

肾综合征出血热患者降钙素原、 白细胞、C反应蛋白的水平及临床意义

陈文静, 杜虹, 王晓艳, 李璟, 连建奇, 陈延平, 王平忠

[摘要] **目的** 探讨降钙素原 (procalcitonin, PCT)、WBC 及 CRP 对肾综合征出血热 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 患者病情严重程度及预后的预测价值。**方法** 选取 2016 年 10 月—2018 年 7 月解放军空军军医大学第二附属医院感染科收治的 HFRS 确诊患者为研究对象, 共 272 例, 结合目前国内制定的临床分型标准, 分为轻型、中型、重型和危重型组; 以住院期间及出院后 28 d 疾病转归界定预后 (存活或死亡)。比较 PCT、WBC 和 CRP 水平在不同组间的表达差异; 分析 PCT、WBC 及 CRP 对预后预测的统计学效力。**结果** 危重型组 WBC 及 PCT 水平均显著高于轻型、中型及重型组, 重型组 WBC 及 PCT 水平均显著高于轻型及中型组 (P 均 < 0.05), 但 WBC 和 PCT 水平在轻、中型组间比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); CRP 水平在各组中均升高, 但组间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。PCT 与 PT、APTT、凝血酶时间呈正相关 ($r=0.517, r=0.482, r=0.672, P$ 均 < 0.05), 与纤维蛋白原呈负相关 ($r=-0.504, P < 0.05$)。PCT、WBC 预测 HFRS 患者预后的 AUC 依次为 0.792、0.769 (P 均 < 0.05)。**结论** 与 WBC、CRP 相比, PCT 水平升高与 HFRS 患者凝血指标相关性更好, 且在早期预测疾病严重程度及预后方面, 有更好的敏感度及特异度。

[关键词] 肾综合征出血热; 降钙素原; 白细胞; C 反应蛋白; 预后

[中国图书资料分类号] R512.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)06-0515-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.06.009

Levels of procalcitonin, white blood cell count and C-reactive protein in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome and its clinical significance

CHEN Wen-jing, DU Hong, WANG Xiao-yan, LI Jing, LIAN Jian-qi, CHEN Yan-ping*, WANG Ping-zhong*

Graduate School of Yan'an University, 716000, China

*Corresponding author. WANG Ping-zhong, E-mail: wangpz63@126.com; CHEN Yan-ping, E-mail: yaypchen@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic value of procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP) on disease severity and prognosis in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). **Methods** Patients diagnosed with HFRS who were hospitalized in the Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from October 2016 to July 2018 were selected as the research subjects. A total of 272 patients were finally included in this study, and were divided into mild, moderate, severe and critical groups according to the current clinical classification standards established in China. Prognosis (survival or death) was defined by disease outcome during hospitalization and 28 days after discharge. The expression differences of PCT, WBC and CRP level in different groups were compared. The statistical powers of PCT, WBC and CRP on prognosis prediction were analyzed. **Results** WBC and PCT levels in critical patients were significantly higher than those in mild, moderate and severe patients, WBC and PCT levels in severe patients were significantly higher than those in mild and moderate patients ($P < 0.05$), but there was no statistical significance in WBC and PCT levels between mild and moderate groups ($P > 0.05$). CRP level increased in all groups, but there was no significant difference between groups ($P > 0.05$). PCT was positively correlated with PT, APTT and TT ($r=0.517, r=0.482, r=0.672, P < 0.01$), and negatively correlated with Fib ($r=-0.504, P < 0.01$). The AUC of PCT and WBC on predicting prognosis were 0.792 and 0.769, respectively ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with WBC and CRP, the elevation of PCT level is more correlated with coagulation indicator in HFRS patients. It has better sensitivity and specificity on early prediction of disease severity and prognosis.

[Key words] hemorrhagic fever with renal syndrome; procalcitonin; white blood cell; C-reactive protein; prognosis

肾综合征出血热 (hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS) 是由汉坦病毒感染引起的, 以发热、出血、血小板计数下降和急性肾功能不全为

主要临床表现的急性病毒性传染病^[1]。重症 HFRS 病程中常伴有严重的全身炎症反应综合征, 表现为细胞因子及炎性介质释放, 可损伤全身微血管系统, 致血管内皮通透性增加^[2]。早期评估 HFRS 病情严重程度和预后, 探索敏感性及特异性强的炎症标志物, 对指导临床医师早期干预具有重要的临床意义。

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 目前已被应用于评估细菌感染性疾病严重程度, 指导抗生素应用及停药, 但在 HFRS 等急性病毒性疾病中的研究报道甚少。WBC 及 CRP 作为临床常规检测的

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81373118); 国家传染病防治科技重大专项子课题 (2017ZX10204401-002-005); 陕西省自然科学基金 (2018JM7103); 唐都医院科技创新发展基金 (2016JCYJ001)

[作者单位] 716000, 延安大学研究生院 (陈文静); 716000, 延安大学附属第二人民医院感染病科 (陈延平); 710038 西安, 解放军空军军医大学第二附属医院感染病科 (杜虹、王晓艳、李璟、连建奇、王平忠)

[通信作者] 王平忠, E-mail: wangpz63@126.com; 陈延平, E-mail: yaypchen@163.com

炎症标志物,但特异度仍较差。本研究进一步探讨PCT、WBC及CRP对HFRS患者病情严重程度及预后的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2016年10月—2018年7月解放军空军军医大学第二附属医院感染科收治的HFRS确诊患者为研究对象。诊断标准:患者入院时血清汉坦病毒特异性IgM和IgG均为阳性。排除标准:合并其他病毒性感染病、血液系统疾病、严重肝脏及肾脏疾病、自身免疫性疾病、肿瘤性疾病及发病前存在严重免疫缺陷的患者。剔除关键指标缺失的病例,最终272例患者纳入该研究,其中,男216例(79.4%),女56例(20.6%),平均年龄(44.24±15.25)岁。结合目前国内制定的临床分型标准^[3],将272例HFRS确诊患者分为轻型、中型、重型和危重型组。对出院患者进行定期随访,以住院期间及出院后28d疾病转归界定预后(存活或死亡)。

1.2 方法 采集患者入院时静脉血3~5ml,检测PCT、WBC和CRP的水平,同步检测患者凝血指标,包括PT、APTT、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和D-二聚体(D-dimer, DD)。比较PCT、WBC和CRP在不同病型组间的表达有无差异;分析PCT、WBC、CRP与凝血指标的相关性;分析PCT、WBC及CRP对患者预后的预测价值。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,应用GraphPad Prism 5.0作图。定量资料呈正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,整体比较采用方差分析(方差齐),各组间均数比较应用Tukey HSD进行;不服从正态分布用中位数(四分位间距)表示,组间整体比较用非参数Kruskal-Wallis *H*检验;计数资料采用构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用Spearman相关性分析参数之间的相关性。应用ROC曲线分析参数对预后的预测价值,计算AUC和95%的可信区间(confidence interval, CI)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 纳入的272例HFRS患者中,轻型组58例,中型组79例,重型组75例,危重型组60例;其中,14例死亡,均为危重型患者,住院病死率为5.15%。重型组年龄高于轻型组和中型组($P < 0.05$),患者性别在各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 HFRS患者年龄、性别的比较

Table 1 Comparison of age and gender of HFRS patients

分组	性别[男/女(例)]	年龄(岁)
轻型组(n=58)	51/7	40.19±14.84
中型组(n=79)	60/19	41.33±14.22
重型组(n=75)	59/16	48.21±15.67 ^{ab}
危重型组(n=60)	46/14	48.03±14.97
χ^2/F 值	3.456	4.897 [*]
<i>P</i> 值	0.327	0.002

注: *.*F*值; a.与轻型组比较, $P < 0.05$; b.与中型组比较, $P < 0.05$

2.2 不同临床类型HFRS患者入院时PCT、WBC、CRP的变化 危重型组WBC及PCT水平均显著高于轻型、中型及重型组,重型组WBC及PCT水平均显著高于轻型及中型组($P < 0.05$),但WBC和PCT水平在轻、中型组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);CRP水平在各组中均升高,但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);重型和危重型组PT、APTT、TT水平较轻型、中型组更长,Fib水平随着疾病严重程度加重逐渐降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),DD在各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 相关性分析 PCT水平与PT、APTT、TT水平呈显著的正相关($P < 0.001$),与Fib水平呈负相关($P < 0.001$);WBC水平与PT、APTT、TT、DD水平呈正相关($P < 0.001$),与Fib水平呈负相关($P < 0.001$)。CRP水平与Fib水平呈负相关($P < 0.001$),与DD水平呈正相关($P < 0.001$)。见表3。

2.4 ROC曲线分析 采用ROC曲线分析PCT、WBC和CRP对HFRS患者预后的预测效力。结果显示:PCT、WBC预测预后的AUC依次为0.792、0.769($P < 0.05$),最佳截距值分别为2.28 μg/L、22.30×10⁹/L时(见图1、表4),具有更好的预测效力。CRP预测预后的AUC为0.512($P > 0.05$)。

3 讨论

既往有研究表明机体清除病毒需要炎症反应,但是过度活化的炎症反应会导致病情进一步加重^[4],对于危重症HFRS患者常表现为病程中常伴有严重的全身炎症反应综合征^[5]。为了早期更好的识别危重症HFRS患者及判断预后,本研究对临床上常用的炎性指标WBC、CRP及PCT进行了评估。

既往研究显示,WBC水平随着HFRS疾病程度加重逐渐升高,对预后有一定的预测效力^[6]。本研究也发现,HFRS患者病情越严重,WBC水平越高,且WBC对疾病的预后评估有一定的预测

表2 HFRS患者入院时临床指标分析

Table 2 Analysis of clinical indicators of HFRS patients on admission

指标	轻型组 (n=58)	中型组 (n=79)	重型组 (n=75)	危重组 (n=60)	F/H 值	P 值
PCT(μg/L)	0.45(1.43)	0.78(1.39)	2.67(6.65) ^{ab}	5.20(9.20) ^{abc}	97.030	0.001
WBC(×10 ⁹ /L)	9.39(6.21)	11.84(6.82)	16.4(12.51) ^{ab}	32.50(21.26) ^{abc}	116.370	0.001
CRP(mg/L)	30.85±25.59	32.16±23.87	30.11±21.20	33.96±30.91	0.821 [*]	0.821
PT(s)	11.40(0.90)	11.10(1.30)	12.15(2.00) ^{ab}	13.00(4.10) ^{abc}	51.484	0.001
APTT(s)	27.50(10.20)	36.40(10.20) ^a	43.20(19.92) ^{ab}	60.80(38.20) ^{abc}	103.964	0.001
TT(s)	17.20(2.50)	20.90(6.30) ^a	22.75(11.25) ^{ab}	41.70(43.75) ^{abc}	120.687	0.001
Fib(g/L)	3.49±1.15	2.62±0.61 ^a	2.21±1.01 ^{ab}	1.64±0.79 ^{abc}	39.328 [*]	0.001
DD(μg/ml)	2.52(3.26)	3.70(3.68)	4.30(3.84)	4.54(3.76)	18.611	0.600

注: a. 与轻型组比较, P < 0.05; b. 与中型组比较, P < 0.05; c. 与重型组比较, P < 0.05; *. F 值; 正常参考值, PCT < 0.2 μg/L, WBC (3.2 ~ 9.7) × 10⁹/L, CRP < 5 mg/L

表3 HFRS患者入院时 PCT、WBC、CRP 与凝血指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between PCT, WBC, CRP and coagulation indicators in HFRS patients on admission

指标	PCT		指标	WBC		指标	CRP	
	r 值	P 值		r 值	P 值		r 值	P 值
PT	0.517	0.000	PT	0.415	0.000	PT	0.087	0.185
APTT	0.482	0.000	APTT	0.495	0.000	APTT	0.011	0.862
TT	0.672	0.000	TT	0.532	0.000	TT	0.145	0.058
Fib	-0.504	0.000	Fib	-0.408	0.000	Fib	-0.269	0.000
DD	0.101	0.097	DD	0.313	0.000	DD	0.322	0.000

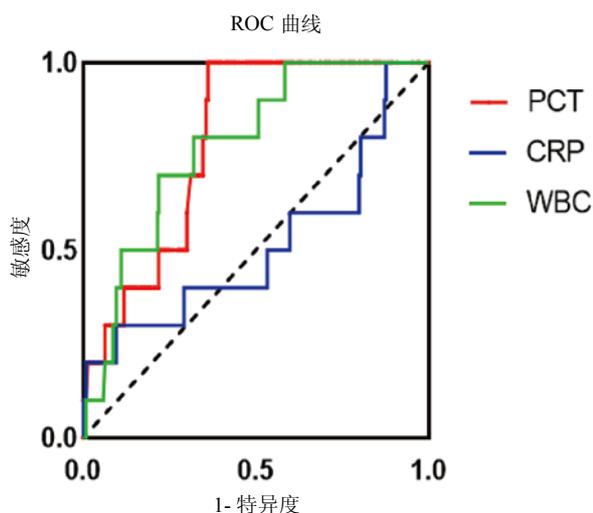


图1 PCT、WBC 和 CRP 对 HFRS 患者预后预测的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of PCT, WBC and CRP on predicting prognosis of HFRS patients

表4 PCT、WBC、CRP 预测预后的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of PCT, WBC and CRP on predicting prognosis

指标	AUC	P 值	最佳截阈值	敏感度	特异度	95%CI
PCT	0.792	0.002	2.28 μg/L	1.00	0.74	(0.70, 0.89)
WBC	0.769	0.003	22.30×10 ⁹ /L	0.77	0.67	(0.66, 0.89)
CRP	0.512	0.899	-	-	-	(0.30, 0.73)

价值。既往研究显示, CRP 增高可在一定程度上反映 HFRS 患者机体炎症水平, 依据 CRP 水平变化可有效评估病情分期及分型^[7]。亦有研究显示, 重型 HFRS 患者有更高的 CRP 水平^[8], 但本研究

表明, CRP 表达水平在各组间均升高, 但组间比较未见明显差异, 对病情的严重程度及预后亦没有评估价值。PCT 是早期诊断细菌性脓毒症的一种较好的标志物^[9], 似乎更能反映细菌感染性疾病。本研究结果表明, HFRS 患者血清 PCT 水平与疾病的严重程度呈正相关, 对疾病的早期预警及预后评估均有一定的价值; 且与 WBC、CRP 相比, PCT 对鉴别 HFRS 患者的病情严重程度及预后有更好的敏感度和特异度, 当 PCT > 2.28 μg/L 能提高对预后的预测价值。另有研究也表明, 入院时 PCT 表达水平升高有助于预测 HFRS 患者疾病严重程度以及病程中继发细菌感染的发生率和病死率^[10-11]。既往有研究表明 PCT 水平的升高可能与全身炎症反应及内皮细胞功能障碍有关^[12], 且 TNF-α 和 IL-6 可在无细菌感染的情况下诱导 PCT 的产生^[13-14]。这表明血清 PCT 水平的升高, 不仅在全身细菌感染患者中如此, 在一些病毒感染中亦可明显升高。

研究显示, 在凝血和炎症之间存在着广泛的交互作用, 其中一个系统的激活可能会放大另一个系统的激活, 这种情况可能会导致组织损伤甚至进展为多器官功能衰竭, 这些系统中任何一种成分的失调都可能影响整个平衡^[15]。本研究表明, WBC、PCT 水平与凝血功能障碍的相关指标有密切的相关性。全身急性炎症反应和凝血功能障碍导致的出血是 HFRS 患者早期的重要临床表现, 这些系统的激活是否存在互相影响甚至相互促进, 需要更多的研究进一步关注它们的相互作用。

综上所述, 本研究结果显示, CRP 水平升高是所有 HFRS 患者早期的急性非特异性反应, 未能预测疾病的严重程度和预后; WBC 水平升高在预测预后方面仍有一定局限性, 敏感度相对较高但特异度较低; 与 WBC、CRP 相比, PCT 水平升高在早期预测疾病严重程度及预后方面, 有更好的敏感度及特异度, 能有助于指导临床医师及时了解病情变化, 采取切实有效的治疗措施。

本研究有一定局限性。首先, 本研究为单中心研究, 纳入的样本量相对较少, 且未纳入正常健康对照组进行比较; 其次, 本研究只对患者入院时的炎症指标进行了检测分析, 而它们的动态变化可能更有助于准确反映机体的炎症情况。未来尚须开展多中心大样本前瞻性随机对照研究, 以进一步明确 WBC、CRP、PCT 在预测 HFRS 患者疾病严重程度及预后的预测价值。

【参考文献】

- [1] Jiang H, Du H, Bai XF, *et al.* Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6(1):1-11.
- [2] Arora R, Simon G, Sahni N, *et al.* Does serum procalcitonin aid in the diagnosis of bloodstream infection regardless of whether patients exhibit the systemic inflammatory response syndrome [J]. *Infection*, 2017, 45(3):291-298.
- [3] 白雪帆, 徐志凯. 肾综合征出血热 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:187-188.
- [4] Mackow R, Gorbunova E, Gavrilovskaya N, *et al.* Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema [J]. *Front Microbiol*, 2014, 733(5):1-9.
- [5] Wang PZ, Yu HT, Bai XF, *et al.* Elevated serum concentrations of inflammatory cytokines and chemokines in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2):648-656.
- [6] Hong D, Jing L, Bai XF, *et al.* Early indicators of severity and construction of a risk model for prognosis based upon laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(11):1667-1675.
- [7] 李自越, 沈建军, 张惠中. 肾综合征出血热患者血清 C 反应蛋白测定的临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(13):1854-1855.
- [8] 石庆芬, 刘学真. 肾综合征出血热血清 C 反应蛋白测定的价值分析 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(26):110-111.
- [9] He D, Zhang Y, Zhang B, *et al.* Serum procalcitonin levels are associated with clinical outcome in intracerebral hemorrhage [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 38(3):727-733.
- [10] 李岩, 方红. 降钙素原对肾综合征出血热的早期诊断及预后作用 [J]. *中国医药指南*, 2017, 15(35):62-63.
- [11] Fan X, Deng H, Liu Z, *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantaan virus [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 129(8):1-11.
- [12] Arora R, Simon G, Sahni N, *et al.* Does serum procalcitonin aid in the diagnosis of bloodstream infection regardless of whether patients exhibit the systemic inflammatory response syndrome [J]. *Infection*, 2017, 45(3):291-298.
- [13] Nijsten M, Olinga P, Groothuis G, *et al.* Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein *in vivo* and *in vitro* [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2):458-461.
- [14] Krautkr mer E, Schnitzler P, Baumann A, *et al.* Clinical characterization of two severe cases of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantaviruses Puumala and Dobrava-Belgrade genotype Sochi [J]. *BMC Infect*, 2016, 16(1):1-8.
- [15] Jonathan H, Edward M. Cross talk pathways between coagulation and inflammation [J]. *Circ Res*, 2016, 118(9):1392-1408.

(2019-10-11 收稿 2021-11-26 修回)

(本文编辑 闫晶晶)