

血清降钙素原和免疫炎症因子 C 反应蛋白、白介素-6、血清淀粉样蛋白 A 在脓毒血症中的诊断价值*

付 阳, 陈 捷, 蔡 蓓, 张君龙, 李立新, 王兰兰[△]

四川大学华西医院 实验医学科免疫室(成都 610041)

【摘要】 目的 评价血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平在脓毒血症中的诊断效能,确定其诊断临界值。**方法** 选取 2011 年 3~11 月疑似脓毒血症感染者 390 例,根据临床感染病学标准分为脓毒血症组 203 例,非脓毒血症组 187 例,分别采用电化学发光法测定 PCT、IL-6 水平,速率散射比浊法测定 CRP 水平,定时散射比浊法测定 SAA 水平,采用 ROC 曲线比较上述指标的诊断价值。**结果** 脓毒血症组中位 PCT 水平、中位 CRP 水平、中位 IL-6 水平、中位 SAA 水平均高于非脓毒血症组,差异具有统计学意义。PCT 的曲线下面积(AUC)最大,为 0.919($P<0.05$),而 CRP 和 IL-6 分别为 0.755($P<0.05$)和 0.784($P<0.05$),SAA 最低为 0.645($P<0.05$),4 项指标联合 AUC 为 0.892($P<0.05$)。PCT 的 AUC 大于其余 3 项指标($P<0.05$),但与联合指标相比,差异无统计学意义。PCT 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、Youden 指数优于 CRP、IL-6 和 SAA。当 PCT 的最佳诊断点为 1.18 ng/mL 时,灵敏度达 84.7%,特异度达 83.4%,Youden 指数为 0.681,阴、阳性预测值分别为 64.1%和 75.8%,阴、阳性似然比分别为 0.18 和 5.10。ICU 脓毒血症患者中位 PCT 水平高于其他医疗单元,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PCT 作为诊断脓毒血症的早期指标,诊断效能优于传统免疫炎症因子 CRP、IL-6、SAA,经济效应优于 4 项指标联合,可作为早期独立辅助诊断脓毒血症的可靠指标。

【关键词】 降钙素原 免疫炎症因子 血培养 脓毒血症

Diagnostic Values of Procalcitonin, Interleukin-6, C Reactive Protein and Serum Amyloid A in Sepsis FU Yang, CHEN Jie, CAI Bei, ZHANG Jun-long, LI Li-xin, WANG Lan-lan[△]. *Department of Immunology Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: wangll3457@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic values of procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), serum amyloid A (SAA) in septic patients. **Methods** This study totally enrolled 390 patients who were admitted to West China Hospital, Sichuan University from March to November 2011 with septic manifestation. The patients were divided into sepsis group ($n=203$) and non-sepsis group ($n=187$) according to clinical infectious disease standard. PCT and IL-6 were measured by automatic electrochemiluminescence (ECL) analyser. CRP was measured by rate immunonephelometric analyser, SAA was measured by fixed time nephelometric method. The diagnostic powers of these four biomarkers were constructed by receiver operating characteristics (ROC) curves. **Results** There were statistically significant differences on the values of PCT, CRP, IL-6, SAA between sepsis group and non-sepsis group. PCT had an AUC value of 0.919 ($P<0.05$) which was higher than that of CRP, IL-6, and SAA ($P<0.05$). CRP performed with an AUC of 0.755 ($P<0.05$), IL-6 with an AUC of 0.786 ($P<0.05$), and SAA with the lowest AUC of 0.645 ($P<0.05$). The combination AUC was 0.892($P<0.05$) and there was no statistically significant difference when compared to PCT. As an early diagnostic indicator of sepsis, the cut-off value of PCT was 1.18 ng/mL, with sensitivity of 84.7%, specific of 83.4%, while Youden index was 0.681, positive predict value was 64.1%, negative predict value was 75.8%, positive likelihood ratio was 5.10, negative likelihood ratio was 0.18, respectively. A statistically significant difference was available on the value of PCT in septic patients between ICU and non-ICU. **Conclusion** PCT as an early independent biomarker for sepsis is superior to immune inflammatory biomarkers (CRP, IL-6, SAA), also is better than the combination of these four biomarkers for economic effect.

【Key words】 Procalcitonin Immune inflammatory biomarkers Blood culture Sepsis

脓毒血症的死亡率居世界第十位,而 ICU 危重患者其死亡率则位于首位^[1]。研究报道,脓毒血症

的死亡率高达 32.2%~55%^[2,3],错过合适的治疗时机 1 h,患者的死亡率将上升 5%~10%,且约有 40%~55%的 ICU 脓毒血症患者因感染性休克在 30 d 内死亡^[3]。所以,早期诊断脓毒血症、争取最佳治疗时机是临床医生重点关注的问题。但传统炎

* 国家自然科学基金(No. 30772051, 81001325)资助

[△] 通讯作者, E-mail: wangll3457@126.com

性指标如急性时相蛋白 C 反应蛋白(C reaction protein,CRP)和血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A,SAA)虽然敏感性高,但特异性低,难与全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)鉴别。目前,降钙素原(procalcitonin,PCT)在早期辅助诊断脓毒血症时,具有较好的灵敏度和特异性^[4,5],但同时比较 PCT 和免疫炎性指标 CRP、SAA、白介素-6(IL-6)早期诊断脓毒血症,评估其诊断效能的研究尚未报道。故本研究旨在评价血清中 PCT 及免疫炎性因子 CRP、SAA、IL-6 在脓毒血症中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

四川大学华西医院 2011 年 3~11 月具有脓毒血症临床表现的患者,如发热、严重毒血症状、皮疹瘀点、肝脾肿大和白细胞数增高。总共纳入 390 例,主要包括 ICU 医疗单元、呼吸内科医疗单元、感染科医疗单元、老年病科医疗单元、普内科医疗单元、肾内科医疗单元、血液内科医疗单元、急诊科医疗单元等等。其中包括重症胰腺炎 64 例,肿瘤 46 例,重症肺炎 39 例,慢性阻塞性肺病急性发作(AECOPD)伴呼吸衰竭 31 例,梗阻性黄疸 24 例,开放性骨折 22 例,肾功能衰竭 22 例,感染性休克 16 例,心功能不全 14 例,腹膜炎 14 例,脑出血 13 例,重症急性阑尾炎 12 例,移植术后感染 9 例,颅内感染 6 例,其它 58 例(重度高血压、重症肝炎、结核、脑积水、肝脓肿、腹主动脉夹层等)。脓毒血症组($n=203$)纳入标准为①病原学标准:血培养结果阳性;②临床标准:影像学明确的感染表现或手术部位发现感染灶(经血培养结果证实)。对照组为同期我院经临床感染病学证实非脓毒血症患者($n=187$)。

1.2 检测方法

采集纳入患者送检血培养当天全血 3~5 mL(无抗凝剂),3500 r/min 离心 10 min,分离后取血清,确保质控在控后,上机检测,操作均严格按照仪器和试剂说明书进行。PCT、IL-6 试剂购自瑞士罗氏诊断试剂公司,检测仪器为罗氏 E170(电化学发光定量法);CRP 试剂购自美国贝克曼试剂公司,检测仪器为贝克曼 IAMMGE(速率散射比浊法);SAA 试剂购自德国西门子公司,检测仪器为西门子 BN II(定时散射比浊法)。质控品均购自美国伯乐公司。血培养以及药物敏感性测定采用法国生物梅里埃全自动血液培养检测仪及配套试剂。

1.3 统计学方法

用中位数以及四分位间距表示 PCT/IL-6/CRP/SAA 结果,采用非参数分析的 Mann-Whitney 检验比较两组间结果。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)法确定灵敏度、特异度、最佳诊断点(最靠近左上角的 ROC 曲线的点),以及计算阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值、Youden 指数。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料

两组间性别比例、年龄结构、体温、淋巴细胞差异无统计学意义,白细胞计数、中性粒细胞差异有统计学意义。详见表 1。

表 1 脓毒血症及非脓毒血症组基本临床资料

Table 1 The main characteristics of patients in sepsis group and non-sepsis group

	Non-sepsis group ($n=187$)	Sepsis group ($n=203$)	P
Sex (male/female, case)	116/71	139/64	0.182
Age (yr.) #	60 (42-73)	56 (45-73)	0.427
Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	37.2 $\pm$ 0.81	37.4 $\pm$ 0.94	0.782
WBC ($\times 10^9/\text{L}$) #	10.4 (7.12-14.88)	13.6 (10.40-19.90)	0.010
Neutrophils ($\times 10^9/\text{L}$) #	8.98 (6.54-13.02)	10.84 (7.78-13.24)	0.048
Lymphocytes ($\times 10^9/\text{L}$) #	0.97 (0.56-1.54)	1.05 (0.70-1.66)	0.760

described as median with interquartile range

2.2 脓毒血症组血培养、无菌体液培养微生物结果

非发酵菌鲍曼不动杆菌($n=34$)为频数最多的革兰阴性杆菌,其次为大肠埃希菌($n=29$)和铜绿假单胞菌($n=18$),三者占总分离细菌的 39.90%,再次为金黄色葡萄球菌($n=14$)和肺炎克雷伯菌($n=13$),白色念珠菌($n=12$)为第 5 位的分离菌株。

2.3 非脓毒血症患者和脓毒血症患者组 PCT/CRP/IL-6/SAA 水平比较

脓毒血症组 PCT、CRP、IL-6 和 SAA 水平高于非脓毒血症组,两组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 非脓毒血症组与脓毒血症组 PCT/CRP/IL-6/SAA 水平比较

Table 2 Comparison of PCT/CRP/IL-6/SAA level between sepsis and non-sepsis group

	Non-sepsis group ($n=187$)	Sepsis group ($n=203$)	P
CRP (mg/L) *	71.90 (22.70-124.00)	116.50 (90.35-184.0)	0.000
SAA (mg/L) *	233.00 (82.25-483.5)	370.00 (165.8-666.5)	0.000
IL-6 (pg/mL) *	48.40 (14.35-114.2)	132.40 (63.91-372.9)	0.000
PCT (ng/mL) *	0.40 (0.18-0.97)	3.25 (1.35-12.69)	0.000

* described as median with interquartile range

2.4 PCT、CRP、IL-6、SAA 诊断效能评价

PCT、CRP、IL-6 和 SAA 的 ROC 曲线下面积(AUC)具有统计学意义($P<0.05$)。PCT 的 AUC

最大,为 0.919,大于 CRP、IL-6、SAA 的 AUC,差异有统计学意义($P<0.05$),而 CRP 和 IL-6 分别为 0.755 和 0.784,大于 SAA($AUC=0.645$),差异有统计学意义($P<0.05$)。PCT 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、

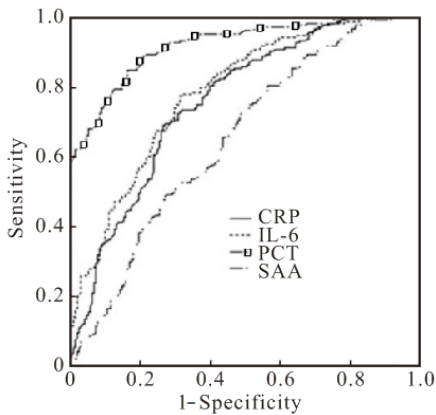
Youden 指数($P<0.05$)优于 CRP、IL-6 和 SAA。见表 3 和附图。联合 4 项指标 PCT/CRP/IL-6/SAA,其 ROC 曲线下面积为 0.892,95%可信区间为 0.850~0.942,联合指标 AUC 与单独 PCT 的 AUC 比较,差异无统计学意义。

表 3 PCT、CRP、IL-6、SAA 的诊断性能比较

Table 3 Diagnostic Performance Comparison of PCT, CRP, IL-6, SAA

Diagnostic performance	CRP	SAA	IL-6	PCT
Cut-off value	92.70 mg/L	301.00 mg/L	76.00 pg/mL	1.18 ng/mL
Sensitivity	70.00%	65.00%	73.90%	84.70%
Specificity	71.10%	56.10%	73.00%	83.40%
Positive predictive value	70.50%	61.00%	71.70%	75.80%
Negative predictive value	59.50%	55.70%	58.64%	64.10%
Positive likelihood ratio	2.42	1.48	2.73	5.10
Negative likelihood ratio	0.42	0.62	0.36	0.18
Youden index	0.411 Δ	0.211	0.469 Δ	0.681 $\#$
The area under the ROC curve (AUC)	0.755 $\ast\blacktriangledown$	0.645 $\ast$	0.784 $\ast\blacklozenge$	0.919 $\ast\blacktriangle$

$\ast P<0.05$, compared with AUC of reference line in ROC analysis; $\# P<0.05$, $\blacktriangle P<0.0005$, vs. CRP, SAA and IL-6; $\Delta P<0.05$, $\blacklozenge P<0.0005$, $\blacktriangledown 0.001<P<0.0025$, vs. SAA



附图 PCT、IL-6、CRP、SAA 的 ROC 曲线

Fig ROC analysis of PCT, CRP, IL-6 and SAA for sepsis diagnosis

2.5 ICU 医疗单元与其他医疗单元的脓毒血症组 PCT/CRP/IL-6/SAA 水平比较

脓毒血症组($n=203$)患者主要包括 ICU 医疗单元 156 例和其他医疗单元 47 例(呼吸内科医疗单元、感染科医疗单元、老年病科医疗单元、普内科医疗单元、肾内科医疗单元、血液内科医疗单元、急诊科医疗单元等)。结果显示:ICU 医疗单元 PCT 水平高于其他医疗单元,差异有统计学意义($P<0.05$),其余 3 项指标差异无统计学意义。见表 4。

表 4 ICU 医疗单元与其他医疗单元的脓毒血症组 PCT/CRP/IL-6/SAA 水平比较

Table 4 Comparison of PCT/CRP/IL-6/SAA level in septic patients between ICU group and non-ICU group

	ICU group ($n=156$)	Non-ICU group ($n=47$)	P
CRP (mg/L) $\ast$	131.50 (86.32-208.00)	116.00 (75.80-181.0)	0.354
SAA (mg/L) $\ast$	401.00 (165.75-658.25)	504.00 (244.00-787.00)	0.199
IL-6 (pg/mL) $\ast$	200.95 (77.83-748.70)	164.80 (46.16-420.70)	0.132
PCT (ng/mL) $\ast$	10.16 (4.53-29.40)	6.82 (1.36-21.35)	0.039

$\ast$ described as median with interquartile range

3 讨论

脓毒血症的诊断金标准——血培养的阳性率低,部分脓毒血症患者无发热,白细胞未见增高,不典型的临床表现进一步增加鉴别难度。所以,寻找敏感、特异的实验室指标,辅助早期诊断与鉴别诊断脓毒血症,合理使用抗生素,降低死亡风险是国内外学者高度关注的问题。

本研究首次同步检测 PCT/CRP/SAA/IL-6 四项指标,拟评价它们在脓毒血症患者中的诊断价值。经典的实验室指标——CRP 是一种急性时相反应蛋白(acute phase reactants, APR),在脓毒血症感染后 12~18 h 增高^[6]。CRP 升高较晚,下降缓慢,感染后 1~3 d 持续峰值水平^[7],利于患者治疗疗效监测。本实验结果显示脓毒血症组的 CRP 水平明显高于非脓毒血症组,差异有统计学意义。当 CRP 的最佳诊断点为 92.7 mg/L 时,敏感度为 70.00%,特异度为 71.10%, $AUC=0.755$ 。Gaini^[8]报道 CRP 在脓毒血症组与非脓毒血症组之间差异有统计学意义,CRP 的 AUC 为 0.84,95%可信区间为 0.75~0.92。提示 CRP 是一项有临床指导价值的实验室指标。

SAA 是一组由肝脏合成的载脂蛋白家族成员,相对分子质量为 12 000~14 000,在脓毒血症感染 8~24 h 后,增高 1000 倍左右^[9]。同时 SAA 在创伤、烧伤等应激状态下也会快速增高,IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 、转化生长因子(TGF)- β 、IL-8 等多种细胞因子以瀑布级联(cascade)方式或网络(network)方式参与调

节^[10,11]。本研究提示,虽然SAA在两组间差异具有统计学意义,但SAA的诊断效能低下,故认为SAA非早期诊断脓毒血症的良好指标。

IL-6是一种具有多重免疫调节功能的细胞因子,细菌感染后2~3 h达峰。IL-6还具有诱导机体产生PCT、CRP和SAA的作用^[10,11]。本研究结果显示,IL-6的AUC为0.784,是较SAA、CRP更好的诊断脓毒血症的实验室指标。Gaïni等^[8]报道IL-6早期鉴别感染与非感染时AUC达0.82,95%可信区间为0.75~0.88,由此看出IL-6作为感染性疾病的诊断指标具有一定诊断力度。

PCT是降钙素的前体,由116个氨基酸组成的无激素活性的多肽,相对分子质量为13 000,主要由甲状腺C细胞分泌,半衰期24 h左右。脓毒血症时,机体释放TNF- α 、IL-6以及脂多糖(LPS)诱导全身各种组织、细胞的降钙素基因(CALC-I基因)表达,导致PCT连续释放^[12]。本研究发现,当PCT的最佳诊断点为1.18 ng/mL时,灵敏度达84.70%,特异度达83.40%,AUC为0.919,明显优于CRP、IL-6和SAA。Vaschetto等^[5]报道的PCT鉴别ICU脓毒血症的患者,推荐的最佳诊断点1.58 ng/mL,与本研究确定的最佳诊断点相近。Vaschetto等^[5]在评估PCT、CRP和IL-6鉴别诊断脓毒血症和SIRS时提出,联合PCT/CRP/IL-6三项检测提高鉴别诊断效能。本研究发现联合PCT/CRP/IL-6/SAA的AUC与PCT的AUC差异无统计学意义,出于卫生经济学考虑,单独PCT可作为早期诊断脓毒血症良好指标。

本研究进一步发现,ICU医疗单元PCT水平高于其他医疗单元,IL-6、CRP、SAA水平两组间差异无统计学意义。分析血培养结果发现,ICU组纳入的革兰阴性菌,主要包括鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌例数多于其他普通医疗单元组(鲍曼不动杆菌:25例 vs. 9例,大肠埃希菌:18例 vs. 11例)。而PCT水平在不同病原微生物感染(革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌)差异有统计学意义^[13,14],推测因为LPS是PCT最强的诱导因子,革兰阴性菌的细胞壁成分LPS多于革兰阳性菌,所以不同细菌感染的脓毒血症PCT水平有所差异。

本研究不足之处为纳入的脓毒血症感染患者缺乏序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)等相应参数,无法将其评分与

PCT水平做相关性分析。下一步可联合药敏实验,分析耐药菌和非耐药菌组、不同病原微生物感染组之间PCT/IL-6/CRP/SAA水平有无差异。

综上所述,PCT对脓毒血症患者的诊断效能优于免疫炎症因子CRP、SAA、IL-6,具有较高的诊断灵敏度和特异性,故认为PCT可作为早期独立辅助诊断脓毒血症的可靠指标之一,为临床合理使用抗生素、降低死亡风险提供实验室依据。

参 考 文 献

- 1 Moss M, Eaton S, Martin GS, *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*,2003;348(16):1546-1554.
- 2 Vesteinsdottir E, Karason S, Sigurdsson SE, *et al.* Severe sepsis and septic shock: a prospective population based study in Icelandic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*,2011; 55:722-731.
- 3 Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, *et al.* Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med*,2011;15(1):1-5.
- 4 Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*,2010; 14(1): R15. <http://ccforum.com/content/pdf/cc8872.pdf>.
- 5 Vaschetto R, Protti A. Biomarkers of sepsis in long-term critically ill patients. *Minerva Anestesiologia*,2010;76(10):771-772.
- 6 Litmanovitz I, Arnon S. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis*,2008;21(3):223-227.
- 7 Meisner M, Reinhart K. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin*,2011;27(2):253-263.
- 8 Gaïni S, Koldlgner OG, Pedersen C, *et al.* Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care*,2006; 10(2): R53. <http://ccforum.com/content/pdf/cc4866.pdf>.
- 9 Köksal N, Özkan H, Çetinkaya M, *et al.* Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol*,2009;29(3):225-231.
- 10 Mehr S, Doyle L. Interleukin-6 concentrations in neonatal sepsis. *Lancet*,1999;353(9166):1798-1799.
- 11 刘 飞,王 前,曾方银等.降钙素原在局部感染及败血症早期临床诊断的价值评价. *南方医科大学学报*,2010;30(3):614-619.
- 12 Fu Y, Chen J, Cai B, *et al.* The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia. *J Infect*, 2012;64(4):438-440.
- 13 Charles PE, Ladoire S, Aho S, *et al.* Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteremia. *BMC Infect Dis*,2008;8(38):1471-1479.

(2012-03-14收稿,2012-06-29修回)

编辑 吕 熙