

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.012

· 论 著 ·

脓毒症患者血浆 PCT、NT-pro-BNP 与 cTnT 水平检测的临床意义

戢文利¹, 周青山¹, 胡浪², 向守贵²

(1 武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430060; 2 湖北医药学院附属襄阳医院, 湖北 襄阳 441000)

[摘要] **目的** 探讨脓毒症患者血浆降钙素原(PCT)、氨基末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)与肌钙蛋白 T(cTnT)水平是否存在相关,以及对患者预后的意义。**方法** 选取 2014 年 9 月—2015 年 3 月某院重症监护病房(ICU)收治的 48 例脓毒症患者,按严重程度分成重度和轻度两组,检测患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP 及 cTnT 水平,并统计患者的死亡结局情况,比较分析两组患者血浆 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平与其死亡情况的关系。**结果** 重度脓毒症组患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平均高于轻度脓毒症组患者,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);轻度脓毒症患者病死率为 10.53%,低于重度脓毒症患者(41.38%),差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组患者的 PCT、NT-pro-BNP 与 cTnT 水平均高于存活组(均 $P < 0.05$);相关分析发现脓毒症患者血浆中 PCT 与 NT-pro-BNP 呈正相关($r_s = 0.337, P < 0.05$),NT-pro-BNP 与 cTnT 之间也呈正相关($r_s = 0.456, P = 0.001$),而 PCT 与 cTnT 无显著相关。预后分析发现脓毒症患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平均与患者预后相关($P < 0.05$),并且对患者的预后均有较好的判别作用,与独立指标相比,当三个指标组合时对预后判别能力更好。**结论** 联合检测脓毒症患者血浆 PCT、NP-pro-BNP 与 cTnT 水平可评估脓毒症患者感染的严重程度,并初步判断脓毒症患者的预后。

[关键词] PCT; NT-pro-BNP; cTnT; 脓毒症; 预后**[中图分类号]** R631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)06-0412-05

Clinical significance of detection of plasma PCT, NT-pro-BNP and cTnT levels in patients with sepsis

JI Wen-li¹, ZHOU Qing-shan¹, HU Lang², XIANG Shou-gui² (1 Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2 Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate whether there is a correlation among plasma levels of procalcitonin (PCT), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and cardiac troponin T (cTnT) in patients with sepsis, as well as significance to prognosis of patients. **Methods** 48 patients with sepsis who were admitted to the intensive care unit of a hospital between September 2014 and March 2015 were chosen for study, patients were divided into severe and mild sepsis groups according to the disease condition, plasma levels of PCT, NT-pro-BNP, and cTnT were detected, mortality of patients were analyzed statistically, relation between plasma levels of PCT, NT-pro-BNP, cTnT and patients' death were compared. **Results** The plasma levels of PCT, NT-pro-BNP and cTnT in severe sepsis group were significantly higher than those in mild sepsis group (all $P < 0.05$); mortality of mild sepsis group was significantly lower than that of severe sepsis group (10.53% vs 41.38%, $P < 0.05$); Levels of PCT, NT-pro-BNP and cTnT levels in died patients were all higher than surviving patients (all $P < 0.05$); levels of PCT and NT-pro-BNP, NT-pro-BNP and cTnT were positively correlated respectively ($r_s = 0.337, P < 0.05$; $r_s = 0.456, P = 0.001$, respectively), while PCT was not significantly correlated with cTnT. Plasma levels of PCT, NT-pro-BNP, and cTnT were all correlated with the prognosis of patients ($P < 0.05$), and is helpful for judging the prognosis of pa-

[收稿日期] 2016-02-01**[作者简介]** 戢文利,女(1967-),汉族,湖北省房县人,主任医师,主要从事重症感染研究。**[通信作者]** 周青山 E-mail: elishanxiu@sina.com

tients, combination of three indexes had better prognostic value for the prognosis. **Conclusion** Combination detection of plasmid levels of PCT, NP-pro-BNP, and cTnT can assess the severity of infection in patients with sepsis, and preliminarily judge the prognosis of patients with sepsis.

[**Key words**] procalcitonin; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; cardiac troponin T; sepsis; prognosis

[Chin J Infect Control, 2016, 15(6): 412-416]

尽管现代复苏技术和抗感染药物在飞速进步,但脓毒症的病死率仍居高不下。对脓毒症患者进行早期诊断是该病治疗成功的关键。然而,关于脓毒症不良预后的生物标志物尚有争论,因此我们对脓毒症的相关生物标志物进行研究,试图找到一些简便、快捷的指标,以指导对脓毒症患者的临床治疗和病情的评估,改善脓毒症患者的预后。

降钙素原(procalcitonin, PCT)是炎症反应的产物,机体暴露于细菌毒素 2~4 h 后血浆降钙素原水平增高,大约 14 h 后达高峰,PCT 能反应脓毒症的疾病严重程度并预测患者的预后。氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)被广泛运用于诊断心功能不全,并被视为判断心衰患者预后的敏感指标,近年越来越多的研究表明与脓毒症休克的发生密切相关。脓毒症休克时 NT-pro-BNP 水平明显升高与大量的炎症介质和内毒素的产生有关。心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)是心肌梗死或者心肌细胞坏死的高度特异性的生物标志物,部分关于脓毒症实验研究显示脓毒症时 cTnT 水平增高。本文通过检测并比较不同严重程度的脓毒症患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平的变化以及相互关联性,探讨三者对早期判断脓毒症患者预后的作用及意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 9 月—2015 年 3 月收治的入住武汉大学人民医院重症监护病房(ICU)的脓毒症患者,观察时间为 1 年。分组及纳入标准:(1)轻度脓毒症组:感染导致的全身炎症反应综合征,尚未出现器官功能障碍者;(2)重度脓毒症组:脓毒症导致器官功能障碍或组织低灌注(收缩压 <90 mmHg 或平均动脉压 <70 mmHg,或收缩压下降超过 40 mmHg),除外其他导致低血压的原因。排除标准:近 1 个月内出现急性冠脉综合征、充血性心力衰竭、慢性肾衰竭、急慢性肺心病、瓣膜性心脏病等。脓毒症的诊断依据 2001 年美国胸科医师协会/危重

病医学会(ACCP/SCCM)的诊断标准^[1]。

1.2 标本采集及检测方法 所有入选患者于确诊为脓毒症的第一时间采取静脉血送检,分别测定 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 值。检测指标的正常参考值分别为 PCT <0.046 ng/mL、NT-pro-BNP <900 pg/mL、cTnT <0.1 ng/mL。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。对于定量资料如 NT-pro-BNP、cTnT、PCT 水平的组间比较采用 *t* 检验,而定性资料如病死率比较采用组间 χ^2 检验,NT-pro-BNP、cTnT、PCT 水平之间采用 Pearson 线性相关分析,NT-pro-BNP、cTnT、PCT 以及指标组合与脓毒症判别分析用 ROC 曲线法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共收集 48 例符合诊断标准的脓毒症患者,其中男性 32 例,女性 16 例;年龄 28~88 岁;感染部位:肺部 24 例、腹部 17 例、泌尿道 3 例、其他部位 4 例。轻度脓毒症组 19 例,重度脓毒症组 29 例。血 WBC 计数分别为:轻度组(16.15 ± 9.79) $\times 10^9/L$,重度组(15.38 ± 10.86) $\times 10^9/L$;中性粒细胞百分比分别为:轻度组(86.6 ± 4.69)%,重度组(84.4 ± 13.69)%;肌酐值分别为:轻度组(112.3 ± 92.7) $\mu\text{mol/L}$,重度组(148.1 ± 62.5) $\mu\text{mol/L}$;两组患者的性别、年龄、血 WBC 计数、中性粒细胞百分比、肌酐值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 不同严重程度脓毒症患者 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平及预后比较 重度脓毒症组患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平均高于轻度脓毒症组患者,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。19 例轻度脓毒症患者中 2 例死亡,病死率为 10.53%,29 例重度脓毒症患者中 12 例死亡,病死率为 41.38%,两组患者病死率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.289, P = 0.021$)。

表 1 不同严重程度脓毒症组患者血浆 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平的比较

Table 1 Comparison in levels of PCT, NT-pro-BNP, and cTnT in patients with different severity degree of sepsis

临床指标	轻度脓毒症组	重度脓毒症组	t	P
PCT(ng/mL)	3.17 ± 2.25	67.20 ± 32.90	7.406	<0.001
NT-pro-BNP(pg/mL)	1 964.23 ± 1071.07	11 448.37 ± 8 455.05	3.449	0.001
cTnT(ng/mL)	0.19 ± 0.17	0.34 ± 0.14	-2.343	0.023

2.3 死亡组与存活组患者血清 PCT、NT-pro-BNP 及 cTnT 水平比较 根据患者不同预后比较血清 PCT、NT-pro-BNP 及 cTnT 水平表达的差异,死亡

组患者的 PCT、NT-pro-BNP 及 cTnT 水平均高于存活组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同预后患者血清 PCT、NT-pro-BNP 及 cTnT 水平的比较

Table 2 Comparison in levels of PCT, NT-pro-BNP, and cTnT in patients with different prognosis

临床指标	存活组	死亡组	t	P
PCT(ng/mL)	27.74 ± 6.26	57.88 ± 9.77	5.401	<0.001
NT-pro-BNP(pg/mL)	3 669.00 ± 1240.11	10 772.00 ± 2 376.86	2.462	0.017
cTnT(ng/mL)	0.14 ± 0.04	0.56 ± 0.24	2.782	0.007

2.4 血浆 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 三者之间的相关性分析 血浆 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平不符合正态分布,数据经对数转化后近似正态分布,将对数转化后的数据进行 Pearson 线性相关分析,分析脓毒症患者血浆中 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 三者之间有无关联性,结果见图 1。PCT 与 NT-pro-BNP 之间呈正相关($r_s = 0.337, P < 0.001$),NT-pro-BNP 与 cTnT 之间也呈正相关($r_s = 0.456, P = 0.001$),而 PCT 与 cTnT 之间无显著相关。

0.591,标准误差分别为 0.063、0.064、0.075;P 值分别为 0.001、0.002、0.235。ROC 曲线上敏感度、特异度均较高的临界点分别为 17.37ng/ml、8 122.0 pg/ml、0.011 ng/ml;表明 PCT 比 NT-pro-BNP 在预测脓毒症患者的病死率的相关性较好;将 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 三个指标组合后再与患者死亡情况做出 ROC 判别曲线,见图 2,曲线下面积为 0.781,标准误差为 0.060, $P < 0.001$,提示生物标志物组合时的 AUC 高于三个指标单独使用时的 AUC,指标组合的预测能力强于独立指标。

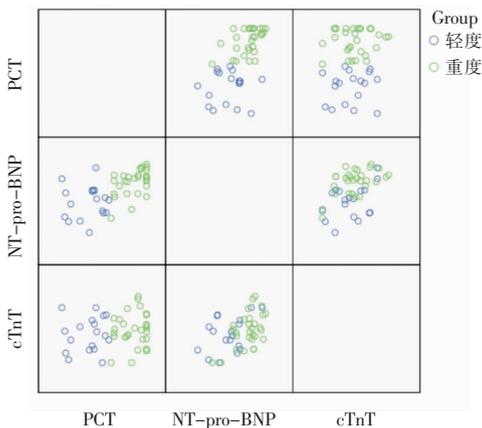


图 1 血浆 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 水平相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of plasma PCT, NT-pro-BNP, and cTnT levels

2.5 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 对预后的预测作用 利用 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 与患者死亡情况做出 ROC 判别曲线如图 2,PCT、NT-pro-BNP、cTnT 相应的 ROC 曲线下面积分别为 0.756、0.744、

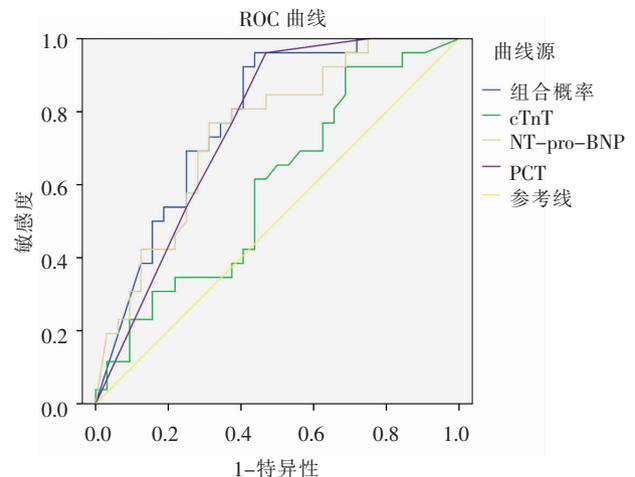


图 2 PCT、NT-pro-BNP、cTnT 与患者死亡情况的 ROC 判别曲线图

Figure 2 Receiver operating characteristic curve of relation of PCT, NT-pro-BNP, cTnT and patients' death

3 讨论

脓毒症是临床常见的一种综合症。据统计,全球每年有超过1 800万重症脓毒症病例,并且还以每年1.5%~8.0%的速度快速上升,不但发病率较高,脓毒症还具有病情凶险且病死率高的特征。根据国外流行病学调查数据,脓毒症的病死率已经超过心肌梗死,成为ICU内非心脏病患者死亡的首要原因^[2]。近年来,尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了很大进步,但脓毒症的病死率并未得到改善,仍高达30%~70%,对人类健康造成巨大威胁。因此,对脓毒症的早期诊断及预后判断有重要意义。

脓毒症的临床症状无特异性,其临床诊断和严重程度评估依然非常困难。脓毒症会出现炎性相关的实验室指标的升高,通过测定脓毒症时生物标志物能为脓毒症的临床治疗决策和预后提供参考。PCT是一种可反映细菌感染及感染严重程度的蛋白质,当发生严重的细菌、真菌或者寄生虫感染,以及发生脓毒症和多脏器功能衰竭时血浆中的PCT水平升高。PCT是临床公认的反映脓毒症感染严重程度的指标,监测脓症患者血浆中PCT水平对判断脓毒症的严重程度具有重要意义。本研究表明,重度脓症患者血浆PCT水平明显高于轻度脓症患者,死亡患者的PCT明显高于存活患者,利用PCT与患者死亡情况做出ROC,ROC曲线下面积分别为0.756,PCT的水平与死亡相关。

脑利钠肽属于利钠肽家族中的一员,60%由心室心肌分泌。生理状态下,心房和心室合成并分泌少量的脑利钠肽,因此在健康者血液中只能检测到很低浓度的脑利钠肽^[3]。已有众多临床研究表明,脓症患者血浆NT-pro-BNP水平高于正常人群^[4]。脓症患者NT-pro-BNP增高的原因与炎症介质的大量释放造成的心肌损害,NT-pro-BNP的转录增加,大量、快速的扩容补液有关。脓毒症引起的心肌损害增加了脓毒症的死亡风险^[5-6]。有研究表明因心血管系统受损而死亡的脓症患者占脓毒症死亡患者的50%以上^[7],其机制主要是发生脓毒症时,包括心脏在内的多个组织器官局部血流动力学发生异常,导致微循环障碍,继而心脏局部缺血,心肌细胞的线粒体结构随之发生改变,出现代谢功能障碍而死亡^[8-9]。本研究表明,重度脓症患者血浆NT-pro-BNP水平明显高于轻度脓症患者,

死亡患者的NT-pro-BNP明显高于存活患者,利用NT-pro-BNP与患者死亡情况做出ROC,ROC曲线下面积分别为0.744,NT-pro-BNP的水平与死亡相关。

cTnT在正常状态下,因心肌细胞膜完整,cTnT不能释放入血,因此健康人群血浆内的cTnT浓度极低,甚至检测不到cTnT。当心肌发生损伤时,心肌释放肌钙蛋白复合物到血液^[10-11]。随着对心肌肌钙蛋白(cTn)深入研究,无论是在心肌的特异性方面,还是诊断敏感性角度,cTnT都被认为是目前最好的标志物。在本研究中,脓症患者血浆中的cTnT浓度水平均增高,且重度脓毒症组的水平均高于轻度脓毒症组。其浓度增高的机制目前尚无相关研究能详尽阐述,原因可能为脓症患者中炎症反应释放的炎症因子和炎性介质对心肌细胞造成直接损伤;另外,严重脓毒症时常并发微循环障碍,心肌细胞发生缺血和再灌注损伤,从而出现细胞膜破损,继而cTnT释放入血,导致血浆中cTnT浓度升高。在此层面上,cTnT水平的升高提示心肌功能受损,由此提示脓症患者预后较差。而本研究结果也显示cTnT水平与患者预后呈负相关,即高水平的cTnT预示着死亡风险增高,从而证实了该推断。但目前尚无报道证实血浆cTnT的水平能作为判断脓症患者预后的独立预测因子,有待于进一步的研究证实。

单独使用某一种标志物在临床诊断及预后方面效果有限,而有研究者用两种标志物联合诊断脓症患者,发现联合诊断的能力有所提高^[12-13]。目前临床上常用心肌酶组合或肿瘤标志物的组合来提高对心肌梗死或肿瘤的早期诊断能力^[14]。本研究通过检测PCT、cTnT、NT-pro-BNP,以期寻找一种可以对脓毒症进行有效的早期诊断的生物标志物组合。本研究相关性分析结果显示,脓症患者PCT、NT-pro-BNP、cTnT水平越高,患者死亡风险越高,利用曲线ROC进行判别分析发现PCT、NT-pro-BNP、cTnT水平均能较好的预测患者预后,进一步将三个指标组合后利用曲线ROC进行判别发现,与单个独立指标相比,三个指标组合后能更好的预测疾病的预后。提示,在脓毒症的救治过程中,应该警惕此类患者发生心肌损害,注意对脓症患者进行NT-pro-BNP与cTnT水平的动态监测,重视心肌保护,以降低脓毒症患者的病死率;并且综合利用不同的生物标志物提高对脓毒症预后的判断能力。

本对照试验为回顾性研究,在方法学上存在回顾性偏倚及无法做到完全随机、双盲。同时,本研究为单中心临床研究,结论运用也受到一定的限制。另外,样本量少也是本研究存在的不足之处,在今后的研究工作中有待进一步完善。

[参 考 文 献]

- [1] Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin [J]. *Physiol Res*, 2000, 49(Suppl 1): S57 - S61.
- [2] 艾宇航. 脓毒症的治疗[J]. *中国感染控制杂志*, 2008, 7(5): 293 - 296, 313.
- [3] 吴丽娟, 鲁涛, 尹培刚, 等. 脓毒血症患者血浆降钙素原的变化及其意义[J]. *中日友好医院学报*, 2004, 18(2): 73 - 76.
- [4] Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases[J]. *Circ Res*, 2002, 91 (12) : 1127 - 1134.
- [5] Post F, Weilemann LS, Messow CM, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3030 - 3037.
- [6] Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32(2): 206 - 214.
- [7] Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(7): 620 - 628.
- [8] Werdan K, Schmidt H, Ebel H, et al. Impaired regulation of cardiac sepsis, SIRS, MODS[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(4): 266 - 274.
- [9] 邵婧, 谢苗荣. 脓毒症对心肌细胞线粒体损伤的影响[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(36): 23 - 24.
- [10] 刘克琴, 倪海滨, 黄小菲, 等. 全血脑利钠肽动态变化对心力衰竭预后的评估价值[J]. *交通医学*, 2013, 27(5): 497 - 498, 500.
- [11] 张绍武, 宁洁, 李治国. 充血性心力衰竭患者血清高敏肌钙蛋白 T 水平变化及其临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42 (12): 1604, 1618.
- [12] Pierrakos C, Vincent JJ. Sepsis biomarkers: a review [J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R15.
- [13] 李振华, 董磊, 王国兴, 等. 脑利钠肽、肌钙蛋白 T 和 I 监测对重症脓毒症和脓毒症休克预后的意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 1016 - 1021.
- [14] 刘永锋. BNP、TnT 和 TnI 水平对预测重症脓毒症和脓毒症休克患者预后的临床意义[J]. *中国医药科学*, 2014, 4(7): 66 - 67, 70.

(本文编辑:李春辉)