

CRP、PCT、IL-6 对评价肝硬化伴全身炎症反应综合征预后的意义*

赵蔚,瞿志军[△],李国航,庄桂龙

(广东省深圳市龙岗中心医院感染科 518116)

[摘要] 目的 了解肝硬化伴全身炎症反应综合征(SIRS)患者 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6) 水平,探讨各指标预测预后的能力。**方法** 收集肝硬化伴 SIRS 患者 56 例,依预后分为好转组 39 例,死亡组 17 例,出现 SIRS 后第 1、3、7 天检测 CRP、PCT、IL-6 水平,观察 CRP、PCT、IL-6 与预后的关系。**结果** 第 1 天两组比较 CRP、PCT、IL-6 差异均无统计学意义($P>0.05$);第 3 天两组相比较 PCT、IL-6 差异无统计学意义($P>0.05$),好转组 CRP 明显下降($P<0.05$);第 7 天两组 CRP、PCT、IL-6 比较,好转组均明显低于死亡组($P<0.05$)。同组相比,死亡组 CRP、PCT、IL-6 第 1 天、第 3 天、第 7 天检测值差异无统计学意义($P>0.05$);好转组 PCT、IL-6 第 3 天与第 1 天相比差异无统计学意义($P>0.05$),CRP 第 3 天、第 7 天明显下降($P<0.05$),好转组 PCT、IL-6 第 7 天与第 1 天相比显著下降($P<0.05$)。**结论** CRP、PCT、IL-6 的持续高水平提示预后不良;与 PCT、IL-6 相比,CRP 更能迅速反应病情改善。

[关键词] 肝硬化;C 反应蛋白质;降钙素;白细胞介素 6;全身炎症反应综合征

[中图分类号] R575.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)22-3050-03

The prognostic value of CRP, PCT and IL-6 in liver cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome*

Zhao Wei, Qu Zhijun[△], Li Guohang, Zhuang Guilong

(Department of Infection Disease, Central Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518116, China)

[Abstract] **Objective** To detect the serum levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and interleukin-6 (IL-6) and evaluate their prognostic values in liver cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Methods** A total of 56 patients with liver cirrhosis and systemic inflammatory response syndrome were divided into two groups, improved group ($n=39$) and death group ($n=17$). Serum CRP, PCT, IL-6 levels were measured at the first day, third day and seventh day after SIRS. **Results** CRP, PCT and IL-6 levels of two groups were no statistically significant difference in the first day ($P>0.05$). PCT and IL-6 levels of two groups were no statistically significant difference in the third day ($P>0.05$). CRP levels in improved group were lower than those in death group in the third day ($P<0.05$). CRP, PCT and IL-6 levels in improved group were lower than those in death group in the seventh day ($P<0.05$). There was no statistically significant difference of CRP, PCT and IL-6 at the first day, third day and seventh day in death group ($P>0.05$). CRP levels at the third day and seventh day were lower than those at the first day in improved group ($P<0.05$). PCT and IL-6 levels at the seventh day were lower than those at the first day in improved group ($P<0.05$). **Conclusion** Poor prognosis was showed at sustained high levels of CRP, PCT and IL-6. Compared with PCT and IL-6, CRP might be more rapid in showing condition improved.

[Key words] liver cirrhosis; C-reactive protein; calcitonin; interleukin-6; systemic inflammatory response syndrome

肝硬化患者容易因细菌感染引发全身炎症反应综合征(SIRS)。炎症反应持续存在,预后不良,及时的干预有助于改善预后^[1]。本文研究 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素 6(IL-6) 与肝硬化伴 SIRS 患者预后的关系,旨在早期发现治疗效果不佳的肝硬化伴 SIRS 的患者,指导临床早期干预,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 6 月至 2014 年 12 月入住本院感染科的肝硬化伴 SIRS 患者 56 例。其中男 41 例,女 15 例,年龄 32~67 岁;肝炎后肝硬化 51 例,酒精性肝硬化 4 例,酒精性合并乙型肝炎肝硬化 1 例。根据预后分为好转组 39 例,死亡组 17 例。两组一般资料的比较见表 1。

所有患者均符合 2000 年 9 月西安全国传染病寄生虫病学术会议讨论修订的肝炎后肝硬化诊断标准^[2]。SIRS 按 1991 年美国胸科医师协会和危重病学会制定的标准^[3],具有以下 2 项或 2 项以上体征:(1)体温大于 38℃ 或小于 36℃;(2)心率

大于 90 次/分钟;(3)呼吸大于 20 次/分钟或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) <4.3 kPa;(4)白细胞数大于 12.0×10^9 个/L 或小于 4.0×10^9 个/L,或幼稚细胞大于 10%。排除标准:入院前 7 d 曾诊断感染并接受抗菌药物治疗的患者;肝癌患者;接受化疗的患者;大量免疫抑制剂使用的患者;急性肝功能衰竭及入院 24 h 内死亡患者;伴有高血压、糖尿病、原发性肾病、心脑血管病、术后妊娠及服用过肾毒性或肝毒性药物患者。

1.2 方法 患者入院常规护肝,抗乙型肝炎病毒,对症支持治疗,出现 SIRS 后依据病情抗感染治疗,并在 SIRS 出现后第 1 天(若入院时存在 SIRS,以入院当天记为第 1 天)、第 3 天、第 7 天各取血 8 mL,4 mL 送检 CRP、PCT;4 mL 分离血浆,保存于 -20°C ,集中检测 IL-6。CRP 检测采用散射免疫比浊法,使用德灵 BN-2 检测仪,检测试剂购自罗氏公司(批号 167533L);PCT 检测采用罗氏 E170 电化学发光免疫分析仪,检测试剂购

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A2013624)。 作者简介:赵蔚(1977-),主治医师,硕士,主要从事重症肝炎合并感染的研究。

△ 通讯作者, E-mail: quzhijun1971@163.com。

自罗氏公司(批号 18070803);IL-6 采用酶联免疫吸附法检测,检测试剂盒购自罗氏公司(批号 18219201)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 一般资料比较

项目	好转组(n=39)	死亡组(n=17)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	55.2±11.2	55.6±8.9
性别(n)		
男性	26	15
女性	13	2
肝硬化病因(n)		
HBV	30	15
HCV	5	1
酒精性	4	0
酒精合并 HBV	0	1
Child-Pugh 分级(n)		
B	18	11
C	21	6

2 结 果

2.1 两组患者 CRP 比较 好转组与死亡组出现 SIRS 第 1 天 CRP 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);第 3 天、第 7 天好转组 CRP 值明显低于死亡组 CRP 值,差异有统计学意义($P < 0.05$)。好转组第 3 天、第 7 天 CRP 值显著低于第 1 天 CRP 值,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组第 3 天、第 7 天 CRP 值与第 1 天 CRP 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 出现 SIRS 后第 1、3、7 天两组 CRP 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
好转组	39	48.20±10.11	27.70±6.10 ^{ab}	15.84±5.50 ^{ab}
死亡组	17	53.25±12.10	48.54±9.53	52.51±11.03
P		0.251	0.025	0.002

^a: $P < 0.05$,与同组第 1 天比较;^b: $P < 0.05$,与死亡组比较。

2.2 两组患者 PCT 比较 好转组与死亡组出现 SIRS 第 1 天、第 3 天 PCT 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);第 7 天好转组 PCT 值明显低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。好转组第 3 天与第 1 天 PCT 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),第 7 天 PCT 值显著低于与第 1 天,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组第 3 天、第 7 天 PCT 值与第 1 天 PCT 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 出现 SIRS 后第 1、3、7 天两组 PCT 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT($\mu\text{g/L}$)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
好转组	39	1.55±0.46	1.21±0.38	0.70±0.24 ^{ab}
死亡组	17	1.46±0.55	1.62±0.42	1.55±0.39
P		0.479	0.986	0.036

^a: $P < 0.05$,与同组第 1 天比较;^b: $P < 0.05$,与死亡组比较。

2.3 两组患者 IL-6 比较 好转组与死亡组出现 SIRS 第 1 天、第 3 天 IL-6 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);第 7 天好转组 IL-6 值明显低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。好转组第 3 天与第 1 天 IL-6 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),好转组第 7 天 IL-6 值显著低于与第 1 天,差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组第 3 天、第 7 天 IL-6 值与第 1 天 IL-6 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 出现 SIRS 后第 1、3、7 天两组 IL-6 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天
好转组	39	57.10±20.18	53.51±22.94	33.06±15.13 ^{ab}
死亡组	17	58.84±24.98	52.34±20.63	46.27±23.16
P		0.204	0.402	0.023

^a: $P < 0.05$,与同组第 1 天比较;^b: $P < 0.05$,与死亡组比较。

3 讨 论

肝硬化患者因其机体免疫功能低下、肠道微生态失衡、肠黏膜屏障作用降低等原因常易合并感染。SIRS 是肝硬化常见的并发症。1991 年美国胸科医师学会和危重病医学会制定了 SIRS 诊断标准^[3]。但目前在临床实践过程中,普遍认为美国胸科医师学会/危重病医学会制定的诊断太松、太宽,缺乏特异性,而在 SIRS 的整个过程中血浆中的炎症介质或(和)中性粒细胞的某些变化可能是 SIRS 有特征性的指标^[4-5]。

CRP 是一种急性期蛋白,发现于 1930 年,由肝实质细胞产生,它的生物学功能是通过与凋亡、坏死细胞或入侵的细菌、真菌、寄生虫等的磷酸胆碱结合,激活补体和单核吞噬细胞系统,将病理物质或病原体清除^[6]。正常人群水平在 10 mg/L 以下,在炎症、局部缺血、恶性肿瘤、组织损伤等多种病症时均会增高,并随病情消退及组织结构和功能的恢复而迅速恢复,感染发生后 4~6 h 即开始升高,36~50 h 达高峰,峰值可达正常参考值的数百倍,感染消除后其水平急骤下降,1 周内可恢复至正常,其反应不受放、化疗及激素等影响,能保持相对稳定。因此,CRP 作为相关的非特异性炎症标志物被广泛应用。本研究中好转组 CRP 在全身炎症反应第 3 天明显下降($P < 0.05$),对预测病情有很好的参考价值。

PCT 是最近研究最多的一个标志物,被许多学者认为是最有前途的感染标志物^[7-8]。它是无激素活性的降钙素的前体,有 116 个氨基酸。生理情况下,甲状腺 C 细胞是 PCT 的主要细胞来源,而病理情况下,细胞因子(肿瘤坏死因子 α 、IL-6 或脂多糖)刺激使其在不同的细胞和组织中均有表达,如神经元、中性粒细胞、肝脏和脑细胞。正常健康人 PCT 水平极低,感染后 4 h 即可在血浆中迅速检测到,6 h 急剧上升^[9]。有研究指出血清 PCT 水平对重度慢性肝炎并发细菌感染有早期诊断价值^[10]。本文探讨肝硬化合并 SIRS 患者 PCT 与预后的关系,PCT 持续不降,提示预后差。

IL-6 是一种与多种类型细胞反应具有广泛生物学效应的细胞因子,于 1980 年被发现,1986 年被统一命名为 IL-6,它是由 212 个氨基酸组成的多功能糖蛋白,主要由单核-巨噬细胞、T 细胞和纤维母细胞合成,是机体感染后炎症反应早期释放的介质^[11],在血中代谢较慢、容易检测。许多研究显示,脓毒症患者血中 IL-6 水平明显增高,且增高幅度与脓毒症严重程度、脓毒症休克和不良预后相关^[12-13]。IL-6 水平持续增高时,患

者多脏器功能不全的概率和病死率都明显增加^[14-15]。本文肝硬化合并 SIRS 患者死亡组 IL-6 值持续高水平,提示预后差。

参考文献

- [1] 柯纪定,马海峰,魏晓晶.肝硬化患者全身炎症反应综合征的临床分析[J].现代实用医学,2005,17(9):552-553.
 - [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].传染病信息,2000,13(4):141-150.
 - [3] Cui X. Members of the American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference committee; American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992,20(6):864-874.
 - [4] Tsai MH, Peng YS, Chen YC, et al. Low serum concentration of apolipoprotein A-I is an indicator of poor prognosis in cirrhotic patients with severe sepsis[J]. Hepatology, 2009,50(5):906-915.
 - [5] Gunjaca I, Zunic J, Gunjaca M, et al. Circulating cytokine levels in acute pancreatitis-model of SIRS/CARS can help in the clinical assessment of disease severity[J]. Inflammation, 2012,35(2):758-763.
 - [6] 武建国. 正确地解读 CRP[J]. 临床检验杂志, 2005,23(5):321-323.
 - [7] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011,9:107.
 - [8] Gilsdorf JR. C reactive protein and procalcitonin are helpful in diagnosis of serious bacterial infections in children [J]. J Pediatr, 2012,160(1):173-174.
 - [9] Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis; what is useful? [J]. Crit Care Clin, 2006,22(3):503-519.
 - [10] 赵蔚,王景玲,瞿志军,等.血清降钙素原水平对重度慢性肝炎并发细菌感染的诊断价值[J].山西医科大学学报, 2013,44(5):332-334.
 - [11] Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis[J]. Crit Care Med, 2003,31(6):1737-1741.
 - [12] Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, et al. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Pediatr, 2011,21(4):411-417.
 - [13] Jekarl DW, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013,75(4):342-347.
 - [14] 沈丽娟,吴锡平,关云艳,等.脓毒症患者血清 IL-6 和 NT-proBNP 的变化及其临床意义[J].临床急诊杂志, 2013,14(3):119-122.
 - [15] Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, et al. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality[J]. Iran J Basic Med Sci, 2013,16(12):1232-1237.
- (收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-07-10)
-
- (上接第 3049 页)
- of intracoronary administration of tirofiban for no-reflow phenomenon[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2013,13:68.
- [5] 鲁风云,王枫岭,何志奇,等.早期使用替罗非班及抽吸导管对减少 AMI 急诊 PCI 无复流的疗效观察[J].重庆医学, 2014,43(20):2598-2599,2602.
 - [6] Zhao SJ, Qi GX, Tian W, et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. J Interv Cardiol, 2014,27(4):356-364.
 - [7] 杨俊,廖文云,李秀花,等.经微导管注射与经导引导管注射替罗非班对经皮冠状动脉介入术中无复流的疗效观察[J].昆明医科大学学报, 2013,34(6):116-119.
 - [8] 邹祎,余泽洪,陈小林,等.冠状动脉靶病变远端经微导管注射硝普钠对冠状动脉介入治疗中无复流的作用[J].岭南心血管病杂志, 2012,18(4):398-402.
 - [9] 祝金明,纳顺达来,赵雷,等.支架球囊导管冠状动脉内给药途径处理支架置入后无复流现象一例[J].中国介入心脏病学杂志, 2011,2(19):103-105.
 - [10] Gibson CM, Schömig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion [J]. Circulation, 2004, 109(25):3096-3105.
 - [11] Salinas P, Jimenez-Valero S, Moreno R, et al. Update in pharmacological management of coronary no-reflow phenomenon[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2012,10(3):256-264.
 - [12] Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside [J]. Circulation, 2009,120(18):1822-1836.
 - [13] Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, et al. No-reflow: again prevention is better than treatment [J]. Eur Heart J, 2010,31(20):2449-2455.
 - [14] 张大鹏,王乐丰,杜锦权,等.经血栓抽吸导管注射替罗非班和硝普钠对重度血栓负荷前壁急性心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响[J].中华心血管病杂志, 2014,42(1):25-30.
 - [15] 谭洪文,张志钢,白元,等.应用自制带侧孔灌注球囊处理经皮冠状动脉介入术中无复流的方法[J].第二军医大学学报, 2014,35(3):317-320.
- (收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-07-10)