

• 论 著 •

3 种指标联合检测对 ICU 脓毒症患者早期诊断的应用研究

唐永梅, 蔡庆文, 叶燕崧, 雷志红
(广东省佛山市三水区人民医院 528100)

摘要:目的 探讨联合检测血清降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)在重症监护病房(ICU)脓毒症患者早期诊断中的应用。方法 选择 ICU 病区明确诊断的早期脓毒症患者 89 例(脓毒症组),发热高峰期且未使用抗菌药物时,采血送血培养并检测 PCT、IL-6、CRP 水平,同时选择同时期来本院健康体检者 132 例(健康对照组),采血检测 PCT、IL-6、CRP 水平。PCT、IL-6 的检测为电化学发光法,CRP 的检测为免疫透射比浊法。结果 ICU 脓毒症患者 PCT、IL-6、CRP 检测值明显高于健康对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.01$);联合检测的敏感性和特异性明显高于单独检测,PCT+IL-6、PCT+CRP、PCT+IL-6+CRP 3 种联合检测组合的敏感性分别为 91.3%、90.5%和 91.9%,特异性分别为 89.5%、88.3%和 89.4%,准确度分别为 85.5%、85.3%和 85.6%。结论 联合检测 PCT+IL-6+CRP、PCT+IL-6 或 PCT+CRP,有助于临床识别早期脓毒症。

关键词:重症监护病房; 脓毒症; 血清降钙素原; 白细胞介素-6; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.01.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)01-0061-03

Three indicators combined detection of the application of ICU in early diagnosis of sepsis patients

TANG Yongmei, CAI Qingwen, YE Yansong, LEI Zhihong

(People's Hospital of Sanshui District, Foshan, Guangdong 528100, China)

Abstract:Objective To investigate the application of combined detection of serum calcitonin(PCT), interleukin-6(IL-6) and C reactive protein(CRP) in early diagnosis of sepsis in intensive care unit(ICU). **Methods** ICU ward diagnosed 89 cases of patients with early sepsis(sepsis group), fever and did not peak use of antibiotics, send blood to blood culture and detection of PCT, IL-6, CRP level, and at the same time to select 132 cases of healthy subjects(healthy control group), blood samples were collected to detect PCT, IL-6, CRP; PCT, IL-6 for the detection of electrochemical luminescence method. The detection of CRP by immunoturbidimetric method. **Results** ICU patients with sepsis in PCT, IL-6, CRP detection value is significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.01$); combined detection sensitivity and specificity was significantly higher than that of single detection, PCT+IL-6, PCT+CRP, PCT+IL-6+CRP sensitivity of three kinds of combined detection were 91.3%, 90.5% and 91.9%, the specificity was 89.5%, 88.3% and 89.4%, and accuracy were 85.5%, 85.3% and 85.6%. **Conclusion** Combined detection of PCT+IL-6+CRP or PCT+IL-6 or PCT+CRP, is helpful to the clinical recognition of early sepsis.

Key words: ICU; sepsis; serum calcitonin; interleukin-6; C reactive protein

脓毒症是致病微生物入侵患者机体,微生物或其产生的毒素通过血液循环系统播散而造成的人体对感染的全身性炎症反应,是重症监护病房(ICU)重度创伤、全身性感染、大型手术后、介入治疗感染等重症患者的严重并发症之一,病死率高。ICU 脓毒症患者病情进展迅速,临床症状复杂,早期诊断和治疗尤为重要。虽然细菌培养可以帮助临床明确诊断脓毒症,但因其培养时间长、易污染、阳性率较低,很难满足早期诊断的需求。而降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)等针对全身性炎症反应的免疫学诊断项目的联合应用可以快速且准确地为临床提供 ICU 脓毒症早期诊断的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 6 月至 2016 年 3 月 ICU 病区住院且明确诊断的早期脓毒症患者 89 例(脓毒症组),其中男 53 例,女 36 例,年龄 21~85 岁,平均(57.0±4.2)岁。同时选择来本院健康体检者 132 例(对照组),其中男 72 例,女 60 例,年龄 19~75 岁,平均(48.0±3.9)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 对 89 例脓毒症患者发热高峰期且未使用抗菌药物时采血,24 h 内分别从 3 个独立的皮肤位点采血进行

血培养(需氧瓶及厌氧瓶各 10 mL),同时用分离胶管采集 3 mL 血液用于 PCT、IL-6、CRP 水平的测定。

1.2.2 仪器与试剂 血培养使用的是美国 Versa TREK 血培养仪及配套培养瓶。细菌鉴定采用法国梅里埃的 VETEK-2 细菌鉴定系统。PCT、IL-6 使用罗氏 Cobas e601 免疫分析仪,电化学发光法检测,CRP 采用 Beckman DXC800 全自动生化分析仪,免疫透射比浊法检测。定标、质控及试剂均为原装配套产品。

1.2.3 诊断标准 ICU 病区 89 例患者均按照美国胸科医师协会和危重病医学会(ACCP/SCCM)及 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的标准确诊早期脓毒症。PCT≥0.5 ng/mL; IL-6≥8 pg/mL; CRP≥10 mg/L 为参考值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人群 PCT、IL-6、CRP 检测结果比较 脓毒症患者 PCT、IL-6、CRP 的检测值分别为 (19.3±10.5) ng/mL、(236.4±59.3) pg/mL、(25.6±13.7) mg/L,明显升高,与对照组比较[(0.21±0.20) ng/mL、(53.6±18.5) pg/mL、(3.8±

3.1)mg/L],差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组人群 PCT、IL-6、CRP 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)				
检测项目	脓毒症组($n=89$)	对照组($n=132$)	t	P
PCT(ng/mL)	19.3 $\pm$ 10.5	0.2 $\pm$ 0.2	12.638	<0.01
IL-6(pg/mL)	236.4 $\pm$ 59.3	53.6 $\pm$ 18.5	11.317	<0.01
CRP(mg/L)	25.6 $\pm$ 13.7	3.8 $\pm$ 3.1	12.389	<0.01

2.2 脓毒症组患者 3 种检测指标敏感性和特异性比较 以 $PCT\geq 2$ ng/mL, $IL-6\geq 8$ pg/mL, $CRP\geq 10$ mg/L 为临界值计算敏感性和特异性。PCT+IL-6、PCT+CRP、PCT+IL-6+CRP 3 种联合检测组合的敏感性分别为 91.3%、90.5% 和 91.9%,特异性分别为 89.5%、88.3% 和 89.4%,准确度分别为 85.5%、85.3% 和 85.6%,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 脓毒症组患者 3 种检测指标敏感性和特异性比较(%)			
检测项目	敏感性	特异性	准确度
PCT	83.2	82.1	80.3
IL-6	75.3	41.3	58.9
CRP	72.4	43.7	58.4
PCT+IL-6	91.3	89.5	85.5
PCT+CRP	90.5	88.3	85.3
PCT+IL-6+CRP	91.9	89.4	85.6

2.3 革兰阳性(G^+)与革兰阴性(G^-)菌感染脓毒症患者 PCT 检测值比较 ICU 病区 89 例脓毒症患者中血培养阳性 52 例,占 58.4%。其中 G^+ 菌感染 31 例(金黄色葡萄球菌 12 例,肺炎链球菌 9 例,溶血性链球菌 8 例,肠球菌 2 例), G^- 菌感染 21 例(大肠埃希氏菌 7 例,肺炎克雷伯菌 9 例,鲍曼不动杆菌 4 例,铜绿假单胞菌 1 例),将 G^+ 菌和 G^- 菌感染患者的 PCT 检测值 $0.5\sim<2.0$ ng/mL、 $2.0\sim<10.0$ ng/mL 和大于或等于 10.0 ng/mL 3 个区间进行比较分析。 $0.5\sim<2.0$ ng/mL 区间 G^+ 菌感染有 28 例,占 90.3%, G^- 菌感染有 3 例,占 9.7%,以 G^+ 菌感染为主。 $2.0\sim<10.0$ ng/mL 区间 G^+ 菌感染有 3 例,占 9.7%, G^- 菌感染有 16 例,占 76.2%,以 G^- 菌感染为主。 ≥ 10.0 ng/mL 区间,无 G^+ 菌感染, G^- 菌感染 3 例,占 14.3%。见表 3。

表 3 G^+ 菌与 G^- 菌感染脓毒症患者 PCT 水平分布[n(%)]				
组别	n	不同 PCT 水平患者分布(ng/mL)		
		$0.5\sim<2.0$	$2.0\sim<10.0$	≥ 10.0
G^+ 菌感染组	31	28(90.3)	3(9.7)	0(0.0)
G^- 菌感染组	21	2(9.5)	16(76.2)	3(14.3)

3 讨 论

脓毒症是 ICU 病区中大手术后、全身感染、严重创伤、有创性操作、免疫力低下等患者常见的并发症,进一步发展可导致感染性休克、急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍综合征。由于脓毒症发病急、发展快、症状复杂、死亡率高,是 ICU 重症抢救的重点。所以尽早识别脓毒症的发生,并进行及时治

疗非常关键。但脓毒症患者早期临床症状比较复杂,会出现心率、呼吸加快,白细胞增高或降低,意识改变,水肿,体温升高,酸中毒以及低氧血症等脓毒症状态。但严重创伤等多种应激情况下也可呈现上述临床表现,没有特异性,只根据临床症状很难进行早期脓毒症的诊断。而血培养受方法学、采血技术及操作经验的影响,结果报告时间长,阳性率低,存在污染可能,无法满足临床早期诊断的需求。本研究 ICU 病区 89 例脓毒症患者中血培养阳性的只有 52 例,占 58.4%。

PCT、IL-6、CRP 等针对全身性炎症反应的免疫学诊断项目的应用可以快速且准确地为临床提供脓毒症早期诊断的依据。它们在细菌感染后 2~6 h 即可检测到,6~48 h 可达到峰值,实验方法学成熟,敏感性好,准确度高。可以为临床早期识别、及时诊断、有效防治脓毒症的形成与发展提供有效的帮助。ACCP/SCCM 推荐的诊断标准及 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的标准中将 PCT 和 CRP 作为诊断要素列入^[1],也是希望提升脓毒血症的早期诊断率。

PCT 在健康机体中主要由甲状腺的神经内分泌 C 细胞所分泌。PCT 最初由 CaLc-I 基因编码,通过选择性剪接生成 CaLc-I mRNA,转录后在甲状腺滤泡旁细胞粗面内质网翻译成 PCT 前体,最终合成 PCT^[2]。当机体被微生物感染时,细菌内毒素和细胞因子诱导的 CaLc-I 基因表达普遍性升高,并在机体所有组织和不同类型的细胞中持续释放。实质组织细胞,提供了最大的组织物质基础,是感染时循环中 PCT 的主要来源。健康人的血清中 PCT 水平很低,一般会低于 0.1 ng/mL,几乎测量不到,其在细菌感染后 2~3 h 之内被检测到,约 6~12 h 可达到高峰,并可以持续 24~48 h^[3]。PCT 在严重细菌、真菌以及脓毒症、多脏器功能衰竭时在血浆中的水平升高^[4-5]。感染器官的大小、类型,细菌种类,炎症的程度,免疫状况等是影响 PCT 水平的主要因素^[6]。重要的是,当患者受到病毒或其他病原体如寄生虫、支原体等感染时,血液中的 PCT 水平并不会明显的上升,因此,PCT 可用于细菌炎症疾病的诊断及监测,还可用于细菌性感染和非细菌性感染的鉴别诊断^[7]。PCT 被认为其作为区分细菌感染和病毒感染的一个理想的生物学标志。本研究中,脓毒症患者 PCT 检测值明显高于健康人群,89 例患者平均值为 (19.3 ± 10.5) ng/mL。有研究显示,PCT 等级值的不同对于鉴别 G^+ 菌和 G^- 菌感染有很大帮助, G^- 菌感染时 PCT 的水平会明显升高^[8]。本研究 52 例血培养阳性患者中, $0.5\sim<2.0$ ng/mL 区间 G^+ 菌感染有 28 例,占 90.3%, G^- 菌感染有 3 例,只占 9.7%,以 G^+ 菌感染为主; $2.0\sim<10.0$ ng/mL 区间 G^+ 菌感染有 3 例,占 9.7%, G^- 菌感染有 16 例,占 76.2%,以 G^- 菌感染为主,和以上研究结论一致。原因可能是 G^- 菌产生的内毒素和 G^+ 产生的可溶性外毒素对 PCT 的诱导程度不同。

CRP 是机体组织受到各种损伤或炎症刺激后由肝脏产生的一种急性时相反应蛋白,因能与肺炎球菌细胞壁 C-多糖结合而得名主要受由脂肪细胞分泌的细胞因子 IL-6 和肿瘤坏死因子- α 的调节。是一项反映炎症的非特异性指标,不受抗炎或免疫抑制剂的影响。在鉴别感染类型方面特异性比 PCT 低。本研究比较了脓毒血症患者和健康人群 CRP 检测结果,脓毒血症患者的 CRP 结果明显高于健康人群,对脓毒血症的早期识别具有临床意义。

IL-6 是在炎症反应中具有重要作用的细胞因子,由单核吞噬细胞、T 细胞、B 细胞、血管内皮细胞以及免疫系统以外的很多其他细胞产生。脓毒症患者体内的细菌感(下转第 65 页)

研究。

综上所述,miRNA-146a 可促进 VSMC 的增殖,对细胞凋亡进行抑制,这一作用机制与核因子 κ Bp65、PCNA 表达水平增高有关。miRNA-146a 通过对核因子 κ Bp65 的上调作用,同时增殖细胞核抗原表达,促进 VSMC 的增殖和迁移,下调 Bax 表达来对 VSMC 的凋亡进行有效抑制,同时 miRNA-146a 可能对 NF- κ B 表达的方式起到正反馈调控的作用,参与了动脉粥样硬化、血管介入治疗后再狭窄的病理过程。

参考文献

[1] 熊玮,董少红,袁建辉,等.微小 RNA-146a 影响血管平滑肌细胞增殖和凋亡的机制[J].中国组织工程研究,2012,20(20):3715-3719.

[2] 白雪玲,毛霞,张冰,等.CML28 在 K562 细胞增殖与凋亡调控中的作用研究[J].武警医学,2012,21(8):678-681.

[3] 汪靖,熊蓓.人 β -珠蛋白小分子 RNAs 调控 γ -珠蛋白基因表达及开关机制研究[J].新乡医学院学报,2015,10(1):19-23.

[4] 宋维文,安铁洙,王春生. microRNAs 在多能干细胞向心肌细胞分化中的作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2015,10(3):244-250.

[5] 刘立群,郭微,余文丹,等.漆黄素通过调节 Apaf-1,ERK 和 COX-2 信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡[J].中山大学学报(医学科学版),2013,1(1):75-82.

[6] 张志禹,冯娜,郭海涛,等. MicroRNAs 与心肌缺血/再灌注损伤关系的研究进展[J].心脏杂志,2013,25(2):234-237.

[7] Taganov KD,Boldin MP,Chang KJ,et al. NF- κ B dependent induction of microRNA miR-146a,an inhibitor target-

ted to signaling proteins of innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103(33):12481-12486.

[8] Sayed D,Abdellatif M. Micrnas in development and disease[J]. Physiol Rev,2011,91(3):827-887.

[9] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease[J]. Nat Rev Genet,2011,12(12):861-874.

[10] Kaikkonen MU,Lam MT,Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics[J]. Cardiovasc Res,2011,90(3):430-440.

[11] Curcio A,Torella D,Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting:approach to therapy[J]. Circ J,2011,75(6):1287-1296.

[12] 魏婷,曾迪,欧东波,等. Integrin β 1 在维生素 C 诱导小鼠诱导性多能干细胞向心肌样细胞分化中的作用[J].心脏杂志,2013,25(2):151-157.

[13] 王帅,朱建华. microRNA 在急性心肌梗死诊治中的研究进展[J].心脏杂志,2013,25(5):592-594.

[14] Duan LJ,Qi J,Kong XJ,et al. miR-133 modulates TGF-beta 1-induced bladder smooth muscle cell hypertrophic and fibrotic response:implication for a role of microRNA in bladder wall remodeling caused by bladder outlet obstruction[J]. Cell Signal,2015,27(2):215-227.

[15] 丁璐,李晓莉,曾迪,等. microRNA-1 和 microRNA-133 参与小鼠诱导多能干细胞向心肌的分化[J].心脏杂志,2015,27(6):634-638.

(收稿日期:2016-08-07 修回日期:2016-10-26)

(上接第 62 页)

染产生炎症,刺激机体分泌大量的 IL-6。大量的 IL-6 作用于肝脏,合成 CRP。本研究比较了脓毒血症患者和健康人群血清 IL-6 水平,脓毒血症患者 IL-6 水平显著高于健康人群,且差异具有统计学意义($P<0.05$),对脓毒血症的早期识别具有临床意义。

从实验结果分析,针对脓毒症患者,PCT、IL-6、CRP 3 种实验室检测项目,PCT 的敏感性和特异性最佳,为 83.2%和 82.1%,IL-6 和 CRP 相近,分别为 75.3%、72.4%和 41.3%、43.7%。联合应用的敏感性和特异性均明显高于单独检测,但 PCT+IL-6、PCT+CRP、PCT+IL-6+CRP 3 种联合检测组合的敏感性和特异性没有明显差异。所以,在应用中可以选

参考文献

[1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.脓毒症定义及诊断的新认识[J].中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.

[2] Goodman RH,Jacobs JW,Habener JF. Cell-free translation of messenger RNA coding for a precursor of human

calcitonin[J]. Biochem Biophys Res Commun,1979,91(3):932-938.

[3] 彭伟波,付林.降钙素原在感染中的研究进展[J].医学临床研究,2012,29(4):748-751.

[4] 李志华,刘宣,葛勤敏,等. suPAR 及 PCT 对脓毒症患者病情严重程度及预后的评判价值[J].中华急诊医学杂志,2015,24(6):629-633.

[5] 宋崇明,鹿琼,李向东,等.感染性休克患者血清降钙素原的变化及临床干预[J].中华急诊医学杂志,2010,19(4):429-430.

[6] 贾向东.降钙素原及 C 反应蛋白在高龄慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的诊断价值[J].国际医药卫生导报,2015,21(17):2622-2623.

[7] 王佐岩,尚晓霞,李佳,等.血清降钙素原和 C 反应蛋白测定在心功能不全合并肺部感染患者中的临床价值[J].中国伤残医学,2015,23(20):22-24.

[8] 梁玉江.早期诊断新生儿败血症的实验室检测项目评价[J].现代检验医学杂志,2014,29(6):94-95.

(收稿日期:2016-08-16 修回日期:2016-11-05)