

. 论 著 .

血清降钙素原在开颅术后颅内感染早期诊断中的价值

张洪微 窦榕榕 渠雪红 范爱娥 李 侠

【摘要】目的 探讨血清降钙素原(PCT)在早期诊断开颅术后颅内感染中的应用价值。**方法** 2013年1月至2014年6月行择期开颅手术965例,术前1 d、术后3、7 d采集静脉血检测血清PCT、C反应蛋白(CRP),以及血常规进行白细胞计数。依据我国卫生部2001年发布的《医院感染诊断标准(试行)》做出颅内感染诊断,并全部得到细菌学检查确诊。**结果** 965中,确诊颅内感染64例(感染组),未发现颅内感染901例(无感染组)。感染组术后7 d血清PCT、血清CRP、外周血白细胞数量及心率均较术前明显升高($P<0.05$)。非感染组术后7 d血清CRP和心率较术前明显升高($P<0.05$),血清PCT和外周血白细胞数量较术前略有升高,但无统计学差异($P>0.05$)。术后7 d,感染组血清PCT和外周血白细胞数量明显高于对照组($P<0.05$),而血清CRP和心率与对照组无统计学差异($P>0.05$)。术后7 d诊断开颅术后颅内感染的灵敏度和特异度:血清PCT分别为95.31%和91.23%;血清CRP分别为100%和59.93%;外周血白细胞数量分别为87.50%和67.04%;心率分别为85.94%和38.85%;血清PCT、血清CRP、外周血白细胞数量、心率的尤登指数分别为0.87、0.60、0.55、0.25。**结论** 血清PCT在开颅术后早期诊断颅内感染的特异性和敏感性均较高,临床上可根据血清PCT的变化指导治疗及抗生素应用。

【关键词】 开颅手术;颅内感染;降钙素原;C反应蛋白;早期诊断

【文章编号】 1009-153X(2016)12-0756-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1+1

The value of serum procalcitonin to early diagnosis of acute bacterial intracranial infection after craniotomy

ZHANG Hong-wei¹, DOU Rong-rong¹, QU Xue-hong¹, FAN Ai-e¹, LI Xia². 1. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao 266003, China; 2. Department of Neurosurgery, Central Hospital of Qingdao City, Qingdao 266003, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of serum procalcitonin (PCT) to early diagnosis of acute bacterial intracranial infection after craniotomy. **Methods** Of 965 patients with intracranial lesions, who underwent craniotomy from January, 2013 to June, 2014, 64 had acute bacterial intracranial infection after the operation and 901 not. The level of serum PCT, blood C-reactive protein (CRP), heart rate (HR) and white blood cell count (WBC) were determined 1 day before and 3 and 7 days after the craniotomy in all the patients, in whom the cerebrospinal fluid was taken by lumbar puncture for bacterial culture 7 days after the craniotomy. **Results** The levels of serum PCT, blood CRP, HR and WBC were significantly higher 3 and 7 days after the craniotomy than those 1 day before the craniotomy in the infection group ($P<0.05$). The levels of CRP and HR were significantly higher 7 days after the craniotomy than those before the craniotomy in the non-infection group ($P<0.05$). The levels of serum PCT were significantly higher in the infection group than those in the non-infection group 3 and 7 days after the craniotomy ($P<0.05$). The level of WBC was significantly higher in the infection group than that in the non-infection group 7 days after the craniotomy ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of serum level of PCT $> 0.05 \mu\text{g/L}$ to the acute bacterial intracranial infection, which were 95.31% and 91.23% respectively, were significantly higher respectively than those of WBC and HR ($P<0.05$). The specificity of serum PCT to the acute bacterial intracranial infection was significantly higher than that of blood CRP ($P<0.05$). **Conclusions** The detection of level of serum PCT is helpful to the diagnosis and treatments of patients with acute bacterial intracranial infection after the craniotomy.

【Key words】 Procalcitonin; C-reactive protein; Acute bacterial intracranial infection; Craniotomy

颅内感染是开颅术后最为严重的并发症之一,具有较高的病死率,严重影响患者预后^[1]。早期诊断颅内感染,有利于指导抗菌药物的应用,改善患者预后。开颅术后普遍存在应激反应、出血和植入物等

对中枢神经系统的刺激,可出现体温轻度升高、白细胞轻度升高及心率加快等颅内无菌性炎症反应,不易与早期颅内感染鉴别。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种敏感的细菌感染性指标,已应用在全身细菌性感染的诊断与治疗中。本文探讨血清PCT在开颅术后颅内感染早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 病例入选和排除标准 ①择期开颅手术;②无身体其他部位感染;③脑脊液培养出致病菌;④不存在

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.12.008

作者单位:266003 山东青岛,青岛大学附属医院神经外科(张洪微、窦榕榕、渠雪红、范爱娥);266042 山东,青岛市中心医院神经外科(李 侠)

通讯作者:李 侠, E-mail: coco_dayup@126.com

颅内感染外的其他手术并发症;⑤排除因术区出血等接受二次手术的患者;⑥排除心、肺、肝和肾等功能损害;⑦排除转移性肿瘤。

1.2 研究对象 2013 年 6 月至 2014 年 6 月收治符合标准的开颅手术患者 965 例,其中男性 538 例,女性 427 例;年龄 16~76 岁,平均(46.28±7.92)岁。脑血管病 236 例,胶质瘤 218 例,垂体腺瘤 182 例,脑膜瘤 147 例,听神经瘤 58 例,其他 124 例。翼点入路开颅手术 346 例,经鼻蝶入路手术 176 例,枕下乙状窦后入路手术 136 例,其他入路手术 307 例。依据我国卫生部 2001 年发布的《医院感染诊断标准(试行)》做出颅内感染诊断,并全部得到细菌学检查确诊。

965 例中,脑脊液培养确诊术后颅内感染 64 例(感染组),无颅内感染 901 例(无感染组)。感染组男性 36 例,女性 28 岁;年龄(45.87±6.11)岁;脑血管病 16 例,胶质瘤 11 例,垂体腺瘤 14 例,脑膜瘤 9 例,听神经瘤 4 例,其他 10 例;翼点入路开颅手术 24 例,经鼻蝶入路手术 14 例,枕下乙状窦后入路手术 8 例,其他入路手术 18 例。无感染组男性 502 例,女性 399 例;年龄(46.35±7.83)岁;脑血管病 220 例,胶质瘤 207 例,垂体腺瘤 168 例,脑膜瘤 138 例,听神经瘤 54 例,其他 114 例;翼点入路开颅手术 322 例,经鼻蝶入路手术 162 例,枕下乙状窦后入路手术 128 例,其他入路手术 289 例。两组患者年龄、性别、病种及手术入路分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 检测方法 术前 1 d、术后 3、7 d 凌晨 05:00~07:00 采集静脉血,患者采血 6 h 内未作有创操作。进行血常规检查白细胞数量。分离血清测定 PCT、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

血清 PCT 含量检测由本院检验科完成,仪器和试剂均采购于德国 BERTHOLD 公司,使用 PCT KRYPTOR/时间分辨免疫增强发射分析技术对血清 PCT 进行定量检测。血清 CRP 采用免疫比浊法测定,>10 mg/L 为阳性。

出现疑似急性脑膜炎患者,均连续 3 d 行腰椎穿刺术,留取脑脊液进行脑脊液常规、生化和细菌学培养;连续 3 次脑脊液细菌培养阴性视为无颅内感染。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;重复测量资料采用重复测量资料方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组感染指标比较 两组术前 1 d 血清 PCT、血清 CRP、外周血白细胞数量、心率均无统计学差异($P>$

0.05)。与术前 1 d 相比,感染组术后 3、7 d 血清 PCT 水平均明显升高($P<0.05$);而非感染组术后 3、7 d 血清 PCT 与术前无显著差异($P>0.05$)。感染组术后 3、7 d 血清 PCT 明显高于非感染组($P<0.01$)。感染组术后 7 d 血清 PCT、血清 CRP、外周血白细胞数量及心率均较术前明显升高($P<0.05$)。非感染组术后 7 d 血清 CRP 和心率较术前明显升高($P<0.05$),血清 PCT 和外周血白细胞数量较术前略有升高,但无统计学差异($P>0.05$)。术后 7 d,感染组血清 PCT 和外周血白细胞数量明显高于对照组($P<0.05$),而血清 CRT 和心率与对照组无统计学差异($P>0.05$)。详见表 1。

2.2 术后 7 d 不同感染指标的灵敏度与特异度 术后 7 d,血清 PCT 诊断开颅术后颅内感染的灵敏度和特异度分别为 95.31% 和 91.23%;血清 CRP 分别为 100% 和 59.93%;外周血白细胞数量分别为 87.50% 和 67.04%;心率分别为 85.94% 和 38.85%。血清 PCT、血清 CRP、外周血白细胞数量、心率早期诊断开颅术后颅内感染的尤登指数分别为 0.87、0.60、0.55、0.25。详见表 2。

3 讨论

手术时间超过 4 h、出现脑脊液漏、短期内重复开颅手术、引流管放置时间过长、颅内异物和开放性颅脑损伤是颅脑术后出现颅内感染的高危因素^[2]。开颅术后颅内感染的发生时间主要集中在术后 3~7 d,发生率为 1~10%,病死率高达 50% 以上^[3]。早期诊断颅脑术后颅内感染有助于及时采取合理治疗,改善患者预后。腰椎穿刺术取脑脊液检查并进行培养是临床诊断颅内感染的“金标准”,但是细菌培养一般需要 3~5 d 才有结果,并且存在一定的假阴性率,需连续多次检查培养,需时更长^[4]。如果待细菌培养结果出来以后再开始抗菌药物治疗,存在感染升级的风险比较大。颅脑手术普遍存在应激性反应、手术区域出血刺激和人工材料植入的情况,部分患者存在无菌性炎症反应。目前,临床上早期判断颅内感染的指标主要包括脑脊液(白细胞、葡萄糖和氯离子水平)、外周血(CRP、白细胞)、心率和体温等指标,易受多种因素影响且均属非特异性指标。单纯依据这些指标给予高级抗生素治疗存在抗生素不合理使用的风险,造成细菌耐药率升高。

PCT 是 1984 年首次报道的新型细菌性炎症检测因子,在全身细菌性感染过程中具有早期诊断价值。Assicot 等^[5]1993 年首次报道 PCT 在区分细菌性

表1 两组患者各感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	检测时间	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)	WBC($10^9/L$)	心率(次/min)
感染组	术前1 d	0.46±0.38	11.36±9.91	9.52±3.61	85.62±26.53
	术后3 d	1.62±0.54 ^{*△}	17.66±9.87 [*]	9.69±4.23	87.91±29.37
	术后7 d	2.79±1.11 ^{*#△}	38.56±26.34 ^{*#}	12.68±7.26 ^{*#△}	104.03±48.78 ^{*#}
无感染组	术前1 d	0.49±0.40	12.19±10.03	9.47±3.39	89.90±29.69
	术后3 d	0.56±0.51	17.18±10.34 [*]	9.58±4.34	88.44±27.39
	术后7 d	0.52±0.44	36.73±24.48 ^{*#}	9.67±5.44	102.75±41.36 ^{*#}

注:与术前1 d相应值比,^{*} $P<0.05$;与术后3 d相应值比,[#] $P<0.05$;与无感染组相应值比,[△] $P<0.05$;PCT:降钙素原;CRP:C-反应蛋白;WBC:外周血白细胞计数

表2 术后7 d各指标早期诊断开颅术后颅内感染的灵敏度和特异度

感染指标	参考值	感染组(64例)	无感染组(901例)	灵敏度(%)	特异度(%)
PCT(ng/ml)	>0.05	61	79	95.31	91.23
	≤0.05	3	822		
CRP(mg/L)	>10	64	361	100	59.93
	≤10	0	540		
WBC($10^9/L$)	>10或<4	56	297	87.50	67.04
	4~10	8	604		
心率(次/min)	>100	55	551	85.94	38.85
	<100	9	350		

注:PCT:降钙素原;CRP:C-反应蛋白;WBC:外周血白细胞计数

感染和非细菌性感染中的应用价值。正常生理状态下,甲状腺髓质细胞是PCT主要分泌来源,健康人体血浆含量极低,普遍认为血清PCT<0.05 ng/ml为正常范围^[6]。PCT在机体中的具体生理学作用和代谢分解途径目前尚不明了,认为PCT在参与调控细胞因子抗炎中发挥作用^[7]。非细菌性感染时,血清PCT水平没有变化或仅有轻微升高。细菌性感染时,血清PCT水平与感染的严重程度呈正相关,其水平变化直接反应患者细菌性感染程度及变化^[8]。当发生细菌性炎症反应时,在细菌内毒素及炎性细胞因子的作用下,PCT在肝、肾、肺及脂肪组织中大量产生并释放入血,全身感染2~4 h即可检测到,8~24 h可达到峰值,可升高至正常值的1 000倍以上^[9]。

高水平血清PCT是早期诊断细菌性颅内感染较为灵敏的独立生物学检测指标^[10]。本文感染组开颅术3 d血清PCT即开始增高,术后7 d较术前基础状态显著升高;非感染组开颅术前后血清PCT未见明显变化;术后7 d,感染组血清PCT水平较非感染组显著升高;血清PCT早期诊断开颅术后颅内感染的灵敏度和特异度均在90%以上,尤登指数为0.87,显著优于血清CRP、外周血白细胞数量和心率等指标。CRP是机体受到炎症刺激后产生的一种非特

异性免疫应答因子,在各种因素导致的炎症反应中均会有一定程度的升高,包括细菌性、损伤性、病毒性、自身免疫反应性疾病等。本文血清CRP的灵敏度较高,为100%,但是其特异度较低,仅有59.93%。Oppert等^[11]发现血清CRP水平与机体炎症反应的程度并不一致。故临床应用CRP作为早期诊断开颅术后颅内感染的价值有限。外周血白细胞计数是传统的炎症判断指标,临床工作中应用较为广泛,但是其受多种因素的影响。在机体应激的情况下,白细胞会明显增高,在部分严重的感染性疾病中检测结果可能正常或偏低^[12]。

【参考文献】

[1] 李建民,赵雅宁,王 袁. 开颅术后颅内感染患者血清与脑脊液相关指标测定的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(14):3138-3140.
[2] Korinek AM, Colmard JL, Elcheick A, *et al.* Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis in 4578 patients [J]. Br J Neurosurg, 2005, 19(2): 155-162.

(下转第761页)

(上接第758页)

- [3] Favaro M, Savini V, Favalli C, *et al.* A multi-target real-time PCR assay for rapid identification of meningitis-associated microorganisms [J]. *Mol Biotechnol*, 2013, 53(1): 74–79.
- [4] 成钢卫, 罗丽敏, 李水彬. 应用抗生素前脑脊液培养对治疗细菌性脑膜炎的作用[J]. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28(6): 513–514.
- [5] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 515–518.
- [6] 郭继强. 降钙素原在脓毒症中的应用价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(1): 34–36.
- [7] Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, *et al.* Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(6): 1001–1006.

- [8] Berdal JE, Bjørnholt J, Blomfeldt A, *et al.* Patterns and dynamics of airway colonisation in mechanically-ventilated patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2007, 13(5): 476–480.
- [9] 刘 怡, 陈维贤. 血清降钙素原在严重细菌感染及脓毒症中的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(2): 242–244.
- [10] Alkhali UM, Abd Al-Monem N, Abd El-Azim AA, *et al.* Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis [J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3(1): 14–18.
- [11] Oppert M, Reinicke A, Müller C, *et al.* Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2002, 53(2): 167–170.
- [12] 陈东晓, 赖伯存. 检测降钙素原在儿童呼吸机相关性非严重的临床应用[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(6): 85–87.

(2016-06-29收稿, 2016-10-19修回)