

· 临床论著 ·

肾综合征出血热患者降钙素原测定的临床价值

向攀 赵红心 王芳 蒲林 熊号峰 刘景院

【摘要】目的 探讨肾综合征出血热患者中降钙素原(PCT)的分布规律,并分析降钙素原测定对于疾病的判断及鉴别合并细菌感染方面的临床价值。**方法** 采用回顾性分析方法,对2011年1月至2014年4月在首都医科大学附属北京地坛医院住院治疗的37例肾综合征出血热患者的PCT等炎症指标进行分析总结。**结果** 17例无细菌感染的肾综合征出血热患者,PCT中位数为0.79 ng/ml,20例合并细菌感染的肾综合征出血热患者,PCT中位数为5.85 ng/ml,两组差异具有统计学意义($t = 0.25$, $P < 0.05$)。在合并细菌感染组和非细菌感染组中,C-反应蛋白和白细胞计数的均值,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。17例未合并细菌感染的肾综合征出血热患者,按病情轻重分为A组(轻型+中型)及B组(重型+危重型)两组,分别有7例和10例患者,PCT中位数分别为1.09 ng/ml和0.31 ng/ml,差异无统计学意义。A和B两组C-反应蛋白、白细胞计数的均值,差异均无统计学意义。**结论** 在肾综合征出血热患者中,PCT水平常显著升高,其分布范围较广,以PCT > 0.5 ng/ml作为鉴别是否合并细菌感染的特异性及敏感度均较低。

【关键词】 肾综合征出血热; 降钙素原

Clinical value of procalcitonin in patients of hemorrhagic fever with renal syndrome Xiang Pan, Zhao Hongxin, Wang Fang, Pu Lin, Xiong Haofeng, Liu Jingyuan. Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Liu Jingyuan, Email: dtyyicu@outlook.com

【Abstract】Objective To investigate the feature of procalcitonin (PCT) changes in patients of hemorrhagic fever with renal syndrome and the clinical value on diagnosis and differential diagnosis for combined bacterial infections. **Methods** PCT and other inflammatory markers of 37 patients diagnosed as hemorrhagic fever with renal syndrome and admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2011 to April 2014 were analyzed, retrospectively. **Results** PCT of patients with and without bacterial infections were 5.85 ng/ml (20 patients) and 0.79 ng/ml (17 patients), respectively ($t = 0.25$, $P < 0.05$). The levels of C-reactive protein (CRP) and white blood cell (WBC) were significantly different in the two groups. Seventeen 17 patients with bacterial infection were divided into group A (mild and median) and group B (severe and critical) by disease degree. PCT of group A (7 patients) and B (10 patients) were 1.09 ng/ml and 0.31 ng/ml, respectively, with no significant difference. The levels of C-reactive protein (CRP) and the white blood cell (WBC) were not significantly different in A and B groups. **Conclusions** Levels of PCT in patients of hemorrhagic fever with renal syndrome frequently rises dramatically and ranged widely. Low specificity and sensitivity were found when combined bacterial infections were differentiated by PCT > 0.5 ng/ml.

【Key words】 Hemorrhagic fever with renal; Procalcitonin

肾综合征出血热是由汉坦病毒引起的以鼠类为主要传染源的一种自然疫源性疾病,临床上以发热、休克、充血、出血和肾脏损害为主要表现。因其病情重,临床表现无特异性,炎症反应剧烈,常伴有白细胞及C-反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)的显著升高,易误诊为细菌性脓毒症^[1]。近年发现在鉴别细菌感染方面,降钙素原(procalcitonin, PCT)是比CRP等更为准确及灵敏的炎症指标。文献报道,与细菌感染相比,PCT在单纯病毒感染时不升高或仅仅轻度升高^[2],然而鲜有PCT与汉坦病毒感染相关的临床研究,本文就PCT测定在肾综合征出血热患者的临床价值作深入探讨,报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.06.008

作者单位: 100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院危重症内科部

通讯作者: 刘景院, Email: dtyyicu@outlook.com

资料与方法

一、研究对象

2011年1月至2014年4月首都医科大学附属北京地坛医院收治确诊的肾综合征出血热患者共37例,其中男性31例,女性6例,年龄19~70岁,平均42岁。诊断按《传染病学》(第7版)^[3]中标准,按发热水平、意识障碍的程度以及脏器受累的数量和严重程度进行分型,其中轻型2例,中型16例,重型7例和危重型12例。

二、研究方法

本研究采用回顾性分方法分析所有患者入院后常规检测的血常规、C-反应蛋白和降钙素原等指标。采用全自动荧光免疫定量测量降钙素原,试剂盒购自生物梅里埃中国有限公司。根据临床表现、影像学以及细菌学结果诊断是否合并细菌感染,其中明确合并细菌感染的肾综合征出血热患者20例。

三、统计学处理

数据分析采用SPSS 18.0软件进行统计,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以中位数表示,非参数检验采用Mann-Whitney U 检验,相关分析采用Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

中,C-反应蛋白和白细胞计数的均值分别为 (55.61 ± 52.02) mg/dl、 $(15.36 \pm 8.03) \times 10^9/L$ 和 (25.10 ± 21.32) mg/dl、 $(9.22 \pm 5.04) \times 10^9/L$,两组差异具有统计学意义(其中 $t = 2.72$ 、 2.25 , $P = 0.01$)

二、无细菌感染组轻、中与重、危重组炎症等指标比较

17例未合并细菌感染的肾综合征出血热患者,按病情轻重分为A(轻症 \pm 中症)及B(重症 \pm 危症)两组,分别7例和10例患者,降钙素原中位数分别为1.09 ng/ml和0.31 ng/ml,秩和检验结果显示差异无统计学意义($P = 0.31$)。A组和B组患者C-反应蛋白、白细胞计数的均值分别为 (28.10 ± 23.43) mg/dl、 $(8.52 \pm 3.59) \times 10^9/L$ 和 (20.81 ± 18.76) mg/dl、 $(10.21 \pm 6.83) \times 10^9/L$,两组比较采用 t 检验,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

三、肌酐与降钙素原的相关性

在未合并细菌感染的肾综合征出血热患者组中,17例患者中有8例肌酐水平异常升高,降钙素原与血肌酐相关分析采用Spearman相关分析,差异无统计学意义($r = 0.28$, $P = 0.27$),进一步证实降钙素原非肾脏代谢,肌酐水平与降钙素原水平无相关性。

讨 论

我国每年新发肾综合征出血热病例占全世界新发病例的45%^[4],临床资料分析发现,超过50%的肾综合征出血热患者白细胞计数和近90%的患者CRP水平显著升高,常被提示存在细菌感染而导致许多不必要的治疗^[5]。本研究入组患者中,CRP升高者占96%,白细胞计数显著高于 $10 \times 10^9/L$ 者占68%,而临床最终确定合并细菌感染的患者占65%。显然,单纯依据WBC及CRP来判别是否存在

结 果

一、无细菌感染组与有细菌感染组降钙素原等炎症指标比较

17例无细菌感染的肾综合征出血热患者,降钙素原中位数为0.79 ng/ml,20例合并细菌感染的肾综合征出血热患者,降钙素原中位数为5.85 ng/ml,两组比较采用秩和检验,差异具有统计学意义($P = 0.01$)。在合并细菌感染组和非细菌感染组患者

表1 无感染组与感染组患者生化指标的比较

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	PCT (ng/ml)
无感染组	17	9.22 ± 5.04	53.02 ± 13.03	137.40 ± 108.80	25.10 ± 21.32	0.79
感染组	20	15.36 ± 8.03	139.05 ± 31.33	87.93 ± 77.92	55.61 ± 52.02	5.85
统计量		$t = 2.72$	$t = 1.13$	$t = 1.53$	$t = 2.25$	$Z = 2.47$
P 值		0.01	0.27	0.14	0.03	0.01

表2 无感染组各型患者生化指标的比较

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	HGB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	PLT ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	PCT (ng/ml)
轻症 \pm 中症	7	8.52 ± 3.59	141.20 ± 13.47	93.81 ± 63.01	28.10 ± 23.43	1.09
重症 \pm 危症	10	10.21 ± 6.83	111.41 ± 18.59	199.67 ± 133.87	20.81 ± 18.76	0.31
统计量		$t = 0.66$	$t = 3.84$	$t = 2.19$	$t = 0.68$	$Z = 1.03$
P 值		0.52	0.02	0.44	0.51	0.31

细菌感染尚不妥当, PCT受干扰的因素少, 合并细菌感染组与无细菌感染组差异显著, PCT的测定可以进一步辅助鉴别是否合并细菌感染。

据2014年德国最新脓毒症学会PCT临床指南推荐^[6], 以0.5 ng/ml作为考虑合并全身细菌感染的临床参考节点, PCT为0.5~2 ng/ml可能为全身性脓毒症, > 2 ng/ml发展为严重脓毒症的风险极高, > 10 ng/ml提示全身炎症反应综合征, 常发展成脓毒性休克。在本临床观察病例中, 17例未合并细菌感染的肾综合征出血热患者中, PCT> 0.5 ng/ml者占56%, 这与Jereb等^[5]报道在汉坦病毒感染时PCT升高的比例约为55%基本一致, 本研究统计的PCT的中位数为0.79 ng/ml, PCT> 10 ng/ml者占18%, 与其他病毒感染并不导致PCT升高或PCT轻微升高不同, 汉坦病毒感染能激活更多的炎症通路^[7], 释放更多的细胞因子, 如TNF- α 、IL-6和IL-10在汉坦病毒感染的早期即显著升高, 表明这些细胞因子可以直接刺激和诱导PCT的释放。

PCT是脓毒症的早期标志物, 可以用于判断病情的严重程度及预后评估。Jereb等^[5]未发现PCT与肾综合征出血热患者的病情轻重相关, 与本研究一致。白细胞升高伴核左移被认为与肾综合征出血热的病情严重程度相关^[1], 本研究组间比较结果提示, WBC、CRP和PCT均不能作为病情严重程度的评估。

PCT在细菌感染后3 h即可升高, 6~12 h达峰值, 半衰期为24 h, 最高浓度可达1 000 ng/ml^[8]。PCT代谢不受肾脏功能影响, 即使是在因急性慢性肾脏功能不全而需要进行透析或血液滤过治疗的患者中, PCT升高仍然是评估患者有无合并细菌感染的敏感指标, 而CRP的敏感性则较低^[9]。肾综合征出血热患者肾脏损害比例高达50%~70%^[10], 考虑到细菌感染可能对肾脏功能有一定影响, 祛除细菌感染的因素, 本文研究的17例未合并细菌感染的患者

中有8例出现急性肾功能损害, 需要进行血液净化治疗的患者5例, 经过Spearman相关分析, 提示肌酐水平与降钙素原无相关性, 临床上有无肾脏损害及是否进行血液净化治疗, 对PCT的测定值也会产生影响。

PCT的升高不仅仅是细菌感染的生物标记物, 也是汉坦病毒感染所导致的结果, 在肾综合征出血热患者中, PCT的分布范围较广, 以PCT> 0.5 ng/ml鉴别是否合并细菌感染的特异性及敏感度均较低, 临床实践中, 要明确是否存在细菌感染仍需要综合临床表现、细菌培养结果及影像学等综合考虑。

参考文献

- 1 Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infection in Europe[J]. Lancet Infect Dis, 2003, 3(10):653-661.
- 2 Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections[J]. Pediatr Infect Dis, 1999, 18(10):875-881.
- 3 杨绍基主编. 传染病学. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:75-78.
- 4 罗成旺, 陈化新. 中国1998-2007年肾综合征出血热流行病学特征及疫苗接种策略探讨[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(10):1017-1019.
- 5 Jereb M, Lunaček NK, Kotar T, et al. Procalcitonin in hantavirus infections[J]. Scand J Clin Lab Inv, 2011, 71(4):287-291.
- 6 Meisner M. Update on procalcitonin measurements[J]. Ann Lab Med, 2014, 34(4):263-273.
- 7 Linderholm M, Ahlm C, Settergren B, et al. Elevated plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF receptors, interleukin (IL)-6 and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. J Infect Dis, 1996, 173(1):38-43.
- 8 Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis[J]. Intens Care Med, 1998, 24(8):888-892.
- 9 Steinbach G, Bölke E, Grünert A, et al. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency[J]. Wien klin Wochenschr, 2004, 116(24):849-853.
- 10 Bausah DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas[J]. Clin Lab Med, 2002, 22(4):981-1020.

(收稿日期: 2015-03-19)

(本文编辑: 孙荣华)

向攀, 赵红心, 王芳, 等. 肾综合征出血热患者降钙素原测定的临床价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(6):757-759.