

腹膜透析降钙素原水平及与透析充分性的关系

陈 琦 王本勇 王 鸣 赵 宁

摘要 **目的** 研究降钙素原(procalcitonin, PCT)在腹膜透析患者体内水平,探讨降钙素原作为评估透析充分性指标的临床价值。**方法** 选择2016年1月~2018年4月在杭州市第一人民医院行腹膜透析非感染患者120例为腹膜透析组(PD组),选择健康体检者120例为健康对照组。采集其血清标本,测定PCT值,评价降钙素原在腹膜透析患者体内水平。PD组根据透析充分与否分为透析充分组和透析不充分组,比较两组患者的PCT值,分析其与透析充分性的相关性。绘制PCT关于透析充分性的ROC曲线,寻找PCT评价腹膜透析充分性的最佳截断值。**结果** PD组血清PCT值为 0.29 ± 0.24 ng/ml,显著高于健康对照组 0.02 ± 0.01 ng/ml,差异有统计学意义($P < 0.01$)。透析充分组的PCT值为 0.23 ± 0.15 ng/ml,显著低于透析不充分组 0.50 ± 0.37 ng/ml,差异有统计学意义($P < 0.01$)。通过相关性分析显示,PD组患者血清PCT与尿素清除率(Kt/v)呈负相关,相关系数分别为 -0.451 ($P < 0.01$),与hs-CRP呈正相关,相关系数为 0.458 ($P < 0.01$)。绘制PCT关于透析充分性的ROC曲线,PD组PCT的ROC曲线下面积为 0.875 (95% CI $0.792 \sim 0.958$),当截断值为 0.283 ng/ml时血清PCT的敏感度为 91.3% ,特异性为 80.5% 。**结论** 非感染情况下腹膜透析患者PCT值较健康人群有所升高,透析不充分患者血清PCT值较透析充分者显著升高,且PCT值与透析充分性(Kt/v)呈负相关,可作为评价透析充分性的间接指标,PCT为 0.283 ng/ml可作为评价腹膜透析充分性的最佳截断值。

关键词 降钙素原 透析充分性 微炎症状态 低蛋白血症

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.017

Procalcitonin Levels in Maintenance Peritoneal Dialysis Patients and the Relationship with the Dialysis Adequacy. Chen Qi, Wang Benyong, Wang Ming, et al. Department of Nephrology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To detect the serum procalcitonin (PCT) levels of peritoneal dialysis (PD) patients. Also, we analyzed the relationship between the PCT levels and the dialysis adequacy, to measure whether PCT would be a marker to assess the adequacy of dialysis. **Methods** We studied 120 peritoneal dialysis patients in Hangzhou First People's Hospital, without signs of infection and 120 controls. Serum PCT was detected. 120 PD patients were divided into two groups according to the dialysis adequacy. The PCT levels in each group were compared and a correlation analysis was processed between the PCT levels and the total solute clearance (Kt/V). The value of PCT for identifying the dialysis adequacy in PD patients was assessed by ROC curve analysis. **Results** The level of PCT in serum of PD group (0.29 ± 0.24 ng/ml) was higher than the control group (0.02 ± 0.01 ng/ml, $P < 0.01$). Compared with the inadequate dialysis group (0.5 ± 0.37 ng/ml), the PCT level of the adequate dialysis group (0.23 ± 0.15 ng/ml) was lower ($P < 0.01$). There was negative correlations of PCT with Kt/v ($r = -0.451$), while there was positive correlations of PCT with Hypersensitive C-reactive protein ($r = 0.458, P < 0.01$). ROC curve analysis showed that at a serum PCT cutoff value of 0.283 ng/ml, the sensitivity and specificity for identifying the dialysis adequacy in PD patients were 0.913 and 0.805 respectively. **Conclusion** In this study, the serum levels of PCT in peritoneal dialysis patients were significantly higher than the levels in healthy control. Besides, the serum levels of PCT can be used as an indirect maker to evaluate the adequacy of dialysis.

Key words Procalcitonin; Adequacy of dialysis; Microinflammation; Hypoproteinemia

随着社会疾病谱的发展,终末期肾脏病(ESRD)的患者日益增加。维持性腹膜透析(maintenance per-

itoneal dialysis,MPD)作为肾脏替代的一种方式,是稳定终末期肾脏病患者内环境、改善症状、提高生活质量的一种行之有效的治疗方式。相关研究表明,腹膜透析患者普遍存在微炎症状态(microinflammation),其与患者营养状态及透析充分性亦密切相关^[1]。因此,如何早期识别感染,减少透析患者慢性炎症的发生与发展,提高透析患者的透析充分性至关重要。研

基金项目:浙江省科技计划项目(2014C33237);浙江省杭州市科技发展计划项目(20140733Q10)

作者单位:310006 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院

通讯作者:赵宁,电子邮箱:doczhaoning@126.com

究报道,血清降钙素原(procalcitonin, PCT)除了可反映存在感染外,也可反映非感染性炎症反应^[2,3]。有研究显示,非感染状态的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)包括血液透析患者其血清 PCT 水平较健康人群明显增高^[4-7]。但腹膜透析患者中血 PCT 水平目前鲜有报道。基于此,本研究通过检测维持性腹膜透析患者非感染状态下的血清 PCT 水平,分析其与透析充分性的相关性,进而探讨其作为评估腹膜透析充分性的临床运用价值。

对象与方法

1. 研究对象:本研究为回顾性、单中心临床研究,以 2016 年 1 月~2018 年 4 月笔者医院透析中心维持性腹膜透析患者 120 例为腹膜透析组(PD 组),其中男性 69 例,女性 51 例,患者平均年龄 60.46 ± 11.48 岁;从原发疾病来看,慢性肾小球肾炎 65 例,2 型糖尿病 18 例,高血压病 37 例。纳入标准为病情稳定,维持性腹膜透析 ≥ 3 个月,患者应用 CAPD 标准处方,透析液 2L,每天使用 4 袋透析液,夜间留腹 8~12h。腹膜透析液为百特公司腹膜透析液。排除标准:①有急性心脑血管并发症;②目前或近期有出血、感染性疾病;③移植肾失去功能;④近 3 个月使用免疫抑制剂或非甾体类药物;⑤其他:恶性肿瘤、急慢性肝病、甲状腺疾病等情况的患者。同期笔者医院体检中心健康体检者 120 例为健康对照组,其中男性 65 例,女性 55 例,平均年龄 50.45 ± 11.91 岁,PD 组与健康对照组年龄、性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 标本收集:PD 组清晨空腹采静脉血 5ml,行血 PCT、hs-CRP、血红蛋白(Hb)、前白蛋白(PA)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)检测;患者应用 CAPD 标准处方,透析液 2L,每天使用 4 袋透析液,夜间留腹 8~12h,出超液(即腹膜透析液)5ml 行 PCT 检测。健康对照组清晨空腹采静脉血 5ml,行血 PCT、hs-CRP 检测。

3. 实验方法:(1)炎症指标测定:PCT、hs-CRP 测定:PCT 测定:血液样本收集在干燥管,以 3000r/min 离心 10min,收集血清,每个样本 -80°C 保存,批量检测分析。采用 PCT 检测试剂(德国罗氏公司产品)、用电化学发光法检测(检测范围 0.02~100.00ng/ml);腹膜透析液标本同样收集在干燥管,以 3000r/min 离心 10min,收集血清,每个样本 -80°C 保存,批量检测分析。hs-CRP 测定仪器为 Beckman Cullter 公司生产的 IMMAGE 800 全自动免疫浊度分

析仪,采用免疫速率散射比浊法。(2)血生化营养指标:血清前白蛋白用全自动生化分析仪 Olympus 2700 测定;血红蛋白通过自动分析仪 Advia. 120 的 Perox 染色法检测。(3)透析充分性评估:计算尿素肌酐清除率(Kt/V)=(腹膜尿素清除率+残肾尿素清除率)/尿素分布容积 \times 周透析天数。尿素平均分布容积用 Watson 公式计算。 $n\text{PCR} = 9.35 \times \text{Gurea} + 0.294 \times \text{VW}/1.7 \times \text{VW}$ 。(4)肾小球滤过率(eGFR):血肌酐用全自动生化分析仪 Olympus 2700 测定,应用针对我国的简化 MDRD 公式计算 GFR。 $\text{GFR} = 175 \times [\text{肌酐}(\text{mg/dl})]^{-1.234} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.179} \times \text{性别}(\text{男性}=1, \text{女性}=0.79)$ 。因为资料收集肌酐单位为 $\mu\text{mol/L}$,通过除以 88.4 转换为以 mg/dl 为单位的数值进行计算。

4. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验比较;计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 PCT 水平与 hs-CRP、Hb、PA、eGFR 及 Kt/V 的相关性;绘制 ROC 曲线分析 PCT 水平对腹膜透析充分性的评估价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组 PCT 水平差异性比较:腹膜透析组(PD 组)患者血清 PCT 值为 $0.29 \pm 0.24\text{ng/ml}$,显著高于健康对照组 $0.02 \pm 0.01\text{ng/ml}$,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 PD 组与健康对照组的 PCT、hs-CRP ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT (ng/ml)	hs-CRP (mg/dl)
健康对照组	120	0.02 ± 0.01	0.17 ± 0.12
PD 组	120	$0.29 \pm 0.24^*$	$0.84 \pm 1.21^*$

与健康对照组比较, * $P < 0.01$

2. 透析充分组与透析不充分组的一般资料及 PCT、hs-CRP、PA、Hb 的水平:PD 组中透析充分组与透析不充分组一般资料见表 2,可见透析充分组与透析不充分组患者性别、年龄、透析时间、原发疾病等比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。透析充分组 PCT 值为 $0.23 \pm 0.15\text{ng/ml}$,透析不充分组 PCT 值为 $0.50 \pm 0.37\text{ng/ml}$,透析不充分组 PCT 水平较透析充分组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),透析充分组 hs-CRP 值为 $0.62 \pm 1.06\text{mg/ml}$,透析不充

分组 hs - CRP 值为 1.62 ± 1.39 mg/ml, 透析不充分组 hs - CRP 水平较透析充分组显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 透析充分组 PA 值为 0.33 ± 0.17 g/L, 透析不充分组 PA 值为 0.27 ± 0.54 g/L, 透析不充分组 PA 水平较透析充分组显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 透析充分组 Hb 值为 89.01 ± 19.24 g/L, 透析不充分组 Hb 值为 85.91 ± 20.19 g/L, 两组 Hb 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 透析充分组及透析不充分组的一般资料及 CRP、PA、Hb 水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	透析充分组	透析不充分组	P
性别 [n (%)]			
男性	41 (59.4)	32 (62.7)	>0.05
女性	28 (40.6)	19 (37.3)	>0.05
年龄 (岁)	59.18 ± 12.46	60.12 ± 15.13	>0.05
透析时间 (月)	47.45 ± 10.12	52.16 ± 13.56	>0.05
原发疾病 (n)			
慢性肾小球肾炎	26	25	>0.05
2 型糖尿病	18	20	>0.05
高血压	31	30	>0.05
PCT (ng/ml)	0.23 ± 0.15	0.50 ± 0.37	<0.01
hs - CRP (mg/dl)	0.62 ± 1.06	1.62 ± 1.39	<0.01
PA (g/L)	0.33 ± 0.17	0.27 ± 0.54	<0.01
Hb (g/L)	89.01 ± 19.24	85.91 ± 20.19	>0.05

3. PCT 与炎症指标 (hs - CRP)、营养指标 (PA、Hb)、肾小球滤过率 (GFR)、透析充分性 (KT/V) 的相关性分析: 经 Spearman 相关分析, PD 组 PCT 与 hs - CRP 呈正相关, 相关系数分析为 0.458 ($P < 0.01$), 与 PA、GFR、KT/V 均呈负相关, 相关系数分别为 -0.258、-0.280、-0.451 ($P < 0.01$), 与 Hb 无相关性, 相关系数为 -0.166 ($P > 0.05$), 详见表 3。拟合 PCT 与上述各指标的线性关系分别详见图 1 ~ 图 5。

表 3 PD 组 PCT 与炎症指标、营养指标、肾小球滤过率、透析充分性的相关性

项目	PCT (ng/ml)	
	相关系数 (r)	P
hs - CRP (mg/dl)	0.458	<0.01
前白蛋白 (g/L)	-0.258	<0.01
血红蛋白 (g/L)	-0.166	0.09
eGFR (ml/min)	-0.280	<0.01
Kt/V	-0.451	<0.01

4. 血清 PCT 评估腹膜透析透析充分性的 ROC 曲线特征分析: 为了进一步评价 PCT 对透析充分性的评估价值, 绘制 PCT 关于透析充分性的 ROC 曲线, 详

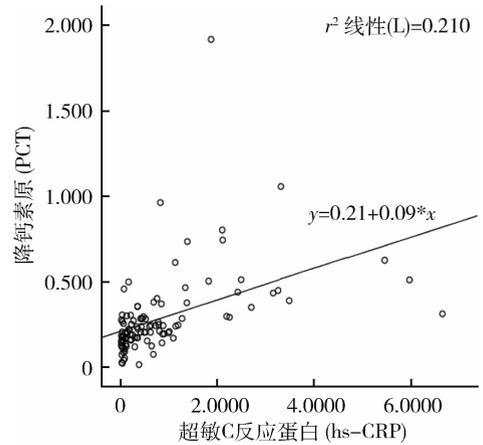


图 1 降钙素原 (PCT) 与超敏 C 反应蛋白 (hs - CRP) 相关性

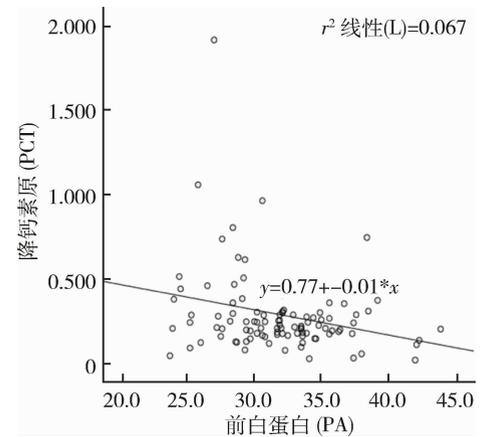


图 2 降钙素原 (PCT) 与前白蛋白 (PA) 相关性

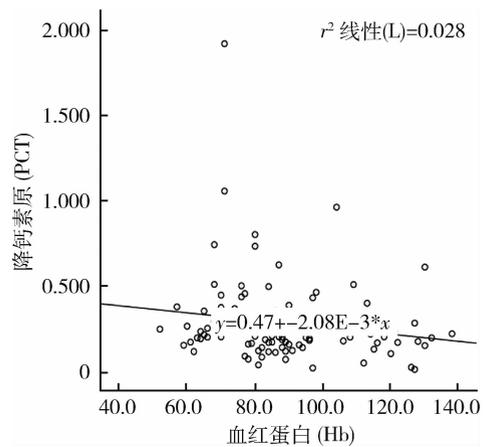


图 3 降钙素原 (PCT) 与血红蛋白 (Hb) 相关性

见图 6。PD 组 PCT 的 ROC 曲线下面积为 0.875 (95% CI: 0.792 ~ 0.958), 当截断值为 0.283ng/ml 时血清 PCT 的敏感性为 91.3%, 特异性为 80.5%。

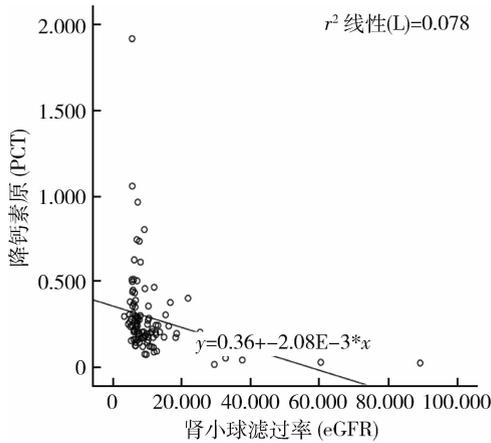


图4 降钙素原 (PCT) 与肾小球滤过率 (eGFR) 相关性

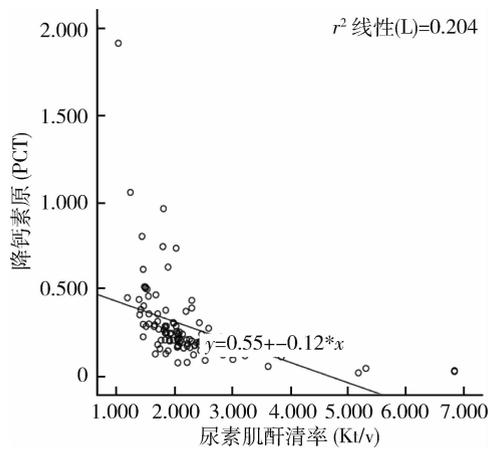


图5 降钙素原 (PCT) 与尿素肌酐清除率 (Kt/v) 相关性

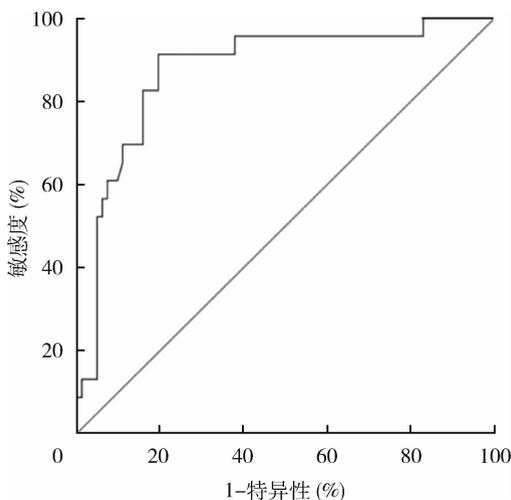


图6 PD组 PCT 关于透析充分性的 ROC 曲线

讨 论

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是 20 世纪 90 年代首先在脓毒血症患者的血清中检测到的反映全身

性细菌感染的生物学指标^[8-10]。健康人体内, PCT 水平极低, 通常为 0.1 ~ 0.5ng/L。在感染情况下, PCT 较 CRP、IL-6 等急性期蛋白及炎性因子出现及上升较早, 半衰期更短, 因此均有较高的敏感度及特异性。动物研究发现 PCT 可作为次级炎性因子, 放大炎性效应^[9]。目前, 对于 PCT 的清除途径研究尚少。有研究表明, 在慢性肾脏病患者体内, PCT 水平有所升高, 但并非大幅度上升, 这说明在 PCT 的清除环节, 肾脏并非其主要的代谢途径, 在这部分患者中, PCT 作为感染性指标依然具有指导意义^[6, 11, 12]。

目前, 多数研究表明, 未接受透析的 CKD 患者及血液透析患者即使在未感染的情况下, 血清 PCT 的水平是升高的^[4, 13]。笔者研究发现, 对于维持性腹膜透析的患者即使没有明显感染迹象, 其血清 PCT 值为 0.29 ± 0.24 ng/ml, 较健康人群明显升高 ($P < 0.01$)。同时发现 PD 患者 PCT 与传统炎性指标 hs-CRP 呈正相关 ($r = 0.458, P < 0.01$), 与残肾功能 (eGFR) 呈负相关 ($r = -0.280, P < 0.01$)。国外研究发现, 腹膜透析患者 PCT 水平较健康对照组升高, 但较血透患者偏低^[14-16]。同时, PCT 水平与终末期患者肾小球滤过率及残余尿量呈反比。本研究亦发现, 腹膜透析患者 PCT 水平与 eGFR 呈负相关, 这说明, 即使 PCT 并非主要依靠肾脏代谢, 但在腹膜透析患者体内, PCT 水平的上升仍与下降的肾小球滤过率相关。此外, 由于慢性肾脏病患者的微炎性状态会导致其外周血单核细胞产生 PCT 增多, 而对于 PD 患者, 由于体内各种促炎症代谢产物滞留、腹膜透析液对人体的长期刺激使、肠道屏障作用减弱导致内毒素摄取增多、腹膜透析操作不规范等因素, 其微炎性反应较其他患者更为明显, 因而单核细胞产生更多的 PCT, 导致 PD 患者血清 PCT 升高^[17, 18]。本研究发现, PD 患者 PCT 水平与传统炎性指标呈正相关。因此, 笔者推测, 腹膜透析患者升高的 PCT 水平与下降的残肾功能及持续的微炎性状态相关, PCT 可作为指示维持性腹膜透析患者微炎性状态的指标。

对于长期维持性透析的患者, 透析充分性的好坏能够影响患者长期生存率及预测患者不良的预后。由于炎性状态导致患者低蛋白血症及心脑血管事件发生率的增加, 亦对透析充分性造成一定的影响, 而 PCT 可作为指示炎症的敏感指标, 故笔者将 PCT 腹膜透析患者的透析充分性及相关营养指标进行相关性分析, 结果表明, PD 患者 PCT 与 Kt/v、血清前白蛋白、肾小球滤过率均呈负相关 ($P < 0.01$), 与血红蛋

白无明显相关性。这种负相关性说明,一方面,PCT的升高预示着营养状态不良的加重,另一方面,PCT从一定程度上反映了患者透析充分性的情况。此外,根据透析充分与否,将腹膜透析患者分为透析充分组($Kt/v \geq 1.7$)与透析不充分组($Kt/v < 1.7$),发现透析不充分组 PCT 水平较透析充分组显著升高($P < 0.01$)。再行 PCT 关于透析充分性的 ROC 曲线分析,发现其 ROC 曲线下面积为 0.875(95% CI:0.792 ~ 0.958),当截断值为 0.283ng/ml 时血清 PCT 的敏感度为 91.3%,特异性为 80.5%。这进一步说明,PCT 的升高预示着透析充分性的欠佳。因此,笔者认为,由于 PCT 检测的方便性,其可作为一项间接反映透析患者透析充分性的指标。

综上所述,腹膜透析患者即使在非感染情况下体内 PCT 水平明显高于健康人群,PCT 可作为指示腹膜透析患者的微炎性状态的指标,间接评价透析患者的营养状态及透析的充分性。

参考文献

- 1 Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, *et al.* Significance of high C - reactive protein levels in pre - dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2002,17(6):1105 - 1109
- 2 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*,2012,21(9):944 - 951
- 3 Jose GM, Huici - Moreno MJ, Antonio GP, *et al.* Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C - reactive protein, procalcitonin, and circulating cell - free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis[J]. *Critical Care*,2014,18(3):R116
- 4 Trimarchi H, Dicugno M, Murvan A, *et al.* Pro - calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis[J]. *Medicina:B Aires*,2013,73(5):411 - 416
- 5 Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C - reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis[J]. *Intensive Care Med*,2003,29(4):579 - 583
- 6 Herget - Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, *et al.* Modulation and

source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy[J]. *Scand J Immunol*,2005,61(2):180 - 186

- 7 Contou D, D'Ythurbide G, Messika J, *et al.* Description and predictive factors of infection in patients with chronic kidney disease admitted to the critical care unit[J]. *J Infect*,2014,68(2):105 - 115
- 8 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*,1993,341(8844):515 - 518
- 9 Fu Y, Chen J, Cai B, *et al.* The use of PCT, CRP, IL - 6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia[J]. *J Infect*,2012,64(4):438 - 440
- 10 柴富强. 降钙素原在儿科重症感染患者中的表达及价值评价[J]. *临床研究*,2018,26(3):23 - 24
- 11 Meisner M, Lohs T, Huettemann E, *et al.* The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function[J]. *Eur J Anaesthesiol*,2001,18(2):79 - 87
- 12 陈姣,张苗,蒋春明,等. 血清降钙素原在诊断慢性肾脏病合并细菌感染中的临床价值[J]. *东南大学学报:医学版*,2016,35(4):550 - 554
- 13 Level C, Chauveau P, Delmas Y, *et al.* Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? [J]. *Nephrol Dial Transplant*,2001,16(5):980 - 986
- 14 Steinbach G, Bolke E, Grunert A, *et al.* Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency[J]. *Wien Klin Wochenschr*,2004,116(24):849 - 853
- 15 Lee WS, Kang DW, Back JH, *et al.* Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end - stage renal disease patients[J]. *Korean J Intern Med*,2015,30(2):198 - 204
- 16 白鸽. 腹膜透析患者慢性炎症状态研究进展[J]. *医学综述*,2013,19(12):2142 - 2144
- 17 刘静,陈国纯,刘伏友. 腹膜透析相关性腹膜炎生物学标志物研究进展[J]. *中国血液净化*,2012,11(11):630 - 632
- 18 Liu HH, Zhang MW, Guo JB, *et al.* Procalcitonin and C - reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram - negative or Gram - positive bacteria[J]. *Ir J Med Sci*,2017,186(1):207 - 212

(收稿日期:2019 - 03 - 09)

(修回日期:2019 - 03 - 29)

(接第 87 页)

- 14 Moreno - Castilla C, Mauricio D, Hernandez M. Role of medical nutrition therapy in the management of gestational diabetes mellitus[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(4): 22
- 15 陈伟. 妊娠期糖尿病医学营养治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(4):246 - 250
- 16 Aune D, Sen A, Henriksen T, *et al.* Physical activity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose - response Meta - analysis of epidemiological studies[J]. *Eur J Epidemiol*,

2016, 31(10): 967 - 997

- 17 Song C, Li J, Leng J, *et al.* Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a Meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Obes Rev*, 2016, 17(10): 960 - 969
- 18 Garg S, Hirsch B. Self - monitoring of blood glucose[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18(Suppl 1): 3 - 9

(收稿日期:2019 - 08 - 11)

(修回日期:2019 - 09 - 10)