

降钙素原与临床肺部感染评分对老年呼吸机相关性肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值

何炳灵 郭述良

摘要 **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)水平与临床肺部感染评分(CPIS)对老年呼吸机相关性肺炎(VAP)患者病情严重程度及预后评估的临床价值。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月~2015 年 1 月 450 例机械通气时间 >48h 的患者临床资料,其中 VAP 患者 89 例。根据 VAP 患者病情严重程度将其分为低危组(30 例)、中危组(34 例)和高危组(25 例),按 VAP 患者临床结局将其分为存活组(68 例)及死亡组(21 例),采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清 PCT 水平同时记录 CPIS 情况,分别比较各组 PCT 及 CPIS 水平的差异以及 PCT 与 CPIS 的相关性,评价血清 PCT 及 CPIS 对 VAP 患者病情严重程度与临床预后的评估价值。**结果** VAP 组患者血清 PCT 水平及 CPIS 明显高于非 VAP 组患者($P<0.05$);低危组、中危组及高危组间血清 PCT 水平和 CPIS 的差异有统计学意义($P<0.05$),其中,高危组血清 PCT 水平和 CPIS 最高,中危组次之,低危组最低($P<0.05$);死亡组 PCT 水平及 CPIS 显著高于存活组($P<0.05$)。相关性分析显示,血清 PCT 水平与 CPIS 呈正相关($r=0.81$, $P=0.00$)。ROC 曲线分析显示,血清 PCT 曲线下面积(AUC)为 0.821(95% CI:0.781~0.903),其最佳工作点为 1.75 ng/ml,此时判断 VAP 患者预后不良的敏感度为 80.12% 及特异性为 84.51%;CPIS AUC 为 0.827(95% CI:0.775~0.914),其最佳工作点为 7.1(分),此时判断 VAP 患者预后不良的敏感度为 85.72% 及特异性为 80.25%。**结论** 老年 VAP 患者血清 PCT 水平和 CPIS 呈现较好的相关性,PCT 水平越高,CPIS 越高,患者病情越危重,预后也越差,两者联合可作为预测老年 VAP 患者病情严重程度及临床预后的有效指标,具有较好的临床运用价值。

关键词 降钙素原 老年 呼吸机相关性肺炎 临床肺部感染评分 预后

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.014

Clinical Research on Procalcitonin and Clinical Pulmonary Infection Score in severity and Prognosis Estimation for Elderly Patients with Ventilator Associated Pneumonia. He Bingling, Guo Shuliang. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract **Objective** To investigate the value of serum procalcitonin (PCT) level and clinical pulmonary infection (CPIS) in severity and prognosis estimation for elderly patients with ventilator associated pneumonia (VAP). **Methods** A retrospective analysis to the clinical data of 450 patients from January 2012 to January 2015 who undergone mechanical ventilation over 48 h were taken, including 89 cases of patients with VAP. According to the severity of the disease, these patients with VAP were divided into low-risk group (30 cases), moderate-risk group (34 cases) and high-risk group (25 cases). According to clinical prognosis, these patients with VAP were divided into survival (68 cases) and death groups (21 cases). Serum levels of PCT were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and CPIS were analyzed. The differences of serum PCT levels and CPIS were compared and correlation with CPIS were analyzed, and the relationship with severity and the prognosis of VAP were also assessed. **Results** The serum PCT levels and CPIS on VAP group was significantly higher than non-groups ($P<0.05$). The difference in serum PCT levels and CPIS scores among low-risk group, moderate-risk group and high-risk group was statistically significant, in which high-risk group was the highest, followed by moderate-risk group, and low-risk group was the lowest ($P<0.05$). Compared the survival group, the death group had higher serum PCT levels and CPIS ($P<0.05$). The PCT levels and CPIS were positive correlated ($r=0.81$, $P=0.00$). ROC curves analysis results showed that the area under curve of PCT was 0.821 (95% CI: 0.781~0.903), and optimal operating point (OOP) was 1.75 ng/ml, which had 80.12% sensitivity and 84.51% specificity. AUC of CPIS was 0.827 (95% CI:0.775~0.914), and OOP was 7.1, which

基金项目:国家临床重点专科专项基金资助项目(2012-649)

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院呼吸内科(何炳灵、郭述良);400012 重庆,第三军医大学第三附属医院野战外科研究所重症医学科(何炳灵)

通讯作者:郭述良,电子信箱:guoshuliangcq01@163.com

had 85.72% sensitivity and 80.25% specificity. **Conclusion** The serum PCT levels and CPIS showed a good correlation in elderly VAP group. When the serum PCT levels are higher, CPIS is higher, and the prognosis are worse. A combination of serum PCT levels and CPIS can be used as an effective predictor on the severity and prognosis of elderly VAP patients and have better clinical value.

Key words Procalcitonin; Elderly; Ventilator-associated pneumonia; Clinical pulmonary infection score; Prognosis

呼吸机相关性肺炎(VAP)是机械通气通气过程中最常见的并发症之一,尤其在重症监护病房(ICU)其发生率显著升高,严重威胁患者健康^[1]。虽然目前对于VAP的诊断与治疗已取得了很大进展,但其病死率仍高达14%~40%,特别是对老年及多重耐药菌感染的患者,其病死率高达60%^[2]。因此,如何早期的评估老年VAP患者病情的严重程度,判断临床预后,对于降低其病死率具有重要的临床意义。相关研究显示,血清降钙素原(PCT)对于感染性疾病的早期诊断具有较高的敏感度与特异性,同时还能提示疾病的严重程度及预后情况^[3]。临床肺部感染评分(CPIS)是通过以临床表现、影像学特征和微生物指标等来评估患者的感染情况,是目前临床常用的用于评估肺部感染严重程度及预后的重要的指标之一^[4]。本研究回顾性分析老年VAP患者血清PCT水平与CPIS的相关性及变化情况,探讨其在VAP患者疾病严重程度及预后评估中的临床运用价值。

资料与方法

1. 临床资料:选取2012年1月~2015年1月在笔者医院重症医学科行机械通气>48h的老年患者450例作为研究对象,其中,男性260例,女性190例,患者入院年龄61~85岁,平均年龄 72.1 ± 8.4 岁。根据是否发生VAP将其分为VAP组(89例)与非VAP组(361例)。VAP的诊断标准参照中华医学会2013年制定的《呼吸机相关性肺炎诊断、预防及治疗指南》^[5]:呼吸机使用时间 ≥ 48 h后具备以下>2项:①发热:患者体温升高($>38^{\circ}\text{C}$);②胸部X线检查可见肺部新发或进展性浸润阴影;③外周血象指标显示,白细胞 $>10.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$;④肺部听诊可闻及湿性啰音,同时呼吸道出现大量脓性分泌物;⑤呼吸道分泌物经培养出现新的病原菌。排除标准:①患者机械通气时间 ≤ 48 h;②机械通气以前已存在肺部感染的患者;③机械通气不能耐受,终止治疗的患者;④合并恶性肿瘤及免疫性疾病的患者。根据急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II)将VAP组患者分为3组:APACHE II评分 >20 分为高危组(25例);APACHE II评分10~

20分为中危组(34例);APACHE II评分 <10 分为低危组(30例)。根据老年VAP患者住院28天内临床转归将其分为存活组(68例)与死亡组(21例)。各组间在年龄、性别、基础疾病及机械通气时间等方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得了笔者医院伦理委员会的批准。

2. 方法:(1)记录入选患者的一般临床资料:所有老年患者均给予气管插管行机械通气,同时给予祛痰、补液、营养支持等对症治疗。详细记录各组患者性别、年龄、机械通气时间、血常规、基础疾病、机械通气天数等临床资料。同时对各组患者进行APACHE II及CPIS,评价患者病情严重程度及肺部感染程度。(2)降钙素原(PCT)检测:患者于清晨抽取空腹静脉血3ml,用于检测血清PCT水平。采用酶联免疫试剂盒的检测血清PCT水平,试剂盒购自瑞士罗氏公司,操作步骤严格按说明书进行。

3. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;组间计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关分析法,运用Graphpad软件做ROC曲线,计算ROC曲线下面积及最佳工作点,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. VAP组与非VAP组一般临床指标比较:VAP组患者血清PCT水平明显高于非VAP组;同时VAP组患者APACHE II评分及CPIS也显著高于非VAP组,表明VAP组患者存在肺部感染,其病情较非VAP组更危重。两组患者住院28天内病死率比较,VAP组明显高于非VAP组($\chi^2=10.24, P<0.05$,表1)。

2. VAP组患者不同严重危重组间血清PCT水平及CPIS比较:低危组、中危组及高危组间血清PCT水平和CPIS的差异具有统计学意义($P<0.05$),其中,高危组血清PCT水平和CPIS最高,中危组次之,低危组最低($P<0.05$)。3组间病死率差异具有统计学意义,其中高危组患者病死率最高,中危组次之,低危组最低($P<0.05$,表2)。

表 1 两组一般临床指标比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	PCT(ng/ml)	APACHE II (分)	CPIS (分)	病死率(%)
非 VAP 组	361	0.73 ± 0.21	11.4 ± 3.9	3.5 ± 0.9	52(14.4)
VAP 组	89	1.67 ± 0.32	17.3 ± 4.7	7.4 ± 1.2	21(23.6)
t/χ^2		16.23	9.35	10.52	10.24
<i>P</i>		0.000	0.019	0.012	0.014

表 2 不同危重组患者临床指标比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	PCT(ng/ml)	APACHE II (分)	CPIS (分)	病死率(%)
低危组	30	1.01 ± 0.18	7.9 ± 1.9	5.4 ± 0.8	3(10.0)
中危组	34	1.49 ± 0.22	14.2 ± 3.2	6.8 ± 0.7	8(23.5)
高危组	25	1.86 ± 0.20	23.4 ± 3.1	8.3 ± 0.9	10(40.0)
<i>F</i>		7.63	10.27	6.82	11.43
<i>P</i>		0.025	0.014	0.029	0.009

3. VAP 组患者不同预后组间血清 PCT 水平及 CPIS 比较:按临床结局,将 VAP 组患者分为存活组与死亡组。死亡组血清 PCT 水平显著高于存活组($P < 0.05$),同时 CPIS 也显著高于存活组($P < 0.01$,表 3)。

表 3 不同预后组间血清 PCT 水平及 CPIS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(ng/ml)	CPIS (分)
存活组	68	1.52 ± 0.19	6.5 ± 1.1
死亡组	21	2.11 ± 0.25	8.1 ± 1.2
<i>t</i>		9.78	6.32
<i>P</i>		0.018	0.030

4. 血清 PCT 水平与 CPIS 的相关性分析:VAP 组患者血清 PCT 水平与 CPIS 评分呈显著正相关即血清 PCT 水平越高,CPIS 评分也越高,肺部感染程度越重,死亡风险越高($r = 0.81, P = 0.00$,图 1)。

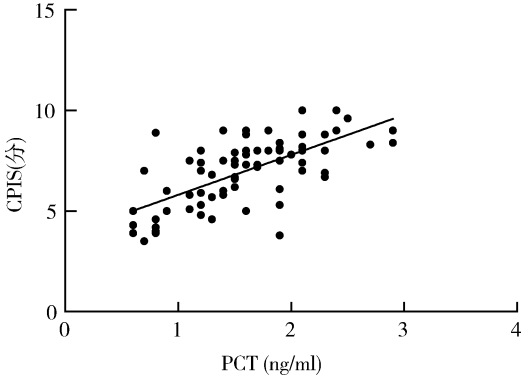


图 1 VAP 组患者血清 PCT 水平与 CPIS 评分的相关性

5. VAP 组血清 PCT 水平与 CPIS 的 ROC 曲线分析:通过 ROC 曲线分析发现血清 PCT 水平与 CPIS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.821 和 0.827,其最佳工

作点(OOP)分别为 1.75ng/ml 和 7.1 分,提示对血清 PCT > 1.75ng/ml 和 CPIS > 7.1 分对 VAP 患者预后不良的诊断精确率较高(表 4,表 5,图 2)。

表 4 PCT 水平与 CPIS 指标 ROC 曲线的 AUC

指标	AUC	SE	95% CI	<i>P</i>
PCT	0.821	0.021	0.781 ~ 0.903	0.000
CPIS 评分	0.837	0.023	0.775 ~ 0.914	0.000

表 5 PCT 水平与 CPIS 指标的 OOP ($\bar{x} \pm s$)

指标	OOP	特异性(%)	敏感度(%)	+LR	-LR	约登指数
PCT	>1.75	84.51	80.12	4.62	0.34	79.12
CPIS 评分	>7.1	80.25	85.72	4.73	0.41	73.94

+LR. 阳性似然比; -LR. 阴性似然比

讨 论

VAP 是机械通气 > 48h 发生的肺炎,是医院获得性肺炎最常见的类型之一,随着机械通气在临床的广泛运用,其发生率呈明显上升的趋势。VAP 的发生不仅导致患者住院时间显著延长,同时明显增加了患者病死率,特别是对于老年患者,其存在免疫力低下及合并多种基础疾病,可严重影响患者预后^[6]。因此,如何早期的评估老年 VAP 患者病情的严重程度及预后情况,对于降低其病死率具有重要的临床意义。

针对 VAP 的诊断,临床常根据临床表现、影像学特征及实验室指标来进行诊断,但它们特异性及敏感度均较低,存在一定的局限性。因此,寻找更为特异及明的指标,对于 VAP 的诊断及评估预后水平就显得尤为重要。PCT 是一种由 115 个氨基酸残基组成的糖蛋白,作为一种甲状腺滤泡旁细胞合成分泌的免

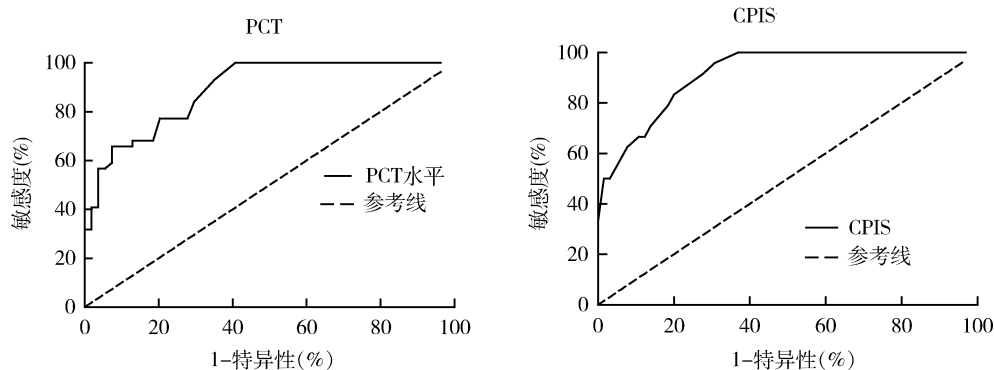


图2 血清 PCT 与 CPIS 的 ROC 曲线

疫调节蛋白,在生物体内发挥着多种功能^[7]。一般认为,在生理情况下,PCT分泌到血浆中的浓度较低($<0.1\text{ ng/ml}$),但是一旦机体出现细菌感染情况,其血浆中PCT水平可显著增加^[8]。相关研究表明,PCT可特异性的反映机体炎症情况,同时其特异性及敏感度均显著优于传统指标包括白细胞计数和C反应蛋白等炎性指标^[9]。目前,临床上常通过PCT的动态监测来评估患者感染及炎症的严重程度及预后^[10]。在本研究中,通过对入选患者血清PCT水平进行了检测,结果显示VAP患者血清PCT水平显著高于非VAP患者,同时随着VAP患者病情严重程度的增加,血清PCT水平呈明显升高趋势,表明PCT可反应VAP患者病情严重程度。进一步观察PCT水平与VAP患者临床预后的关系,发现VAP组中死亡患者PCT水平显著高于存活组,以 $\text{PCT} > 1.75\text{ ng/ml}$ 作为对预后不佳的诊断标准时,诊断VAP的敏感度为80.12%,特异性为84.51%,同时ROC曲线下面积较大(0.821),表明其诊断预后不佳的准确性较高。研究表明,肺部感染的严重程度能特异的反映患者的病情及预后情况。

CPIS是临床评估患者肺部感染情况常用的评分系统之一。它主要由体温、白细胞计数、气道分泌物、氧合指数、X线胸片及微生物学检测共6部分组成,其分值总和越高,反映患者肺部感染程度越重,预后越差,相应病死率也越高^[11]。对于疾病的诊断,单一的检测指标敏感度或特异性往往受到限制,而PCT及CPIS能反映病情严重程度,由此,其两者联合可能更有利于评估老年VAP病情程度及预后情况。本研究发现,VAP患者CPIS显著高于非VAP患者,同时随着病情严重程度的增加,CPIS也显著升高,表明CPIS能反映VAP患者病情严重程度。同时进一步检测了VAP患者CPIS与预后的关系,结果显示,死

亡组CPIS也显著高于存活组,表明CPIS越高,预后也越差。以 $\text{CPIS} > 7.1$ 分作为对预后不佳的诊断标准时,诊断VAP的敏感度为85.72%,特异性为80.25%,同时ROC曲线下面积较大(0.827),表明其诊断预后不良的准确性较高。进一步探讨VAP患者血清PCT与CPIS的关系,通过相关性分析显示,其两者呈显著的正相关,即血清PCT水平越高,CPIS也越高,感染程度越重,死亡风险越高,预后越差。有研究报道,以 $> 1.82\text{ ng/ml}$ 为阳性阈值,血清PCT对VAP的诊断敏感度和特异性分别为85.3%和74.1%;以 $\text{CPIS} > 6.2$ 分对VAP的诊断敏感度和特异性分别80.4%和77.3%^[12]。而本研究发现通过血清PCT和CPIS对VAP预后不佳的诊断,敏感度虽未得到明显改善,但特异性显著提高。

综上所述,联合PCT和CPIS能有效的评估老年VAP患者病情严重程度及临床预后情况,从而为VAP患者的个体化治疗提供临床依据。但由于本研究老年VAP患者样本量偏少,需要进一步扩大样本量,采取多中心联合的方式对PCT和CPIS在评估老年VAP患者病情严重程度及预后的临床价值方面做进一步的研究。

参考文献

- 1 Hashemian M, Kamalbeik S, Haji Seyed Razi P, *et al.* VAP or poisoning; which one has more effect on patients' outcomes in toxicological ICU? [J]. *Acta Biomed*, 2015, 86(1):63-68
- 2 Duszyńska W, Rosenthal VD, Dragan B, *et al.* Ventilator-associated pneumonia monitoring according to the INICC project at one centre [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(1):34-39
- 3 方红龙,陈娟,罗建,等. 血降钙素原测定对重症脓毒症患者急性肾损伤的预测价值[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(5):70-72
- 4 Bickenbach J, Marx G. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: what is the meaning of the CPIS? [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2013, 79(12):1406-1414

(下转第56页)

用的新式茎环引物和改进的 PCR 条件,很好地解决了 Taqman 探针荧光淬灭不彻底和探针长度短 T_m 值低的问题,同时节省了大量的时间和费用,规避了 MGB 的专利保护问题。

检测结果表明,本研究中建立的基于茎环引物的实时荧光定量 PCR 检测方法批内 CV 和批间 CV 均 $<3\%$,相关系数 R^2 均 >0.99 ,扩增效率均 $>90.0\%$ 。另外,通过对 4°C 下存放 1 周的临床血清标本中的 miRNA 的检测,证实了循环 miRNA 的稳定性。综上所述,本研究成功建立了一种敏感度高、特异性强、重复性好并且简便快速的 hcmv - miR - UL112 荧光定量 RT - PCR 检测方法,为 miRNA 的深入研究搭建了较好的技术平台。

参考文献

- 1 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2):215 - 233
- 2 Lim LP, Glasner ME, Yekta S, *et al.* Vertebrate microRNA genes [J]. Science, 2003, 299(5612):1540
- 3 Huang Y, Qi Y, Ma Y, *et al.* The expression of interleukin - 32 is activated by human cytomegalovirus infection and down regulated by hcmv - miR - UL112 - 1 [J]. Viro J, 2013, 10:51
- 4 Li S, Zhu J, Zhang W, *et al.* Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infectionclinical perspective [J]. Circulation, 2011, 124(2): 175 - 184
- 5 Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, *et al.* Real - time quantification of microRNAs by stem - loop RT - PCR [J]. Nucleic Acid Res, 2005, 33(20):e179
- 6 Feng J, Wang K, Liu X, *et al.* The quantification of tomato microRNAs response to viral infection by stem - loop real - time RT - PCR

[J]. Gene, 2009, 437(1 - 2):14 - 21

- 7 Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential [J]. Cell, 2001, 107(7):823 - 826
- 8 Hunt EA, Broyles D, Head T, *et al.* MicroRNA detection: current technology and research strategies [J]. Annu Rev Anal Chem, 2015, 8(1):217 - 237
- 9 Johnson BN, Mutharasan R. Biosensor - based microRNA detection: techniques, design, performance and challenges [J]. Analyst, 2014, 139(7):1576 - 1588
- 10 Liang RQ, Li W, Li Y, *et al.* An oligonucleotide microarray for microRNA expression analysis based on labeling RNA with quantum dot and nanogold probe [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(2):e17
- 11 Yin JQ, Zhao RC, Morris KV. Profiling microRNA expression with microarrays [J]. Trends Biotechnol, 2008, 26(2):70 - 76
- 12 Nagata K, Hama I, Kiryu - Seo S, *et al.* microRNA - 124 is down regulated in nerve - injured motor neurons and it potentially targets mRNAs for KLF6 and STAT3 [J]. Neuroscience, 2014, 256:426 - 432
- 13 Kim SW, Li Z, Moore PS, *et al.* A sensitive non - radioactive northern blot method to detect small RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(7):e98
- 14 Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, *et al.* Real - time quantification of microRNAs by stem - loop RT - PCR [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(20):e179
- 15 Ful J, Zhu J, Yang M, *et al.* A novel method to monitor the expression of microRNAs [J]. Mol Biotechnol, 2006, 32(3):197 - 204
- 16 Bergallo M, Gambarino S, Martino S, *et al.* Comparison of two available RNA extraction protocols for microRNA amplification in serum samples [J]. J Clin Lab Anal, 2015, epub ahead of print

(收稿日期:2015 - 08 - 31)

(修回日期:2015 - 10 - 12)

(上接第 52 页)

- 5 管向东,刘紫钰. 2013 年《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》——目标性治疗的解读 [J]. 中华医学杂志, 2014, 5: 333 - 334
- 6 李良,单仁飞,顾慧珍,等. 慢性阻塞性肺疾病对重症监护病房患者合并呼吸机相关性肺炎病死率的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(15): 1144 - 1148
- 7 Dymicka - Piekarska V, Wasiluk A. Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation [J]. Postepy Hig Med Dosw:Online, 2015, 69:723 - 728
- 8 黄燕新,姜朝新,叶振望,等. 血清降钙素原检测对血流感染的诊断价值分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(17): 2412 - 2414
- 9 Vikse J, Henry BM, Roy J, *et al.* The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and

meta - analysis [J]. Int J Infect Dis, 2015, 38:68 - 76

- 10 段红斌. 降钙素原对急性重症胆管炎病情严重程度及疗效评估的价值 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(21): 2538 - 2540
- 11 Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, *et al.* A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30 - day mortality in patients with ventilator - associated pneumonia [J]. Int J Infect Dis, 2015, 30:144 - 147
- 12 Rumende CM, Mahdi D. Role of combined procalcitonin and lipopolysaccharide - binding protein as prognostic markers of mortality in patients with ventilator - associated pneumonia [J]. Acta Med Indones, 2013, 45(2):89 - 93

(收稿日期:2015 - 09 - 28)

(修回日期:2015 - 10 - 12)