

论著·临床研究

血清降钙素原在早期判断婴儿捂热综合征严重程度中的价值

蔡小芳¹ 孙继民¹ 李文斌²

(1. 武汉市儿童医院重症医学科, 湖北 武汉 430016;
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)在早期评估婴儿捂热综合征(IMS)病情严重程度和发生多器官功能障碍综合征(MODS)中的预测价值。**方法** 50例IMS患儿,根据是否发生MODS分为MODS组($n=29$)和非MODS组($n=21$);根据患儿随访30d是否存活分为存活组($n=36$)和死亡组($n=14$)。记录患儿入院后24h内生命体征、动脉血气分析、血常规、C反应蛋白(CRP)、肝肾功能、心肌酶谱等指标及小儿危重病例评分(PCIS)和转归。采用半定量胶体金免疫色谱法床旁检测血清PCT水平。**结果** 50例IMS患儿中,47例(94%)入院时血清PCT ≥ 0.5 ng/mL;死亡组中血清PCT水平及MODS发生率明显高于存活组,PCIS评分明显降低($P<0.05$);血清PCT水平与PCIS评分呈显著负相关($r=-0.84$, $P<0.05$)。MODS组患儿血清PCT明显高于非MODS组($P<0.01$)。以发病24h内血清PCT值为10.6 ng/mL作为截断点,预测发生MODS的敏感性和特异性分别79.3%和90.5%,AUC为0.924($P<0.01$)。**结论** PCT作为一项炎症指标,入院时其血清水平与IMS患儿病情严重程度密切相关,且可早期预测MODS的发生。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 922-926]

[关键词] 降钙素原; 婴儿捂热综合征; 多器官功能障碍综合征; 婴儿

Clinical value of serum procalcitonin in evaluating severity of infant muggy syndrome

CAI Xiao-Fang, SUN Ji-Min, LI Wen-Bin. Pediatric Intensive Care Unit, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, China (Li W-B, Email: lwb717299@163.com)

Abstract: Objective To study the correlation between serum procalcitonin (PCT) level and severity of infant muggy syndrome (IMS) and the predictive value of PCT in the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children with IMS. **Methods** Fifty children with IMS were classified into two groups according to the presence of MODS: MODS ($n=29$) and non-MODS ($n=21$). According to a 30-day follow-up result, they were classified into survival ($n=36$) and deceased groups ($n=14$). Vital signs, routine biological measurements (arterial blood gas, blood routine, CRP, liver and kidney functions, myocardial enzyme and so on) and the disease severity evaluated by the Pediatric Critical Illness Score (PCIS) within 24 hours of admission were recorded. Serum levels were measured using the semi-quantitative PCT-Q test within 24 hours of admission. **Results** Forty-seven children (94%) had elevated serum PCT levels (≥ 0.5 ng/mL) at admission. There were lower PCIS scores, higher rates of MODS and higher levels of serum PCT in deceased patients than survivors ($P<0.05$). There was a significant negative correlation between serum PCT levels and PCIS scores ($r=-0.84$, $P<0.05$). Serum PCT levels in the MODS group were significantly higher than in the non-MODS group ($P<0.01$). Receiver operating characteristic curve showed that, if the cut-off point of serum PCT level was 10.6 ng/mL, the sensitivity and specificity of PCT were 79.3% and 90.5% respectively, in predicting MODS, with the area under the curve of 0.924 ($P<0.01$). **Conclusions** Serum PCT level at admission is correlated with the severity of IMS and it may be an early predictive marker of MODS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 922-926]

Key words: Procalcitonin; Infant muggy syndrome; Multiple organ dysfunction syndrome; Infant

[收稿日期] 2015-01-13; [接受日期] 2015-03-01

[作者简介] 蔡小芳,女,硕士,主任医师。

[通信作者] 李文斌,男,副主任医师。

婴儿捂热综合征 (infant muggy syndrome, IMS) 是冬春季节 1 岁以下婴儿由于过度保暖或捂闷过久所致的以缺氧、高热、大汗、脱水、休克、抽搐、昏迷等为主要表现的征候群。多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 是其常见并发症, 致死率及致残率均较高。血清降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是降钙素前体, 由 116 个氨基酸组成的糖蛋白, 相对分子质量 13 kD, 生理情况下由甲状腺细胞产生, 由降钙素 I (CALC-I) 基因编码, 正常人血清浓度 $<0.05 \text{ ng/mL}$ ^[1]。研究表明, 血清 PCT 水平不仅可反映脓毒症合并 MODS 时的严重程度及预后, 且与其他非感染性因素诱发的 MODS 亦有良好的相关性, 如中暑、严重创伤、吸入性损伤、严重烧伤、重大手术和器官移植等^[2-8]。这些感染性或非感染性因素引起的全身炎症反应 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 过程中, 可释放多种细胞因子和炎症介质, 其中包括 PCT、白细胞介素、肿瘤坏死因子等, 所有这些是导致 MODS 的基础, 其中 PCT 较其他细胞因子产生更早, 是 MODS 早期独立预测因子^[6-8]。但目前关于血清 PCT 水平与 IMS 及其严重程度相关性研究却鲜见报道, 为此, 本研究采取回顾性研究方法, 探讨 PCT 水平在评估 IMS 病情严重程度及其并发 MODS 可能性中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2011 年 1 月至 2014 年 11 月于武汉市儿童医院重症监护病房收治的 IMS 患儿 71 例为研究对象, 诊断标准参照《儿科急诊医学》^[9]。纳入标准: (1) 1 岁以内婴儿, 既往身体健康; (2) 发病 24 h 内入院; (3) 有明确的蒙被、衣被包裹过多、过紧、保暖过度病史; 高热或体温不升, 大汗淋漓, 面色苍白或发绀; 或伴有脑、肺、心、肝、肾、消化道、血液等脏器功能不全的表现。排除合并感染患儿 (包括肺部感染、感染性腹泻病、泌尿系感染、血流感染以及中枢神经系统感染等)。最终有 50 例符合标准的患儿纳入本研究, 其中男 18 例, 女 32 例, 年龄 29 d 至 5 个月, 平均年龄 3.0 ± 1.8 个月。所有病例进行以下分组: (1) 根

据患儿随访 30 d 是否存活分为存活组 ($n=36$) 和死亡组 ($n=14$); (2) 根据 MODS 诊断标准^[10]分为 MODS 组 ($n=29$) 和非 MODS 组 ($n=21$)。

1.2 观察指标

记录患儿一般资料, 包括姓名、性别、年龄、并发症及转归等; 入院后 24 h 内的体温、心率、血压、呼吸频率等生命体征; 动脉血气分析、血常规、尿常规、凝血功能、肝肾功能、心肌酶谱、血电解质、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等生化指标; 胸片、CT、MRI、B 超等影像资料。根据以上记录资料进行入院 24 h 的小儿危重病例评分 (pediatric critical illness score, PCIS)。

1.3 培养样本采集

所有患儿入院时即在上、下肢 2 个部位采集静脉血分别送细菌、真菌培养; 大便次数增加、性状改变时查大便培养; 尿常规白细胞阳性时留取中段尿标本送细菌、真菌培养; 表现抽搐、昏迷时行腰椎穿刺送脑脊液培养检查。

1.4 血清 PCT 检测方法

所有患儿均在入院时、治疗前采集静脉血 5 mL, 半定量胶体金免疫结合法行床旁血清 PCT 水平测定。试剂盒由德国 BRAHMS 公司提供, PCT $\geq 0.5 \text{ ng/mL}$ 为阳性阈值。参照黄建宝等^[11]方法, 将检验结果分 5 组分段值: PCT $\leq 0.5 \text{ ng/mL}$ 、 $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PCT} < 2.0 \text{ ng/mL}$ 、 $2.0 \text{ ng/mL} \leq \text{PCT} < 10.0 \text{ ng/mL}$ 、 $10.0 \text{ ng/mL} \leq \text{PCT} < 25.0 \text{ ng/mL}$ 、PCT $\geq 25.0 \text{ ng/mL}$, 由低到高相应评分依次为 1、2、3、4、5 分。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 血清 PCT 水平与 PCIS 评分的相关性采用线性回归分析, 其预测 MODS 发生的敏感性和特异性采用受试者工作特性 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 PCT 检测结果

50 例患儿中, 血清 PCT 水平达阳性阈值 ($\geq 0.5 \text{ ng/mL}$) 者有 47 例, 阳性率达 94% (47/50)。

2.2 死亡组与存活组相关资料比较

50 例 IMS 患儿中, 死亡 14 例, 病死率为 28% (14/50), 死亡原因均为多器官功能衰竭。

死亡组中, 入院时体温 $\geq 40^\circ\text{C}$ 患儿比例、血清 PCT、血肌酐、乳酸脱氢酶水平及 MODS 发生率明显高于存活组, PCIS 评分及血小板计数明显低于存活组 ($P<0.05$)。MODS 以循环功能、脑功能、凝血机制障碍及肾功能受损发生差异最显著 ($P<0.05$)。两组患儿血清 CRP 水平、外周血白细胞 (WBC) 计数、中性粒细胞 (NEU) 计数等指标比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 死亡组与存活组患儿相关临床资料比较

项目	死亡组 (n=14)	存活组 (n=36)	$\chi^2(t)[Z]$ 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	4(29)	14(39)	0.466	0.495
女	10(71)	22(61)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	3.7 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 1.8	(1.847)	0.068
入院时体温 ($\bar{x} \pm s$, $^\circ\text{C}$)	40.1 $\pm$ 1.1	39.6 $\pm$ 1.3	(1.276)	0.208
入院时体温 $\geq 40^\circ\text{C}$ [例 (%)]	11(79)	10(28)	10.676	0.001
PCIS ($\bar{x} \pm s$, 分)	78 $\pm$ 12	87 $\pm$ 7	(3.494)	0.012
MODS [例 (%)]	13(93)	15(42)	10.72	0.001
呼吸衰竭	2(14)	2(6)	0.195	0.659
循环衰竭	9(64)	5(14)	10.322	0.001
肾功能受损	6(43)	3(8)	5.969	0.015
肝功能受损	11(79)	23(64)	0.438	0.508
消化道功能障碍	6(43)	5(14)	3.386	0.066
脑功能障碍	11(79)	16(44)	4.726	0.030
凝血机制障碍	7(50)	5(14)	5.363	0.021
PCT ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.0 $\pm$ 1.3	2.6 $\pm$ 1.4	(3.213)	0.002
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	13 $\pm$ 7	12 $\pm$ 5	(0.641)	0.525
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	100 $\pm$ 44	56 $\pm$ 39	(3.481)	0.001
谷丙转氨酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	236.5(100.5, 352.0)	109.5(51.0, 218.5)	[-1.793]	0.073
乳酸脱氢酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	1979.5(1089.8, 2636.5)	971.5(443.0, 1691.3)	[-2.582]	0.010
肌酸激酶 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	1085.5(558.8, 4120.5)	601.5(240.0, 1609.3)	[-1.793]	0.073
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	17 $\pm$ 10	14 $\pm$ 9	(1.056)	0.295
中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	12 $\pm$ 8	9 $\pm$ 7	(1.287)	0.207
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/dL)	96 $\pm$ 20	100 $\pm$ 13	(0.747)	0.459
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	127 $\pm$ 84	325 $\pm$ 158	(4.45)	<0.001

2.3 血清 PCT 水平与 PCIS 评分相关性研究

50 例 IMS 患儿入院时血清 PCT 水平与 PCIS 评分呈显著负相关 ($r=-0.84$, $P<0.05$), 见图 1。

2.4 MODS 组与非 MODS 组相关资料比较

MODS 组患儿血清 PCT 水平明显高于非 MODS 组, PCIS 评分明显低于非 MODS 组 ($P<0.01$); 两组间血清 CRP 水平、外周血 WBC 及 NEU 计数比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),

见表 2。

2.5 血清 PCT 对 IMS 患儿 MODS 的预测价值

对预测 IMS 患儿发生 MODS 的血清 PCT 值进行 ROC 曲线分析显示: 以发病 24 h 血清 PCT 值为 10.6 ng/mL 作为截断点, 预测 MODS 发生的敏感度和特异度分别 79.3% 和 90.5%, AUC 为 0.924 (95%CI: 0.857~0.992, $P<0.001$)。血清 CRP、外周血 WBC 及 NEU 计数对早期预测 MODS 发生

没有价值。见图2、表3。

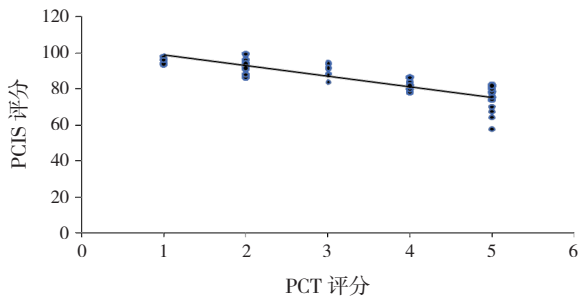


图1 PCIS评分与血清PCT浓度相关曲线图

表2 MODS组与非MODS组患儿相关临床资料比较

项目	MODS组 (n=29)	非MODS组 (n=21)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	12(41)	6(29)	(0.867)	0.352
女	17(59)	15(71)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	3.7 $\pm$ 1.6	2.9 $\pm$ 1.4	1.877	0.067
PCT ($\bar{x} \pm s$, 分)	4.3 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.9	7.243	<0.001
PCIS ($\bar{x} \pm s$, 分)	80 $\pm$ 10	90 $\pm$ 5	4.019	<0.001
CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	15 $\pm$ 6	12 $\pm$ 8	1.478	0.228
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	17 $\pm$ 9	15 $\pm$ 7	0.781	0.439
中性粒细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	12 $\pm$ 7	10 $\pm$ 7	1.320	0.133

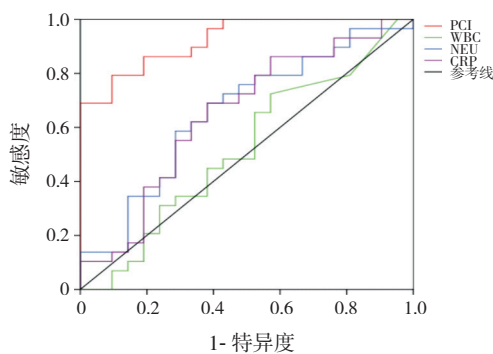


图2 血清PCT、CRP、外周血WBC及NEU计数预测MODS发生的ROC曲线图

表3 血清PCT、CRP、外周血WBC及NEU计数对IMS发生MODS的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值
PCT	0.924	0.857~0.992	<0.001
CRP	0.521	0.353~0.688	0.806
WBC	0.655	0.499~0.811	0.063
NEU	0.649	0.489~0.808	0.075

3 讨论

IMS是寒冷季节小婴儿较常发生的一种严重意外伤害性疾病,起病急,发展迅速,预后差。由于捂热或蒙被造成的缺氧以及因高热、大汗导致的有效循环血量减少、组织低灌注和微循环障碍、细胞线粒体功能障碍、溶酶体破坏,使全身组织细胞呈缺血缺氧性损伤,继而导致脑、心肌、肝脏、肾脏、消化道、血液等MODS的发生甚至死亡^[12]。本研究中,IMS患儿病死率高达28% (14/50),与国内报道相近^[13];在死亡组中,入院时体温超过40℃患儿比例及MODS发生率明显高于存活组,说明超高热及MODS的发生是导致IMS患儿死亡的重要原因。小婴儿运动功能发育尚未完善,包裹过严时,因无力挣脱捂热及缺氧环境,造成捂热时间持续过长,体温持续升高。而过高的温度可直接损伤细胞膜及细胞器,使心、肺、脑等重要脏器的细胞产生不可逆性的损害,最终导致MODS发生甚至死亡。

在脓毒症合并MODS时,肝脏中的巨噬细胞、单核细胞,肺与肠道组织的淋巴细胞和神经内分泌细胞均能合成及分泌PCT,导致血清中水平升高^[7],且升高程度可以反映脓毒症的严重程度及预后^[2-5,14]。现有研究表明,除了感染外,血清PCT与其他非感染性因素诱发的MODS亦有良好的相关性^[6-8]。Hausfater等^[6]研究表明,中暑患者在入院初血清PCT水平明显升高,且与患者病情严重程度密切相关;另一研究获得类似结论,同时还发现血清PCT水平可预测中暑患者的预后^[7]。以上感染性或非感染性因素引起的SIRS过程中,可释放多种细胞因子和炎症介质,其中包括PCT、白细胞介素、肿瘤坏死因子等,所有这些是导致MODS的基础,其中PCT较其他细胞因子产生更早,在SIRS早期(2~3h)即可升高,6~12h明显超过正常,12~24h达高峰,是MODS早期独立预测因子,且与疾病的严重程度呈正比,对临床早期诊断具有重要意义^[15]。本次研究中,94%IMS患儿发病24h内血清PCT水平均已升高,而且发生MODS较未发生MODS患儿的PCT水平更高。进一步采用ROC曲线评价血清PCT水平与预测MODS发生之间的关系,结果显示以10.6 ng/mL为截断点,其敏感性和特异性分别为79.3%和90.5%,且具有

较高的准确性,因此,可将其作为IMS发生MODS的一种早期生物学标记。

目前,临床评估危重患儿病情严重程度主要采用PCIS,包括心率、呼吸、血压、动脉氧分压、pH、血钠、血钾等10项生理指标,反映了患儿全身各系统的状态,危重评分越低,病情越重,预后越差^[16]。本组研究中,死亡组患儿PCIS明显低于存活组,MODS患儿PCIS亦明显低于非MODS患儿;另外,本研究结果显示,死亡组患儿血清PCT水平明显高于存活组,而且PCT水平与PCIS评分呈显著负相关,说明血清PCT水平越高,患儿病情越严重,PCT水平与IMS病情严重性密切相关。

外周血WBC、NEU计数和CRP是儿科临床常用的炎症指标。一般认为,当机体遭受感染性或非感染性炎症刺激后会产生大量NEU趋化因子,白细胞在短期内激活、骤增,并在MODS发病机制中发挥重要作用。但也有研究者发现,该指标在MODS患者中假阳性率过高(达37.9%)^[17];而对于IMS患儿,因缺氧、高热刺激以及大汗导致血液浓缩,发病早期外周血WBC及NEU计数均可增高。本研究显示,与非MODS组及存活组比较,MODS组以及死亡组患儿外周血WBC及NEU计数并无显著增高。CRP属急性相蛋白,由细胞因子和炎症介质刺激肝细胞合成和分泌,是急性反应中变化最显著的一种蛋白质,在多数SIRS中均可非特异性升高,但CRP在炎症过程开始8~12h后才能从血清中检测出,达高峰时间需36~50h,明显迟于PCT水平的升高。本研究结果显示,尽管IMS患儿血清CRP水平亦升高,但在MODS和非MODS组以及存活组与死亡组之间其水平无明显差异。ROC曲线分析提示外周WBC、NEU计数和CRP均与IMS合并MODS的早期预测无关。

综上所述,PCT作为一项炎症指标,能及时床旁检测,技术操作简单易行、方便快捷。其血清水平与IMS患儿病情严重程度密切相关,对早期发生MODS有预测价值。

[参考文献]

- [1] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 253-263.
- [2] Mathew B, Roy DD, Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(2): 305-307.
- [3] Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 75(4): 342-347.
- [4] Azevedo JR, Torres OJ, Czeckzo NG, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock[J]. Rev Col Bras Cir, 2012, 39(6): 456-461.
- [5] 刘少锋, 杨健, 刘敏. 降钙素原与创伤的研究进展[J]. 华西医学, 2012, 27(5): 789-793.
- [6] Hausfater P, Hurtado M, Pease S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke[J]? Intensive Care Med, 2008, 34(8): 1377-1383.
- [7] Tong HS, Liu YS, Wen Q, et al. Serum procalcitonin predicting mortality in exertional heatstroke[J]. Emerg Med J, 2012, 29(2): 113-117.
- [8] 王赤, 任天成, 戚晓庄, 等. 血清降钙素原变化在严重创伤致MODS早期诊断中的临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(5): 57-58.
- [9] 赵祥文. 儿科急诊医学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 815-817.
- [10] Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1): 2-8.
- [11] 黄建宝, 卢秀兰, 祝益民, 等. 降钙素原在全身炎症反应综合征诊断及预后判断中的作用[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(2): 148-149.
- [12] 蔡小芳, 孙继民, 李文斌. 高氧液对捂热综合征患儿多脏器缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(18): 1406-1408.
- [13] 李莺, 徐仑. 婴儿捂热综合征死亡的危险因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(24): 1880-1881.
- [14] 齐英征. 降钙素原与小儿危重病例评分对脓毒症患儿预后的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(2): 190-193.
- [15] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 253-263.
- [16] 任晓旭, 宋国维. 第3代小儿死亡危险评分和小儿危重病例评分的应用[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(6): 382-384.
- [17] Barati M, Alinejad F, Bahar MA, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases[J]. Burns, 2008, 34(6): 770-774.

(本文编辑: 万静)