

论著 · 临床研究

脓毒症患儿低蛋白血症与 CRP 及 PCT 的相关性

范江花 祝益民 张新萍

(湖南省儿童医院重症监护室,湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的 探讨脓毒症患儿低蛋白血症与炎症指标的相关性。方法 收集确诊为脓毒症患儿 73 例,其中严重脓毒症 22 例,并收集非脓毒症患儿 40 例作为对照组,测定血清白蛋白水平,并根据白蛋白水平将 73 例脓毒症患儿分为 3 个亚组:轻度低蛋白血症组、重度低蛋白血症组和白蛋白正常组,比较 3 个亚组 CRP、PCT、WBC 的变化,并对 3 个炎症指标与白蛋白水平进行相关性分析。结果 严重脓毒症组和非严重脓毒症组白蛋白水平明显低于对照组($P < 0.05$)。其中严重脓毒症组白蛋白水平较非严重脓毒症组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。73 例脓毒症患儿中,轻、重度低蛋白血症组 CRP、PCT 及 WBC 均高于白蛋白正常组(分别 $P < 0.05$, $P < 0.01$),而重度低蛋白组明显高于轻度低蛋白血症组($P < 0.05$)。重度低蛋白组多器官功能衰竭的发生率较白蛋白正常组增高($P < 0.05$),且血清白蛋白水平与 CRP、PCT、WBC 呈负相关。结论 脓毒症患儿白蛋白水平明显降低,且随病情的加重而进一步降低,白蛋白水平越低,预后越差。反应脓毒症的炎症指标 CRP、PCT、WBC 与血清白蛋白水平呈负相关。

[中国当代儿科杂志,2010,12(11):870-873]

[关键词] 脓毒症;低蛋白血症;降钙素原;C 反应蛋白;儿童

[中图分类号] R631 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)11-0870-04

Correlation of hypoproteinemia with C-reactive protein and procalcitonin in children with sepsis

FAN Jiang-Hua, ZHU Yi-Min, ZHANG Xin-Ping. Pediatric Intensive Care Unit, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, China (Email: fjhlsl_2008@163.com)

Abstract: Objective To investigate the correlation of hypoproteinemia with inflammation parameters C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and WBC in children with sepsis. **Methods** Seventy-three children with sepsis (including 22 severe sepsis) and 40 non-sepsis children (control group) were enrolled. Serum albumin levels were measured on admission. Based on the level of serum albumin, 73 cases of sepsis were classified into three groups: mild hypoproteinemia, severe hypoproteinemia and normal albumin. Blood CRP, PCT and WBC levels were compared in the three groups. The correlation of CRP, PCT and WBC with serum albumin level was evaluated. **Results** Serum albumin levels in the sepsis groups (severe or non-severe) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the severe sepsis group showed more decreased albumin levels compared with the non-severe sepsis group ($P < 0.05$). Blood CRP, PCT and WBC levels in the mild hypoproteinemia group were higher than those in the normal albumin group ($P < 0.05$), and the severe hypoproteinemia group showed more increased blood CRP, PCT and WBC levels compared with the mild hypoproteinemia group ($P < 0.05$). The incidence of multiple organ failure in the severe hypoproteinemia group was significantly higher than that in the normal albumin group ($P < 0.05$). Serum albumin levels were negatively correlated with blood CRP, PCT and WBC levels. **Conclusions** Serum albumin levels decrease in children with sepsis, and the more serious the illness, the lower serum albumin levels, resulting in a worse prognosis. CRP, PCT and WBC are negatively correlated to serum albumin levels in children with sepsis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (11):870-873]

Key words: Sepsis; Hypoproteinemia; Procalcitonin; C-reactive protein; Child

脓毒症 (sepsis)是指感染引起的全身炎性反应综合征^[1],有脏器功能损害时为严重脓毒症。脓毒症是世界范围内重症病患的首位死亡原因,是ICU所面临的医学难题之一^[2]。据推算我国每年可能有 300 万例患者发生脓毒症^[3]。血清降钙素原 (procalcitonin, PCT)已被公认为目前最敏感和最特异性的脓毒症诊断指标^[4-7],且 PCT 及 CRP 是诊断脓毒症的早期敏感指标^[8]。脓症患者大多出

[收稿日期]2010-03-06;[修回日期]2010-04-04
[作者简介]范江花,女,硕士,医师。

现程度不等的低蛋白血症,但对其可能发病机制却报道甚少。有学者认为感染时低蛋白血症与白蛋白分解代谢明显增快及肝脏合成减少有关^[9]。然而,许多原先营养状况良好的患者在创伤或感染后3~5 d内,白蛋白浓度下降10~20 g/L,而血清白蛋白的半衰期平均为17 d,很难单独用白蛋白合成减少来解释白蛋白浓度的快速下降。因此,本研究应用脓毒症敏感的炎症指标来评价疾病的轻重程度,分析其与血清白蛋白水平的关系,从而探讨脓毒症患儿低蛋白血症与炎症指标的相关性,为探讨脓毒症患儿低蛋白血症的可能机制提供一定的临床基础。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

收集2008年8月至2009年2月入住我院PICU的符合脓毒症诊断标准^[10]患儿73例(其中符合严重脓毒症诊断标准的为22例),将患儿分为严重脓毒症组($n=22$)和非严重脓毒症组($n=51$),并收集同期PICU住院的危重症非脓毒症患儿40例作为对照组。严重脓毒症组中男14例,女8例,年龄2月至3岁,平均5月,其中病毒性脑炎5例,化脓性脑膜炎2例,感染性休克4例,重症肺炎3例,重症肺炎并急性呼吸窘迫综合征3例,腹泻2例,重症肺炎并先心病1例,败血症1例,肠梗阻肠切除术后1例。22例中放弃13例,死亡3例,好转或治愈6例。非严重脓毒症患儿中,男35例,女16例,年龄1月至9岁,平均1岁11月,其中重症肺炎29例,病毒性脑炎5例,重症肺炎并先天性心脏病5例,化脓性脑膜炎3例,感染性休克4例,败血症3例,急性肾炎综合征1例,重症肺炎并急性呼吸窘迫综合征1例。51例中放弃治疗11例,死亡1例,好转或治愈39例。对照组中,男27例,女13例,年龄1月至5岁7月,平均2.5月,其中支气管肺炎24例,捂热综合征4例,代谢性酸中毒1例,病毒性脑炎4例,晚发性维生素K1缺乏1例,药物中毒2例,颅内外伤1例,喉炎Ⅲ度喉梗阻1例,腹泻1例,消化道出血1例。40例中放弃治疗4例,死亡1例,好转或治愈35例,均除外原发肾脏及肝脏疾病。

73例脓毒症患儿中按血浆白蛋白水平的高低分为^[11]:白蛋白正常组(>35 g/L)(19例),轻度低蛋白血症组($30\sim35$ g/L)(25例),重度低蛋白血症组(<30 g/L)(29例)。

1.2 脓毒症诊断标准

脓毒症诊断标准^[10]:(1)中心温度 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 或

$<36^{\circ}\text{C}$;(2)平均心率 $>$ 同年龄组正常值2 S以上,或 <1 岁儿童,心动过缓,心率 $<$ 同年龄组正常值第10百分位;(3)平均呼吸频率 $>$ 同年龄正常值2 S以上,或因急性病情需机械通气;(4)WBC升高或下降或未成熟中性粒细胞 >0.10 ,并有细菌感染的证据。严重脓毒症即脓毒症并器官功能障碍,在脓毒症的基础上具有下列情况之一者:心血管功能障碍,急性呼吸窘迫综合征,2个或更多器官功能障碍。

1.3 检测方法

所有患儿均在入院30 min内采集静脉血送检。采用半定量固相免疫测定法测定血清PCT水平,采用比浊法测CRP水平,同时检测血清白蛋白水平和WBC计数。根据文献将PCT水平分为四级: <0.5 , $0.5\sim2$, ≥ 10 ng/mL, $\text{PCT} \geq 0.5$ ng/mL为阳性^[12]。

1.4 统计学分析

所有参数均应用SPSS 13.0统计软件包进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用SNK法检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用非参数和Pearson相关分析方法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 严重脓毒症、非严重脓毒症组及对照组的血清白蛋白水平

严重脓毒症、非严重脓毒症组及对照组患儿血清白蛋白浓度分别为 29 ± 6 、 32 ± 7 、 36 ± 5 g/L,3组间比较差异有统计学意义($F=10.581$, $P<0.001$)。其中严重脓毒症组和非严重脓毒症组白蛋白水平均低于对照组,而严重脓毒症组又低于非严重脓毒症,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

严重脓毒症组、非严重脓毒症组的重度低蛋白血症患儿比例均高于对照组($P<0.05$),3组间比较差异有统计学意义($\chi^2=14.304$, $P=0.006$),但严重脓毒症组与非严重脓毒症组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.446$, $P=0.800$)。见表1。

脓毒症患儿未愈率33%,死亡率5.5%,对照组未愈率5%,死亡率2.5%,说明血清白蛋白水平与患儿的预后密切相关。

2.2 不同血清白蛋白水平患儿PCT含量

与白蛋白正常组比较,重度低蛋白血症PCT含量明显增高, $\text{PCT} > 2$ ng/mL占17例(17/29),PCT含量与白蛋白水平呈负相关($r=-0.290$, $P<0.05$)(表2)。

表 1 严重脓毒症、非严重脓毒症组及对照组的血清白蛋白水平 [例(%)]

	例数	血清白蛋白(g/L)		
		>35	30 ~ 35	<30
对照组	40	22 (55)	14 (35)	4 (10)
非严重脓毒症	51	14 (28)	18 (35)	19 (37) ^a
严重脓毒症	22	5 (23)	7 (32)	10 (45) ^a
χ^2 值		7.87	9.18	10.67
P 值		0.049	0.008	0.023

a: 与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 不同白蛋白水平脓毒症患者 PCT 含量比较 [例(%)]

白蛋白水平(g/L)	例数	PCT(ng/mL)			
		<0.5	0.5 ~ 2	2 ~ 10	>10
>35	19	11 (58)	3 (16)	2 (10)	3 (16)
30 ~ 35	25	7 (28)	5 (20)	7 (28)	6 (24)
<30	29	5 (17)	7 (24)	8 (28)	9 (31)

2.3 不同血清白蛋白水平患儿的 CRP 及 WBC 水平

脓毒症患者不同血清白蛋白水平的 3 组间 CRP 及 WBC 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度、轻度低蛋白血症组 CRP、WBC 水平均高于白蛋白正常组,而重度低蛋白血症组又高于轻度低蛋白血症组 ($P < 0.05$)。见表 3。白蛋白水平与 CRP 呈负相关($r = -0.350, P = 0.002$),与 WBC 亦呈负相关($r = -0.503, P = 0.000$)。

表 3 不同白蛋白水平脓毒症患者 CRP 和 WBC 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

白蛋白水平(g/L)	例数	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)
>35	19	7.4 $\pm$ 1.3	5 $\pm$ 4
30 ~ 35	25	11.8 $\pm$ 1.2 ^a	17 $\pm$ 4 ^a
<30	29	15.7 $\pm$ 1.1 ^{a,b}	30 $\pm$ 4 ^{a,b}

a: 与白蛋白正常组 (>35 g/L) 比较, $P < 0.05$; b: 与白蛋白 30 ~ 35 g/L 组比较, $P < 0.01$

2.4 不同血清白蛋白水平患儿的脏器功能衰竭受累情况

重度低蛋白组合并多器官功能衰竭 18 例 (18/29),其中不同个数器官功能衰竭的例数分别是 2 个 2 例,3 个 7 例,4 个 3 例,5 个 4 例,6 个 2 例。中度低蛋白组合并多器官功能衰竭共 11 例 (11/25),分别是 2 个 2 例,3 个 3 例,4 个 3 例,5 个 3 例,正常蛋白组合并多器官功能衰竭共 6 例 (6/19),示重度低蛋白血症合并脏器功能衰竭的发生率较白蛋白正常组明显增高 ($P < 0.05$)。脓毒症患者发生胃肠功能障碍 28 例 (40%),对照组 5 例 (12%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

低蛋白血症时可严重损害器官的结构及功

能,但因血清白蛋白半衰期为 17 d,血清白蛋白不会在短时间内明显降低,因而临床上通常不作为危重病的常规监测项目。但本研究显示,脓毒症患者早期发生低蛋白血症 54 例 (74%),且严重脓毒症组白蛋白水平较非严重脓毒症组、对照组明显降低,死亡率和未愈率明显高于对照组,且重度低蛋白组合并多器官功能衰竭的发生率较正常蛋白组明显增高,提示发生低蛋白血症与病情严重程度及患儿的预后呈一定相关,白蛋白水平越低,预后越差,与文献报道一致^[13-14]。血清白蛋白降低时,往往提示病情凶险,预后不良。有分析资料指出,血清白蛋白浓度每下降 10 g/L,患儿病死率上升 89%^[15]。

临床上发现许多脓毒症患者在发病早期出现低蛋白血症,但对脓毒症患者出现低蛋白血症的发生机理目前尚未完全阐明。在严重感染情况下清蛋白的合成数量减少,合成速度也会显著减慢。研究发现内毒素刺激肝巨噬细胞等肝非实质细胞产生肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6 等炎症介质作用于肝细胞,可抑制白蛋白 mRNA 表达,最终导致低蛋白血症^[16]。也有人认为发热、应激等使白蛋白分解代谢明显增快和丢失增加,李维勤等^[17]用¹²⁵I 标记人体白蛋白,发现感染病人白蛋白的分解和分布较健康受试者明显增加,两组分布容积 (Vd) 则无统计学意义。提示在感染条件下,血清白蛋白从血管内到血管外的分布速率明显增加,白蛋白的分解速率也显著增加。此外,发现白蛋白的丢失与其半衰期缩短有关,Spiess 等^[18]应用¹²⁵I 标记白蛋白的示踪研究结果表明,接受全胃肠外营养支持的患者,其白蛋白的半衰期仅为 5 ~ 11 d,与通常认为的 17 d 相差甚远。营养良好的患者在接受手术后其白蛋白的半衰期仅为 4.6 ~ 7.3 d,而健康对照的半衰期平均 11.0 d。

而本组资料显示,脓毒症患者较对照组血清白蛋白水平明显下降,脓毒症患者与对照组患儿比较,其低蛋白血症的发生率、死亡率差异有统计学意义,前者明显较后者严重,且脓毒症的炎症感染指标 CRP、PCT、WBC 与白蛋白水平呈负相关,重度低蛋白血症组 CRP、PCT、WBC 高于轻度低蛋白血症组及正常白蛋白组,示感染越重,血清白蛋白水平越低。提示脓毒症患者发生低蛋白血症的原因除与以上因素有关外,尚有可能由于严重感染导致机体炎症介质大量释放,使毛细血管通透性增加,血清蛋白渗漏入血管外,且炎症感染使肠道黏膜破坏,肠道通透性增加,使大量白蛋白渗漏入肠道外,最终导致低蛋白血症的发生。Fleck 等^[19]认为危重病人在发展为全身炎症反应的数小时内,毛细血管内的白蛋

白渗透至组织间隙的能力可上升300%。

近年来发现造成白蛋白丢失的另一个主要甚至是更重要的部位是消化道,因为在临床上发现,由蛋白丢失性肠病引起的低蛋白血症比由肝脏疾病或肾脏疾病引起更为严重,低于20 g/L的情况非常常见,有文献报道最低可达8 g/L^[20]。临床发现在炎症感染时,肿瘤坏死因子、IL-1、IL-6等细胞因子释放增加,破坏肠黏膜,肠道通透性增加,导致蛋白丢失。Klar等^[21]对渗出性肺炎伴有低蛋白血症患儿采用 α -1-AT分泌检测肠道丢失的蛋白,发现肺炎患儿 α -1-AT分泌明显增加。有学者发现巨细胞病毒感染时可致蛋白丢失性肠病^[22],Iwasa等^[23]研究中发现病毒感染可激活免疫系统,可影响肠道结构的完整性并增加血管通透性,从而使蛋白从肠道丢失。本研究发现脓毒症患者胃肠功能障碍发生率40%(28/73)较非脓毒症患者12%(5/40)明显增高。因此,脓毒症患儿的蛋白丢失部分可能为炎症感染使肠道黏膜破坏,通透性增加,导致低蛋白血症的发生。

正因为血清白蛋白半衰期为17 d,血清白蛋白不会在短时间内明显降低,因而临床上常忽视对血清白蛋白指标的关注和理解。在过去白蛋白仅作为营养指标看待,但临床上及最近文献均提示血清白蛋白浓度与病情严重程度和病死率有密切关系,且低蛋白血症可作为疾病发病率和死亡率的一个独立危险因素^[15],低蛋白血症也被看成是急性感染的一个常见特征。因此,对于脓毒症患者早期检测血清白蛋白水平变化,了解其发生的可能机制,有利于明确疾病的严重程度及指导治疗。由于本研究样本数量较少,有待于大样本、前瞻性的研究。且本研究主要从临床上分析脓毒症患者低蛋白血症与炎症指标的相关性,从而探讨感染性疾病致低蛋白血症的可能机制,而其分子水平上的基础研究还有待于今后进一步的深入探讨和研究。

[参 考 文 献]

[1] American Heart Association. 2005 American Heart Association(AHA) Guidelines for cardiopulmonary resuscitation(CPR) and emergency cardiovascular care(ECC)of pediatrics and neonatal patients: pediatric advanced life support[J]. Pediatrics, 2006, 117(5): e1005-e1028.

[2] 廖秀玉,林建东. 脓毒症与炎性细胞[J]. 医学综述, 2008, 14(2): 277-279.

[3] 盛志勇,姚咏明. 脓毒症与多器官功能障碍综合征[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(10): 653.

[4] Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA, Emparanza JJ, Landa JJ. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(7): 501-505.

[5] Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS, Looke D, Jones M, Hall J, et al. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation[J]. Anaesth Intensive Care, 2009, 37(1): 20-26.

[6] Simon P, Milbrandt EB, Emlet LL. Procalcitonin-guided antibiotics in severe sepsis[J]. Crit Care, 2008, 12(6): 309.

[7] Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit[J]. Shock, 2009, 31(6): 586-591.

[8] Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. Minerva Anesthesiol, 2006, 72(1-2): 69-80.

[9] Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased live synthesis of album in inflammation[J]. J Clin Invest, 1987, 79(6): 1635-1641.

[10] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会急诊学分会儿科组《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿科感染性休克(脓毒性休克)诊疗推荐方案[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(8): 596-598.

[11] Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia[J]. Pediatrics, 2008, 121(3): 533-538.

[12] Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection[J]. An Esp Pediatr, 2001, 54(1): 69-73.

[13] 周继红. 低蛋白血症对全身炎症反应综合征患者预后的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(34): 98-99.

[14] Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. Minerva Anesthesiol, 2006, 72(1-2): 69-80.

[15] Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention a meta-analysis of cohort studies and controlled trials[J]. Ann Surg, 2003, 237(3): 319-334.

[16] 王新颖,李维勤,李宁,黎介寿. 内毒素抑制肝细胞白蛋白表达的分子机制研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 626-628.

[17] 李维勤,王新颖,朱虹,谈恒山,芮建中,鲍扬,等. 严重感染患者血清白蛋白分解和分布动力学研究[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(6): 423-426.

[18] Spiess A, Mikalunas V, Carlson S, Zimmer M, Craig RM. Albumin kinetics in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenteral Enteral Nutr, 1996, 20(6): 424-428.

[19] Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury[J]. Lancet, 1985, 1(8432): 781-784.

[20] Yazici Y, Erkan D, Levine DM, Parker TS, Lockshin MD. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology[J]. Lupus, 2002, 11(2): 119-123.

[21] Klar A, Shoseyov D, Berkun Y, Brand A, Braun J, Shazberg G, et al. Intestinal protein loss and hypoalbuminemia in children with pneumonia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 37(2):120-123.

[22] Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood[J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(11): 1217-1220.

[23] Iwasa T, Matsubayashi N. Protein-losing enteropathy associated with rotavirus infection in an infant[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(10): 1630-1632.

(本文编辑:王霞)