

· 评价与分析 ·

C 反应蛋白和降钙素原对血液肿瘤患者合并脓毒血症感染早期诊断的价值

廖静¹ 伍家利² 滕湘楠¹ 徐珊玲³

¹电子科技大学医学院, 成都 610054; ²西南医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 泸州 646000; ³电子科技大学附属四川省肿瘤医院重症医学科, 成都 610042

通信作者: 徐珊玲, Email: bxushanling@163.com

【摘要】 目的 探讨 ICU 血液肿瘤患者合并脓毒血症的相关危险因素, 以及 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)对血液肿瘤合并脓毒血症的诊断价值。方法 收集 2017 年 12 月至 2021 年 8 月在四川省肿瘤医院重症监护室首次住院治疗的 89 例血液肿瘤患者为研究对象。根据临床诊断分为脓毒血症组(37 例)和非脓毒血症组(52 例)。回顾性收集入住 ICU 的血液肿瘤患者基本情况、临床特征、实验室检查、ICU 住院时间及预后等临床资料。采用单因素分析, 比较两组患者基本情况、临床特征、实验室检查和治疗等方面的差异。血液肿瘤患者脓毒血症的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。采用 ROC 曲线及曲线下面积(AUC)分析 CRP 以及 PCT 预测 ICU 血液肿瘤脓毒血症的价值。结果 89 例血液肿瘤患者中有 37 例合并脓毒血症。单因素分析显示, 脓毒血症组在住院期间病死率、血肌酐、CRP 和 PCT 分别为 54.1%、74.0(51.9, 115.7) $\mu\text{mol/L}$ 、87.1(42.0, 153.6) mg/L 和 1.0(0.3, 5.2) ng/mL , 均高于非脓毒血症组, 差异有统计学意义($\chi^2=4.06$, $Z=-1.97$ 、 -2.89 和 -3.54 , P 均 <0.05)。CRP($OR=1.006$, $95\%CI: 1.000\sim 1.013$)和 PCT($OR=1.113$, $95\%CI: 1.012\sim 1.237$)是血液肿瘤患者合并脓毒血症的影响因素。ROC 曲线结果显示, CRP 单独检测具有较高的灵敏度(0.833); PCT 联合 CRP 检测比单独检测具有更高的特异性(0.776)和 AUC(0.766)。结论 PCT 和 CRP 是血液肿瘤合并感染脓毒血症的独立危险因素, 两者联合检测对其早期诊断有一定价值。

【关键词】 血液肿瘤; 脓毒血症; 危险因素; 预测; C 反应蛋白; 降钙素原; 联合检测

基金项目: 四川省临床重点专科建设项目

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220411-00073

The value of C-reactive protein and procalcitonin in the early diagnosis of hematological neoplasms complicated with sepsis

Liao Jing¹, Wu Jiali², Teng Xiangnan¹, Xu Shanling³

¹School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Southwest Medical University Hospital, Luzhou 646000, China; ³Department of Critical Medicine, Sichuan Cancer Hospital, University of Electronic Science and Technology, Chengdu 610042, China

Corresponding author: Xu Shanling, Email: bxushanling@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors associated with sepsis in patients with hematologic tumor in intensive care unit(ICU), and the diagnostic value of C-reactive protein(CRP) and procalcitonin(PCT) in patients with hematologic tumor complicated with sepsis. **Methods** A total of 89 patients with hematologic tumor who were hospitalized for the first time in ICU of Sichuan Cancer Hospital from December 2017 to August 2021 were selected as the research subjects. According to clinical diagnosis, they were divided into sepsis group(37 cases) and non-sepsis group(52 cases). Clinical data including basic information, clinical characteristics, laboratory examination, length of ICU stay and prognosis of hematological tumor patients admitted to ICU were retrospectively collected. Univariate analysis was used to compare the differences in basic information, clinical characteristics, laboratory

examination and treatment between the two groups. The influencing factors of sepsis in patients with hematologic tumor were analyzed by multivariate Logistic regression. The value of CRP and PCT in predicting hematologic tumor sepsis in ICU were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC) and area under curve (AUC). **Results** There were 37 cases complicated with sepsis in 89 hematological tumor cases. Univariate analysis showed that mortality, serum creatinin, CRP AND PCT in sepsis group were 54.1%, 74.0 (51.9, 115.7) $\mu\text{mol/L}$, 87.1(42.0,153.6) mg/L and 1.0 (0.3, 5.2) ng/mL, which were all higher than those in non-sepsis group with statistically significant ($\chi^2=4.06$, $Z=-1.97$, -2.89 and -3.54 , P all <0.05). CRP ($OR=1.006$, 95% CI : 1.000-1.013) and PCT ($OR=1.113$, 95% CI : 1.012-1.237) were the influencing factors of sepsis in patients with hematological tumor. The ROC curve showed that CRP had a higher sensitivity(0.833), PCT combined with CRP detection had a higher specificity(0.776) and AUC (0.766) compared with separate detection. **Conclusions** PCT and CRP are independent risk factors for hematologic tumors with sepsis, and combined detection of PCT and CRP has certain value for its early diagnosis.

[Key words] Hematologic neoplasms; Sepsis; Risk factor; Predict; C-reactive protein; Procalcitonin; Joint detection

Fund program: Sichuan Provincial Key Clinical Specialty Construction Project

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20220411-00073

血液肿瘤本身导致的免疫缺陷以及治疗药物可能会引起骨髓抑制,降低患者白细胞水平,增加感染风险,部分患者甚至发生脓毒血症,显著增加死亡率^[1]。既往研究已经证实,脓毒血症的早期识别和干预是防止脓毒血症预后不良的关键。C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)在感染性疾病的诊断中具有重要意义^[2-3]。本文通过分析 ICU 中血液肿瘤合并脓毒血症患者一般临床资料及相关实验室检查,探讨血液肿瘤合并脓毒血症的预警因素,并进一步对 CRP 和 PCT 对血液肿瘤合并脓毒血症早期诊断价值进行分析,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

回顾性收集 2017 年 12 月至 2021 年 8 月在四川省肿瘤医院 ICU 住院治疗的 89 例血液肿瘤患者的临床资料,所选病例均满足相关诊疗标准。纳入标准:(1)13~83 岁的血液肿瘤患者;(2)根据是否并发脓毒血症分组,脓毒血症患者诊断标准参照《第三版脓毒症与感染性休克定义的国际共识》,以器官功能障碍为核心,将感染后脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)增加 ≥ 2 作为 ICU 患者脓毒症器官功能障碍的临床判断标准^[4]。排除标准:(1)反复

入住 ICU 者;(2)临床资料不完整者;(3)排除烧伤、器官移植者。本研究经四川省肿瘤医院医学科研与医疗新技术伦理委员会审查通过(审批号:SCCHEC-02-2022-071)。

二、研究方法

根据是否合并脓毒血症,将 89 例入住 ICU 的血液肿瘤患者分为脓毒血症组(37 例)和非脓毒血症组(52 例),收集两组患者的临床资料:(1)基本情况,包括性别、年龄、糖尿病史;(2)临床特征,包括肿瘤类型、ICU 住院时间、住院期间病死率、使用胸腺肽情况、输血、骨髓抑制、入住 ICU 前 14 d 是否化疗、入住 ICU 24 h 内 APACHE II 评分等;(3)入住 ICU 首次抽血检查结果,包括白细胞计数、中性粒细胞计数、中性粒细胞比例、血红蛋白计数、血小板计数、尿素氮、血肌酐、内生肌酐清除率、CRP、白蛋白和 PCT 等。

三、统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件,正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和率表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。将上述统计结果中差异具有统计学意义($P<0.05$)的指标进一步纳入二元 Logistic 回归分析,绘制 ROC 曲线分析诊断价值, $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

本研究共纳入 89 例血液肿瘤患者，其中脓毒血症组 37 例，男性 22 例，年龄(50.3±16.9)岁，范围 17~83 岁；非脓毒血症组 52 例，男性 27 例，年龄(49.8±17.7)岁，范围 14~75 岁。表 1 显示，脓毒血症组住院期间病死率为 54.1%(20/37)，高于非脓毒血症组(23.1%，12/52， $\chi^2=4.06$ ， $P=0.044$)。

二、实验室检查结果

对两组患者的实验室相关检查进行比较分析，

结果显示：脓毒血症组的血肌酐、CRP 和 PCT 分别为 74.0(51.9, 115.7) $\mu\text{mol/L}$ 、87.1(42.0, 153.6) mg/L 和 1.0(0.3, 5.2) ng/mL ，均高于非脓毒血症组，差异均有统计学意义 ($Z=-1.97$ 、 -2.89 和 -3.54 ， P 均 <0.05)，具体结果见表 2。

三、ICU 血液肿瘤患者合并脓毒血症组间 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示，CRP($OR=1.006$ ，95% $CI:1.000\sim1.013$) 和 PCT($OR=1.113$ ，95% $CI:1.012\sim1.237$) 是 ICU 血液肿瘤患者合并脓毒血症感染的独立危险因素，具体结果见表 3。

表 1 入住 ICU 的血液肿瘤患者基础资料及治疗比较

影响因素	合并脓毒血症情况		统计值	P 值
	脓毒血症组(n=37)	非脓毒血症组(n=52)		
男性[例(%)]	22(59.5)	27(51.9)	0.50 ^a	0.481
年龄[岁, ($\bar{x}\pm s$)]	50.3±16.9	49.8±17.7	0.17 ^b	0.908
糖尿病史 [例(%)]	3(8.1)	4(7.7)	0.00 ^a	1.000
肿瘤来源于 B 细胞[例(%)]	22(59.5)	37(71.2)	1.32 ^a	0.250
住院期间病死率[例(%)]	20(54.1)	12(23.1)	4.06 ^a	0.044
ICU 住院时间[d, $M(Q_1, Q_3)$]	6.0(4.0, 11.5)	5.5(4.0, 8.0)	0.21 ^c	0.647
使用胸腺肽[例(%)]	24(64.9)	31(59.6)	0.25 ^a	0.615
输血[例(%)]	23(62.2)	26(50.0)	1.29 ^a	0.256
骨髓抑制[例(%)]	28(75.7)	40(76.9)	0.02 ^a	0.891
入住 ICU 前 14 天化疗[例(%)]	21(56.8)	22(42.3)	1.81 ^a	0.179
APACHE II 评分 ^d [$M(Q_1, Q_3)$]	14.5(11.3, 19.5)	15.0(10.0, 17.0)	-0.89 ^e	0.371

注：^a： χ^2 值；^b： t 值；^c： Z 值；^d：入住 ICU 时的生命体征

表 2 入住 ICU 的血液肿瘤患者实验室结果比较

实验室检查结果	合并脓毒血症情况		统计值	P 值
	脓毒血症组(n=37)	非脓毒血症组(n=52)		
白细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	2.7(0.6, 7.8)	5.0(0.7, 9.9)	-1.56 ^a	0.119
中性粒细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	1.7(0.2, 3.2)	4.0(0.3, 7.2)	-1.82 ^a	0.069
中性粒细胞百分比[% ($\bar{x}\pm s$)]	56.0±32.0	54.9±34.3	0.15 ^b	0.881
血小板计数[$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	63.0(31.0, 103.0)	113.0(38.0, 194.0)	-1.81 ^a	0.071
血红蛋白计数[g/L, ($\bar{x}\pm s$)]	90.7±20.2	94.4±23.9	-0.77 ^b	0.446
白蛋白[g/L, ($\bar{x}\pm s$)]	31.5±6.0	32.5±7.0	-0.70 ^b	0.487
血尿素氮[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.7(4.5, 10.7)	5.3(4.2, 7.7)	-1.75 ^a	0.079
血肌酐 [$\mu\text{mol/L}$, $M(Q_1, Q_3)$]	74.0(51.9, 115.7)	62.0(52.0, 77.5)	-1.97 ^a	0.049
内生肌酐清除率[mL/(min·1.7), $M(Q_1, Q_3)$]	92.1(58.4, 120.8)	99.3(84.7, 120.6)	-1.30 ^a	0.170
C 反应蛋白[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	87.1(42.0, 153.6)	35.5(11.2, 87.8)	-2.89 ^a	0.004
降钙素原[ng/mL, $M(Q_1, Q_3)$]	1.0(0.3, 5.2)	0.3(0, 0.9)	-3.54 ^a	<0.001

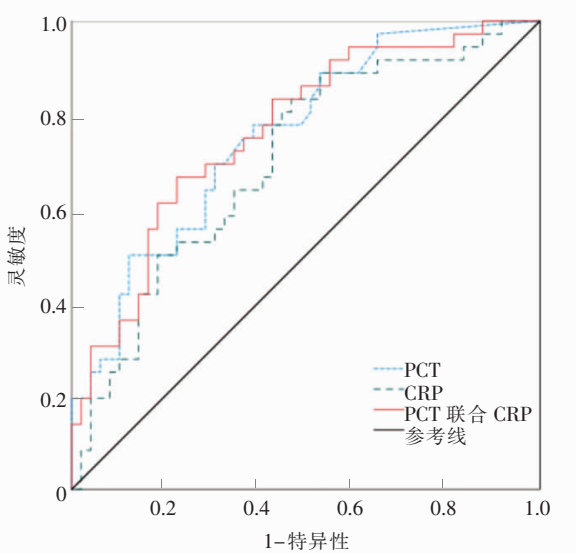
注：所有数据均为入住 ICU 首次抽血检查结果；^a： Z 值；^b： t 值

表 3 入住 ICU 的血液肿瘤患者各项指标二元 Logistic 回归多因素分析

变量	β 值	s_e	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
C 反应蛋白	0.006	0.003	3.904	0.048	1.006	1.000~1.013
降钙素原	0.107	0.054	3.995	0.046	1.113	1.012~1.237
血肌酐	0.003	0.003	1.862	0.172	0.998	0.998~1.009
常量	-1.507	0.446	11.423	0.001	0.229	

四、血清 CRP 和 PCT 对诊断血液肿瘤合并脓毒血症的价值

由图 1 可见,血清 CRP 诊断血液肿瘤合并脓毒血症的 AUC 为 0.706 ($P < 0.001$), 95%CI 为 0.594~0.817, 最佳截断值为 37.13 mg/L, 灵敏度为 0.833, 特异性为 0.531; PCT 诊断血液肿瘤合并脓毒血症的 AUC 为 0.755 ($P < 0.001$), 95%CI 为 0.653~0.857, 最佳截断值为 0.33 ng/mL, 灵敏度为 0.778, 特异性为 0.612。CRP 联合 PCT 的 AUC 为 0.766 ($P < 0.001$), 95%CI 为 0.665~0.867, 灵敏度为 0.667, 特异性为 0.776。



注:CRP:C 反应蛋白;PCT:降钙素原

图 1 血清 CRP 和 PCT 预测血液肿瘤合并脓毒血症的价值

讨 论

血液肿瘤患者由于肿瘤本身的免疫缺陷和治疗的不良反应,感染风险增加,死亡率也很高^[5]。严重感染导致发生脓毒血症的情况也并不少见,患者预后较差。本文 89 例入住 ICU 的血液肿瘤合并脓毒血症患者,虽然经过积极治疗,病死率仍高达 54.1%,

与未合并脓毒血症患者相比,死亡率明显升高。因此研究 ICU 血液肿瘤合并脓毒血症的预警因素以及早期诊断手段,提高临床早期识别能力,有助于改善患者的预后。

一、CRP 和 PCT 是 ICU 血液肿瘤患者合并脓毒血症感染的独立危险因素

目前关于入住 ICU 的血液肿瘤患者合并脓毒血症危险因素分析的研究尚少。本文通过多因素 Logistic 回归分析显示,CRP 和 PCT 是 ICU 血液肿瘤患者合并脓毒血症感染的独立危险因素,与相关报道一致^[6-8]。另外,有研究认为入院时白细胞计数升高^[9-10]、中性粒细胞绝对值^[11]与脓毒血症的发生有关。本研究中两组患者白细胞计数差异虽然无统计学意义,但脓毒血症组患者白细胞及中性粒细胞计数降低,说明对于血液系统肿瘤患者,受疾病本身以及化疗等因素影响,白细胞或者中性粒细胞降低更容易增加感染风险。大多文献报道患者的年龄与入住 ICU 患者的脓毒症的发生存在显著相关性^[12-13],而也有研究显示年龄与败血症之间呈负相关^[14]。本研究结果显示年龄与脓毒血症的发生无关,这可能与我们纳入的研究对象都是血液肿瘤患者有关,患者年龄比较集中。血液肿瘤患者合并脓毒血症的危险因素值得进一步探索和研究。

二、CRP 联合 PCT 检测对血液肿瘤感染脓毒血症的早期诊断有一定价值

目前多达 178 种生物标志物被临床或试验用于研究与脓毒血症的关系^[15],但目前还没有发现能够作为金标准诊断脓毒血症的生物标志物。CRP 是由肝细胞合成的急性时相蛋白,细菌感染时可以导致 CRP 水平在数小时内快速提高^[16],其水平和炎症反应强度关系密切^[17]。严匡华等^[18]报道合并脓毒血症患者的 CRP 明显升高。Dandona 等^[19]认为 PCT 可作为脓毒症的一个新型预警与预后判断指标。但也有研究者认为 PCT 不能可靠地区分脓毒症和其他非感染性病因引起的全身炎症反应综合征(SIRS),他们不提倡在 ICU 广泛开展 PCT 检验^[20]。本研究对 CRP 和 PCT 两个指标进行联合分析,发现与单独应用 CRP 或者 PCT 相比,联合检测对脓毒血症诊断

效能更高。

综上所述,CRP 和 PCT 水平升高是血液肿瘤患者合并脓毒血症的独立危险因素,二者联合检测可提升脓毒血症感染的早期诊断价值。由于本研究采用回顾性分析研究方法,样本量较小,属于单中心研究,结果可能存在偏倚,有待今后扩大样本量进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 廖静:设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计分析;伍家利:实施研究、采集数据、工作支持;滕湘楠:采集数据、工作支持;徐珊玲:设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Palmieri LJ, Dubreuil O, Bachet JB, et al. Reasons for chemotherapy discontinuation and end-of-life in patients with gastrointestinal cancer: a multicenter prospective AGEO study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021,45(1):101431. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.03.029.
- [2] Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, et al. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis[J]. *Cytokine*, 2015,76(2):236-243. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.04.014.
- [3] Tao M, Zheng D, Liang X, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infections in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2022,44(1):81-93. DOI: 10.1080/0886022X.2021.2021236.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016,315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [5] Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (7): 4089-4094. DOI: 10.1007/s00520-020-05924-w.
- [6] 刘坤. 基于代谢组学的脓毒症生物标志物探索[D]. 广州:华南理工大学, 2021.DOI:10.27151/d.cnki.ghnlu.2021.003665.
- [7] 肖泽让,何书典,邢柏.单核细胞体积分布宽度和降钙素原联合检测对疑似感染患者脓毒症发生风险的早期预测价值[J].*中国医药*,2022,17(6):894-898.
- [8] Jeddi R, Ghédira H, Ben Amor R, et al. Risk factors of septic shock in patients with hematologic malignancies and *Pseudomonas* infections[J]. *Hematology*, 2011,16(3):160-165. DOI: 10.1179/102453311X12953015767293.
- [9] Uusitalo-Seppälä R, Peuravuori H, Koskinen P, et al. Role of plasma bactericidal/permeability-increasing protein, group IIA phospholipase A(2), C-reactive protein, and white blood cell count in the early detection of severe sepsis in the emergency department[J]. *Scand J Infect Dis*, 2012,44(9):697-704. DOI: 10.3109/00365548.2012.677061.
- [10] Fariñas-Alvarez C, Fariñas MC, Fernández-Mazarrasa C, et al. Analysis of risk factors for nosocomial sepsis in surgical patients [J]. *Br J Surg*, 2000, 87(8):1076-1081. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01466.x.
- [11] Jämsä J, Ala-Kokko T, Huotari V, et al. Neutrophil CD64, C-reactive protein, and procalcitonin in the identification of sepsis in the ICU-Post-test probabilities[J]. *J Crit Care*, 2018,43:139-142. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.038.
- [12] Barsi é B, Beus I, Marton E, et al. Nosocomial infections in critically ill infectious disease patients: results of a 7-year focal surveillance [J]. *Infection*, 1999, 27 (1): 16-22. DOI: 10.1007/BF02565165.
- [13] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery[J]. *Crit Care Med*, 2011,39(4):621-628. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206d3df.
- [14] Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill [J]. *Crit Care Med*, 2014,42(1):97-107. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829eb7af.
- [15] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review[J]. *Crit Care*, 2010,14(1):R15. DOI: 10.1186/cc8872.
- [16] Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, et al. Potential clinical applications of C-reactive protein[J]. *J Clin Lab Anal*, 1990,4(3): 231-235. DOI: 10.1002/jcla.1860040316.
- [17] Hegazy MA, Omar AS, Samir N, et al. Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival[J]. *Anesth Essays Res*, 2014,8(3):296-301. DOI: 10.4103/0259-1162.143115.
- [18] 严匡华,陈龙,严风梦.人类白细胞抗原和钙结合蛋白对于血液肿瘤并发脓毒症患者病情预后的诊断价值[J].*中国校医*,2020, 34(4):289-290,320.
- [19] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994,79(6):1605-1608. DOI: 10.1210/jcem.79.6.7989463.
- [20] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(3): 210-217. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70052-X.

(收稿日期:2022-04-11)