

感染性休克患者降钙素原和 C-反应蛋白动态变化研究

蒋玲玉, 熊滨, 韩林, 庞静, 莫丽

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院重症医学科

作者简介: 蒋玲玉(1989-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 感染性休克的救治及临床研究。E-mail: 913411045@qq.com

通讯作者: 熊滨(1965-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 危重症疾病的诊治及相关临床研究。E-mail: icuxiong@sina.com

[摘要] **目的** 观察降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)等指标在感染性休克患者中的动态变化和急性生理和慢性健康(APACHE II)评分在预后评估中的作用。**方法** 回顾性分析45例感染性休克患者入院第1、3、5天以及出院或死亡前最后一天的血清PCT、CRP及入院时APACHE II评分, 根据预后将患者分为死亡组及存活组, 并对其进行分析。**结果** 45例感染性休克患者生存20例, 死亡25例, 病死率为55.6%。死亡组患者入院时APACHE II评分明显高于存活组[(28.84±8.03)分 vs (21.82±7.10)分]。两组在入组第1、3天的PCT和CRP水平比较差异均无统计学意义。死亡组PCT和CRP水平在第5天及观察终点均明显高于存活组。各组内PCT和CRP与观察第1天相比, 存活组随观察时间延长而明显下降, 差异有统计学意义, 而死亡组则无明显变化。**结论** 患者血清中PCT、CRP呈持续高水平提示预后不佳, 指标的高低对临床指导治疗和评估预后有参考意义。

[关键词] 感染性休克; C-反应蛋白; APACHE II评分; 降钙素原

[中图分类号] R 56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)04-0333-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.04.11

Changes of serum levels of procalcitonin and C-reactive protein in septic shock patients JIANG Ling-yu, XIONG Bin, HAN Lin, et al. Intensive Care Unit, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe the values of procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) and APACHE II scores in evaluating the prognosis of the septic shock patients. **Methods** The peripheral serum levels of PCT and CRP, and APACHE II scores were retrospectively analyzed in 45 patients with septic shock at the first, the third and the fifth day after admission to the hospital and the last day of staying at the hospital. The patients were divided into the survival group($n=20$) and the death group($n=25$) according to the outcomes of their prognoses. APACHE II scores and the levels of PCT and CPR were compared between the two groups. **Results** Twenty-five cases survived and 20 cases died. APACHE II scores were significantly higher in the death group than those in the survival group[(28.84±8.03) vs (21.82±7.10)]. There were no significant differences in PCT and CRP at the first and the third day after admission to the hospital between the two groups, however, PCT and CRP of the death group were significantly higher than those in the survival group. With the extension of the observation time, PCT and CRP were obviously decreased in the survival group. Nevertheless, the changes of them were not significant in the death group. **Conclusion** Persistently high levels of serum CRP and PCT indicate the poor prognoses in septic shock patients.

[Key words] Septic shock; C-reactive protein; APACHE II scores; Procalcitonin

感染性休克是由微生物及其毒素等产物直接或间接引起急性微循环灌注不足, 导致组织缺氧、代谢功能障碍, 导致器官功能发生损害的一系列症状。

感染性休克在重症监护病房患者中十分常见, 耗费大量医疗资源, 同时对患者家庭也造成极大经济负担。由于感染性休克的病死率很高, 对患者进行及

时有效治疗有重要意义。早期液体复苏是临床上抗休克的首选方法,但是对其效果的评估一直是困扰临床的主要问题。在临床工作中评估患者预后是必要的,传统炎症指标如白细胞计数、中性粒细胞比例受到多种因素的影响,在特别严重感染时刻出现仍不能反映脓毒症的炎症程度。目前临床上缺乏特异性的指标,因此深入探讨临床最简便灵敏、反应良好的指标以更好地评估患者的预后,有很重要的意义。本研究对45例感染性休克患者进行回顾性分析,初步探讨急性生理和慢性健康(APACHE II)评分和常用感染指标降钙素原(procalcitonin, PCT)和C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在感染性休克预后评估中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2014-06~2015-05期间我院重症监护室收治的感染性休克患者45例作为研究对象,其中男25例,女20例;平均年龄(64.45 ± 16.2)岁。按患者住院观察至28 d,分为存活组20例,死亡组25例。所有患者均符合《2012年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南的感染性休克诊断条件》^[1]。排除标准:合并急性冠状动脉综合征、慢性心功能不全、低血容量休克患者;妊娠期女性和儿童;无法接受快速液体复苏治疗的患者。

1.2 治疗方法 入重症监护室后均参照《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[2]进行处理,其中早期(6 h内)复苏目标为:(1)中心静脉压8~12 mmHg;(2)平均动脉压>65 mmHg;(3)尿量 ≥ 0.5 ml/(kg·h);(4)中心静脉血氧饱和度>0.70或混合静脉血氧饱和度 ≥ 0.65 。治疗措施包括给予呼吸机辅助呼吸、碳青霉烯类广谱抗感染、营养支持、纠正电解质酸碱平衡紊乱、保护脏器功能、对症支持治疗等。

1.3 观察指标 根据患者入重症监护室时APACHE II评分,以及入院第1、3、5天,出院或死亡前最后一天的血清PCT、CRP指标测定结果。以住院28 d为观察终点,分为存活组和死亡组,比较两组的APACHE II评分差异以及PCT、CRP的水平动态变化差异。PCT和CRP均使用北京热景生物技术有限公司生产的UPT3AS型上转发光分析仪快速检测。PCT检测:采外周静脉血3~5 ml,离心5~10 min得血清,取上述血清100 μ l与稀释液150 μ l混合,之后取混合液100 μ l加入样孔中进行检测。

CRP检测:采外周静脉血3~5 ml,离心5~10 min得血清,取血清5 ml与专用稀释液混合,之后取混合液100 μ l加入样孔中进行检测。所有参数设置与试验步骤均严格按其操作规程进行。正常参考值:PCT 0~0.1 ng/ml,CRP 0~10 mg/L。

1.4 统计学方法 应用SPSS16.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,重复测量数据两因素多水平方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗转归 45例感染性休克患者观察至住院28 d,存活20例(44.4%),死亡25例(55.6%)。感染性休克原发病为肺部感染33例(73.3%),腹腔感染7例(15.6%),颅脑损伤并感染1例(2.2%),泌尿系感染1例(2.2%),其他感染3例(6.7%)。

2.2 两组入院时APACHE II评分比较 入院时APACHE II评分,存活组为(21.82 ± 7.10)分,死亡组为(28.84 ± 8.03)分,两组比较差异有统计学意义($t = 0.119, P = 0.004$)。

2.3 两组患者不同时间血清PCT和CRP的含量比较 通过分析发现PCT时点间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),分组与时间的交互作用无差异。提示各时点间的各PCT指标水平有较大变化,但在两组间无明显差异。CRP在时点间比较分组与时间的交互作用差异有统计学意义($P < 0.05$)。在观察第5天和观察终点,组间两两比较,PCT水平差异均有统计学意义($t = -2.816, P = 0.014; t = -3.177, P = 0.000$)。存活组观察第5天和观察终点的PCT明显低于死亡组。各组内PCT与观察第1天相比,存活组第3天、第5天及观察终点分别和第1天比较,随观察时间延长而明显下降,差异有统计学意义(t 分别为-1.408、-2.420、-2.607, P 分别为0.175、0.026、0.017)。而死亡组则无明显变化(t 分别为-1.115、-1.498、-1.147, P 分别为0.276、0.149、0.263)。存活组观察第5天和观察终点的CRP明显低于死亡组($t = -2.598, P = 0.013; t = -4.042, P = 0.001$)。各组内与观察第1天相比,存活组的CRP随观察时间延长而明显下降(t 分别为-0.644、-2.030、-3.723, P 分别为0.527、0.057、0.001);而死亡组则无明显变化(t 分别为1.109、1.156、0.218, P 分别为0.279、0.259、0.829)。见表1。

表1 两组患者不同时间血清 PCT 和 CRP 的含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时点	PCT(ng/ml)	CRP(mg/L)
存活组	20	第1天	21.7 ± 35.5	130.3 ± 68.8
		第3天	13.8 ± 25.8	120.0 ± 62.8
		第5天	5.4 ± 8.9	97.6 ± 57.7
		观察终点	1.7 ± 1.6	57.3 ± 50.8
死亡组	25	第1天	25.0 ± 38.8	129.2 ± 61.3
		第3天	21.2 ± 29.4	141.4 ± 61.0
		第5天	18.8 ± 25.0	143.5 ± 59.6
		观察终点	16.6 ± 24.0	132.6 ± 69.0
$F_{组别}$	-		2.215	6.220
$F_{时点}$	-		7.767	8.188
$F_{组别 \times 时点}$	-		1.384	10.068
$P_{组别}$	-		0.144	0.017
$P_{时点}$	-		0.008	0.006
$P_{组别 \times 时点}$	-		0.246	0.003

3 讨论

3.1 严重脓毒症指脓毒症合并由脓毒症导致的器官功能障碍或组织低灌注(收缩压 < 90 mmHg 或平均动脉压 < 70 mmHg, 或收缩压下降超过 40 mmHg, 或下降超过年龄校正后正常值的 2 个标准差以上, 除外其他原因导致低血压)。脓毒性休克指在充分液体复苏情况下仍持续存在组织低灌注(由感染导致的低血压、乳酸增高或少尿)^[1]。严重脓毒症和脓毒性休克是重症医学面临的重要临床问题, 人口的老齡化、侵入性医疗手段的增加加速了脓毒症的发病率。每年全球新增数百万脓毒症患者, 自从拯救脓毒症运动实施以后, 患者病死率明显下降, 但欧美国家仍高达 30% 以上^[3]。

3.2 本研究共 45 例感染性休克患者, 死亡 25 例, 病死率高达 55.6%, 其中以肺部感染为来源的病例较为广泛。感染性休克患者常伴有多种基础疾病, 对预后有一定程度的影响。对每位患者进行入院时 APACHE II 评分发现, 评分高的患者病死率明显较高, 年龄单独因素无明显差异。

3.3 CRP 是临床常用的评估感染的指标, 近年临床医师逐渐认识到 PCT 评估感染的高效性。CRP 是肝脏合成的正性急性时相蛋白, 是反映机体组织损伤和感染极为敏感的指标。机体处于急性心肌梗死、创伤、感染、外科手术及肿瘤时, CRP 的改变在 2 h 即可升高, 48 h 达到峰值, 半衰期短于 24 h; 血液内 CRP 成倍地增长, 参与机体应激, 感染一旦控制, CRP 水平则迅速下降。而 PCT 在早期诊断脓毒症

方面是一个新的指标^[4]。PCT 是一种糖蛋白, 是降钙素的前肽, 没有激素活性。PCT 在正常人血清中不能被检测到, 严重感染时早期 PCT 即可升高而被检测到, 在临床已得到广泛应用。最近一项大样本全身炎症反应综合征与全身炎症反应综合征合并脓毒症的对照研究显示, 后者 PCT 明显较高, 但 CRP 在两者之间未见差异, 可能提示感染越重者 PCT 越高^[4]。荟萃研究显示, 持续升高的 PCT 提示预后不佳^[5]。同时研究显示, PCT 在脓毒症中对区分 G^- 菌、 G^+ 菌感染有一定的价值, 可为临床早期使用抗生素提供参考^[6]。国内研究显示, CRP 持续高水平提示病情危重, 对评估预后有重要的临床意义^[7,8]。本研究显示死亡组第 5 天及观察终点 PCT 水平明显高于存活组; 同时发现, 存活组的 CRP、PCT 水平随着病情好转逐渐下降, 而死亡组则无明显下降趋势, 且 CRP 有一定上升趋势。可见, 血清 CRP、PCT 持续较高水平者预后不良, 动态观察血清 CRP、PCT 变化, 均有助于及时发现病情危重程度及转化。本研究发现在感染初期时 PCT、CRP 均明显较高, 在存活组及死亡组无明显差异, 提示感染初期时其对评估感染性休克患者的预后价值不大。

综上所述, 感染性休克患者病死率高, APACHE II 评分越高及血清 PCT 和 CRP 明显上升, 均可作为感染性休克的早期预警和诊断指标, 动态变化可以作为一种可靠指标来判断感染性休克患者的预后, 对临床干预以及预后的判断具有重要意义。但本研究是回顾性研究, 样本量较小, 研究结论尚需前瞻性大规模多中心临床研究证实。

参考文献

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(12): 919-924.
- Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarra A, 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]. Crit Care, 2014, 18(3): R116.
- Liu D, Su L, Han G, et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e129450.

- 6 王彦双,何雅军. 降钙素原对鉴别不同细菌感染所致脓毒症的诊断价值[J]. 中国临床新医学,2015,8(1):24-26.
 - 7 贾金广,于洪涛,刘艳红. 前白蛋白、C-反应蛋白和D-二聚体在肺炎并感染性休克患者中的动态变化[J]. 中国综合临床,2010,26(5):496-498.
 - 8 张剑,张宁,刘宏,等. C反应蛋白和降钙素原检测对感染性休克患者的临床应用价值[J]. 中国急救医学,2011,31(5):444-446.
- [收稿日期 2016-02-21][本文编辑 吕文娟]

博硕论坛·论著

WWOX 基因在乳腺癌中的表达及临床病理意义

练玲芝, 顾凤华, 顾国建

作者单位: 215400 江苏,太仓市第一人民医院病理科

作者简介: 练玲芝(1982-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:妇科肿瘤的诊治。E-mail:93051677@qq.com

[摘要] 目的 研究 WWOX 基因在正常乳腺组织和乳腺癌中的表达与临床意义。方法 采用免疫组化 Power Vision 两步法检测正常乳腺组织或纤维腺瘤、乳腺原位癌、浸润性乳腺癌中 WWOX 的表达情况。结果 WWOX 在正常乳腺组织和纤维腺瘤中的表达明显高于乳腺原位癌和浸润性乳腺癌(P 均 <0.01)。结论 WWOX 起抑癌基因的作用,在乳腺癌中表达降低或缺失,提示其在乳腺癌的发生发展中起重要作用。

[关键词] 乳腺癌; WWOX; 抑癌基因

[中图分类号] R 737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)04-0336-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.04.12

Expression of WWOX and its clinical significance in breast cancer LIAN Ling-zhi, GU Feng-hua, GU Guo-jian. Department of Pathology, the People's Hospital of Taicang, Jiangsu 215400, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of WW domain containing oxidoreductase(WWOX) in the normal breast and breast cancer tissues. **Methods** The expression of WWOX was detected immunohistochemically in the normal breast tissue, fibroadenoma, breast carcinoma in situ and invasive breast cancer. **Results** The expressions of WWOX in the normal breast tissue and fibroadenoma were significantly higher than those in carcinoma in situ and invasive breast cancer($P < 0.01$). **Conclusion** WWOX can be considered as a tumor suppressor gene. The decrease of WWOX expression and delete of WWOX in breast cancer imply that it plays an important role in the pathogenesis and progression of breast cancer.

[Key words] Breast cancer; WW domain containing oxidoreductase(WWOX); Suppressor gene

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤,是女性癌症死亡的最常见死因^[1],所以,对乳腺癌发生发展和预后的认识,会直接影响人们对乳腺癌的预防和治疗,多种因素被认为与乳腺癌的发生有关,其中抑癌基因的表达异常有着非常重要的作用,除了已知的几种常见的抑癌基因外,近年来又发现一种新的基因——WWOX,此基因位于人类常染色体脆性位点 FRA16D 上的 16q23.3~24.1 区域,WWOX 与多种肿瘤的发生相关,如前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌等。WWOX 在乳腺癌的发生中起着重要的作用,多被认为是一种新的抑癌基因^[2,3],本研究旨在探讨正常

乳腺组织与乳腺癌中 WWOX 表达及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2011~2015 年在我院乳腺活检和乳腺根治的患者的临床资料和组织切片,以及存档病理蜡块,包括乳腺腺病、纤维腺瘤 30 例(良性乳腺组织组),导管原位癌和小叶原位癌 30 例(原位癌组),浸润性小叶癌和浸润性导管癌 30 例(浸润性癌组)。WWOX 购自基因公司,罗氏自动免疫组化染色机染色。

1.2 WWOX 测定方法 选取组织蜡块分别切取 3 mm 厚切片 2 张,并行免疫组化(Power Vision 两步