

降钙素原、胱抑素 C 联合检测 对脓毒症患者 28 天死亡率的预测价值研究*

尹良琼, 余艾霞 (鄂州市中心医院, 湖北鄂州 436000)

摘要:目的 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)、胱抑素 C(Cystatin C, Cys-C)联合检测对评估脓毒血症患儿的预后价值。方法 收集鄂州市中心医院儿科收住确诊为脓毒症患者 68 例, 记录患者一般情况, 小儿危重病例评分(PCIS)。抽取静脉血, 微粒子酶免疫分析法检测所有患者血清中 PCT 及 Cys-C 的表达情况。随访 28 天, 记录患儿生存情况。Pearson 相关分析检验 PCT, Cys-C 与 PCIS 的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 PCT, Cys-C 以及其他危险因素与脓毒症患者 28 天死亡率的相关性。ROC 曲线分析比较 PCT, Cys-C 在脓毒症患者预后评估中的价值, 最后进一步用统计学方法分析 PCT, Cys-C 二者联合对脓毒症患者预后的评估价值。结果 随访 28 天后, ①68 例脓毒症患者中 28 例死亡, 占整体人数的 41.18%。②死亡组患儿血清 PCT 浓度为 67.2 ± 20.6 ng/ml, 明显高于生存组 44.5 ± 13.0 ng/ml ($t = -5.57, P < 0.01$); 死亡组患儿血清 Cys-C 浓度为 78.8 ± 21.4 mg/ml, 明显高于生存组 64.2 ± 16.9 ($t = -3.14, P < 0.01$)。③Pearson 相关分析结果显示外周血 PCT 和 Cys-C 表达与 PCIS 呈负相关 ($r = -0.578, -0.761, P$ 均 < 0.05)。④多因素回归结果显示, PCT 和 Cys-C 均为脓毒症患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.001$)。⑤ROC 曲线分析结果显示 PCT 和 Cys-C 曲线下面积(AUC)分别为 $0.866(95\%CI = 0.749 \sim 0.93)$, $0.87(95\%CI = 0.77 \sim 0.94)$ 。PCT, Cys-C 二者联合检测 AUC 值为 $0.89(95\%CI = 0.82 \sim 0.95)$, 优于单一检测 PCT 及 Cys-C (均 $P < 0.05$)。结论 PCT 与 Cys-C 联合检测在评估脓毒症患者死亡率时具有良好的预测价值。

关键词: 脓毒血症; 降钙素原; 胱抑素 C; 死亡率

中图分类号: R515; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)02-153-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.043

Predictive Value of the Combined Detection of Procalcitonin and Cystatin C in Children with Sepsis 28 Days Mortality

YIN Liang-qiong, YÜ Ai-xia (Ezhou Central Hospital, Hubei Ezhou 436000, China)

Abstract: Objective To investigate the prediction value of procalcitonin and Cystatin C in the evaluation of patients with sepsis 28 day mortality. Method A total of 106 patients with sepsis in Ezhou central hospital. The expressions of PTC and Cys-C in the serums of the patients were measured on the first day of the hospitalization by microparticle enzyme immunoassay. Pearson correlation analysis was performed to test the correlation of PTC and Cys-C with PCIS. Logistic regression models were used to examine the risk factors of patients' death. The AUC curve was used to test the value of PTC and Cys-C in prognosis of patients with sepsis. Result After follow-up 28 days: ①41.18% patients ($n=21$) died at the end of the follow up. ②In the death group, the PCT concentration was 67.2 ± 20.6 ng/ml, significantly higher than the survival group (44.5 ± 13 ng/ml, $t = -5.57, P < 0.01$); the Cys-C was 78.8 ± 21.4 mg/ml, significantly higher than the survival group ($64.2 \pm 16.9, t = -3.14, P < 0.01$). ③Pearson correlation analysis showed that the expression of PCT and Cys-C in peripheral blood was negatively correlated with PCIS ($r = -0.578, -0.761, P < 0.05$). ④Multivariate logistic regression showed PTC and Cys-C were the independent risk factors for prognosis of patients with sepsis ($P < 0.05$). ⑤ROC analysis showed the AUC value of PTC and Cys-C were $0.866(95\%CI = 0.749 \sim 0.93)$, $0.87(95\%CI = 0.77 \sim 0.94)$ respectively. The AUC value of (PTC & Cys-C) was $0.89(95\%CI, 0.82 \sim 0.95)$, which was significantly increased compared with PTC or Cys-C (both $P < 0.05$). Conclusion The combined detection of PCT and Cys-C has good predictive value in the evaluation of mortality in children with sepsis.

Keywords: sepsis; procalcitonin; Cystatin C; mortality

脓毒症的 28 天死亡率高达 32%, 居世界前十位, 严重者可发生多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭^[1]。国外有研究显示, 本病的高病死率不仅与病情的严重程度相关, 而且与是否能早期诊断

及判断预后密切相关^[2,3]。寻找早期诊断并评估预后的指标, 可有效控制脓毒血症的发展, 从而降低脓毒血症患儿的死亡率。目前国外一般采用第二代小儿死亡指数评分或者小儿死亡危险评分, 而国内

* 作者简介: 尹良琼(1973—), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 主要从事临床常见疾病检验分析的研究, Tel: 18062306867, E-mail: Ezyinliangqiong@yeah.net。
通讯作者: 余艾霞, E-mail: wylteam@163.com。

常采用小儿危重病例评分(pediatric critical illness score, PCIS)来评估脓毒症患儿的预后^[4],但是其准确性与预测性还有待提高^[5]。

一些非特异性的炎症指标如血清降钙素原(procalcitonin, PCT)已在过去的研究被发现对成人脓毒症患者预后的评估具有一定的价值^[6,7]。但是这些炎症指标在儿童脓毒症患者预后判断中的价值尚不完全明确。有研究报道^[8],在脓毒症早期,大量的炎症因子释放即可引发肾小管上皮细胞的损伤,进而影响肾小球滤过率。Cys-C是目前公认的反映肾脏功能最灵敏的指标,早于血清肌酐1~2天开始升高^[9]。但Cys-C对于评估脓毒症的患者生存率的报道尚不多见,有深入研究价值。本研究拟通过前瞻性临床分析,探讨血清PCT与Cys-C对脓毒血症患儿28天死亡率的评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 我院儿科2015年3月~2016年10月收住的确诊为脓毒血症的患儿68例,年龄1.5~11.5(3.82±1.56)岁,其中男性37例,女性31例。随访28天,终点事件为任何原发疾病或原发疾病并发症引起的死亡,排除其他原发疾病或意外原因造成的死亡。本研究中患者均签署知情同意书,并由鄂州市中心医院伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料收集 患者年龄、性别、体重、BMI,血压、手术史记录都由儿科专科医师完成。PCIS分别由两名副主任医师进行评估,取两者平均值,如两人差异大于5分,再请另一正高以上儿科医师

评估。

1.3 研究方法

1.3.1 血清采集:入院次日清晨空腹抽取静脉血3 ml置于促凝管中,低温离心10 min(3 000 r/min),取上清液,冻存于-80℃冰箱。血清PCT和Cys-C浓度在检验科用微粒子酶免疫分析法检测。

1.3.2 主要仪器:检测仪器为AXSYM全自动免疫分析仪和配套试剂(Abbott公司,美国)检测。均严格按照说明书操作。

1.4 统计学分析 采用SPSS, MedCalc 和 GraphPad Prism 软件进行统计学分析处理。各组资料对比分析采用 χ^2 检验。中位数比较用median 检验。两组均数间比较用 t 检验。PCT, Cys-C与PCIS进行Spearman 相关分析。多因素logistic 回归预测脓毒血症患者28天死亡的危险因素。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristics, ROC)分析比较PCT, Cys-C在脓毒血症患儿预后评估中的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者一般情况 见表1。随访28天后,28例患者死亡,占全体人数的41.18%。死亡组与生存组患儿之间年龄、性别、体重没有明显差异。死亡组患儿PCIS评分低于生存组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。死亡组患儿血清中PCT及Cys-C水平高于生存组,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

表1 脓毒症患者一般情况

项 目	脓毒症患者($n=68$)	生存患儿($n=40$)	死亡患儿($n=28$)	t 值	P 值
年龄(岁)	3.82±1.88	4.5±1.43	4.1±1.62	1.07	0.286
体重(kg)	12.99±1.83	12.8±4.53	11.2±3.27	1.59	0.115
PCT(ng/ml)	51.8±19.0	44.5±13.0	67.2±20.6	-5.57	<0.01
Cys-C(mg/L)	68.9±19.6	64.2±16.9	78.8±21.4	-3.14	<0.01
PCIS	64.1±11.5	66.9±9.7	56.5±11.8	3.99	<0.01

2.2 脓毒症患者血清PCT, Cys-C与PCIS的相关性分析 脓毒症患者血清中PCT的表达与PCIS评分呈负相关($r=-0.678$, $P<0.01$);血清中Cys-C的表达与PCIS亦呈负相关($r=-0.761$, $P<0.01$),见图1。

2.3 脓毒症患者28天死亡率的危险因素分析 见表2。

2.4 PCT, Cys-C在预测脓毒症患者28天死亡率中的ROC曲线分析 死亡组患儿血清中PCT, Cys-C表达水平高于生存组($P<0.01$),见图2,3。结果显示PCT以及Cys-C曲线下面积(AUC)分

别为0.86(95%CI=0.749~0.93), 0.87(95%CI=0.77~0.94),见表3。根据ROC曲线分析计算

表2 多因素logistic回归分析脓毒症患者28天死亡率的危险因素

项 目	OR	95%CI	P 值
年龄(岁)	1.04	0.69~1.55	0.85
体重(kg)	0.91	0.64~1.29	0.60
PCT(ng/ml)	1.4	1.08~2.01	0.048
Cys-C(mg/L)	1.67	1.14~3.44	0.041

得出PCT, Cys-C用于预测脓毒症患者28天死亡率的Cut-off值,以及其敏感度和特异度。多因素

logistic 回归分析显示,联合检测 PCT,Cys-C 预测脓毒症患儿 28 天死亡率时各因子前的系数($PTC \& Cys-C$) = $0.336 \times PCT + 3.076 \times Cys-C - 12.265$ 。PTC,Cys-C 的 ROC 分析结果,见表 3。

PCT 和 Cys-C 联合检测优于单一检测 PCT 或 Cys-C, AUC 为 0.89(95%CI=0.82~0.95)($P<0.05$),见图 4。

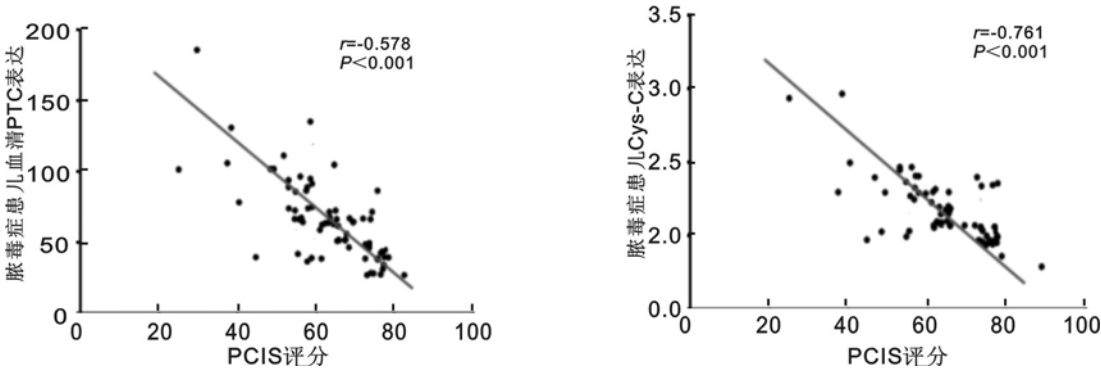


图1 脓毒症患儿血清 PCT,Cys-C 与 PCIS 的相关性分析

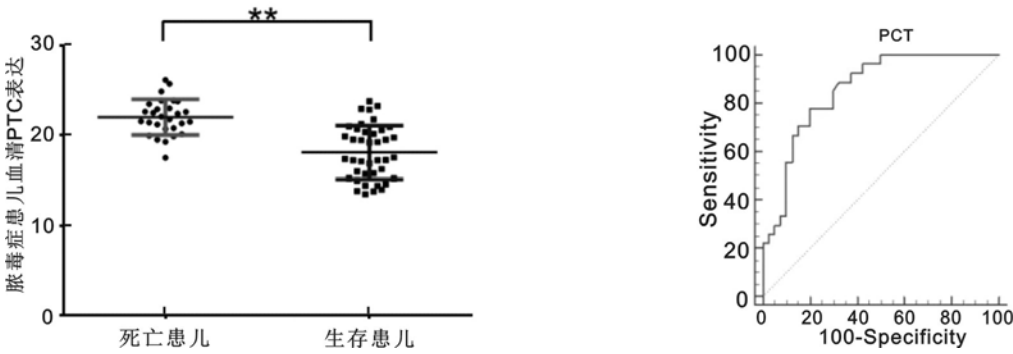


图2 PTC 的表达情况以及其在预测脓毒症患儿 28 天死亡率时的 ROC 曲线分析

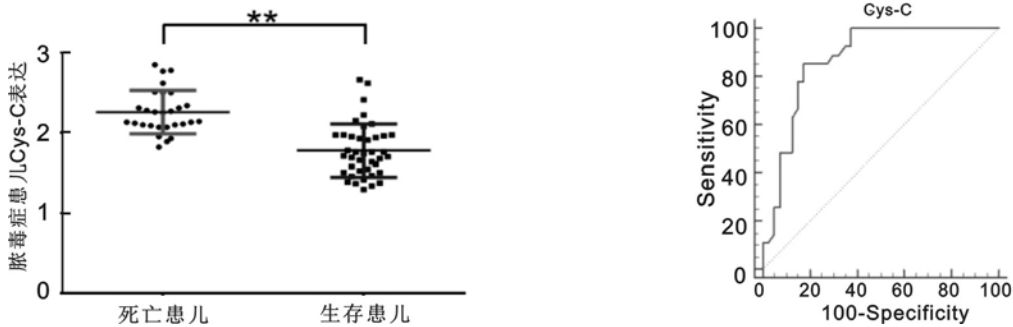


图3 Cys-C 的表达情况以及其在预测脓毒症患儿 28 天死亡率时的 ROC 曲线分析

表 3 PCT,Cys-C 预测脓毒症患儿 28 天死亡率中的 ROC 曲线分析							
组别	AUC	95%CI	P 值	Youden	Cut-off	敏感度(%)	特异度(%)
PTC	0.86	0.75~0.93	<0.01	0.58	20.71	78.57	80
Cys-C	0.87	0.77~0.94	<0.01	0.68	1.97	85.71	82.5
PTC & Cys-C	0.89	0.82~0.95	<0.01	0.73	0.28	92.86	80

3 讨论 脓毒症是临床上死亡率极高的疾病,寻找敏感性强、特异度高并能准确预测脓毒症患者预

后的血清标志物是目前亟待解决的问题。Cys-C 是一种生成速度稳定且只通过肾脏代谢的小分子物质,不受年龄、性别、炎症及溶血等影响,亦不被肾小管上皮细胞所吸收,是反映肾小球滤过率的理想指标^[10]。郭健等^[11]研究发现,Cys-C 不仅在脓毒症造成肾损伤后表达升高,在脓毒症早期就有升高趋势,并且可以对患者预后进行预测。PCT 是降钙素的无激素活性的前肽类物质,机体正常情况

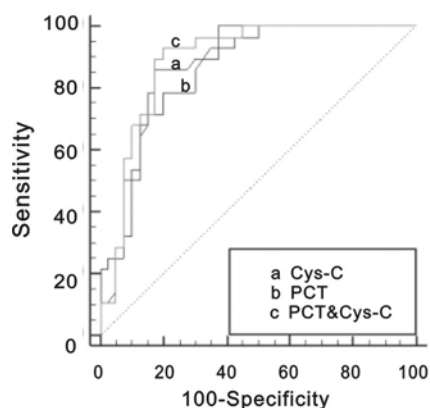


图4 PCT,Cys-C联合检测预测脓毒症患者28天死亡率ROC曲线分析

下极少释放入血液循环。PCT在脓毒症患者诊断和预后评估中的价值已被许多研究证实^[12],Miglietta等^[13]发现在脓毒症患者感染初期,外周血PCT即可升高并保持高表达水平,直至抗生素有效治疗后方表达下降。袁鲲等^[14]对70例脓毒症患者血清PTC浓度进行分析,结果发现PTC浓度与病情的严重程度呈正相关,对脓毒症的预后转归有一定参考意义。本研究显示,脓毒症患者死亡率为41.18%,与文献报道相符^[9],且血清中PCT与Cys-C的表达与脓毒症患者PCIS评分呈负相关,说明PCT,Cys-C与脓毒症患者的病情严重程度相关。另外,死亡患儿外周血PCT与Cys-C的表达明显高于生存患儿,提示外周血PCT与Cys-C的表达与脓毒症患者的危重程度密切相关。ROC曲线分析结果显示,PCT与Cys-C对脓毒症患者28天死亡率评估的AUC值分别为0.86,0.87,表明血清PCT与Cys-C在脓毒症患者预后评估中具有良好的应用价值,且二者的预测价值并无太大差别。由于脓毒症患者病因的多样性以及感染程度的不同,临床上尚未发现一种理想的检测标志物可以用来准确评估脓毒症患者的死亡风险。目前,临床上主要通过检测多个相关指标并进行检测,再利用统计学方法进行整合,以评估其效应。Wong等^[15]证实,多指标联合对脓毒症患者进行评估并对症治疗,可以有效地提高脓毒症患者生存率,降低死亡风险。本研究采用多元逻辑回归计算PTC与Cys-C在脓毒症患者28天死亡率评估时对

PTC,Cys-C的ROC曲线,分析发现其AUC值高达0.89,优于单一检测PTC或Cys-C。随着现在检测技术和设备的提升,在少量血清样本中快速、灵敏地对多种炎症因子同时进行检测已成为可能。PTC与Cys-C联合检测可为脓毒症患者预后提供临床参考价值,进而及时对脓毒症患者进行相应干预,减少脓毒症患者死亡率。本研究也存在一定的局限性,首先入组样本量较小并只检测患者入院时的PTC,Cys-C表达水平,没有纵向时间上对PTC,Cys-C进行检测;其次,本研究单纯采用PCIS评分来划分患儿入院时的病情严重程度,没有对患儿病因、死亡原因做进一步的统计分析,在下一步研究中,将补充上述内容。

参考文献:

- [1] Liu H, Liu Y, Sun JK, et al. Extravascular lung water monitoring of renal replacement therapy in lung water scavenging for septic acute kidney injury[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18907-18916.
- [2] Briassoulis G, Galani A. Prognostic markers of pediatric meningococcal sepsis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(9): 1017-1020.
- [3] Kyr M, Fedora M, Flbl L, et al. Modeling effect of the septic condition and trauma on C-reactive protein levels in children with sepsis: a retrospective study[J]. Crit Care, 2007, 11(3): R70.
- [4] El-Mekkawy MS, Saleh NY, Sonbol AA. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a new biomarker in the pediatric intensive care unit[J]. Indian J Pediatr, 2016, 83(7): 661-669.
- [5] 卢秀兰, 仇君, 祝益民, 等. 儿童死亡风险评分和小儿死亡指数评分在危重患儿病情评价中的效能[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(5): 370-374.
Lu XL, Qiu J, Zhu YM, et al. Performance of pediatric risk of mortality and pediatric index of mortality in evaluation of the patients' condition[J]. Chin J Pediatr, 2015, 53(5): 370-374.
- [6] Jiri Z, Kyr M, Vavrina M, et al. Pancreatic stone protein-a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in children sepsis[J]. Cytokine, 2014, 66(2): 106-111.
- [7] 齐英征. 降钙素原与小儿危重病例评分对脓毒症患者预后的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 190-193.
Qi YZ. Prognostic value of serum procalcitonin level and pediatric critical illness score in children with sepsis[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2014, 16(2): 190-193.
- [8] 孟广蕊, 李春盛. 肾损伤分子-1对脓毒症急性肾损伤的早期诊断作用[J]. 中国急救医学, 2011, 31(12): 1106-1110.

(下转 159 页)

病原体非常活跃,应引起人们重视。本文中男性感染率略高于女性。若以年龄划分,40~49岁组感染率最高,可能与此年龄段机体免疫状态活跃相关。

综上所述,本文研究结果提示MP是各年龄段呼吸道感染的最主要病原体,其易与其他病原体混合感染。病原体感染有明显季节变化趋势,2015年北京地区成人以MP,LP1和INFB病原体感染为主。由于试剂盒的限制,对一些常见病毒未同时检测,故得出的数据仍不完善,今后需扩大病原体检测种类,多中心、多阶段进行,以期得到更完善的病原体流行病学资料为临床诊治提供依据。

参考文献:

- [1] 解娟,张梦瑶,李小侠,等.九项呼吸道病原体IgM抗体联合检测对儿童呼吸道感染的临床意义[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):110-112,116.
Xie J,Zhang MY,Li XX,et al. Clinical significance of detecting immunoglobulin-M of nine pathogens in serum of children with respiratory tract infection[J]. J Mod Lab Med,2016,31(4):110-112,116.
 - [2] Zhao H,Li S,Cao L,et al. Surveillance of *Mycoplasma pneumoniae* infection among children in Beijing from 2007 to 2012[J]. Chin Med J,2014,127(7):1244-1248.
 - [3] 牛小斌,李永伟.小儿9项呼吸道感染病原体IgM抗体检测结果分析[J].中国卫生检验杂志,2015,25(4):520-521.
Niu XB,Li YW. Analysis of the IgM test results of nine respiratory tract infection pathogens in children[J]. Clin J Health Lab Tec,2015,25(4):520-521.
 - [4] 詹颢,李小侠,胡淑玲,等.咽部菌群在呼吸道感染治疗中的临床应用[J].现代检验医学杂志,2015,30(4):84-86.
Zhan J,Li XX,Hu SL,et al. Clinical application of pharyngeal flora in the treatment of respiratory tract infection[J]. J Mod Lab Med,2015,30(4):84-86.
 - [5] 刘军,王丹.急性呼吸道感染住院患儿RSV和ADV与病情严重程度相关性研究[J].国际病毒学杂志,2015,22(1):33-35.
Liu J,Wang D. Relationship between RSV and ADV with illness condition in children with acute respiratory tract infections[J]. International Journal of Virology,2015,22(1):33-35.
 - [6] 邓立权,栾博,赵庆龙,等.2011~2015年吉林省流行性感冒监测分析[J].中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(1):50-52.
Deng LQ,Luan B,Zhao QL,et al. Analysis of surveillance data of influenza in Jilin province from 2011 to 2015[J]. Chinese J Exp Clin Virol,2016,30(1):50-52.
-
- 收稿日期:2017-01-19 修回日期:2016-12-24
-
- (上接156页)
- Meng GR,Li CS. Kidney injury molecule-1 testing for early diagnosis in patients with septic acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine,2011,31(12):1106-1110.
 - [9] 藤义建.急性肾损伤患者血清Cys-C及尿NGAL检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2015,36(24):3637-3638.
Teng YJ. Clinical significance of serum Cys-C and urine NGAL in patients with acute kidney injury[J]. Int J Lab Med,2015,36(24):3637-3638.
 - [10] 冯晓鸿.血清胱蛋白酶抑制剂(Cys-tatin-C)肾小球滤过率又一理想标志物[J].现代检验医学杂志,2002,17(3):50-51.
Feng XH. Serum cystatin tatin(Cys-C) is an ideal of glomerular filtration rate[J]. J Mod Lab Med,2002,17(3):50-51.
 - [11] 郭建,夏一春,汤瑾,等.乳酸和血清胱抑素C评估脓毒症患者病情及预后的临床价值[J].蚌埠医学院学报,2015,40(2):168-170,173.
Guo J,Xia YC,Tang J,et al. The clinical significance of lactic acid and serum systatin C in the evaluating of the condition and prognosis in patients with sepsis[J]. J Bengbu Med Coll,2015,40(2):168-170,173.
 - [12] 谈昀,曾宪飞,白晓.血清降钙素原对脓毒症严重程度评估及预后研究[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):100-103.
Tan Y,Zeng XF,Bai X. Research on prognosis and severity evaluation of serum procalcitonin to sepsis[J]. J Med Lab,2014,29(5):100-103.
 - [13] Miglietta F,Faneschi ML,Lobreglio G,et al. Procalcitonin,C-reactive protein and serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of bacterial sepsis,SIRS and systemic candidiasis[J]. Le Infez Med,2015,23(3):230-237.
 - [14] 袁鲲,汤渝玲,何志雄.降钙素原浓度与脓毒血症患者预后的相关性[J].实用预防医学,2013,20(8):1011-1012.
Yuan K,Tang YL,He ZX. Correlation between procalcitonin concentration and prognosis in patients with sepsis[J]. Practical Preventive Med,2013,20(8):1011-1012.
 - [15] Wong HR,Weiss SL,Giuliano JS,et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model[J]. PLoS One,2014,9(1):e86242.
- 收稿日期:2017-01-16 修回日期:2017-02-11