

血浆抗凝血酶Ⅲ和血清降钙素原检测 在腹腔感染诊断和预后中的临床价值*

王苏梦,唐海霞,印中鹏,汪俊军

(南京军区南京总医院临床检验科,南京 210000)

摘要:目的 通过分析腹腔感染患者血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)活性和血清降钙素原(PCT)的水平及其相关性,探讨其在腹腔感染诊断和预后中的临床意义。**方法** 选取87例腹腔感染患者和49例健康对照者;根据预后将腹腔感染患者分为预后良好组(69例)和预后不良组(18例);分别检测两组腹腔感染患者及健康对照者的血浆ATⅢ活性和血清PCT水平,并分析其相关性。**结果** 腹腔感染患者血浆ATⅢ活性($70.1\% \pm 19.12\%$)显著低于健康对照者($76.5\% \pm 12.0\%$) ($t = -5.823, P < 0.001$);血清PCT水平 $[0.6(0.15 \sim 3.37) \mu\text{g/L}]$ 显著高于健康对照者 $[0.05(0.03 \sim 0.06) \mu\text{g/L}]$ ($t = 5.37, P < 0.001$)。在腹腔感染患者中,预后不良组的ATⅢ活性($54.45\% \pm 12.24\%$)显著低于预后良好组($74.14\% \pm 18.53\%$) ($t = 4.26, P < 0.001$);PCT水平 $[8.4(2.6 \sim 41.2) \mu\text{g/L}]$ 显著高于预后良好组 $[0.29(0.13 \sim 1.20) \mu\text{g/L}]$ ($P < 0.001$)。相关性分析显示,腹腔感染患者血浆ATⅢ活性与血清PCT水平呈显著负相关($r = -0.495, P < 0.001$)。**结论** 联合检测血浆ATⅢ和血清PCT水平有助于临床腹腔感染患者的诊断及预后评估。

关键词:腹腔感染;抗凝血酶Ⅲ;降钙素原;诊断;预后

中图分类号:R572;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-022-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.007

Value of Detecting ATⅢ and Serum PCT Levels in Diagnosis and Prognosis of Abdominal Infection

WANG Su-meng, TANG Hai-xia, YIN Zhong-peng, WANG Jun-jun

(Department of Clinical Laboratory,

Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

Abstract: **Objective** This study was undertaken to investigate plasma ATⅢ, PCT levels and relationship of abdominal infection patients, and explore their clinical significance from inflammatory cytokines and coagulation system. **Methods** ATⅢ and PCT levels were determined in 87 abdominal infection patients, 49 healthy controls. The correlation analysis were performed. **Results** The level of ATⅢ in abdominal infection patients was ($70.1\% \pm 19.12\%$) significantly lower than the level in healthy people ($76.5\% \pm 12.0\%$, $P < 0.001$). On the contrary, the level of PCT in abdominal infection patients $0.6(0.15 \sim 3.37)$ was significantly higher than the level in healthy people $[0.05(0.03 \sim 0.06) \mu\text{g/L}]$, $P < 0.001$. The level of ATⅢ in abdominal infection patients was negatively correlated with the patients PCT, hs-CRP and WBC level ($r = -0.495, -0.422, -0.326, P < 0.001$). Remarkably, the level of ATⅢ of poor prognosis patients ($54.45\% \pm 12.24\%$) group was lower than the level of good prognosis patients group good prognosis ($74.14\% \pm 18.53\%$, $P < 0.001$). And the level of PCT in poor prognosis patients $[8.4(2.6 \sim 41.2) \mu\text{g/L}]$ was significantly higher than the level in good prognosis patients $[0.29(0.13 \sim 1.20) \mu\text{g/L}]$, $P < 0.001$. In poor prognosis patients group, ATⅢ level significantly negatively correlates with PCT level ($r = -0.519, P < 0.001$). **Conclusion** In peritoneal cavity infection patients, ATⅢ level was well-correlated with PCT and hs-CRP level. The combination of the three indexes detection could contribute to early diagnosis and prognosis evaluation of clinical peritoneal cavity infection.

Keywords: abdominal infection; ATⅢ; PCT; hs-CRP

腹腔感染是普外科的常见疾病之一,其临床发病率呈现逐年上升趋势。腹腔感染常见于腹部外伤后、手术后或腹腔脏器穿孔的患者以及免疫力低下的患者预后较差,且死亡率较高。目前,腹腔感染诊断常用的实验室指标主要包括白细胞计数

(WBC), C反应蛋白(CRP)等传统炎症标志物,但其特异度和敏感度均不高^[1]。血浆抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)是体内主要的抗凝物质,既往主要用于凝血系统异常疾病的辅助诊断。新近研究发现ATⅢ还具有强大的抗炎作用,有望成为炎症性疾病病

* 作者简介:王苏梦(1984—),女,硕士,技师,研究方向:冠心病和炎症标志物。

通讯作者:汪俊军。

情监测的新指标^[2]。血清降钙素原(PCT)是临床感染性疾病诊断的重要参数,对于全身细菌性感染和脓毒血症的临床监测和预后判断均具有重要意义^[3]。有文献报道,严重腹腔感染所引起的脓毒血症和多器官功能障碍,可导致患者体内凝血系统和炎症因子的交叉活化^[4],因此,同时检测腹腔感染患者体内相关凝血因子和炎症因子的水平变化,将有助于为临床该类疾病的病情评估提供新的途径与方法。本文通过检测腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性和血清 PCT 水平及相关性,探讨其在腹腔感染诊断和预后评估中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 1 月~2014 年 6 月本院普通外科住院的腹腔感染患者 87 例,其中男性 66 例,女性 21 例,根据预后分为两个亚组:预后良好组(69 例)和预后不良组(18 例)。健康对照组 49 例,其中男性 39 例,女性 10 例,均为无心肝肾疾病及感染性疾病的健康人。

1.2 试剂和仪器 腹腔感染患者入院后 24 h 内采集血液样本,血液样本分别采用分离胶管和 EDTA 抗凝管采集,血清样本 3 000 r/min 分离后保存于-70℃。

1.3 方法 血浆 ATⅢ采用凝血分析仪检测(CA7000 希森美康公司,日本);血清 PCT 采用电化学发光法检测(Roche E411 罗氏公司,德国);高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法测定(Delta 特种蛋白分析仪,希亚克公司,意大利);白细胞计数(WBC)采用血常规分析检测(XE-2100 希森美康公司,日本)。

1.4 统计学分析 运用 SPSS16.0 软件对实验数据进行统计分析。分析前各组数据均以 Kolmogorov-Smirnov 法检验其分布特征,正态分布数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;偏态分布数据采用中位数(第 25~75 百分位数)表示,经对数转换后再行分析。正态分布数据两组间比较采用两独立样本 t 检验,偏态分布数据两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。变量间相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 腹腔感染患者与健康对照者血浆 ATⅢ和血清 PCT 水平的比较 见表 1。腹腔感染患者和健康对照者的年龄($t = -3.5$, $P = 0.661$)和性别($\chi^2 = 0.248$, $P = 0.675$)差异无统计学意义。与健康对照者相比,腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性显著降低($t = -5.823$, $P < 0.001$),血清 PCT 水平显著升高($t = 5.37$, $P < 0.001$);此外,腹腔感染患者血清 hs-CRP 水平($t = 8.28$, $P < 0.001$)、外周血 WBC(t

$= 5.37$, $P < 0.001$)均显著升高。

表 1 腹腔感染患者与健康对照者血浆 ATⅢ和血清 PCT 水平的比较

组别	腹腔感染($n=87$)	健康对照($n=49$)
年龄(岁)	49.7±16.3	59.5±16.1
男性[例(%)]	66(75.86)	39(79.59)
ATⅢ(%)	70.1±19.12*	76.5±12.0
PCT($\mu\text{g/L}$)	0.6(0.15~3.37)*	0.05(0.03~0.06)
hs-CRP(mg/L)	58.29(26.6~113)*	1.2(0.5~3.1)
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	10.96±6.27*	6.07±1.36

注:数据采用 Kruskal-allis H 检验;数据经对数转换后采用单因素方差分析;*与健康对照组比较, $P < 0.01$ 。

2.2 腹腔感染患者预后良好组和预后不良组血浆 ATⅢ和血清 PCT 水平的比较 见表 2。

表 2 腹腔感染患者预后良好组和预后不良组血浆 ATⅢ和血清 PCT 水平的比较

组别	预后不良组($n=18$)	预后良好组($n=69$)
ATⅢ(%)	54.45±12.24*	74.14±18.53
PCT($\mu\text{g/L}$)	8.4(2.6~41.2)*	0.29(0.13~1.20)
hs-CRP(mg/L)	105(63.3~160.88)*	49(20.5~100.55)
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	13.81±7.21	10.21±5.84

注:*与健康对照组比较, $P < 0.01$ 。

与腹腔感染患者预后良好组相比,预后不良组血浆 ATⅢ活性显著降低,差异有统计学意义($t = 4.26$, $P < 0.001$),血清 PCT 水平显著升高,差异有统计学意义($t = -5.975$, $P < 0.001$);此外,预后不良组血清 hs-CRP 水平($t = -3.029$, $P = 0.003$)也显著升高,但 WBC 水平没有明显差异($t = -1.95$, $P = 0.06$)。

2.3 腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性与血清 PCT 水平的相关性分析 见表 3。Spearman 相关性分析显示,两组腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性与血清 PCT 水平呈显著负相关($r = -0.495$, $P < 0.01$),与血清 hs-CRP 水平($r = -0.422$, $P < 0.01$)、外周血 WBC 也呈显著负相关($r = -0.326$, $P < 0.01$)。

为进一步探讨不同预后的腹腔感染患者中 ATⅢ活性与 PCT 水平的关系,本文分别在腹腔感染患者预后良好组和预后不良组中分析了两组间的相关性,结果显示,预后良好组 ATⅢ活性与 PCT,hs-CRP 和 WBC 均呈显著负相关;预后不良组 ATⅢ活性仅与 PCT 呈显著负相关。

表3 不同预后腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性与血清 PCT 水平的相关性分析

组别	PCT		hs-CRP		WBC	
	r	P	r	P	r	P
预后良好组 ATⅢ	-0.347	0.003	-0.359	0.002	-0.269	0.025
预后不良组 ATⅢ	-0.519	0.027	-0.008	0.974	0.148	0.559

3 讨论 ATⅢ由肝细胞产生,是体内主要的抗凝物质,反映机体抗凝系统功能^[5]。近年研究表明,ATⅢ也与炎症反应相关,具有抗凝和抗炎的双重作用。临床研究证实,严重炎症性疾病患者在感染早期就可出现 ATⅢ的活性下降,如早期败血症及全身炎症反应综合征(SIRS)患者,其血浆 ATⅢ活性显著降低^[2]。有文献报道,严重腹腔感染所引起的脓毒血症患者早期即可观察到凝血系统和炎症因子的交叉活化,其血浆 ATⅢ活性显著下降。导致上述 ATⅢ变化的主要原因可能:①炎症反应可同时激活体内内、外源性凝血途径,由此产生的凝血酶使 ATⅢ出现消耗性的下降;②机体发生炎症反应时,中性粒细胞异常增多,其活化后所释放的弹性酶也可使 ATⅢ发生降解;此外,严重的全身炎症反应,还可引发多脏器功能衰竭,导致肝脏合成 ATⅢ减少^[6]。PCT 主要由甲状腺 C 细胞分泌产生,机体发生严重感染、脓毒血症和多脏器功能衰竭时,PCT 水平显著升高。研究显示,PCT 是机体发生感染时血浆中最早出现的蛋白,在感染早期检测 PCT 可提高细菌性感染早期诊断的准确性^[7]。此外,另有文献证实,细菌内毒素可刺激 PCT 的大量产生,而病毒感染、自身免疫性疾病及局部感染的患者,PCT 水平可维持在正常范围,或仅有轻度增加^[8],因此,PCT 检测还被广泛应用于细菌性感染的鉴别诊断。由此可见,ATⅢ活性和 PCT 水平可作为临床炎症性疾病病情评估的良好指标。

本研究发现,腹腔感染患者血浆 ATⅢ活性显著降低,而血清 PCT 水平则显著升高,且相关性分析显示,ATⅢ活性与 PCT,hs-CRP 水平及外周血 WBC 均呈显著负相关。已有研究证实,ATⅢ和 PCT 均能反映感染的严重程度,但具有不同的定位意义:PCT 水平代表感染影响肝、肺、肾等组织细胞,反映炎症性反应为系统性或全身性的;ATⅢ活性降低则意味感染累及血管内皮细胞,反映炎症性反应已波及微循环系统^[9]。可见,腹腔感染患者 ATⅢ活性和 PCT 水平的特异变化,反映了其体内凝血系统和炎症因子的交叉活化,因此,联合检测血浆 ATⅢ和血清 PCT 将有助于腹腔感染患者的临床诊断。本文进一步研究还发现,腹腔感染预后

不良患者的 ATⅢ活性相较预后良好患者更低,而 PCT 水平则更高,由此提示血浆 ATⅢ和血清 PCT 对腹腔感染患者的预后判断也具有一定的临床价值。本研究还发现,预后不良的病人 ATⅢ仅与 PCT 呈明显的负相关,而与 hs-CRP 和 WBC 没有相关性,PCT 作为炎症指标,敏感性和特异性明显优于 WBC 和 hs-CRP,因此腹腔感染患者中联合检测 PCT 和 ATⅢ不仅可以从凝血和炎症两个系统对腹腔感染患者的预后做出综合评估,更具有良好的敏感度和特异度。

腹腔感染由于缺乏早期定位症状,临床诊断困难。如果诊断不及时,可能导致短时间内大量细菌与内毒素入血,引起 SIRS,甚至发生脓毒血症,危及生命^[2]。及早进行实验室指标检测,能更好地对腹腔感染进行早期诊断和预后评估。本文研究发现,联合检测血浆 ATⅢ活性和血清 PCT 水平将有助于临床腹腔感染的辅助诊断,并可为患者的进一步预后评估提供新的途径与方法。

参考文献:

- [1] 杨正元. 腹腔感染诊治临床研究进展[J]. 中国药物经济学,2013(3):436-437.
Yang ZY. Clinical research progress in diagnosis and treatment of abdominal infections[J]. China Journal of Pharmaceutical Economics,2013(3):436-437.
- [2] 郭利莉,马志坤. AT-Ⅲ与全身炎症反应综合征相关性研究[J]. 医学信息,2013(26):92-92.
Guo LL, Ma ZK. Correlation between AT-Ⅲ and systemic inflammatory response syndrome[J]. Medical Information,2013(26):92-92.
- [3] 苏宏,蔡慧云,于波,等. 血清降钙素原水平变化与腹腔感染的关系研究[J]. 临床军医杂志,2011,39(4):665-666.
Su H, Cai HY, Yu B, et al. Research on the relation between changes of serum procalcitonin level and abdominal infection[J]. Clinical Journal of Medical Officers,2011,39(4):665-666.
- [4] 孙玲. 抗凝血酶缺乏症的分子机制及研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志,2013,36(3):271-273.
Sun L. Progress in molecular mechanism and research of antithrombin deficiency[J]. International Journal of Blood Transfusion and Hematology,2013,36(3):271-273.
- [5] 尹翔芳,沈霞. 冠心病患者血浆抗凝血酶Ⅲ活性和纤维蛋白原水平的临床价值[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(3):141-143.
Yin XF, Shen X. Clinical values of plasma anti-thrombin Ⅲ activity and fibrinogen level in patients with coronary heart disease[J]. Journal of Modern Labora-

- tory Medicine, 2014, 29(3):141-143.
- [6] 丁欢,曹相原,马希刚,等.脓毒症内皮细胞损伤与炎症、凝血相关性研究[J].中华急诊医学杂志, 2013, 22(5):482-486.
- Ding H, Cao XY, Ma XG, et al. Endothelial cell injury correlates with inflammatory cytokine and coagulation in the patients with sepsis[J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2013, 22(5):482-486.
- [7] 杜会双,王志刚,王丽娟,等.肺感染患者C反应蛋白和降钙素原检测的价值[J].标记免疫分析与临床, 2015, 22(1):23-24, 33.
- Du HS, Wang ZG, Wang LJ, et al. The value of the C-reactive protein and procalcitonin detection in patients with pulmonary infection[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015, 22(1):23-24, 33.
- [8] Suarez-de-la-Rica A, Maseda E, Anillo V, et al. Biomarkers (Procalcitonin, C Reactive Protein, and Lactate) as predictors of mortality in surgical patients with complicated intra-abdominal infection[J]. Surg Infect (Larchmt), 2015, 16(3):346-351.
- [9] 罗华,蔡文训,张卫星,等.综合ICU感染患者降钙素原水平的影响因素及相关性分析[J].中国急救医学, 2013, 33(1):28-32.
- Luo H, Cai WX, Zhang WX, et al. Influencing factors of procalcitonin level of infected patients in Intensive Care Unit[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2013, 33(1):28-32.

收稿日期:2015-08-02

修回日期:2015-11-11

(上接21页)(PBC)是一种原因不明的胆汁淤积性自身免疫性肝病,以小叶内和间隔小胆管损伤为主要特征,并可进一步发展为肝硬化和肝衰竭。PBC的病因和发病机制尚不明确,可能与免疫系统对自身抗原的免疫识别异常而引起肝胆管损伤有关^[4]。IL-23是由p19和IL-12p40亚单位通过二硫键相连组成的异二聚体。活化的树突细胞(DC)、巨噬细胞(MΦ)、T细胞和内皮细胞都能产生大量的p19,并且内皮细胞和造血细胞包括B细胞、T细胞、MΦ和DC都能表达p19 mRNA, Th1细胞比Th2细胞表达更多的p19 mRNA^[5]。有学者在由Th1细胞介导的自身免疫性疾病模型EAE中发现IL-12促进了幼稚T细胞的分化,而IL-23是在最后阶段介导炎症反应的关键效应因子^[6]。

本研究检测了PBC患者及健康对照组外周血PBMC IL-23p19 mRNA的表达,结果发现与正常对照组相比,PBC患者PBMC中IL-23p19 mRNA表达量显著增高,差异有统计学意义,说明IL-23p19的表达增高与PBC的发病密切相关。我们进一步研究了不同疾病分期IL-23p19 mRNA的表达,在I、II期和III、IV期之间差异明显,且II期表达显著高于III、IV期,表明IL-23p19 mRNA表达水平在疾病早期高表达,随着疾病的进一步发展,进入到疾病晚期反而有所降低,分析原因可能是由于PBC早期以炎症反应为主,到了晚期以肝纤维化为主,而高表达的IL-23p19主要在疾病的早期促炎症反应中发挥效应。血清GGT可以反映PBC肝脏受损区的炎症程度及胆汁淤积情况,本研究发现IL-23p19与血清GGT密切相关,提示IL-23p19表达与疾病进展有关,对PBC患者肝门汇管区淋巴细胞炎性浸润有一定作用。

本实验建立了IL-23p19基因表达的实时荧光

定量RT-PCR方法,首次从分子水平证实了IL-23p19基因在PBC患者中的表达增高,提示IL-23p19与PBC的发生发展存在一定相关性,为PBC的临床诊断及治疗监控提供了又一有效手段。

参考文献:

- [1] Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 441-444.
- [2] Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(9):2263-2273.
- [3] 黄菁,张永臣,虞玲.联合检测血清IL-23、甲胎蛋白、同工铁蛋白对原发性肝癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志, 2011, 26(1):124-126.
- Huang J, Zhang YC, Yu L. Value of combined estimation of IL-23, alpha-fetoprotein and acidic isoferitin in the diagnosis of primary hepatic liver cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(1):124-126.
- [4] Bianchi I, Carbone M, Lleo A, et al. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(3):255-264.
- [5] Feng J, Hu Y, Song Z, et al. Interleukin-23 facilitates Th1 and Th2 cell differentiation in vitro following respiratory syncytial virus infection[J]. J Med Virol, 2015, 87(4):708-715.
- [6] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. Nature, 2003, 421(6924):744-748.

收稿日期:2015-04-21

修回日期:2015-11-24