

论著·临床研究

## 降钙素原和D-二聚体对全身炎症反应综合征患儿病情预后的判断价值

齐英征 多力坤·木扎帕尔

(新疆医科大学第一附属医院小儿重症监护室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的** 探讨降钙素原(PCT)和D-二聚体(D-D)在判断全身炎症反应综合征(SIRS)患儿预后中的价值。**方法** 采用前瞻性病例对照方法,选取PICU住院的SIRS患儿67例,按有无感染灶分为脓毒症组和非脓毒症组,入院24h内检测血清PCT、D-D、CRP、WBC,并进行小儿危重评分(PCIS)。将有差异指标与PCIS进行相关性分析;随访28d临床结局;采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)预测28d生存效能;多因素logistic回归预测死亡独立危险因素。**结果** 脓毒症组中血清PCT和D-D水平高于非脓毒症组,PCIS低于非脓毒症组(均 $P<0.05$ );血清PCT和D-D水平与PCIS呈显著负相关( $P<0.01$ );死亡患儿血清PCT及D-D水平高于存活患儿,PCIS低于存活患儿(均 $P<0.05$ );PCT、D-D和PCIS预测患儿28d生存ACU分别为:0.875, 0.872及0.863(均 $P<0.01$ );多因素logistic回归分析显示PCT、D-D进入预测危险因素(OR值分别为1.684, 1.003, 均 $P<0.01$ )。**结论** SIRS患儿血清PCT有助于早期识别脓毒症和非脓毒症;血清PCT和D-D可作为判断病情预后的重要指标,可能是预测28d死亡的独立危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 384-388]

**[关键词]** 降钙素原; D-二聚体; 全身炎症反应综合征; 预后; 儿童

### Levels and prognostic significance of serum procalcitonin and D-dimer in children with systemic inflammatory response syndrome

QI Ying-Zheng, Duolikun MUZHAPER. Pediatric Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Email: qyz1972qyz@sina.com)

**Abstract: Objective** To evaluate the prognostic significance of serum levels of procalcitonin (PCT) and D-dimer in children with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** A prospective case control study was conducted on 67 pediatric patients with SIRS who were treated in the pediatric intensive care unit (PICU). Based on the presence or absence of infectious lesions, patients were categorized as sepsis and non-sepsis. Within 24 hours after admission, white blood cell (WBC) count and serum levels of PCT, C-reactive protein (CRP) and D-dimer were determined, and the pediatric critical illness score (PCIS) was calculated. The correlation of PCIS with each of the other measurements was analyzed. On day 28 of follow-up, receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under ROC (AUC) was calculated. 28-day survival was estimated. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent risk factors for in-hospital mortality. **Results** Serum levels of PCT and D-dimer were significantly higher ( $P<0.05$ ) but PCIS was significantly lower ( $P<0.05$ ) in patients with sepsis than in those without sepsis. Both PCT and D-dimer were negatively correlated with PCIS ( $P<0.01$ ). Serum levels of PCT and D-dimer 24 hours after admission were higher ( $P<0.05$ ) and PCIS was lower ( $P<0.05$ ) in non-survivors than in survivors on day 28. AUC was 0.875, 0.872 and 0.863 respectively for PCT, D-dimer and PCIS in the prediction of 28-day survival ( $P<0.01$ ). Logistic regression analysis revealed that PCT and D-dimer were independent prognostic factors (odd ratio: 1.684 and 1.003;  $P<0.01$ ). **Conclusions** Serum levels of PCT may be helpful in differentiating sepsis and non-sepsis at early stage of SIRS in children. PCT and D-dimer are independent risk factors for in-hospital mortality in children with SIRS, and thus have a prognostic significance in clinical settings.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 384-388]

**Key words:** Procalcitonin; D-dimer; Systemic Inflammatory response syndrome; Prognosis; Child

[收稿日期] 2013-07-20; [接受日期] 2013-10-20

[作者简介] 齐英征,女,硕士,主治医师。现工作单位:新疆医科大学第五附属医院儿科,邮编 830011。

全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 是由各种严重损伤 (包括感染、创伤、缺氧缺血、休克等) 引起全身炎症反应的统称<sup>[1]</sup>。研究发现 SIRS 与脓毒症、多器官功能障碍 (MODS) 密切相关, 极大地危害着儿童的健康<sup>[1]</sup>。脓毒症患儿往往伴有严重感染和凝血功能紊乱, 临床上缺乏早期、高效诊断脓毒症的指标。目前临床应用较广泛、参考价值较高的指标有血常规、C-反应蛋白、降钙素原 (procalcitonin, PCT)、D-二聚体 (D-dimer, D-D) 等<sup>[2]</sup>。寻找早期诊断及判断预后的指标, 将能有效控制 SIRS 发生、发展, 阻止脓毒症及 MODS 的发生, 从而降低 SIRS 患儿的病死率。本研究通过前瞻性临床分析, 旨在探讨检测血清 PCT、D-D 水平及结合小儿危重病例评分 (pediatric critical illness score, PCIS) 判断 SIRS 患儿预后的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月至 2012 年 7 月我院儿科重症监护病房 (PICU) 收治的 67 例 SIRS 患儿为研究对象, 均符合 2005 年国际脓毒症会议颁布的儿童 SIRS 的诊断标准<sup>[3]</sup>, 其中男 34 例, 女 33 例, 年龄 1 个月至 14 岁。排除标准: 年龄 <28 d 及 >14 岁; 慢性疾病终末期所致的 SIRS; 排除小儿外科疾患引起的 SIRS。根据入院 24 h 有无明确感染灶 (或高度可疑感染灶) 分为: (1) 脓毒症组 (38 例): 男 18 例, 女 20 例。其中重症肺炎 23 例 (下呼吸道分泌物培养连续 3 次, 每次结果均一致且均为阳性, 包括肺炎链球菌 11 例, 流感嗜血杆菌 3 例, 金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷白杆菌及鲍曼不动杆菌各 2 例, 军团菌 1 例)。重症肺炎患儿中伴呼吸衰竭、合并呼吸、心力衰竭及脓胸各 2 例, 合并肝、肾功能损害 1 例。化脓性脑膜炎 3 例 (血培养检出 2 例肺炎链球菌和 1 例流感嗜血杆菌); 中毒性细菌性痢疾 3 例 (大便培养出痢疾杆菌), 感染性休克 3 例 (临床诊断); 皮肤及软组织感染 (脓液涂片可见 G<sup>+</sup> 球菌)、重症传染性单核细胞增多症 (检测出 EB 病毒抗体) 各 2 例, 瑞氏综合征 2 例中合并颅内感染和感染性肠炎各 1 例。(2) 非脓毒症组 (29 例): 为非

感染引起的 SIRS, 其中男 16 例, 女 13 例。原发病包括癫痫持续状态、颅内出血、急性中毒、先天性心脏病、幼年类风湿性关节炎、过敏性紫癜、川崎病、溺水等。根据随访 28 d 的结局分为存活组和死亡组。各组患儿性别、年龄及民族差异均无统计学意义, 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准及家长书面知情同意。

### 1.2 数据收集

所有病例于入院 24 h 内收集基础数据, 包括性别、民族、年龄、生命体征、既往病史及诊断, 同时完善血常规、CRP、生化、凝血功能、血培养及胸片等相关检查; 并进行 PCIS 评分<sup>[4]</sup>来判定病情危重程度。

### 1.3 检测指标及方法

所有患儿入院 24 h 内抽取外周静脉血 4 mL 检测血清 PCT 和 D-D 水平。血清 PCT 采用酶联荧光分析法定量测定 (仪器及试剂均由法国梅里埃公司提供), 正常参考值 <0.05 ng/mL; 血清 D-D 采用免疫比浊法进行测定 (仪器及试剂由美国 COULTER 公司提供), 正常参考值 <280 ng/mL。以上化验均由我院的检验中心完成。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 正态分布资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 偏态分布资料采用 Mann-Whitney *U* 检验的秩和检验。以中位数 (四分位间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 计数资料用率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。相关指标与 PCIS 进行 Spearman 相关分析, 用受试者特征工作曲线 (ROC) 下面积 (AUC) 预测相关指标对 SIRS 患儿 28 d 的生存效能。多因素 logistic 回归预测死亡的独立危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组各指标比较

脓毒症组血清 PCT 和 D-D 水平均高于非脓毒症组, PCIS 明显低于非脓毒症组, 差异有统计学意义 (均 P<0.05), 而 CRP、WBC 等指标在两组间差异无统计学意义 (P>0.05)。其中脓毒症组病死率 (45%) 明显高于非脓毒症组 (21%)。见表 1。

### 2.2 PCT 和 D-D 与 PCIS 的相关性分析

PCT、D-D 分别与 PCIS 呈显著负相关 ( $r$  分别为  $-0.645$ 、 $-0.629$ ，均  $P < 0.001$ )。

### 2.3 各指标对 SIRS 患儿预后的判断

死亡组中血清 PCT、CRP、D-D 的水平明显高于存活组，PCIS 明显低于存活组，差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )；而两组间 WBC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。利用 ACU 分析患儿 28 d 生存情况，PCT、D-D、CRP 及 PCIS 的 AUC 分别是 0.875、

0.872、0.603、0.863。PCT、D-D 及 PCIS 的曲线下 ACU 明显高于 CRP (均  $P < 0.01$ )，三者预测 28 d 生存能力相当；而 CRP 的 ACU 无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。28 d 死亡独立预测的最佳界值由 ROC 曲线确定。PCT 以 2.55 ng/mL 为界值 (敏感性 87%、特异性 75%)；D-D 以 424 ng/mL 为界值 (敏感性 85.5%、特异性 70.3%) 及 PCIS 以 70.5 分为界值 (敏感性 71.9%、特异性 84.1%)，差异有统计学意义 (均  $P < 0.01$ )。见表 2 及图 1。

表 1 两组患儿各项指标的比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	PCT (ng/mL)	D-D (ng/mL)	PCIS (分)	CRP (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	死亡 (n, %)
非脓毒症组	29	0.40(0.04, 1.57)	214(19, 587)	75(71, 83)	23(5, 69)	9(8, 13)	6(21)
脓毒症组	38	7.08(2.31, 13.79)	462(219, 1040)	70(65, 74)	50(20, 89)	10(12, 15)	17(45)
Z( $\chi^2$ ) 值		-5.424	-2.537	-3.677	-1.759	-1.955	(13.46)
P 值		<0.001	0.011	<0.001	0.079	0.589	<0.001

表 2 不同预后 SIRS 患儿各项指标的比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例数	PCT (ng/mL)	D-D (ng/mL)	PCIS (分)	CRP (mg/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )
存活组	44	1.34(0.10, 2.77)	196(26, 425)	71(65, 76)	26(6, 56)	11(8, 13)
死亡组	23	13.42(3.12, 25.56)	945(576, 1245)	65(63, 71)	72(27, 114)	12(10, 17)
Z 值		-5.006	-4.992	-3.012	-3.012	-1.545
P 值		<0.001	0.011	<0.001	0.079	0.589

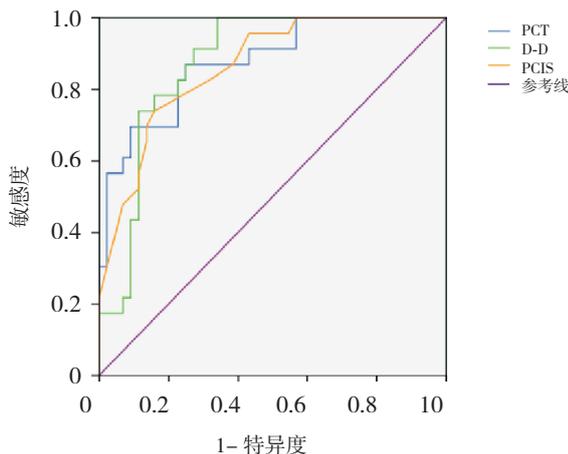


图 1 患儿 PCT、D-D 和 PCIS 的 ROC

### 2.4 预测 28 d 死亡的独立危险因素分析

多因素 logistic 回归结果显示血清 PCT、D-D 最终进入预测的危险因素 ( $OR$  值分别为 1.684、1.003；95%CI 分别为 1.149~2.469、1.001~1.006，均  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质<sup>[5]</sup>，分子量大约为 13000 kD，在室温下稳定性较好，半衰期长。正常情况下由甲状腺 C 细胞合成，健康成人血清水平极低 (小于 0.1  $\mu\text{g/L}$ )<sup>[6]</sup>。发生严重感染及创伤等情况时，主要来源于甲状腺以外的器官，机体可释放多种炎症及细胞因子，引发 SIRS，其中包括 PCT 的释放，且较其他因子产生得更早<sup>[7]</sup>，Assicot 等<sup>[8]</sup>发现细菌感染患儿 PCT 水平越高，感染越重，预后越差，首次论证了 PCT 与脓毒症严重程度的关系。近年研究显示在脓毒症早期 PCT 即有升高，且与疾病危重程度呈正相关<sup>[9]</sup>。有 Meta 分析表明，PCT 并不能有效区分非细菌性还是细菌性感染所致的 SIRS<sup>[10]</sup>，因此 PCT 在脓毒症早期的诊断地位受到了挑战。本研究发 现脓毒症组患儿血清 PCT 水平明显增高，提示

PCT的确与细菌感染有关,且有早期识别脓毒症的作用,这与Liu等<sup>[11]</sup>的研究结果相一致。研究显示PCT为具有高灵敏性和特异性的指标<sup>[12-13]</sup>。因此PCT作为新型炎性指标早期诊断脓毒症可能更准确。而本研究中传统炎性指标CRP、WBC等均未显示出对脓毒症的早期诊断价值,可能的原因是人体血液中WBC的基础值个体差异较大,即使严重感染也有可能观察到WBC降低的现象,而CRP是肝脏产生的急性相蛋白,作为非特异性炎症指标,除细菌感染外,病毒感染、严重创伤及自身免疫性疾病等CRP浓度都会升高,故认为CRP及WBC等指标并不能早期独立预测脓毒症的发生。

相关性分析结果显示,PCT、D-D分别与PCIS均呈显著负相关,提示在脓毒症组中随着血清PCT、D-D水平升高,PCIS则降低,表明SIRS患儿的感染程度和凝血纤溶功能紊乱越严重,28d病死率呈明显升高趋势。三者联合对预测脓毒症患儿的预后有一定临床意义。

Suarez-Santamaria等<sup>[14]</sup>认为PCT对评估患者预后具有预测意义,也是判断其感染轻重程度较好的指标。一项对脓毒症患者的研究发现PCT可提示预后,PCT $\leq$ 0.12 ng/mL时病死率为8%,PCT $>$ 0.12 ng/mL时病死率高达19.9%<sup>[15]</sup>。有研究显示在脓毒症患儿中早期合理使用抗生素后PCT水平下降非常快,可能和脓毒症患儿的预后有密切的关系<sup>[16]</sup>。本研究中死亡患儿的血清PCT、CRP水平明显高于存活患儿,PCIS明显低于存活患儿,提示PCT水平越高,PCIS越低,患儿病情越危重,死亡的风险越高,预后越差。故认为血清PCT水平升高对于早期判断患儿病情预后的价值更加肯定,是脓毒症患儿预后较好的生物标志之一。而CRP在死亡患儿也出现明显升高,提示可能存在严重的细菌感染,但其缺乏特异性,尤其在小儿重度营养不良伴有免疫功能和机体反应低下时,其水平升高不一定能真实地反映脓毒症和细菌感染的严重程度。这与邢豫宾等<sup>[17]</sup>研究的结果一致。

感染患儿血清D-D水平的升高与预后也有一定相关性。它是交联纤维蛋白特异性降解产物中分子量最小的片段,在正常人和动物体内D-D含量很低,几乎测不到。近年来研究发现脓毒症早

期SIRS即有凝血功能紊乱<sup>[18]</sup>,可出现血清D-D升高,引起机体凝血和纤溶系统的激活。Vove等<sup>[19]</sup>通过对40例脓毒症患者的纤维蛋白原单体和D-D测定,分别发现有25%和30%的患者存在显性弥散性血管内凝血(DIC); Dhainaut等<sup>[20]</sup>发现,脓症患者第1日血清D-D升高超过20%与28d病死率明显相关。本研究发现死亡患儿血清D-D水平比存活患儿明显升高,且PCIS明显降低,提示炎症因素是导致血清D-D升高的最主要因素,可反映其凝血系统被激活和纤溶亢进的程度,容易早期发生DIC。可能的原因是SIRS患儿发生严重感染时,其凝血和纤溶系统持续紊乱有关。因此需重视抗凝治疗<sup>[21]</sup>。通过AUC分析SIRS患儿28d生存情况,结果显示:PCT、D-D及PCIS在预测SIRS患儿28d生存的能力相当,而CRP的AUC无统计学意义。说明PCT、D-D及PCIS对预测SIRS患儿28d的生存状况均有一定价值,可作为评估其病情预后的指标。进一步多因素logistic回归分析表明,PCT、D-D是预测28d死亡的独立危险因素,这与既往研究结果相似<sup>[22-23]</sup>。

总之,本研究认为SIRS患儿血清PCT水平升高有助于早期鉴别脓毒症和非脓毒症,血清PCT、D-D水平可作为判断SIRS患儿病情严重程度及预后重要指标,可能是预测28d病死率的独立危险因素。因此应用到临床实践中,早期可采取有效的治疗措施,对改善SIRS患儿的预后、降低病死率有重要的意义。由于本研究中病例数较少,未能对各项指标进行动态的监测,有待于今后研究中扩大样本量及动态监测以进一步证实血清PCT、D-D水平与SIRS患儿预后的关系。

#### [参 考 文 献]

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [2] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 71-79.
- [3] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [J]. Pediatric Crit Care Med, 2005, 6 (1): 2-8.
- [4] 中华医学会儿科学会急救组. 小儿危重病例评分法(草案)[J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(6): 370-373.
- [5] 汪芸, 李尔珍. 降钙素原在临床的应用研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 18(3): 1427.

- [6] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature[J]. Crit Care, 2006, 10(5): R145.
- [7] Indino P, Lemarch P, Bady P, et al. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with Leukocytosis[J]. Int J Infect Dis, 2008,12(3): 319-324.
- [8] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(27): 515-518.
- [9] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. 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.
- [10] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217.
- [11] Liu YJ, Du P, Rao J. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker for sepsis caused by intestinal infection: a case report[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(10): 1311-1313.
- [12] Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and a septic meningitis in children: a European multicenter case cohort study[J]. Arch Pediatric Adolesc Med, 2008, 162(12):1157-1163.
- [13] Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecaseas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis[J]. J Intensive Care Med, 2009, 24(1): 63-71.
- [14] Suarez-Santamaria M, Santolaria F, Perez-Ramirez A. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis[J]. Eur Cytokine Netw, 2010, 21(1): 19-26.
- [15] Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Karenni T, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observation study[J]. J Hosp Infect, 2011, 77(1): 58-63.
- [16] Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome[J]. Arch Dis Child, 2006, 91(2): 117-120.
- [17] 邢豫宾, 戴路明, 赵焕之, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(1): 23-28.
- [18] 刘禹庚, 李春盛. 全身炎症反应综合征患者凝血系统功能紊乱的研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(2): 94-97.
- [19] Vove C, Wnillemin WA, Zaerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for over disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients[J]. Blood Coagul Fibrin Olysis, 2006, 17(6): 445-451.
- [20] Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 341-348.
- [21] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(9): 516-517.
- [22] 奚晶晶, 王红, 杨钧. 降钙素原在脓症患者中的动态变化及中药干预的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 327-329.
- [23] 占志刚, 李春盛. D-二聚体对急诊脓毒血症患者预后价值的前瞻性的研究 [J]. 中国危重急救医学, 2012, 3(24): 135-139.

(本文编辑: 王庆红)