

· 论 著 ·

血清PCT、IL-6、CRP在颅脑损伤术后颅内感染的早期诊治中的价值

范国锋 秦 虎 王增亮 高 勇 汪永新

【摘要】目的 探讨血清降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)对颅脑损伤术后早期颅内感染的诊断价值。**方法** 选取2016年1月至2018年1月收治的颅脑损伤术后颅内感染23例作为感染组,同期颅脑损伤术后未出现颅内感染46例作为对照组。感染组给予万古霉素及美罗培南治疗。术后12 h内采取空腹肘静脉血5 ml,采用双抗体夹心免疫化学发光法半定量快速实验测定血清PCT含量,采用全自动免疫透视比浊法测定血清CRP含量,采用全自动免疫化学发光法测定血清IL-6含量。感染组给药第1、3、6、9、12天(五次)清晨空腹采取肘静脉血5 ml检测血清PCT、IL-6、CRP。采用受试者工作特征(ROC)曲线判断各指标对颅内感染的诊断效能。**结果** 感染组23例中,12例治愈,6例好转,5例无效或加重;感染控制18例,未控制5例。术后12 h内,感染组血清PCT、CRP、IL-6浓度均明显高于对照组($P<0.05$)。感染控制组血清PCT和CRP浓度显著低于未控制组($P<0.05$)。血清PCT、CRP、IL-6判断颅内感染最佳截断值分别为0.51 ng/ml、16.25 mg/ml、32.67 pg/ml,敏感性分别为52.2%、91.3%、91.3%,特异性分别为82.6%、79.4%、87.0%;三者联合判断颅内感染的敏感性为100.0%,特异性为79.3%。**结论** 血清PCT、IL-6和CRP均有助于早期诊断颅脑损伤术后颅内感染,三者联合检测对于诊断颅内感染效果更好。

【关键词】 颅脑损伤;显微手术;颅内感染;降钙素原;C-反映蛋白;白介素-6

【文章编号】 1009-153X(2019)02-0207-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5; R 651.1*1

Value of serum PCT, CRP, and IL-6 in diagnosis of postoperative intracranial infection in patients with traumatic brain injury

FAN Guo-feng, QIN Hu, WANG Zeng-liang, GAO Yong, WANG Yong-xin. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) levels in the diagnosis of postoperative intracranial infection (PII) in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** The clinical data of 69 patients with TBI undergoing the surgery from January, 2016 to January 2018, of whom 23 suffered from PII (infection group) and 46 did not (control group), were analyzed retrospectively. The serum PCT, CRP and IL-6 levels were determined 12 hours after the operation in all the patients and 1, 3, 6, 9 and 14 days after the antibiotic therapy in 23 patients with intracranial infection. **Results** Of 23 patients with PII, 18 were cured and 5 not. The levels of serum PCT, CRP and IL-6 12 hours after the operation were significantly higher in the infection group than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum PCT and CRP after the treatment were significantly lower in the patients who were cured than those who were not ($P<0.05$). The ROC curve showed that the best cut-off values of serum PCT, CRP, and IL-6 to the diagnosis of the PII were 0.51 ng/ml, 16.25 mg/ml and 32.67 pg/ml, respectively. The sensitivity of the serum PCT, CRP and IL-6 level to the diagnosis of PII were 52.2%, 91.3% and 91.3%, respectively. The specificity of the serum PCT, CRP and IL-6 level to the diagnosis of PII were 82.6%, 79.4% and 87.0%, respectively. The sensitivity and specificity of serum PCT, CRP combined with IL-6 to the diagnosis of PII were 100.0% and 79.3%, respectively. **Conclusions** The levels of serum PCT, CRP and IL-6 are helpful to the diagnosis of PII, and the levels of serum CRP and PCT are of value to the assessment of curative effects on the PII in the patients with TBI.

【Key words】 Traumatic brain injury; Postoperative intracranial infection; Procalcitonin; C-reactive protein; Interleukin-6

随着社会的发展,建筑行业、交通运输业的逐渐繁忙,越来越多的高处坠落伤及交通事故伤随之出现,致使颅脑损伤逐渐增多。颅内感染是颅脑损伤

术后常见并发症,直接影响病人的预后。早期对颅脑损伤术后颅内感染的识别尤为重要。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)被广泛地应用在全身各个部位感染的诊治中。本文通过测定颅脑损伤术后颅内感染病人外周血PCT、IL-6、CRP的水平,探讨他们对颅脑损伤术后颅内感染的

早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月收治的颅脑损伤术后颅内感染 23 例作为感染组,同期颅脑损伤术后未出现颅内感染 46 例作为对照组。

感染组 23 例中,男性 18 例,女性 5 例;年龄 18~67 岁,平均(32.13±10.64)岁。对照组 46 例中,男性 34 例,女性 12 例;年龄 19~73 岁,平均(35.24±9.36)岁。两组病人年龄、性别、手术持续时间、脑室外引流术比例、术前血红蛋白及术后白蛋白等差异均无统计学意义($P>0.05$),但感染组脑脊液漏发生率明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

1.2 颅内感染诊断标准 感染组 23 例均经腰椎穿刺术或脑室外引流术行脑脊液化验、脑脊液细菌培养和药敏试验明确诊断。颅内感染诊断标准参照我国原卫生部 2001 年颁布的《医院感染诊断标准》。此外,结合临床实际,我们对颅内感染诊断标准再加一条,有脑脊液炎性改变,经抗菌药物治疗后脑脊液炎性改变不改善且病情呈恶化进展也纳入感染组。

1.3 检测方法 术前 2 h 内抽取肘静脉血 5 ml 检测血红蛋白。两组术后常规次日清晨(术后 12 h 内)采取空腹肘静脉血 5 ml 检测血清 PCT、CRP、IL-6,同时再采取肘静脉血 5 ml 检测白蛋白。采用双抗体夹心免疫化学发光法半定量快速实验测定血清 PCT 含量(试剂由德国罗氏公司提供,正常参考值 <0.5 ng/mL),采用全自动免疫透视比浊法测定血清 CRP 含量(试剂由美国 Beckman 公司提供,正常参考值 <6 mg/L),采用全自动免疫化学发光法测定血清 IL-6 含量(试剂由奥地利 Bender Medsystems 公司提供,正常参考值 <7 pg/ml)。然后,感染组给予静脉滴注万古霉素(1 000 mg, 1 次/12 h)+美罗培南(2 g, 1 次/8 h)。给药第 1、3、6、9、12 天(五次)清晨空腹采取肘静脉血 5 ml 检测血清 PCT、IL-6、CRP。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线判断各指标对颅内感染的诊断效能;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后 12 h 内血清 PCT、IL-6、CRP 水平比较 感染组血清 PCT 增高发生率明显高于对照组($P<0.05$;表 2),但两组血清 CRP 增高发生率、IL-6 增高

表 1 两组病人基本资料比较(例)

临床资料	感染组	对照组
性别		
男	18	34
女	5	12
年龄		
<45 岁	14	40
≥45 岁	9	16
手术时间		
<4 h	15	35
≥4 h	8	11
脑脊液漏		
有	12(52.2%)*	10(21.7%)
无	11	36
脑室外引流术		
有	19	36
无	4	10
术后血清白蛋白		
<30 g/L	8	13
≥30 g/L	15	33
术前血红蛋白		
<70 g/L	3	5
≥70 g/L	20	41

注:与对照组相应值比,* $P<0.05$

表 2 两组术后 12 h 内血清 PCT、CRP、IL-6 水平比较(例)

检测指标	感染组	对照组
PCT		
<0.5 ng/ml	11(47.8%)	36(78.3%)
≥0.5 ng/ml	12(52.2%)*	10(21.7%)
CRP		
<6 mg/ml	0(0.0%)	0(0.0%)
≥6 mg/ml	23(100.0%)	46(100.0%)
IL-6		
<7 pg/ml	0(0.0%)	2(4.3%)
≥7 pg/ml	23(100.0%)	44(95.7%)

注:与对照组相应值比,* $P<0.05$;PCT. 降钙素原;CRP. C-反应蛋白;IL-6. 白细胞介素-6

表 3 两组术后 12 h 内血清 PCT、CRP、IL-6 浓度比较

检测指标	感染组	对照组
PCT(ng/ml)	0.49 ± 0.22*	0.36 ± 0.20
CRP(mg/ml)	37.49±15.28*	13.36±3.11
IL-6(pg/ml)	64.94±22.35*	21.33±9.81

注:与对照组相应值比,* $P<0.05$;PCT. 降钙素原;CRP. C-反应蛋白;IL-6. 白细胞介素-6

表4 血清PCT、CRP、IL-6对颅脑损伤术后颅内感染的诊断效能

评估指标	敏感度	特异性	最佳阳性阈值	曲线下面积	95%置信区间
PCT	52.2%	82.6%	0.51	0.68	0.54~0.82
CRP	91.3%	79.4%	16.25	0.95	0.84~1.00
IL-6	91.3%	87.0%	32.67	0.97	0.88~1.00
PCT+CRP+IL-6	100.0%	79.3%			

表5 感染组中感染控制和未控制病人血清PCT、IL-6、CRP浓度比较

评估指标	感染控制	感染未控制
PCT(ng/ml)	0.37±0.21*	0.86±0.28
CRP(mg/ml)	20.60±5.54*	42.81±14.45
IL-6(pg/ml)	47.15±10.61	53.00±18.06

注:与感染未控制病人相应值比,* $P<0.015$;PCT.降钙素原;CRP.C-反应蛋白;IL-6.白细胞介素-6

发生率均无统计学差异($P>0.05$,表2)。感染组术后12 h内血清IL-6、CRP和PCT浓度均明显高于对照组($P<0.05$;表3)。

2.2 血清PCT、CRP、IL-6诊断颅脑损伤术后颅内感染的价值 ROC曲线分析显示,血清PCT、CRP、IL-6判断颅内感染的曲线下面积分别为0.683、0.93、0.97($P<0.05$;图1)。血清PCT、CRP、IL-6判断颅内感染最佳截断值分别为0.51 ng/ml、16.25 mg/ml、32.67 pg/ml,敏感性分别为52.2%、91.3%、91.3%,特异性分别为82.6%、79.4%、87.0%。三者联合判断颅内感染的敏感性为100.0%,特异性为79.3%。见表4。

2.3 颅内感染控制病人血清PCT、CRP、IL-6的变化 感染组23例中,12例治愈,6例好转,5例无效或加重。感染控制18例,未控制5例。感染控制组血清PCT和CRP浓度显著低于未控制组($P<0.05$),但两组血清IL-6无统计学差异($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

颅脑损伤术后继发颅内感染严重影响病人的预后。本文结果显示脑脊液漏是可能是颅脑损伤术后颅内感染的影响因素。这可能是出现脑脊液耳漏或者鼻漏时,外界直接与颅内无菌环境相通,少了血脑屏障的阻隔作用,致使感染增加^[1-3]。因此,对于开放性颅脑损伤且存在脑脊液漏时,视情况可酌情预防性使用抗生素。但是,颅脑损伤术后颅内感染及早明确诊断,可以缩短治疗时间,提高治疗效果,改善病人预后^[4-6]。对于颅内感染的诊断,传统的感染指标如白细胞计数、中性粒细胞百分比等特异性不高,脑脊液培养不仅周期长且阳性率低,脑脊液常规生

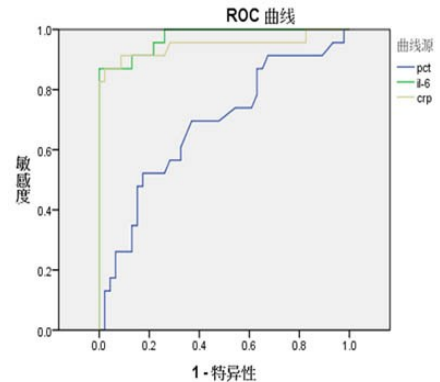


图1 血清PCT、CRP、IL-6判断颅脑损伤术后颅内感染效能的ROC曲线

PCT.降钙素原;CRP.C-反应蛋白;IL-6.白细胞介素-6

化受许多因素影响特异性也不高。相对于血液指标采集,脑脊液的留取也比较复杂。因此,临床迫切希望能有一种简单、敏感性及特异性都好的标记物,帮助早期诊断颅内感染并且指导治疗。目前,随着实验室检查的迅猛发展,PCT、CRP、IL-6等逐步被应用于全身各部位感染的判断^[7]。

PCT本质上是一种蛋白质,是由位于染色体上的降钙素-I基因编译^[8]。PCT在健康人群的血液中含有量极微,但在较严重的细菌感染、创伤、脓毒血症、全身炎症反应综合征等情况下,会显著升高。有研究发现PCT水平随着细菌性颅内感染的炎症反应严重性的增加而增高,检测不受临床用药的影响^[9]。本文结果显示感染组术后12 h内血清PCT浓度明显高于对照组($P<0.05$);以0.51 ng/ml截断值,判断颅内感染的敏感性和特异性分别为52.2%、82.6%;感染控制组血清PCT浓度明显低于未控制病人($P<0.05$)。这提示血清PCT有助于早期诊断颅内感染,但是敏感性只有56.5%。首先可能与颅内感染是局部感染有关;其次可能是因为本文是回顾性研究,样本容量小存在选择偏移等问题且术后次日清晨抽取血液,PCT还未升高,造成部分病人PCT不能反映病情变化。因此,需要前瞻性研究和多次采取血液PCT来进一步验证。

CRP 是机体在应激状态下由肝脏合成的急性时相反映蛋白。正常情况下,血浆 CRP 含量低,而在感染或组织损伤 6~12 h 后迅速升高。由于 CRP 反应快、敏感、客观,在临床上常常将其作为一项重要指标应用于疾病感染早期诊断^[10]。本文结果显示颅脑损伤术后继发颅内感染病人血清 CRP 水平明显高于未感染病人($P < 0.05$);以血清 CRP 浓度 16.25 mg/ml 为截断值,诊断颅内感染的敏感性和特异性分别为 91.3%、79.4%。这提示血清 CRP 对早期诊断颅内感染有良好价值。

IL-6 在感染或外伤引起的急性炎症反应中诱导急性期反映蛋白的合成。本文结果显示感染组血清 IL-6 浓度明显高于对照组($P < 0.05$),以血清 IL-6 浓度 32.67 pg/ml 为截断值,判断颅内感染的敏感性和特异性分别为 91.3%、87.0%。这提示血清 IL-6 对于颅内感染的早期诊断有重要意义^[8]。

我们经验性给予万古霉素和美罗培南联合抗感染治疗颅脑损伤术后颅内感染,因颅内感染的控制至少需要 1~2 周,故我们在第 1、3、6、9、12 天五次留取血清检测 PCT、CRP、IL-6,这更能直观反映其变化程度,有利于判断抗生素疗效。血清 PCT 的增减能够评价抗菌药物的疗效。PCT 一直上升表示炎症反应处于升高期或者病情预后不佳,有需要进行更深层次的检查或者改变用药方案;PCT 水平不高则说明感染已经获得遏制,抗生素治疗有用^[11-13]。本文结果发现 5 例感染未控制病人血清 PCT、CRP 浓度显著高于与 8 例感染控制病人,即血清 PCT 和 CRP 可以反映病人预后状况,两者越高,预后越差;而且 PCT 比 CRP 更能反映这一变化趋势。但是,血清 IL-6 并不能反映这一变化趋势。

综上所述,颅脑损伤术后血清 PCT、CRP、IL-6 不同程度升高,提示继发颅内感染;但 CRP、IL-6 受应激和其他因素影响较大,PCT 受应激及其他非感染因素的影响较小^[14]。三者联合检测判断颅内感染的敏感性为 100.0%,但是特异性相对较低(79.3%)。血清 PCT+CRP 的组合可以指导抗生素的应用并且可提示预后。定期检测血清 PCT、CRP、IL-6,可以提高颅脑损伤术后颅内感染病人的检出率,减少漏诊率,更好地改善病人的诊断与治疗。

【参考文献】

[1] 李玉伟,雷燕妮,陈必耀,等. 闭合性重度颅脑损伤患者开

颅术后颅内感染相关因素分析及对策[J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(4): 253-255.

[2] 宋琦,王永和,曹培成,等. 神经外科术后颅内感染的临床分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17(3): 181-183.

[3] 姚国杰,徐国政,龚杰,等. 开颅术后颅内感染的危险因素及防治措施[J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(9): 532-534.

[4] 刘瑶,王毅,于湘友. 降钙素原、血沉、C 反应蛋白对 ICU 颅脑术后患者颅内感染的诊断价值[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 6(11): 1008-1011.

[5] 陈幼华,罗晋卿,蔡永林,等. 颅脑手术患者医院感染危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(1): 34-37.

[6] 武元星,郝京京,王强. 血清及脑脊液降钙素原在神经外科术后颅内感染早期诊断中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(4): 237-238, 241.

[7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.

[8] Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis—a prospective, observational study [J]. BMC Immunol, 2013, 14: 8.

[9] 张翼,余刚. 降钙素原在颅内感染中的临床应用研究进展[J]. 中国全科医学, 2012, 15: 27-32.

[10] Knudsen TB, Larsen K, Kristiansen TB, et al. Diagnostic value of soluble CD163 serum levels in patients suspected of meningitis: comparison with CRP and procalcitonin [J]. Scand J Infect Dis, 2007, 39(6-7): 542-553.

[11] 周振军,孙新,林文平. 探讨降钙素原在颅脑手术术后颅内感染的诊断价值[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12: 621-624.

[12] Jagminas L. Meta-analysis: procalcitonin-guided antibiotic therapy reduces treatment failure in acute respiratory infection [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(4): 2005-2008.

[13] 张洪微,窦榕榕,渠雪红,等. 血清降钙素原在开颅术后颅内感染早期诊断中的价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, 21(12): 756-758.

[14] 郭靓,王占科. 降钙素原生化特征及其临床应用[J]. 现代诊断与治疗, 2009, 20: 217-219.

(2018-03-12 收稿, 2018-10-21 修回)