009,15(6):489-494.

[8] 蓝柳,杨春旭. 局限期小细胞肺癌的胸部放射治疗进展[J]. 癌症进展,2010,8(3):230-233.

[9] Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide[J]. N Engl J Med, 1999, 3(40):265-271.

[10] 苏景伟,祝淑钗,刘志坤,等. 局限期小细胞肺癌的综合治疗[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(1):26.

[11] 胡逸民,苗延君,戴建荣,等. X(γ)线立体定向(X(γ)刀)治疗的物理原理和生物基础[J]. 中华放射肿瘤学杂志,1996,5(2):91-96.

[12] El Sharouni SY, Kal HB, Barten-Van Rijbroek A, et al. Concurrent versus sequential chemotherapy and radiotherapy in limited disease small cell lung cancer a retrospective study[J]. Anticancer Res,

2009,29(12):5219-5224.

[13] 卢红阳,蔡菊芬,毛伟敏,等. 2012 年美国临床肿瘤学会年会小细胞肺癌研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2012,18(11):823-829.

[14] Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: result of the Japan Overview Collaborative Group Study 9104[J]. J Clin Oncol, 2002,20(14):3054-3060.

[15] 叶涛,王强,宋百锋,等. 同期放化疗治疗局限期小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2011,26(1):56-59.

[16] Goto K, Nishiwaki Y, Takada M, et al. Final results of a phase III study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer the Japan clinical oncology group study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999,18(3):468a.

(收稿日期:2013-10-17;修回日期:2013-11-12)
(本文编辑:张仲书)



(上接第 149 页)

可能因为肠道共生阴性菌脂质 A 特有的六溴酰基结构对于鲎试剂反应敏感性较其他阴性菌减低,而在非肠道阴性菌造成的内毒素血症往往能够很好地反映菌血症的存在,比如说脑膜炎双球菌^[12-13]。另外很多因素也可能影响到内毒素水平的检测,比如说抗生素的应用,在短时间内大量杀死阴性菌,造成内毒素的迅速入血。

本研究还存在一些局限性:作为一个回顾性临床研究,在临床资料的收集方面存在明显的选择性偏倚;纳入例数较少,而前瞻性、多中心的临床研究更有说服力;动态观察也许更能说明 PCT 的临床应用价值;纳入的主要是腹腔感染脓毒症患者,致病菌主要为革兰阴性菌,这就造成了内毒素在评价方面的局限性;最后,本研究缺少同 C 反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)等常用炎症指标的比较。

总之,本研究说明 PCT 在评估腹腔感染脓毒症患者病情及预后中显示出一定的价值,而内毒素评价预后的价值有限。

【参考文献】

[1] Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis[J]. Int J Surg, 2013,11(4):290-295.

[2] Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care[J]. J Antimicrob Chemother, 2011,66(Suppl 2):33-40.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 陈卫中,潘晓平,宋兴勃,等. ROC 曲线中最佳工作点的选择[J]. 中国卫生统计,2006,23(2):157-158.

[6] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993,341(8844):515-518.

[7] 张晓云,汪东剑,陈渠通. 多脏器功能不全综合征患者血浆降钙素原测定的临床意义[J]. 东南国防医药,2010,12(4):319-321.

[8] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. Yonsei Med J, 2011,52(2):276-281.

[9] Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial[J]. Chest, 2010,138(1):121-129.

[10] Pieracci FM, Barie PS. Management of severe sepsis of abdominal origin[J]. Scand J Surg, 2007,96(3):184-196.

[11] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study[J]. J Infect Dis, 2004,190(3):527-534.

[12] Hurley JC. Diagnosis of endotoxemia with gram-negative bacteremia is bacterial species dependent: a meta-analysis of clinical studies[J]. J Clin Microbiol, 2009,47(12):3826-3831.

[13] Hurley JC. Concordance of endotoxemia with gram-negative bacteremia. A meta-analysis using receiver operating characteristic curves[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000,124(8):1157-1164.

(收稿日期:2013-11-16;修回日期:2013-12-26)
(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)