

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 19. 005

内毒素、降钙素原及 C 反应蛋白对革兰阴性菌感染严重程度和预后判断的价值^{*}

钱志成¹, 宋旭妍², 夏艳秋¹, 王 强³

(川北医学院附属医院:1. 重症医学科;2. 神经内科;3. 检验科, 四川南充 637000)

摘 要:目的 分析在革兰阴性菌感染引起的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中, 血浆内毒素、降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)水平对疾病严重程度和预后判断的价值。方法 选取该院重症医学科诊断为革兰阴性菌感染的成年患者 90 例, 入科后分为脓毒症组、严重脓毒症组和脓毒性休克组, 采集年龄、性别、体质量、诊断等人口学及临床特征资料, 用急性生理学与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分评估疾病严重程度。在入科第 1、3、7 天清晨采集空腹静脉血检测患者内毒素、PCT、CRP 水平和白细胞计数, 研究终点为患者出科。结果 第 1 天 3 组患者 APACHE II 评分、内毒素、PCT 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而白细胞计数、CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。好转组和死亡组内毒素(3、7 d)、PCT(7 d)、CRP(7 d)水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。内毒素 3 d($OR = 0.724, 95\%CI: 0.586 \sim 0.895, P = 0.003$)和内毒素 7 d($OR = 0.663, 95\%CI: 0.505 \sim 0.871, P = 0.003$)是影响预后的独立危险因素。结论 在革兰阴性菌感染所致的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中, 血浆内毒素、PCT 水平能反映病情严重程度, 第 3、7 天内毒素水平是影响预后的独立危险因素。

关键词:内毒素; 降钙素原; C 反应蛋白; 革兰阴性菌感染

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)19-2859-03

Values of endotoxin, procalcitonin and C reactive protein for judging severity and prognosis of Gram negative bacteria infection^{*}

QIAN Zhicheng¹, SONG Xuyan², XIA Yanqiu¹, WANG Qiang³

(1. Department of Intensive Care Medicine; 2. Department of Neurology; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To analyze the value of plasma endotoxin, procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) levels for judging the severity and prognosis in sepsis, severe sepsis and septic shock caused by Gram negative bacteria infection. **Methods** A total of 90 adult patients diagnosed as Gram negative bacterial infection in ICU of this hospital were selected. After enrollment, the patients were divided into the sepsis group, severe sepsis group and septic shock group. The clinical characteristic data of age, sex, body mass and diagnosis were collected. The severity of the disease was evaluated by using the APACHE II score. On the morning of 1, 3, 7 d after admission to ICU, fasting venous blood was collected for detecting the levels of PCT, CRP and endotoxin, and white blood cell (WBC) count. The study end point was the patients out from the department. **Results** The scores of APACHE II, endotoxin and PCT levels on 1 d had statistical difference among 3 groups ($P < 0.05$), while WBC count and CRP level had no statistical difference ($P > 0.05$). The endotoxin on 3, 7 d, PCT level on 7 d and CRP level on 7 d had statistical difference between the improvement group and death group ($P < 0.05$). The endotoxin level on 3 d ($OR = 0.724, 95\%CI: 0.586 - 0.895, P = 0.003$) and endotoxin level on 7 d ($OR = 0.663, 95\%CI: 0.505 - 0.871, P = 0.003$) were the independent risk factors affecting the prognosis. **Conclusion** Plasma endotoxin and PCT levels can reflect the severity sepsis, severe sepsis and septic shock caused by Gram negative bacterial infection, the endotoxin level on 3, 7 d are the independent risk factor affecting the prognosis.

Key words: endotoxin; procalcitonin; C reactive protein; Gram negative bacterial infection

细菌内毒素是革兰阴性菌(G^-)细胞壁上的特有结构, 检测血浆内毒素水平对于早期鉴别 G^- 感染已获大量研究支持^[1-2]。降钙素原(PCT)与感染和脓毒症的相关性较好, 可用于脓毒症的诊断和严重程度评

估, 但不能鉴别细菌种类, 也受到很多非感染因素影响^[3]。C 反应蛋白(CRP)是在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质, 传统观点认为 CRP 是一种非特异的炎症标志物, 但近年来研究也显

^{*} 基金项目: 川北医学院附属医院 2016 年科研课题(2016018)。

作者简介: 钱志成, 男, 主治医师, 主要从事危重病监测与治疗的研究。

现其对于鉴别 G⁻ 具有价值^[4]。目前较少有文献报道 3 种炎症因子对 G⁻ 感染病情及预后判断的价值。为探讨这方面的价值,本文作了相关研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 6 月收入本院重症医学科(ICU)的患者共 185 例,入选标准:(1)收入 ICU 的诊断 G⁻ 感染的成年患者;(2)患者及家属知情同意;(3)医院伦理委员会通过。排除标准:预计 48 h 内死亡的患者。

1.2 方法 疑似或确定感染的患者在入 ICU 时,行血浆内毒素、PCT、CRP 检测,同时留取体液(痰液、尿液、血液等)进行病原菌培养。血清 PCT 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测。血清 CRP 检测采用免疫比浊法,试剂盒由罗氏公司提供。内毒素采用鲎试剂基质偶氮显色定量法进行检测,操作严格按照说明书进行。根据临床表现和病原学依据将诊断为 G⁻ 感染者纳入本研究。按病情严重程度分为脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组,诊断标准参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[5]。

入科时采集年龄、性别、体质量、诊断等人口学和临床特征资料,采用急性生理学与慢性健康状况Ⅱ(APACHEⅡ)评分评估疾病严重程度。在入科第 1、3、7 天清晨采集空腹静脉血检测患者内毒素、PCT、CRP 水平和白细胞计数。研究终点为患者出科。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *F* 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;临床预后危险因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者一般资料比较 185 例患者参与研究,

排除其他病原菌和未达研究时间病例,总计 90 例患者纳入本研究。3 组患者在年龄、性别、体质量、疾病种类方面差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。见表 1。

2.2 病情危重程度与第 1 天监测炎症指标关系 3 组患者第 1 天 APACHEⅡ评分,内毒素、PCT 水平差异均有统计学意义(*P* < 0.05),而白细胞计数、CRP 水平差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 患者临床预后与动态监测炎症指标关系 按照患者临床预后分为好转和死亡两组,其中好转组 47 例,死亡组 43 例。动态监测内毒素、PCT、白细胞计数、CRP 水平。其中内毒素(3、7 d)、PCT(7 d)和 CRP(7 d)水平在两组间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示内毒素 3 d(*OR* = 0.724,95%*CI*:0.586~0.895,*P* = 0.003)和内毒素 7 d(*OR* = 0.663,95%*CI*:0.505~0.871,*P* = 0.003)是影响预后的独立危险因素。PCT(7 d)和 CRP(7 d)差异无统计学意义(*P* = 0.054、0.589)。见表 3。

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	脓毒症组 (<i>n</i> = 32)	严重脓毒症组 (<i>n</i> = 31)	脓毒性休克组 (<i>n</i> = 27)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.97 ± 22.92	64.74 ± 12.99	54.69 ± 16.33	0.10
男性[<i>n</i> (%)]	50(15)	53(19)	50(12)	0.87
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	50.73 ± 9.16	56.77 ± 9.68	54.05 ± 10.46	0.05
腹腔感染(<i>n</i>)	8	6	5	0.35
血源性感染(<i>n</i>)	4	5	3	0.62
尿路感染(<i>n</i>)	8	6	7	0.24
肺炎(<i>n</i>)	5	4	4	0.75
皮肤软组织感染(<i>n</i>)	2	4	3	0.76
胰腺炎(<i>n</i>)	5	6	5	0.71

表 2 炎症指标与病情危重程度关系($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	APACHEⅡ评分(分)	内毒素(EU/mL)	白细胞计数($\times 10^9$ /L)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
脓毒症组	32	15.47 ± 4.01	12.27 ± 7.25	13.79 ± 7.07	1.16 ± 0.22	105.82 ± 31.01
严重脓毒症组	31	21.17 ± 5.66 ^a	35.78 ± 10.59 ^a	13.81 ± 7.73	7.32 ± 4.49 ^a	122.25 ± 36.28
脓毒性休克组	27	28.50 ± 7.52 ^{ab}	50.93 ± 18.57 ^{ab}	13.09 ± 5.79	16.30 ± 5.48 ^{ab}	130.89 ± 22.96
<i>P</i>		0.000	0.000	0.914	0.000	0.706

注:与脓毒症组比较,^a*P* < 0.05;与严重脓毒症组比较,^b*P* < 0.05

表 3 预后与炎症指标动态变化的关系($\bar{x} \pm s$)

预后	<i>n</i>	内毒素(EU/mL)			白细胞计数($\times 10^9$ /L)		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
好转	47	22.07 ± 10.15	13.78 ± 7.32	8.95 ± 3.15	13.20 ± 6.02	12.94 ± 4.65	10.82 ± 4.26
死亡	43	38.86 ± 12.74	41.54 ± 22.69	24.56 ± 14.29	14.07 ± 7.93	15.41 ± 7.43	12.80 ± 4.00
<i>P</i>		0.076	0.000	0.001	0.132	0.902	0.215
预后	<i>n</i>	PCT(ng/mL)			CRP(mg/L)		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
好转	47	10.96 ± 4.98	11.17 ± 3.22	8.77 ± 17.36	108.57 ± 46.51	114.52 ± 27.77	117.07 ± 43.06
死亡	43	10.62 ± 3.43	12.20 ± 3.72	17.90 ± 5.34	130.56 ± 27.85	124.07 ± 42.21	148.22 ± 59.66
<i>P</i>		0.933	0.967	0.003	0.090	0.580	0.004

3 讨 论

ICU 患者由于其病情危重、合并多器官功能障碍、各种侵入性检查治疗措施较多,成为感染的高发区。其中 G^- 感染占多数,本院 2015 年分离出的病原菌中 G^- 占 71.8%^[6]。 G^- 感染所致的脓毒症和脓毒性休克也达到 56.8%^[7]。内毒素、PCT、CRP 水平检测均对鉴别 G^- 和革兰阳性菌具有一定价值,尤其是内毒素受到业内普遍认可^[8]。

疾病严重程度往往与预后有直接的关系,ICU 常选用 APACHE II 评分来评估病情严重性以判断预后。PCT 在评估脓毒症严重程度和病情进展方面受到普遍认可,其与疾病严重程度呈正相关^[9-10]。有研究报道,内毒素和 CRP 不能反映脓毒症的病情严重程度^[11-12],但能有助于鉴别 G^- 和革兰阳性菌感染所致的脓毒症。目前国内较少有内毒素、PCT、CRP 水平与 G^- 感染严重程度关系的研究。本研究结果显示,在 G^- 感染所致的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中,随着疾病严重程度的增加,内毒素、PCT 水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而白细胞计数、CRP 水平则差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究显示,白细胞计数作为传统感染标记物在反映脓毒症严重程度上特异性低。

PCT 对脓毒症预后判断价值受到普遍认可,相对于初始 PCT 水平绝对值,PCT 的变化趋势对于预后的判断更为重要^[3]。CRP 在脓毒症不同预后组别中,差异有统计学意义($P < 0.05$),对预后有一定预测价值^[13-14]。内毒素对预后的判断价值存在争议,在两项国内相关研究中,内毒素水平在脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中存活人群中下降,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[12,15]。在冯奇桃等^[16]的研究中,内毒素在 96 例脓症患者预后比较,存活组内毒素水平明显低于死亡组($P < 0.05$)。MARSHALL 等^[17]研究发现,在所有入住 ICU 的患者中血浆内毒素水平升高,意味着更高的严重脓毒症发生率和病死率。原因考虑与选择患者的不同病情严重程度有关。本研究结果显示,在 G^- 感染所致的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中,第 3 天和第 7 天血浆内毒素水平是影响预后的独立危险因素,第 7 天 PCT、CRP 水平在好转组和死亡组差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明内毒素水平是预测 G^- 脓毒症预后的可靠指标。

综上所述,在 G^- 感染所致的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克中,血浆内毒素、PCT 水平能反映病情严重程度,第 3 天和第 7 天血浆内毒素水平是影响预后的独立危险因素。

参考文献

[1] 赵文君,周丽珍,赵琪,等. ICU 患者血浆内毒素定量检测在革兰阴性菌败血症早期诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2012,9(21):2696-2697.

[2] 王黎一,郭璐,张弛,等. 菌血症患者血浆内毒素测定及病原菌分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(24):5554-5556.

[3] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.

[4] 李玉玲,杨景峰,王志斌,等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓症患者中的早期诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2017,17(22):4365-4368.

[5] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2015,54(18):5-10.

[6] 钱志成,王大庆,黄义山. 重症监护病房病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中国药物评价,2016,33(4):253-256.

[7] 崔青松,金明根. 严重脓毒症和脓毒性休克患者血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 延边大学医学学报,2016,39(2):119-122.

[8] 陈炜,赵磊,牛素平,等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(3):165-170.

[9] MÜLLER B, BECKER K L, SCHÄCHINGER H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4):977-983.

[10] HARBARTH S, HOLECKOVA K, FROIDEVAUX C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3):396-402.

[11] CASTELLI G P, POGNANI C, CITA M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. Minerva Anestesiologica, 2006, 72(1/2):69-80.

[12] 李毅坚,张宗绵,王堃成,等. 降钙素原与内毒素在危重症患者脓毒症早期诊断及预后的价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(8):1045-1047.

[13] 王长远,秦俭,王晶,等. 前白蛋白和 C-反应蛋白对老年脓症患者预后的评估[J]. 中华老年医学杂志,2007,26(11):816-818.

[14] 高宏光,唐时元,朱姝姝,等. 血清降钙素原、C 反应蛋白对转诊肺炎合并脓症患者预后的预测价值分析[J]. 华西医学,2013,28(9):1342-1344.

[15] 黄凤楼,刁孟元,钱海飞,等. 降钙素原及内毒素对腹腔感染脓症患者预后的评估[J]. 东南国防医药,2014,29(2):147-149,191.

[16] 冯奇桃,王日兴,李诗阳. 内毒素、降钙素原及 C 反应蛋白对脓毒症病情及预后评估的价值[J]. 安徽医学,2017,38(5):634-636.

[17] MARSHALL J C, FOSTER D, VINCENT J L, 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.