

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193900

· 论 著 ·

血清降钙素原对慢性心力衰竭急性发作患者的临床评估价值

司志燕¹, 宋文奇², 冯晓红³, 王 丹⁴, 林丽萍¹

(邯郸市中心医院 1. 医院感染管理科; 2. 心血管内科; 3. 人事科; 4. 血液净化科, 河北 邯郸 056001)

[摘要] **目的** 评估血清降钙素原(PCT)升高与尚无明确细菌感染证据的慢性心力衰竭急性发作患者临床基础特征及预后的关系。**方法** 对 2015 年 2 月—2017 年 12 月于邯郸市中心医院住院的慢性心力衰竭急性发作患者进行前瞻性研究。根据 PCT 水平分为 PCT 升高组及 PCT 正常组, 对比两组患者入院后的临床基础特征, 应用 logistic 回归分析 PCT 升高的原因; 比较入院后规范治疗 48 h 后的效果、30 d 内全因死亡/再住院发生率。**结果** 共纳入 593 例慢性心力衰竭急性发作患者, 其中 PCT 正常组 521 例, PCT 升高组 72 例。logistic 回归分析表明, 心率增快、肺水肿、白细胞计数、血尿素氮(BUN)与 PCT 升高呈正相关, 白细胞计数相关性最大[OR = 2.19(95% CI: 1.76~2.73), $P < 0.001$]; 而血红蛋白及血清蛋白与 PCT 的升高呈负相关。标准化治疗 48 h 后, PCT 正常组有 67.9% 的患者症状明显改善, 高于 PCT 升高组的 55.6%, 差异有统计学意义($P = 0.037$)。PCT 升高组患者 30 d 全因死亡/再住院率(30.6%)高于 PCT 正常组(18.8%), 差异有统计学意义($P = 0.02$)。**结论** 尽管心力衰竭程度一致, 但血清 PCT 水平升高的慢性心力衰竭急性发作患者治疗效果差、预后不佳, 提示可能存在未诊断或者潜在的细菌感染。

[关键词] 降钙素原; 慢性心力衰竭急性发作; 细菌感染; 预后

[中图分类号] R541.6

Value of clinical evaluation of serum procalcitonin in patients with acute attack of chronic heart failure

SI Zhi-yan¹, SONG Wen-qi², FENG Xiao-hong³, WANG Dan⁴, LIN Li-ping¹ (1. Department of Healthcare-associated Infection Management; 2. Department of Cardiovascular Medicine; 3. Department of Human Resource; 4. Department of Blood Purification, Handan Central Hospital, Handan 056001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the relationship between serum procalcitonin (PCT) elevation and clinical characteristics and prognosis of patients with acute attack of chronic heart failure(CHF) but without clear evidence of bacterial infection. **Methods** Patients with acute attack of CHF and hospitalized in Handan Central Hospital from February 2015 to December 2017 were studied prospectively. According to PCT level, patients were divided into elevated PCT group and normal PCT group, basic clinical characteristics of two groups of patients were compared, causes of PCT elevation were analyzed by logistic regression; efficacy of standard treatment 48 hours after admission and the incidence of all-cause death/readmission within 30 days were compared. **Results** A total of 593 patients with acute attack of CHF were enrolled, including 521 patients with normal PCT and 72 patients with elevated PCT. Logistic regression analysis showed that the increase of heart rate, pulmonary edema, white blood cell count(WBC) and blood urea nitrogen (BUN) were positively correlated with the elevation of PCT, especially WBC (OR, 2.19 [95% CI, 1.76 - 2.73], $P < 0.001$); hemoglobin and serum albumin were negatively correlated with PCT elevation. After 48 hours of standardized treatment, symptoms of 67.9% of patients in normal PCT group significantly improved, which was higher than 55.6% in elevated PCT group ($P = 0.037$). The 30-day all-cause mortality/read-

[收稿日期] 2018-05-11

[作者简介] 司志燕(1977-), 女(汉族), 河北省邯郸市人, 副主任护师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 司志燕 E-mail: sizhiyan@126.com

mission rate in patients in elevated PCT group was higher than that in normal PCT group (30.6% VS 18.8%), difference was statistically significant ($P=0.02$). **Conclusion** Although the degree of heart failure is the same, patients with acute attack of CHF and elevated serum PCT level have poor therapeutic effect and poor prognosis, suggesting that there may be undiagnosis or potential bacterial infection.

[**Key words**] procalcitonin; acute attack of chronic heart failure; bacterial infection; prognosis

细菌感染是慢性心力衰竭急性发作住院的诱因之一,增加心力衰竭患者的住院时间及病死率,且与出院后的不良事件相关。早期精准的诊断及治疗能够改善患者的远期预后,降低病死率。然而,有超过 1/3 的慢性心力衰竭急性发作患者白细胞计数及体温是正常的^[1];另外急性左心衰与肺部感染的症状、体征及影像学存在一定的重叠^[2]。因此,这些患者需要快速及床旁应用的生物学标志物进行细菌感染诊断,指导进一步的抗感染治疗。血清降钙素原(procalcitonin,PCT)是目前敏感性及特异性均高的细菌学检测生物学标志物,其特异性达 89.15%^[3]。但目前尚无 PCT 升高与缺乏典型临床感染特征的慢性心力衰竭急性发作患者临床评估的研究。本研究探讨 PCT 有意义的升高和无明确感染证据的慢性心力衰竭急性发作患者临床基本特征及预后的相互关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 对 2015 年 2 月—2017 年 12 月于邯郸市中心医院住院的慢性心力衰竭急性发作患者进行前瞻性研究。依据 2014 年心力衰竭指南^[4]标准对患者进行诊断。纳入标准:有明确慢性心力衰竭病史,入院前出现乏力、气短、呼吸困难、静脉压增高导致的肺水肿等临床表现。Simpson 法测量左室功能(LVEF) $\leq 40\%$ 及左心室收缩末期容积指数 $\leq 97 \text{ mL/m}^2$ 或脑钠肽(BNP) $\geq 400 \text{ pg/mL}$ 。影像学检查显示双肺纹理紊乱增粗。排除标准:入院前有明确呼吸道感染的诱因,入院时腋下温度 $\geq 38^\circ\text{C}$,咳嗽、咳痰,血常规提示中性粒细胞 $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 或百分比 $\geq 75\%$,明确败血症或者已经有明确需要抗菌药物治疗的患者。患者存在免疫系统疾病;已知的特殊原因感染;已知具有明确感染灶。

1.2 研究方法 记录入选者入院时用药前临床基

础特征及实验室检测指标。指标测量:双抗夹心免疫发光法检测 PCT,生化室进行生物学指标的测量。将上述入选的患者依据 PCT 水平分为 PCT 升高组及 PCT 正常组,定义 PCT $\geq 0.25 \text{ ng/mL}$ 为有意义增高。对比两组患者的临床基线特征。应用 logistic 回归分析 PCT 升高的危险因素。评估入院 48 h 后患者标准化治疗效果,治疗有效的定义为患者呼吸困难症状改善:平卧 24 h 无静息下呼吸困难表现;肺内啰音减少至中肺以下;48 h 后 BNP 水平降低至入院时的 30%以下,与原水平相比,心率减低 10%~15%^[4-5]。将两组患者 30 d 内全因死亡/再住院率进行比较。

1.3 统计方法 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。应用多因素 logistic 回归分析判断 PCT 升高的危险因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床基础特征 共纳入 593 例慢性心力衰竭急性发作患者,其中 PCT 正常组 521 例,PCT 升高组 72 例。PCT 升高组患者心率高于 PCT 正常组($P < 0.001$);PCT 升高组中存在肺部啰音及心功能 III/IV 级患者所占比例均高于 PCT 正常组($P < 0.05$)。实验室检查结果中,PCT 升高组的 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数、血尿素氮(BUN)及肌酐高于 PCT 正常组,而 PCT 升高组的血红蛋白及血清蛋白水平低于 PCT 正常组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者的年龄、性别、血压、血电解质、心力衰竭指标、BNP 及射血分数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组患者 PCT 升高单因素分析见表 1。

表 1 两组慢性心力衰竭急性发作患者 PCT 升高单因素分析

Table 1 Univariate analysis on elevation of PCT in two groups of patients with acute attack of CHE

因素	PCT 正常组(n=521)	PCT 升高组(n=72)	χ^2/t	P
男性[% (n)]	66.4(346)	65.3(47)	0.04	0.85
年龄(岁)	70.5 ± 11.4	69.7 ± 10.9	0.56	0.45
LVEF(%)	32.3 ± 13.0	32.2 ± 13.6	0.06	0.98
收缩压(mmHg)	124.6 ± 17.7	127.7 ± 15.3	1.41	0.51
舒张压(mmHg)	70.4 ± 11.8	73.3 ± 11.1	1.97	0.54
心率(次/分)	79.9 ± 15.5	86.0 ± 16.3	3.11	<0.001
有湿性啰音[% (n)]	78.9(411)	90.3(65)	5.18	0.02
心功能Ⅲ/Ⅳ级[% (n)]	79.3(413)	68.1(49)	4.62	0.03
有 COPD 史[% (n)]	19.6(102)	23.6(17)	0.64	0.42
有糖尿病史[% (n)]	45.1(235)	48.6(35)	0.31	0.58
心肌梗死病史[% (n)]	49.3(257)	55.6(40)	0.98	0.32
房颤病史[% (n)]	54.9(286)	41.7(30)	4.48	0.03
血红蛋白(g/L)	127.1 ± 19.0	120.3 ± 21.1	2.81	0.002
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.4 ± 3.5	9.7 ± 4.0	5.14	<0.001
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	75.6 ± 25.9	86.4 ± 21.7	3.38	0.01
BUN(mmol/L)	7.8 ± 5.2	9.5 ± 8.1	2.40	0.003
血钾(mmol/L)	4.2 ± 1.1	4.3 ± 1.4	0.71	0.29
血钠(mmol/L)	130.0 ± 25.4	138.0 ± 34.3	2.39	0.07
血清蛋白(g/L)	39.4 ± 19.2	35.2 ± 18.3	1.75	0.02
BNP(pg/mL)	443.1 ± 319.9	500.2 ± 280.5	1.44	0.27
CRP(mg/mL)	13.5 ± 7.6	25.1 ± 14.1	10.68	<0.001

2.2 多因素 logistic 回归分析 根据是否为 PCT 升高为因变量(PCT 升高 = 1, PCT 未升高 = 0), 以两组单因素分析差异有统计学意义的变量为自变量, 采用多因素 logistic 回归分析证实心率增快、肺水肿、白细胞计数、BUN 与 PCT 升高呈正相关; 而血红蛋白及血清蛋白与 PCT 的升高呈负相关, 其中白细胞计数的 OR 值最高(OR = 2.19)。见表 2。

表 2 慢性心力衰竭急性发作患者 PCT 升高多因素 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis on elevation of PCT in patients with acute attack of CHE

因素	OR	95%CI	P
心率	1.33	1.15~1.54	0.001
有湿性啰音	1.45	0.58~4.23	0.02
有房颤病史	0.52	0.32~0.83	0.03
白细胞计数	2.19	1.76~2.73	<0.001
BUN	1.54	1.22~1.96	0.01
血红蛋白	0.71	0.55~0.91	0.009
血清蛋白	0.70	0.56~0.88	0.002

2.3 治疗 48 h 后疗效比较 标准化治疗 48 h 后, PCT 正常组有 67.9% 的慢性心力衰竭急性发作患者症状明显改善, 高于 PCT 升高组的 55.6%, 差异有统计学意义(P = 0.04)。见表 3。

表 3 两组慢性心力衰竭急性发作患者治疗 48 h 后疗效比较[% (n)]

Table 3 Comparison in therapeutic effect between two groups of patients with acute attack of CHE after 48 hours of treatment (% [n])

疗效	PCT 正常组(n=521)	PCT 升高组(n=72)	χ^2	P
有效	67.9(354)	55.6(40)	4.356	0.04
效果不佳	32.1(167)	44.4(32)		

2.4 30 d 内全因死亡/再住院率比较 PCT 升高组慢性心力衰竭急性发作患者 30 d 全因死亡/再住院率(30.6%) 高于 PCT 正常组(18.8%), 差异有统计学意义(P = 0.02)。见表 4。

表 4 两组慢性心力衰竭急性发作患者 30 d 全因死亡/再住院率比较[% (n)]

Table 4 Comparison in 30-day all-cause mortality/readmission rates between two groups of patients with acute attack of CHE after 48 hours of treatment (% [n])

30 d 内是否再住院/死亡	PCT 正常组(n=521)	PCT 升高组(n=72 例)	χ^2	P
是	18.8(98)	30.6(22)	5.407	0.02
否	81.2(423)	69.4(50)		

3 讨论

本研究评估了慢性心力衰竭急性发作但尚无明确感染证据的患者 PCT 水平与流行病学、临床基础特征及预后的关系。排除肺部感染患者且无上呼吸道感染前驱症状,排除咳嗽但无痰且痰培养阴性患者;排除入院时腋下温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、肺部影像学检查存在实变或明确斑片状影像者;剔除恶液质或免疫系统疾病存在感染未导致白细胞及相关感染指标及时升高的患者。结果显示,共有 13.8% 的受试患者 PCT 水平增高($\text{PCT} \geq 0.25 \text{ ng/mL}$)。2012 年,降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识^[6]给予了判断呼吸道感染 PCT 水平临床意义和处置意见,如 PCT 质量浓度 $< 0.1 \text{ ng/mL}$,基本排除细菌感染的可能性;如 PCT 为 $0.15 \sim 0.25 \text{ ng/mL}$,表明细菌感染的可能性不大,不建议应用抗菌药物; $\text{PCT} \geq 0.25$ 且 $< 0.5 \text{ ng/mL}$ 时,表明可能存在需要治疗的细菌感染,建议应用抗菌药物; $\text{PCT} \geq 0.5 \text{ ng/mL}$ 时存在细菌感染,强烈建议应用抗菌药物。因此,本研究选择了 $\text{PCT} \geq 0.25 \text{ ng/mL}$ 为临床有意义的增高,但剔除了 $\text{PCT} \geq 0.5 \text{ ng/mL}$ 的患者。logistic 回归分析显示心率增快、肺水肿、BUN 和白细胞计数与 PCT 升高呈正相关,而血红蛋白及血清蛋白与 PCT 的升高呈负相关。白细胞计数的相关性最大 $[\text{OR} = 2.19 (95\% \text{CI}: 1.76 \sim 2.73), P < 0.001]$ 。PCT 升高组患者规范化治疗 48 h 后疗效(55.6%)低于 PCT 正常组(67.9%),PCT 升高组患者 30 d 全因死亡/再住院率(30.6%)也高于 PCT 正常组(18.8%)。

白细胞计数和 PCT 水平有强的相关性。白细胞计数升高是细菌感染的特征,还与病原体相关。白细胞计数在诊断社区获得性肺炎上是有意义的,且能够用于病因学诊断(典型及非典型或细菌与病毒性感染)。但是无论是社区获得性感染还是医院感染,白细胞计数的细菌性诊断特异性不如 CRP 及 PCT^[7-8]。有关 PCT 在呼吸困难患者中的潜在诊断、预后和治疗效果研究的最早证据来源于于心力衰竭试验中的生物标志物研究,PCT 对包括心力衰竭在内的所有呼吸困难患者诊断肺部感染时具有显著的附加价值^[9]。而 Alba 等^[10]在急诊室评估了急性呼吸困难的 PCT 诊断价值,报道指出,PCT 诊断肺炎的曲线下面积(AUC)为 0.84(95% CI:

0.77~0.91),定义 PCT 的诊断截点为 0.1 ng/mL ;并认为 PCT 有从急性心力衰竭中更准确确诊及排除高度怀疑肺部感染的作用。所以在筛选病例时,本研究排除了有明确感染的患者。因为本研究的目的是评估 PCT 是否具有筛选需要应用抗菌药物治疗的潜能,从而对急性左心衰患者早期应用且不盲目应用抗菌药物。PCT 增高且未应用抗菌药物治疗的急性左心衰患者的临床预后效果更差。而心力衰竭未合并感染患者应用抗菌药物不但浪费资源,而且可能带来不利影响。

Villanueva 等^[11]证实,PCT 是无感染证据的心力衰竭患者再住院及病死率增高的独立性危险因素。本实验结论表明,心力衰竭患者如果 PCT 出现有意义的升高则提示预后不佳,PCT 升高同样会增加 30 d 内全因死亡/再住院发生率。低蛋白血症、低血红蛋白及血尿素氮、肌酐等参数与 PCT 升高相关。尽管缺乏特异性,但这些指标可以在细菌感染时普遍出现变化。另外,PCT 升高患者出现心率增快、肺水肿超过 2/3 肺野提示细菌感染。PCT 检查可以为发现慢性心力衰竭患者是否存在潜在的细菌感染或者存在未治疗的细菌感染提供支持。同样 Demissei 等^[12]证实 PCT 水平升高的急性左心衰发作患者预后不佳,可能存在未诊断的细菌感染。

总之,当慢性心力衰竭急性发作患者缺乏典型细菌感染的症状体征时,PCT 水平的增高预示细菌感染,同样也证实了 PCT 水平增高患者预后不佳,30 d 内全因死亡/再住院发生率较高,且 48 h 后的治疗效果较 PCT 正常组差。虽然随机对照研究^[13-14]证实 PCT 指导急性左心衰患者抗菌药物的应用可减少再住院及住院费用,但此类患者是否真正具有细菌感染需要血培养等相关金指标进行诊断,是否需要抗菌药物治疗则需要进一步的实验证实。本研究存在的局限:PCT 取值 $\geq 0.25 \text{ ng/mL}$,是因为大于此值的患者出现肺部感染的可能性大。但不是所有研究的细菌性肺炎患者 PCT 水平均高,确诊的细菌性肺炎患者中有 $\text{PCT} < 0.1 \text{ ng/mL}$ 的患者^[6]。在 PCT 升高组中,超过 1/3 的患者未使用金标准诊断工具,特别是用细菌培养证实细菌感染的存在及感染病原体。Mollar 等^[15]研究认为确诊细菌感染很重要,因为急性心力衰竭患者的 PCT 水平有轻度的升高,但 PCT 与 IL-6 及 TNF 等促炎因子不相关。

[参 考 文 献]

- [1] Alon D, Stein GY, Korenfeld R, et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients[J]. PLoS One, 2013, 23, 8(8): e72476.
- [2] Schuetz P, Kutz A, Grolmund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial[J]. Int J Cardiol, 2014, 175(3): 464 - 472.
- [3] Aabenhus R, Jensen JU, Jørgensen KJ, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (11): CD010130.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98 - 122.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(12): 1167.
- [6] 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.
- [7] Seigel TA, Cocchi MN, Saliccioli J, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection[J]. J Emerg Med, 2012, 42(3): 254 - 259.
- [8] 司志燕, 段君君, 宋文奇, 等. 血清降钙素原与 C-反应蛋白的医院感染诊断价值[J]. 中国感染控制杂志, 2013, 13(3): 158 - 160.
- [9] Maisel A, Neath SX, Landsberg J, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (biomarkers in acute heart failure) trial[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3): 278 - 286.
- [10] Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, et al. Diagnostic and prognostic utility of procalcitonin in patients presenting to the emergency department with dyspnea[J]. Am J Med, 2016, 129(1): 96 - 104. e7.
- [11] Villanueva MP, Mollar A, Palau P, et al. Procalcitonin and long-term prognosis after an admission for acute heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(1): 42 - 48.
- [12] Demissei BG, Cleland JG, O'Connor CM, et al. Procalcitonin-based indication of bacterial infection identifies high risk acute heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 204: 164 - 171.
- [13] Lee NS, Daniels LB. Personalized CHF treatment: PCT to guide therapy in heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2014, 176(2): 307 - 308.
- [14] Mollar A, Miñana G, Villanueva MP, et al. Utility of procalcitonin for diagnosis of superimposed infections in patients with acute heart failure[J]. Rev Cardiovasc Med, 2016, 17(3-4): 144 - 148.
- [15] Mollar A, Villanueva MP, Carratalá A, et al. Determinants of procalcitonin concentration in acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(2): 532 - 534.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式: 司志燕, 宋文奇, 冯晓红, 等. 血清降钙素原对慢性心力衰竭急性发作患者的临床评估价值[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(1): 42 - 46. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20193900

Cite this article as: SI Zhi-yan, SONG Wen-qi, FENG Xiao-hong, et al. Value of clinical evaluation of serum procalcitonin in patients with acute attack of chronic heart failure[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(1): 42 - 46. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20193900