

降钙素原对老年重症肺炎患者 30 d 病死率的影响

陆光兵(四川省眉山市中医医院肺病科 620000)

【摘要】 目的 观察血清降钙素原(PCT)在评估老年重症肺炎患者 30 d 病死率中的价值。**方法** 选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月该院呼吸科及重症监护病房住院的老年重症肺炎患者 132 例,检测血清 PCT、C-反应蛋白(CRP)水平,进行肺炎严重度指数(PSI)评分,记录治疗 30 d 后患者的病死率。通过受试者工作特征曲线(ROC)分析 PCT 对 30 d 病死率的预测价值,计算曲线下面积(AUC)。**结果** 截至治疗 30 d 时,有 79 例患者死亡,53 例患者存活。死亡患者的 PCT、CRP 水平及 PSI 得分明显高于存活患者水平及得分,PCT 与 CRP 之间不存在明显相关性,PCT 与 PSI 之间存在明显相关性,以 $PCT \geq 2.98 \text{ ng/mL}$ 为诊断分界值预测重症肺炎患者 30 d 病死率,其 AUC 为 0.737,和 PSI 的 AUC(0.784)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),高于 CRP 的 AUC(0.586)。PCT 与 PSI 的敏感度、特异度都明显高于 CRP。**结论** PCT 水平对老年重症肺炎患者的 30 d 病死率有较好预测价值。

【关键词】 降钙素原; 重症肺炎; 30 d 病死率; C-反应蛋白; 肺炎严重度指数

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.18.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)18-2705-03

Procalcitonin effect on elderly patients with severe pneumonia in 30 day mortality LU Guang-bing (Department of Pulmonary, Traditional Chinese medicine Hospital of Meishan, Meishan, Sichuan 620000, China)

【Abstract】 Objective To observe the serum procalcitonin (PCT) in the assessment of elderly patients with severe pneumonia in 30 d mortality value. **Methods** 132 cases of elderly patients with severe pneumonia were studied from January 2011 to December 2014 in department of respiration and intensive care unit of Traditional Chinese medicine Hospital of Meishan, Compare serum procalcitonin(PCT), C-reactive protein (CRP) level, pneumonia severity index (PSI) scoring record of 30 d of treatment, the mortality of patients. By receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of serum procalcitonin value for predicting 30 d mortality, calculating the area under the curve (AUC). **Results** By the end of 30 d of treatment, 79 patients died, 53 patients were alive. Death in patients with PCT, CRP level and PSI score was significantly higher than the level of survival patients and score, there is no significant correlation between PCT and CRP, there is a significant correlation between PCT and PSI, with PCT more than 2.98 ng/mL diagnosis value in predicting 30 d mortality in patients with severe pneumonia, the area under the ROC curve (AUC) was 0.737, and PSI AUC (0.784) had no significant difference when compared to CRP, higher than that of AUC (0.586). PCT and PSI sensitivity, specificity were significantly higher than that of CRP. **Conclusion** The level of PCT has a good predictive value for the elderly patients with severe pneumonia and 30 d mortality.

【Key words】 procalcitonin; severe pneumonia; 30 day mortality; C-reactive protein; pneumonia severity index

重症肺炎是常见的呼吸系统重症,随着工业化的不断发展,空气污染状况的日益严重,呼吸道疾病的发病率不断上升,同时,随着人体器官不断老化,机体呼吸道防御功能及免疫系统功能减退,老年人的肺炎乃至重症肺炎的发病情况严峻。重症肺炎病情进展快速,治疗难度大,往往累及多个器官,并发全身炎性反应综合征、感染性休克,甚至发生多器官功能障碍综合征,预后极差,在临床上选择数个或多个指标对病情进行评价、判断预后具有重要意义。根据肺炎的临床相关情况制订的肺炎严重度指数(PSI)可以较好地评估患者病情及预后,但因项目繁多,临床应用较少^[1]。国内研究证实,血清降钙素原(PCT)水平与重症肺炎的严重程度密切相关^[2]。本文旨在探讨 PCT 对重症肺炎患者 30 d 病死率的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月本院呼吸科及重症监护病房住院的老年重症肺炎患者 132 例。排除标准:(1)入院时并发全身感染者;(2)心肌梗死、脑卒中、严重肝

病、恶性肿瘤者;(3)有肺纤维化、肺结核病史者。

1.2 方法 重症肺炎的诊断标准采用 2007 年美国感染病学会和美国胸科学会重症肺炎(IDSA/ATS)诊断标准,分为主要标准与次要标准。主要标准:(1)患者需创伤性机械通气;(2)患者出现脓毒性血症休克,需要给予血管收缩剂治疗。次要标准:(1)呼吸频率达到或超过 30 次/分钟;(2)氧合指数不超过 250 mm Hg ;(3)感染累及多个肺叶;(4)意识障碍或定向障碍;(5)氮质血症[尿素氮(BUN) $> 20 \text{ mg/dL}$];(6)白细胞减少症[白细胞计数(WBC) $< 4 \times 10^9/\text{L}$];(7)血小板减少(血小板计数小于 $100 \times 10^9/\text{L}$);(8)体温降低(中心体温低于 36°C);(9)低血压需要强力的液体复苏。患者出现 1 项主要标准或 3 项以上次要标准即可诊断为重症肺炎。治疗方案按照相关指南进行,患者根据病情需要,给予抗感染、化痰、机械通气、改善循环功能、维持血压及营养支持等治疗,保护肝、肾、脑等重要脏器功能。

1.3 观察指标 2 组患者在入院时抽静脉血检测 PCT、C-反应蛋白(CRP),进行血常规、血糖、肝肾功能、动脉血气分析等

检查,接受胸部等影像学检查,进行 PSI 评分。PSI 评分含 20 个条目(影像学标准 3 条,并发症标准 5 个,物理检查 5 项,实验室检查 7 项),每一项按各自标准评分,合计总分后分为 5 级,Ⅰ级(无预测标准)、Ⅱ级(≤ 70)推荐门诊治疗,门诊Ⅲ级($>70\sim\leq 90$)推荐留院观察,Ⅳ级($>90\sim\leq 130$)推荐住院治疗,Ⅴ级(>130)推荐 ICU 治疗。持续观察患者 30 d,记录入院后 30 d 时患者的死亡情况,按死亡、存活情况分别进行统计。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。PCT 与 CRP 及 PSI 之间的相关性采用 Pearson 分析;PCT 与 30 d 病死率的关系采用受试者工作特征曲线(ROC)分析,计算曲线下面积(AUC)及 95% 可信区间(95% CI),PCT、CRP、PSI 之间的 AUC 采用 Z 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的一般情况比较 本研究纳入重症肺炎患者 132 例,PSI 分级:Ⅳ级 60 例,Ⅴ级 72 例,截至治疗 30 d 时,79 例死亡,53 例存活。死亡患者男 49 例,女 30 例,年龄 65~83 岁,平均(72.5 $\pm$ 6.7)岁;存活患者 53 例,男 32 例,女 21 例,年龄 64~86 岁,平均(71.2 $\pm$ 5.6)岁。两组患者一般情况差异无统计学意义,死亡患者与存活患者的 PCT 水平[(4.48 $\pm$ 2.06) ng/mL vs. (2.76 $\pm$ 1.59) ng/mL]、CRP 水平[(32.31 $\pm$ 17.14)mg/L vs. (25.98 $\pm$ 10.82)mg/L]及 PSI 得分[(135.24 $\pm$ 18.01)分 vs. (115.24 $\pm$ 15.67)分]比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 PCT、CRP、PSI 之间相关性分析 采用 Pearson 相关性分析对 PCT 与 CRP、PSI 之间的相关性进行分析,PCT 与 CRP 之间不存在明显相关性($r=0.120,P=0.170$),PCT 与 PSI 之间存在明显相关性($r=0.272,P=0.002$)。

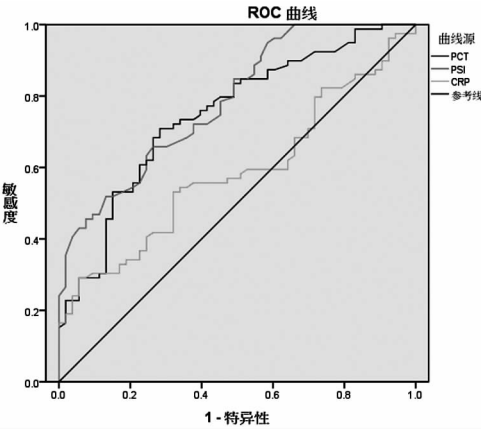


图 1 PCT、CRP、PSI 与病死率之间的 ROC 曲线图

表 1 PCT、CRP、PSI 的 AUC 比较

指标	分界点	灵敏度	特异度	约登指数	Z	P
PCT	2.98 ng/mL	0.71	0.71	0.43	0.632	0.736
PSI	125 分	0.69	0.74	0.42	0.001 6	0.000 8*
CRP	42.35 mg/L	0.59	0.64	0.24	2.47	0.006 #

注:PSI 与 CRP 比较,* $P<0.05$;PCT 与 CRP 比较,# $P<0.05$ 。

2.3 PCT、CRP、PSI 与病死率之间的 ROC 曲线 对 PCT、CRP、PSI 与病死率,采用 SPSS 软件描绘 ROC 曲线,见图 1。

分析表明,以 $PCT\geq 2.98$ ng/mL 为诊断分界值预测重症肺炎患者 30 d 病死率,其 AUC 为 0.737(95% CI:0.653~0.802),与 PSI 的 AUC 比较,差异无统计学意义(0.784,95% CI:0.707~0.861, $Z=0.632,P=0.736$),高于 CRP 的 AUC(0.586,95% CI:0.489~0.682, $Z=2.47,P=0.006$)。三者对重症肺炎患者 30 d 病死率的预测指标见表 1,PCT 与 PSI 的敏感度、特异度都明显高于 CRP。

3 讨 论

重症肺炎是呼吸科临床常见的重症疾病,并发症多,进展快,且由于患者常年龄偏大,机体抵抗力差,国外资料报道其病死率可达 50% 左右^[3]。Fry 等^[4]报道,美国 1988~2002 年的统计数据表明,65 岁及 65 岁以上的老年重症肺炎患者的住院病死率超过 60%,长期生存率则明显低于同期住院的其他患者,占据了相当多的医疗资源。老年患者的临床表现常不明显,缺乏典型的症状、体征,影像学检查严重程度与临床表现不符合,往往为临床医师判断病情带来困难。因此,如何较为精确地分析病情、判断预后,从而制订更有针对性的治疗护理方案就显得很重要。PSI 评分能较好地判断重症肺炎的严重程度,Marrie 等^[5]报道,一项大型的多中心随机研究显示,PSI 评分可以在不增加患者的并发症和病死率的同时,有效地帮助临床医师判断患者的病情。国内研究也显示,PSI 评分对判断重症肺炎的严重程度具有良好的敏感性^[6]。本研究中,PSI 对病情严重程度也有着良好的判断效果,AUC 为 0.784,但 PSI 评分项目繁多,为临床应用带来许多不便,临床医师更倾向于使用 WBC、CRP、PCT、D-二聚体等来判断病情,为此,研究中引入 CRP、PCT 加以观察对比。

CRP 是反映感染状态的一种正性急性时相蛋白,感染越严重,CRP 水平越高。在炎症因子白细胞介素-6 的刺激下,肝脏细胞大量合成 CRP,另外,外周淋巴细胞也有少量合成 CRP。CRP 半衰期小于 24 h,而在感染 2 h 后即可检测到升高,在 48 h 内到达峰值,感染控制后其水平下降迅速,对于感染的敏感性很好^[7]。国内施斌和施毅^[8]通过观察 356 例患者,发现 CRP 是反映社区获得性肺炎严重程度的重要因素。但是 CRP 受其他因素影响,特异度低,临床应用价值存在不少争议^[9]。PCT 是甲状腺滤泡细胞产生的一种无激素活性物质,机体功能正常时 PCT 可被完全降解,在健康者血清中的浓度极低,通常小于 0.05~0.10 ng/mL,在严重的全身感染时,PCT 迅速升高至可被检测的浓度。有报道称其水平可高达 100 μ g/L,而在机体局部感染时 PCT 的升高幅度可以很小,通常被认为对全身感染的特异性较高^[10]。

研究人员分析发现,死亡患者的 PCT、CRP 水平与 PSI 评分均明显高于生存的患者,与国内早期报道一致^[11-12]。对三者进行相关性分析发现,PCT 水平与 PSI 评分呈正相关,PSI 评分越高、PCT 浓度上升越高,表明 PCT 水平能够从一定程度上反映病情的严重程度;而 CRP 与 PSI 评分则不存在明显的相关性。进行 ROC 分析发现,以 $PCT\geq 2.98$ ng/mL 为诊断分界值,预测重症肺炎患者的 30 d 病死率,其 AUC 为 0.737,和 PSI 的 AUC(0.784)相比,差异无统计学意义($P>0.05$),均明显高于 CRP 的 AUC(0.586)。进一步的分析表明,PCT 与 PSI 的敏感度、特异度都明显高于 CRP,表明 PCT 水平与 PSI 评分对 30 d 病死率的预测效果好于 CRP 水平,患者入院时 PCT 水平高,患者 30 d 内死亡的可能性大。

总体来说,PCT 水平能够反映老年重症肺炎患者的病情严重程度,与 30 d 病死率之间存在较大的关联性,具有不错的预测价值。但是,研究时间、样本数量有限,本研究结论尚未有

确切定论,需进一步更大数量的研究证实。值得注意的是,仅仅依据 1 个或者几个生化检验来作为判断病情的依据是不足的,研究中也存在 CRP、PCT 明显升高而患者最终存活个案,临床医师需要将生化指标与临床症状统一起来,综合分析,指导临床工作。

参考文献

[1] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 1997, 336(4): 243-250.

[2] 赵珊,冯海萍,王琼娇,等.血清降钙素原在社区获得性肺炎中的临床价值[J].中国医师进修杂志,2012,35(4): 1-4.

[3] Niederman MS, Mandel LA, Anzuete A, et al. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention[J]. Am J Crit Care Med, 2001, 3(7): 1730-1754.

[4] Fry AM, Shay DK, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002[J]. JAMA, 2005, 294(21): 2712-2719.

[5] Marrie TJ, Lau C, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levon-

oxacin[J]. JAMA, 2000, 283(6): 749-755.

[6] 张威.老年社区获得性肺炎严重度指数 PSI 和 CURB-65 评分应用价值研究[J].临床肺科杂志,2013,18(11): 2114-2115.

[7] Sierna R, Rello J, Bailen MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(11): 2038-2045.

[8] 施斌,施毅.血清 C 反应蛋白变化在社区获得性肺炎病情评估中的价值[J].江苏医药,2011,37(7): 781-784.

[9] Nseir W, Farah R, Mograbi J, et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study[J]. J Crit Care, 2013, 28(3): 291-295.

[10] 石玉玲,廖扬,曾珠,等.血清降钙素原在下呼吸道感染疾病中的诊断与应用[J].中华医院感染学杂志,2010,20(1): 44-46.

[11] 董亚琼.老年重症肺炎患者血清降钙素原与前清蛋白检测的临床意义[J].检验医学与临床,2014,11(8): 1093-1095.

[12] 李兵,张冰雁.C 反应蛋白检测在重症肺炎疗效评价中的意义[J].检验医学与临床,2013,10(20): 2742-2744.

(收稿日期:2015-03-12 修回日期:2015-04-10)

(上接第 2704 页)

于酸性环境中缓慢生长的吞噬细胞内的结核菌来说,PZA 是目前最佳杀菌药物。在体内它并非直接作用于病菌,而是依靠病菌自身的吡嗪酰胺酶将其活化成为吡嗪酸,才能起作用,但是其作用靶点至今不明确。本研究发现偏碱性条件 PZA 对 Sir 酶活没有抑制效果;偏酸性条件,PZA 表现出弱的抑制活性。

总之,本试验构建了结核菌的原核表达载体并在大肠杆菌中诱导表达。通过优化诱导条件最后纯化到该蛋白,试验也证明了 Sir2 具有去乙酰化酶活性,最适反应温度是 25℃,pH9.0,偏酸性环境中 PZA 对其有较弱的抑制作用。本研究表明吡嗪酰胺的作用机制可能与 Sir2 有关。

参考文献

[1] Watts G. WHO annual report finds world at a crossroad on tuberculosis[J]. BMJ, 2012, 345(1): 7051-7061.

[2] 吴雪琼,张宗德,乐军.分枝杆菌分子生物学[M].北京:人民军医出版社,2010:131-132.

[3] 刘剑君,么鸿雁.我国结核病的流行现状和防治对策[J].预防医学论坛,2006,12(5): 638-640.

[4] Le Chevalier F, Cascioferro A, Majlessi L, et al. Mycobacterium tuberculosis evolutionary pathogenesis and its putative impact on drug development[J]. Future Microbiol, 2014, 9(1): 969-985.

[5] Drusano GL, Neely M, Van Guilder M, et al. Analysis of combination drug therapy to develop regimens with shortened duration of treatment for tuberculosis[J]. PLoS One,

2014, 9(7): 311-321.

[6] Sharma A, Costantini S, Colonna G. The protein-protein interaction network of the human Sirtuin family[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1834(10): 1998-2009.

[7] Li Z, Wen J, Lin Y, et al. A Sir2-like protein participates in Mycobacterial NHEJ [J]. PLoS One, 2011, 79(2): 316-330.

[8] Cohen HY, Lavu S, Bitterman KJ, et al. Acetylation of the C terminus of Ku70 by CBP and PCAF controls Bax-mediated apoptosis[J]. Mol Cell, 2004, 13(5): 627-638.

[9] Huan E. French priority in the discovery of the antituberculous action of nicotinic compounds [J]. Therapie, 1952, 7(4): 371-376.

[10] De Simoni G, Spina G, Zorini AO. Possible therapeutic use of new preparations with antituberculous action (pyrazinamide and cycloserine); preliminary note [J]. Minerva Med, 1956, 47(80): 973-980.

[11] Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, et al. The Sir2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability[J]. Genes Dev, 1995, 9(23): 2888-2902.

[12] Hou B, Liu X, Zheng F, et al. Molecular cloning, modeling and differential expression of a gene encoding a silent information regulator-like protein from Sporothrix schenckii [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(6): 1415-1422.

(收稿日期:2015-04-11 修回日期:2015-05-15)