

文章编号: 1001-6325(2020)02-0178-04

## 联合检测 C 反应蛋白和降钙素原 在创伤后脓毒症患者早期预警中的作用

文大林<sup>1,2</sup>, 杜娟<sup>2</sup>, 陈民佳<sup>2</sup>, 孙剑会<sup>2</sup>, 张华才<sup>2</sup>, 张安强<sup>2\*</sup>, 都定元<sup>1\*</sup>

(1. 重庆大学附属中心医院 重庆市急救医疗中心, 重庆 400014;

2. 陆军军医大学大坪医院 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

**摘要:**目的 评估血清 C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)联合检测对创伤后脓毒症患者的预警价值。方法 纳入严重创伤患者 235 例,其中 110 例脓毒症患者和 125 例非脓毒症患者。采集入院 24 h 内血样,检测血清中 CRP 和 PCT。采用 ROC 曲线比较 CRP 和 PCT 对创伤后脓毒症的预警价值,同时采用 NRI 和 IDI 分析联合使用后的提高能力。结果 脓毒症患者血清 CRP 和 PCT 水平均显著高于非脓毒症患者( $P<0.001$ ),ROC 分析显示血清 CRP 和 PCT 的 AUC 分别为 0.766(0.707~0.819)和 0.744(0.684~0.799);将 CRP 和 PCT 联合较单指标预警创伤脓毒症的 AUC 提高了 5.1%,7.3%。NRI 和 IDI 分析结果证实 PCT 和 CPR 的联合使用较单独使用的预警效能显著提高( $P<0.001$ )。结论 CRP 和 PCT 对严重创伤后脓毒症发生风险具有早期预警作用,二者联合能够显著提高早期预警能力。

**关键词:** 创伤脓毒症;C 反应蛋白;降钙素原;早期预警

中图分类号:R446.1 文献标志码:A

## Combined detection of C-reactive protein and procalcitonin in early prediction of patients with post-traumatic sepsis

WEN Da-lin<sup>1,2</sup>, DU Juan<sup>2</sup>, CHEN Min-jia<sup>2</sup>, SUN Jian-hui<sup>2</sup>, ZHANG Hua-cai<sup>2</sup>,  
ZHANG An-qiang<sup>2\*</sup>, DU Ding-yuan<sup>1\*</sup>

(1. Chongqing Emergency Medical Center, Central Hospital of Chongqing University, Chongqing 400014;

2. State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the value of combined detection of serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) for early warning of traumatic sepsis. **Methods** Two hundred and thirty five patients with severe trauma were included, including 110 patients with sepsis and 125 patients with non-sepsis. Blood samples were collected in 24 hours of admission and serum CRP and PCT were measured. The ROC curve was used to compare the early warning value of CRP and PCT for post-traumatic sepsis, and the improvement ability after combined use of NRI and IDI was analyzed. **Results** The results showed that CRP and PCT in patients with post-traumatic sepsis were significantly higher than those in non-sepsis patients ( $P<0.001$ ). ROC analysis revealed that the AUC of serum CRP and PCT were 0.766 (0.707-0.819) and 0.744 (0.684-0.799), respectively; The AUC of CRP and

收稿日期:2019-08-15 修回日期:2019-12-02

基金项目:全军医学科技青年培育项目(17QNPO05);国家“十二五”科技支撑计划(2012BAI1B01)

\* 通信作者 (corresponding author): dudingyuan@qq.com; zhangnqiang@126.com

PCT combined with single-label early warning trauma sepsis was increased by 5.1%, 7.3%. Meanwhile, the results of NRI and IDI analysis also suggested the combination of CRP and PCT was sensitive to identify the patients with high risk of sepsis ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** CRP and PCT have early prediction effects on the risk of sepsis in major trauma patients. Combination of CPR and PCT can significantly improve early prediction ability.

**Key words:** traumatic sepsis; C-reactive protein; procalcitonin; early prediction

创伤 (trauma) 是全球性公共健康问题, 每年因伤致死人数超过 500 万, 占全球疾病总负担的 10%<sup>[1-3]</sup>。随着院前急救技术的进步及救治体系的完善, 创伤早期即刻死亡率已显著下降, 但脓毒症、多器官功能衰竭等创伤晚期并发症仍严重威胁患者预后<sup>[3]</sup>。脓毒症 (sepsis) 是指机体对于感染失控反应所导致的威胁生命的器官功能障碍, 其发病具有级联反应特点, 发作凶险、发展极快, 一经明确诊断, 很难控制其发展, 病死率极高<sup>[4]</sup>。因此, 早期诊断、早期干预是严重创伤脓毒症救治的关键。

近年来在脓毒症的早期预警和治疗方面取得了一定的成果, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 参与脓毒症的炎症反应系统, 并存在一定的相关性<sup>[5]</sup>。目前的研究表明 CRP 和 PCT 可能作为创伤脓毒症的早期预警生物标志物, 可用于指导临床上抗生素的使用<sup>[6]</sup>。但同样有研究表明 CRP 和 PCT 作为生物标志物在创伤脓毒症 (traumatic sepsis) 的早期预警中敏感性和特异性不高, 需进一步的临床大样本、多中心研究来明确二者的早期预警作用<sup>[7]</sup>。本研究拟通过对严重创伤后 24 h 的血清 CRP、PCT 水平的检测, 来探讨 CRP、PCT 在创伤脓毒症早期预警中的应用价值, 并进一步分析二者联合能否提高严重创伤患者发生脓毒症的早期预警能力, 为 CRP、PCT 对创伤脓毒症早期发现提供更多的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月至 2017 年 12 月入住大坪医院与重庆市急救中心的 235 例严重创伤患者作为研究对象。创伤患者纳入标准: 1) 创伤患者 ISS  $\geq 16$ ; 2) 患者年龄  $\geq 18$  岁,  $\leq 65$  岁; 3) 伤后入院时间  $\leq 48$  h。创伤严重程度根据《简明损伤定级标准 2005》评分, 由两名研究人员独立评分<sup>[8]</sup>。Sepsis 3.0 诊断标准: 对感染或可疑感染者, SOFA  $\geq 2$  分可诊断为脓

毒症<sup>[9]</sup>。所有患者均签署知情同意书并通过医院伦理学批准[文号: 医研伦审(2012)第 009 号]。

### 1.2 样本采集与检测

所有严重创伤患者均在入院 24 h 内采集外周静脉血 3~5 mL, 3 000 r/min, 离心 5 min; 全自动生化分析仪及酶联免疫试剂盒检测血清中 CRP 和 PCT 水平。

### 1.3 统计学分析

计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组之间的差异通过  $t$  检验分析。计数资料用两组间的差异通过卡方 ( $\chi^2$ ) 检验分析; CRP、PCT 与创伤后脓毒症发生风险的相关性通过 Logistic 回归分析, 并通过年龄、性别、ISS 进行校正。受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线用于 CRP、PCT 对创伤脓毒症早期预警效能的评价。进一步采用重分类改善指标 (net reclassification improvement, NRI) 和综合判别改善指数 (integrated discrimination improvement, IDI) 对 CRP、PCT 联合较单独的预警效能提高能力进行评价。所有统计分析通过 SPSS17 和 R 语言完成。

## 2 结果

### 2.1 严重创伤患者基本临床资料

根据纳入标准, 共有 235 例严重创伤患者纳入本研究, 创伤患者临床基本资料见表 1。

### 2.2 创伤非脓毒症患者与脓毒症患者血清中 CRP、PCT 水平比较

创伤脓毒症患者血清中 CRP 和 PCT 水平显著高于非脓毒症患者 ( $P < 0.001$ ) (表 2)。进一步使用 Logistic 回归分析显示 CRP、PCT 均与创伤脓毒症发生率显著相关 [CRP: OR = 1.03 (1.02 ~ 1.03),  $P < 0.001$ ; PCT: OR = 1.17 (1.08 ~ 1.27),  $P < 0.001$ ]。使用年龄、性别和 ISS 评分作为混杂因素进行校正后, CRP、PCT 仍与创伤脓毒症发生率显著相关 [CRP: OR = 1.03 (1.02 ~ 1.04),  $P < 0.001$ ; PCT:

$OR = 1.16(1.07 \sim 1.26), P < 0.001]$ 。

表 1 严重创伤患者基本临床资料

Table 1 Basic clinical data of severe trauma patients ( $\bar{x} \pm s$ )

characteristics	non-sepsis ( <i>n</i> = 125)	sepsis ( <i>n</i> = 110)
male/%	99(79.2)	87(79.1)
age/year	43.6±10.9	39.8±13.1*
ISS	25.48±7.82	27.22±7.58
GCS initial	14.02±2.51	11.11±4.01**
GCS max	14.25±2.22	12.14±4.26**
hospital admission time after injury/hour	36.85±96.66	42.84±101.74
RTS	11.60±0.80	10.65±2.07**
initial SBP	120.54±19.09	121.94±20.09
APACHE II initial	7.34±5.69	14.10±7.37**
APACHE II max	10.75±6.24	18.58±6.42**
SOFA initial	2.95±1.83	5.09±2.66**
SOFA max	3.99±2.19	6.84±2.97**
length of ICU stay/days	4.38±6.61	17.10±15.97**

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$  compared with non-sepsis.

表 2 创伤后非脓毒症组与脓毒症组间的血清 CRP 与 PCT 水平

Table 2 Serum CRP and PCT levels between the post-traumatic non-sepsis group and the sepsis group ( $\bar{x} \pm s$ )

group	<i>n</i>	CRP/(mg/L)	PCT/( $\mu$ g/L)
non-sepsis	125	40.01±29.01	1.62±3.48
sepsis	110	91.39±57.92*	7.64±13.41*

\* $P < 0.001$  compared with non-sepsis.

## 2.3 血清 CRP、PCT 对创伤脓毒症发生风险的预测价值

使用受试者工作曲线(ROC)评估 CRP、PCT 对严重创伤患者发生脓毒症风险的预警效能结果显示,CRP 对创伤患者脓毒症预警的 AUC 为 0.766(0.707~0.819),取 CRP>94.7 mg/L 作为预测脓毒症发生可能的临界点,其敏感性和特异性分别为 44.55%和 98.40%。PCT 对创伤患者脓毒症预警的 AUC 为 0.744(0.684~0.799),取 PCT>1.04  $\mu$ g/L 作为预测脓毒症发生可能的临界点,敏感性和特异性分别为 70.91%和 66.40%。说明 CRP、PCT 对创伤脓毒症的发生风险有一定的早期预警价值。

## 2.4 血清 CRP、PCT 联合对创伤脓毒症发生风险的预警机制

为进一步分析 CRP 与 PCT 对创伤脓毒症发生风险的联合预警机制,进一步将二者联合用于创伤脓毒症的早期预警,分析结果表明 CRP+PCT 联合的 AUC 为 0.817(0.762~0.864),敏感性和特异性分别为 60.0%和 95.2%。CRP+PCT 联合后 AUC 较单独 CRP 和 PCT 的 AUC 分别提高了 5.1%,7.3% ( $P < 0.01, P < 0.05$ ),故二者联合对创伤脓毒症的预警效果更好。通过 NRI 和 IDI 分析,结果证实 PCT 和 CRP 的联合使用较单独使用的预警效能均显著提高( $P < 0.001$ )(表 3)。

## 3 讨论

严重创伤后脓毒症和多器官功能障碍的早期预警仍面临特殊的挑战,即创伤本身引发强烈的炎症反应,这通常可以掩盖与脓毒症相关的初步临床症状<sup>[10]</sup>。因此,如何对脓毒症做出较早而有效的预警

表 3 NRI 与 IDI 分析

Table 3 Analysis of NRI and IDI (*n* = 235)

variable	CRP	PCT	CRP+ PCT
NRI			
CRP	-	-0.3345[-0.5858- -0.0833]	0.5236[0.3093-0.738]*
PCT	-0.3345[-0.5858- -0.0833]	-	0.656[0.4154- 0.8966]*
IDI			
CRP	-	-0.1126[-0.1837- -0.0415]	0.0847[0.0496-0.1198]*
PCT	-0.1126[-0.1837- -0.0415]	-	0.1973[0.1441-0.2504]*

\* $P < 0.001$  compared with single CRP and PCT.

并给予患者个体化的精准治疗,是显著提高创伤患者的救治水平的关键。

CRP 属于肝脏急性时相反应蛋白,在机体正常的情况下含量极微,一旦受到细菌感染,该因子水平则会在短时间内迅速升高,可做独特的炎性标志物。降钙素原(procalcitonin,PCT)是一种由 116 个氨基酸构成的三肽,正常情况下,PCT 不释放入血液中,故健康机体血液 PCT 水平处于极低状态,在急性炎症反应时,炎性介质及细菌毒素可刺激其分泌增加,PCT 水平明显升高时则表明感染程度较重<sup>[11]</sup>。目前的研究表明,CRP 与 PCT 在脓毒症的诊断中具有重要价值,在特异性与敏感性方面优于白细胞、体温等传统指标<sup>[12]</sup>。但在严重创伤患者中,国内对 CRP 与 PCT 在严重创伤后脓毒症的早期预警中的研究较少,同时创伤患者样本较少,且未能较好的评估 CRP 与 PCT 在创伤后脓毒症中联合预警作用。

本研究结果显示创伤后脓毒症患者血清中 CRP 和 PCT 水平显著高于非脓毒症患者,血清中

CRP 和 PCT 水平与创伤脓毒症发生风险相关。AUC 值显示 CRP 与 PCT 对严重创伤后脓毒症的早期预警具有一定的效果,但敏感性与特异性不高,该结果与前期研究报道一致<sup>[7]</sup>。因此在本研究中通过 ROC 曲线进一步将 CRP 和 PCT 联合用于创伤后脓毒症的早期预警,分析结果显示 CRP 和 PCT 的联合使用后 AUC 值升高,对创伤后脓毒症的预警效果较单个指标的预警能力显著增加。NRI 通过分类表方式评价新的模型对原有分类表正确分类能力有提高的程度,可以得到两种模型之间优劣的准确差值以及显著性程度,相比 AUC 值更为准确。分析结果同样显示联合使用 CRP 与 PCT 能够更好地对严重创伤后脓毒症患者进行区分。

综上所述,CRP 与 PCT 对严重创伤后脓毒症的早期预警具有一定作用,将 CRP 与 PCT 联合后能够显著提高对严重创伤后脓毒症的早期预警能力,为 CRP 与 PCT 在创伤后脓毒症的早期预警中的应用提供了依据。

## 参考文献:

- [1] Frohlich M, Lefering R, Probst C, *et al.* Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the traumaregister dgu[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76: 921-927.
- [2] Gao JW, Zeng L, Zhang AQ, *et al.* Identification of haplotype tag single-nucleotide polymorphisms within the ppar family genes and their clinical relevance in patients with major trauma[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13: 374-376.
- [3] Zeng L, Du J, Gu W, *et al.* Rs1800625 in the receptor for advanced glycation end products gene predisposes to sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in patients with major trauma[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 6-12.
- [4] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF, *et al.* Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39: 517-528.
- [5] Castelli GP, Pognani C, Cita M, *et al.* Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1845-1849.
- [6] Joen JS, Ji SM. Diagnostic value of procalcitonin and crp in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2015, 15: 135-140.
- [7] Eriksson J, Gidlof A, Eriksson M, *et al.* Thioredoxin a novel biomarker of post-injury sepsis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 138-143.
- [8] Zhang AQ, Gu W, Zeng L, *et al.* Genetic variants of microRNA sequences and susceptibility to sepsis in patients with major blunt trauma [J]. *Ann Surg*, 2015, 261: 189-196.
- [9] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315: 801-810.
- [10] Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, *et al.* A genomic storm in critically injured humans [J]. *J Exp Med*, 2011, 208: 2581-2590.
- [11] Parli SE, Trivedi G, Woodworth A, *et al.* Procalcitonin: usefulness in acute care surgery and trauma [J]. *Surgical Infections*, 2018, 19: 131-136.
- [12] Almansa R, Martin S, Martin-Fernandez M, *et al.* Combined quantification of procalcitonin and hla-dr improves sepsis detection in surgical patients [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11999. doi:10.1038/s41598-018-30505-7.