

重症肺炎并发脓毒症患者血清降钙素原、血乳酸及内毒素水平的相关研究*

刘振国^a, 王 婷^b, 王顺达^c, 卢晓娥^a, 尹贻明^a (陕西省人民医院

西安交通大学第三附属医院 a. 重症医学科; b. 西院干部一病区; c. 急诊内科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨重症肺炎并发脓毒症患者中血清降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)及内毒素水平的变化研究。方法 收集陕西省人民医院重症医学科40例重症肺炎并发脓症患者(观察组),分为存活组20例和死亡组20例,入院后进行急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分),选入院后最初24 h内评分最差值。同时选取20例健康体检人群作为正常对照组,比较各组血清PCT,血Lac及内毒素的水平,对血清PCT,血Lac,内毒素及APACHE II评分进行相关性研究。结果 与正常对照组(0.02 ± 0.01 ng/ml, 0.87 ± 0.27 mmol/L, 4.15 ± 1.63 pg/ml)比较,观察组血清PCT,血Lac及内毒素水平平均升高(18.29 ± 11.02 ng/ml, 6.55 ± 3.02 mmol/L 和 15.5 ± 10.38 pg/ml),差异均有统计学意义($t=10.48, 11.79, 6.75$, 均 $P<0.05$);与存活组(9.52 ± 2.93 ng/ml, 4.26 ± 1.78 mmol/L, 7.62 ± 3.04 pg/ml)比较,死亡组血清PCT,血Lac及内毒素水平平均升高(27.06 ± 8.88 ng/ml, 8.84 ± 2.14 mmol/L 和 23.39 ± 9.00 pg/ml),差异均有统计学意义($t=8.39, 7.35, 7.42$, 均 $P<0.05$);血清PCT,血Lac,内毒素与APACHE II评分之间呈正相关($r=0.919, P=0.001; r=0.914, P=0.002; r=0.909, P=0.004$)。结论 血清PCT,血Lac及内毒素是评估重症肺炎并发脓症患者病情严重程度和预后的重要指标。

关键词:重症肺炎;脓毒症;血清降钙素原;血乳酸;内毒素

中图分类号:R563.1;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)02-095-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.026

Crelational Research of the Level of Plasma Procalcitonin, Blood Lactic Acid and Endotoxin in Patients of Severe Pneumonia Complicated with Sepsis

LIU Zhen-guo^a, WANG Ting^b, WANG Shun-da^c, LU Xiao-e^a, Yin Yi-ming^a (a. Intensive Care Unit; b. Cadres Ward; c. Emergency Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, the Third Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710068, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of the level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin in patients of severe pneumonia complicated with sepsis. **Methods** The 40 cases of severe pneumonia complicated with sepsis (observation group) were analyzed retrospectively, they were divided into survival group included 20 cases and the death group included 20 cases. Meanwhile the 20 cases of healthy persons were selected as control group. The worst score of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) within 24 hours after admission were record. The level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin were compared between three groups. In addition do a correlation study between the above indexes and the score of APACHE II. **Results** The level of plasma Procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin of observation group increased significantly compared with the control group [$(0.02 \pm 0.01$ ng/ml, 0.87 ± 0.27 mmol/L, 4.15 ± 1.63 pg/ml) vs (18.29 ± 11.02 ng/ml, 6.55 ± 3.02 mmol/L and 15.5 ± 10.38 pg/ml), $t=10.48, 11.79, 6.75$, all $P<0.05$]. The level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin of the death group increased significantly compared with the survival group [$(9.52 \pm 2.93$ ng/ml, 4.26 ± 1.78 mmol/L, 7.62 ± 3.04 pg/ml) vs (27.06 ± 8.88 ng/ml, 8.84 ± 2.14 mmol/L and 23.39 ± 9.00 pg/ml), $t=8.39, 7.35, 7.42$, all $P<0.05$]. In the all patients of severe pneumonia complicated with sepsis, there was positive correlation among plasma procalcitonin, blood lactic acid, endotoxin and the score of APACHE II ($r=0.919, P=0.001; r=0.914, P=0.002; r=0.909, P=0.004$). **Conclusion** The level of plasma procalcitonin, blood lactic acid and endotoxin are very important indexes in assessment of the severity and the prognosis of severe pneumonia complicated with sepsis, that has important value in clinical application.

Keywords: severe pneumonia; sepsis; plasma procalcitonin (PCT); blood lactic acid (lac); endotoxin

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征,可发展为严重脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(septic shock)。脓毒症是指明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征,严重脓毒症是指脓毒症伴由其导致的器官功能障碍和(或)组织

灌注不足,脓毒性休克是指脓毒症伴其所致的低血压,虽经液体治疗后仍无法逆转。重症肺炎是重症医学科的常见急危重症之一,其也是诱发脓毒症的重要因素之一,甚至并发严重脓毒症及脓毒性休克,多脏器功能衰竭,病情凶险,死亡率高达

* 作者简介:刘振国(1982-),女,医学硕士,主治医师,从事急危重症病研究, Tel:13484622631, E-mail:379740078@qq.com。

50%^[1]。美国重症医学学会在2012拯救脓毒症运动“严重脓毒症和脓毒症休克管理治疗指南”中提倡目的就是早期识别,早期诊断,判断病情的严重程度及预后,早期针对性治疗,以期降低死亡率^[2]。本研究回顾性分析重症肺炎并发脓毒症患者血清降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、内毒素水平的相关性研究,旨在评估病情严重程度及预后,为临床诊断治疗提供应用价值,现总结如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料:选取2013年1月1日~2015年1月1日期间入住陕西省人民医院重症医学科的重症肺炎并发脓毒症患者,采用回顾性分析进行研究,以患者出院、死亡为研究终点。共入选重症肺炎并发脓毒症患者40例,其中存活组20例,男性9例,女性11例,年龄范围61~81岁,平均年龄74.3±6.9;死亡组20例,男性13例,女性7例,年龄范围65~88岁,平均年龄76.0±6.3岁;正常对照组20例,男性10例,女性10例,平均年龄75.2±5.3岁。

1.1.2 诊断和排除标准:全部病例符合重症肺炎诊断标准,重症肺炎诊断标准按照2007年美国感染病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)共同发布的成人社区获得性肺炎(CAP)诊治指南^[3]中关于重症肺炎的界定,同时符合美国重症医学学会在2012拯救脓毒症运动“严重脓毒症和脓毒症休克管理治疗指南”中脓毒症诊断标准^[2]。排除标准:①严重免疫抑制(如血液病、艾滋病、骨髓移植后、自身免疫系统疾病)的患者;②晚期恶性肿瘤患者;③确诊为单纯病毒或真菌感染患者;④临床资料不齐全者;⑤患者突然中断治疗或者自动出院者;⑥入住ICU 24 h死亡或放弃治疗。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器:血清PCT检测仪器为生物梅里埃上海有限公司梅里埃全自动荧光免疫分析仪,血Lac检测仪器为雷度米特医疗设备上海有限公司雷度ABL-90血气分析仪,内毒素检测仪器为北京金山川科技发展有限公司MB-80型微生物快速检测仪。

1.2.2 试剂:血清PCT检测试剂为生物梅里埃上海有限公司提供;血Lac检测试剂为雷度米特医疗设备上海有限公司提供;内毒素检测试剂为北京金山川科技发展有限公司提供的革兰阴性杆菌脂多糖检测试剂盒。

1.3 方法

1.3.1 血清PCT及内毒素测定采用酶联免疫检测法,所有患者入住ICU后抽取24 h内空腹静脉

血10 ml,置入乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na₂)抗凝管,于2 h内4℃下,3 000 r/min离心10 min分离出血清并室温保存,2 h内待测。严格按照试剂盒操作步骤检测。

1.3.2 血Lac测定用一次性肝素抗凝的注射器按无菌要求抽取患者入住ICU后的动脉血2 ml,橡皮塞密封针头,手动揉搓针管后在雷度ABL-90血气分析仪上快速检测。

1.3.3 生化指标评定标准:血清PCT测定单位为ng/ml,评定标准PCT<0.05为无细菌感染;0.02~0.1为非细菌感染;0.1~0.25为局部细菌感染(6~24 h内需复查);0.25~0.5为局部细菌感染;0.5~2.0为严重细菌感染,脓毒症;2.0~10.0为重症脓毒症;>10.0为重症脓毒症,即>0.05为阳性;动脉血Lac测定单位为mmol/L,评定标准为0.5~1.5;内毒素测定单位为pg/ml,评定标准内毒素>10为阳性。

1.4 统计学分析 应用SPSS 18.0软件进行统计、分析,各项指标测定结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间结果比较采用独立样本 t 检验分析,相关性采用pearson相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与正常对照组血清PCT,血Lac,内毒素水平比较 见表1。与正常对照组比较,观察组血清PCT,血Lac,内毒素水平均高于正常对照组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组血清PCT,血Lac,内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组($n=40$)	对照组($n=20$)	t 值	P 值
PCT(ng/ml)	18.29±11.02	0.02±0.01	10.48	0.000
Lac(mmol/L)	6.55±3.02	0.87±0.27	11.79	0.001
内毒素(pg/ml)	15.5±10.38	4.15±1.63	6.75	0.001

2.2 死亡组与存活组血清PCT,血Lac,内毒素水平比较 见表2。与存活组比较,死亡组血清PCT,血Lac,内毒素水平均高于存活组水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者血清PCT,血Lac,内毒素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组($n=20$)	存活组($n=20$)	t 值	P 值
PCT(ng/ml)	27.06±8.88	9.52±2.93	8.39	0.000
Lac(mmol/L)	8.84±2.14	4.26±1.78	7.35	0.002
内毒素(pg/ml)	23.39±9.00	7.62±3.04	7.42	0.001

2.3 观察组患者血清PCT,血Lac,内毒素水平与APACHE II评分相关性分析 血清PCT与APACHE II评分、血Lac与APACHE II评分、内毒素与APACHE II评分均呈正相关性($r=0.919$, $P=0.001$; $r=0.914$, $P=0.002$; $r=0.909$, $P=0.004$);且血清PCT与血Lac,血Lac与内毒素、

血清 PCT 与内毒素均呈正相关性($r=0.947$, $P=0.000$; $r=0.917$, $P=0.001$; $r=0.977$, $P=0.000$)。

3 讨论 重症肺炎是重症医学科常见的病种之一,发病人群以老年患者居多,临床症状包括严重的肺部感染症状以及并发其它器官功能不全表现,甚至并发严重脓毒症及脓毒性休克,常需入住重症医学科综合治疗,治疗难度大,费用高,预后差,导致耗费了大量的医疗资源。因此,正确评估重症肺炎并发脓毒症患者的病情严重程度及预后至关重要。美国(PIRO)概念提倡使用容易测量的生物学指标作为及时评估脓症患者严重程度及预测死亡的附加手段^[4]。目前评估重症肺炎并发脓毒症严重程度的指标较多,如 WBC,中性粒细胞百分比,CRP,PCT 等,但这些指标对严重程度和预后的评估效果不一。

PCT 是近几年发现的一种新的中分子炎性介质^[5],是一种由 116 个氨基酸组成,分子量大约为 13KD 的糖蛋白,是降钙素(CT)的前肽物,无降钙素样的激素活性,其分子由降钙素、下钙素和一个含 57 个氨基酸的 N-末端碎片组成^[6]。PCT 在脓毒症的可检测时间窗一般为起病后 3~6 h,可较早期为临床提供诊断依据,PCT 的半衰期为 25~30 h,在体内稳定性很好。近年来的研究表明,PCT 与细菌性感染有很好的相关性,其浓度和炎症严重程度呈正相关,对细菌感染和病毒感染的鉴别能力高于其他生物标记物,对脓毒症有较高的预警作用,临床上可作为诊断脓毒症的炎症标记物之一^[7]。

内毒素是革兰阴性菌细胞壁的一种成分,在细菌死亡裂解后可被释放出来,为脂多糖。内毒素检测对于革兰阴性菌感染的监测具有重要作用,国内一些研究表明血浆内毒素测定具有快速、敏感的特点,动态检测血浆内毒素水平有助于早期诊断革兰阴性菌引发的脓毒症,有助于区分致病细菌的种类。但是国外有研究表明革兰阴性菌感染与内毒素血症之间并无一定的相关性,在革兰阴性杆菌感染的患者中只有近半的人数检测到内毒素血症,而且只有一半的内毒素血症的患者检测到革兰阴性菌^[8]。

动脉血 Lac 是机体无氧代谢的中间产物,Lac 是体内无氧酵解的正常产物,主要在皮肤、大脑、骨骼、小肠黏膜中产生。当组织灌注减少、组织细胞缺氧时,糖的有氧过程受限,三羧酸循环受阻,无氧酵解产物途径被激活,乳酸被大量合成,导致血 Lac 形成。在肝功能正常的情况下,血 Lac 含量越高,说明组织缺氧就越严重,当患者出现严重脓毒

症或脓毒性休克时,机体发生全身或局部组织灌注不良,组织氧供不足,不能满足机体组织代谢的需要,导致动脉血 Lac 含量增加,随着脓毒症病理生理过程的不断进展,肝脏对乳酸清除能力显著降低,进一步导致体内 Lac 含量增加,使机体不断处于恶性循环状态之中,不断加重对机体的损害。正常血 Lac 水平 0.5~1.5mmol/L,一般不超过 2.0 mmol/L,危重患者因组织灌注和氧输送不足,血 Lac 水平可显著升高。血 Lac 水平能准确反映机体机能状态及疾病严重性,可作为评估预后的一项重要指标。研究发现入院时动脉血 Lac 对老年严重脓毒症和脓毒症休克患者的病情和预后有重要的评估作用,6h 的 Lac 变化对预后的评估意义更大。但也有文献研究认为入院早期的 Lac 水平对预后评估意义较小,6 h 或 12 h 的 Lac 清除率对脓毒症患者的病情和预后评估作用更显著^[9]。

APACHE II 评分自 1985 年 Knaus 等^[10]创立以来,经过世界各国众多 ICU 的应用验证得以广泛使用,显示了其良好的敏感度和特异度,国内外研究现一致公认 APACHE II 评分高低与疾病的严重程度显著相关,故其已作为评价危重患者预后的重要指标,所以临床上对 ICU 患者的预后评估普遍采用此评分系统。Bao 等^[11]对 537 例 ICU 危重病老年患者进行回顾性分析,发现患者的病死率与 APACHE II 分值和血乳酸水平呈正相关。

本研究入选重症肺炎并发脓毒症全部患者均为气管插管及有创呼吸机辅助通气患者;胸片或胸部 CT 示双肺多肺叶有不同程度的渗出改变;痰培养结果可见肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、醋酸钙鲍曼不动杆菌等细菌;根据痰培养及药敏结果应用抗生素;按病情严重程度分为脓毒症 18 例,严重脓毒症 13 例,脓毒性休克 9 例。研究显示观察组所有患者血清 PCT,血 Lac 及内毒素水平较正常组明显升高;死亡组患者血清 PCT,血 Lac 及内毒素水平较存活组明显升高,差异均有统计学意义,同时三者水平与 APACHE II 评分之间均呈正相关,三者之间也存在正相关,APACHE II 分值越高,表示病情越重,预后越差,病死率越高,说明三者指标越高,病情越严重,死亡率越高,三者早期综合评估重症肺炎并发脓毒症患者的病情严重程度和预后具有重要的临床应用价值。

总之,血清 PCT,血 Lac 及内毒素在早期评估重症肺炎并发脓毒症的病情严重程度及预后判断发挥着很重要作用,但是本研究病例样本量偏少,说服力有限,今后研究中可加大样本量或针对上述指标动态研究,因此关于重症肺炎并发脓毒症患者的血清 PCT,血 Lac 及内毒素水平的 (下转 164 页)

逐渐蓄积到中枢神经系统。应远离可疑暴露地点进行采样。

参考文献:

- [1] Minoia C, Pietra R, Sabbioni E, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. III. The control of preanalytical factors in the biomonitoring of trace elements in biological fluids[J]. *Sci Total Environ*, 1992, 120(1/2):63-79.
- [2] CLSI. Control of preanalytical variation in trace element determinations; Approved Guideline[S]. Wayne Pennsylvania: CLSI, C38-A, 1997.
- [3] 钟堃, 王薇, 何法霖, 等. 人来源样品中铅检测的分析前质量因素的控制[J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(2):112-115.
Zhong K, Wang W, He FL, et al. The quality control of preanalytical variations for the determination of lead in samples of human origin[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2015, 49(2):112-115.
- [4] 钟堃, 王薇, 何法霖, 等. 2014年全国452家实验室全血铜、锌、钙、镁、铁检验项目实验室内不精密度分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(6):149-153.
Zhong K, Wang W, He FL, et al. Analysis of the imprecision of internal quality control of 452 laboratories testing copper, zinc, calcium, magnesium and iron in whole blood of children in China[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2015, 30(6):149-153.
- [5] Versieck J, Cornelius R. Trace elements in human plasma or serum[M]. FL: Boca Raton CRC Press, 1989: 2-68.
- [6] Moyer TP, Mussman GV, Nixon DE. Blood collection device for trace and ultra trace metal specimens evaluated[J]. *Clin Chem*, 1991, 37(5):709-714.
- [7] Pineau A, Guillard O, Chappius P, et al. Sampling conditions for biological fluids for trace elements monitoring in hospital patients; a critical approach[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1993, 30(3):203-222.
- [8] CLSI. Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory-fourth edition; Approved Guideline[S]. Pennsylvania: Villanova, CLSI, GP40-A4, 2006.
- [9] ASTM. Standard Specification for reagent waters[S]. Philadelphia: PA, ASTM, D1193-01, 1991.
- [10] CLSI. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture-Sixth Edition; Approved Guideline[S]. Wayne: PA, CLSI, GP41-A6, 2007.
- [11] CLSI. Procedures and Devices for the collection of diagnostic capillary blood specimens[S]. Approved Standard-Sixth Edition. Approved Guideline, Wayne: PA, CLSI, GP42-A6, 2008.
- [12] CLSI. Urinalysis[S]. Approved Guideline-Third Edition. Approved Guideline, Wayne: PA, CLSI, GP16-A3, 2009.

收稿日期:2017-01-05

修回日期:2017-02-15

(上接97页)相关研究仍有待于进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 叶华, 李莉, 钟贵芳, 等. SICU严重脓毒症患者血降钙素原和乳酸清除率的临床分析[J]. *岭南现代临床外科*, 2015, 15(6):707-710.
Ye H, Li L, Zhong GF, et al. Clinical analysis of serum procalcitonin and lactate clearance in patients with severe sepsis in SICU[J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2015, 15(6):707-710.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):580-637.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 44(Suppl 2):S27-S72.
- [4] 尹小燕, 乔建瓯. 甲状腺激素、降钙素原和C-反应蛋白对脓毒症患者病情及预后评估的价值[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2016, 10(2):162-165.
Yin XY, Qiao JO. Evaluating value of thyroid hormone and procalcitonin and C-reactive protein in patients with sepsis[J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases(Electronic Edition)*, 2016, 10(2):162-165.
- [5] 石岩, 刘大为. 降钙素原在全身性感染诊治中的研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(5):444-446.
Shi Y, Liu DW. Research progress of procalcitonin in the diagnosis and treatment of systemic infection[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2011, 50(5):444-446.
- [6] 刘婷婷, 袁喆. 降钙素原的临床应用及研究进展[J]. *西部医学*, 2014, 26(10):1408-1411.
- [7] 秦海萍, 庄建晴, 曹维铿, 等. 降钙素原联合内毒素检测对老年脓毒症的临床意义[J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(4):483-486, 490.
Qin HP, Zhuang JQ, Cao WE, et al. Clinical significance of procalcitonin and endotoxin detection in elderly sepsis[J]. *Journal of Guizhou Medical College*, 2016, 41(4):483-486, 490.
- [8] 黄志俭, 雷利华, 孙斐予, 等. 血浆内毒素在革兰阴性菌脓毒症血症诊断及预后价值的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(4):217-218.
Huang ZJ, Lei LH, Sun FY, et al. The study on the value of plasma endotoxin in leather gram-negative bacteria sepsis diagnosis and prognosis[J]. *Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition)*, 2016, 10(4):217-218.
- [9] 王征, 汤辉, 曹涛, 等. 降钙素原和乳酸对急诊老年严重脓毒症和脓毒性休克患者预后的评估价值[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(19):2057-2059.
Wang Z, Tang H, Cao T, et al. Assess value of procalcitonin and lactate acid for the prognosis of emergency elderly patients with severe sepsis and sepsis shock[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2016, 25(19):2057-2059.
- [10] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-829.
- [11] Bao B, Li ZG, Sun XL. Blood lactic acid level and APACHE II score on prognosis of critically ill elderly patients[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2012, 33(4):428-430.

收稿日期:2016-12-27

修回日期:2017-02-02