

血清超敏 CRP、PCT 动态变化可预测 糖尿病酮症酸中毒合并感染^{*}

谷巍 耿建林^{*} 张雪坤 侯丽萍

衡水市哈励逊国际和平医院内分泌科,河北衡水 053000

摘要 目的:分析糖尿病酮症酸中毒(DKA)合并感染,患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)的动态变化及临床价值。方法:收集248例DKA患者的临床资料,根据是否合并感染,将其分为感染组(112例)和非感染组(136例),观察所纳入患者入院后第1、2、3、5、7天时hs-CRP和PCT的动态变化,同时比较2组指标差异。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析hs-CRP和PCT在DKA合并感染中的早期诊断价值。结果:248例DKA患者中合并感染112例(45.16%)。2组患者hs-CRP水平随时间延长,达到峰值后下降,第1天2组血清hs-CRP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第2~7天感染组血清hs-CRP水平明显高于非感染组(P 均 <0.001);第3天时达到高峰,随后下降。2组患者PCT水平随时间延长达到峰值后下降,第1、2天时,2组血清PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第3、5、7天时感染组PCT水平高于非感染组(P 均 <0.001);第5天时达到高峰,随后下降。ROC曲线分析显示,入院第2天血清hs-CRP >21.002 ng/mL为最佳诊断DKA合并感染的临界值,灵敏度为82.01%,特异性为90.28%;入院第3天血清PCT >0.984 ng/mL为最佳诊断DKA合并感染的临界值,灵敏度为73.55%,特异性为70.26%。二者联合检测的灵敏度为86.05%,特异性为93.68%。结论:依据hs-CRP和PCT动态变化结果及相关ROC曲线得出hs-CRP和PCT在诊断DKA合并感染早期诊断具有重要指导意义,二者联合可提高早期诊断的灵敏度和特异性。

关键词 血清;超敏C反应蛋白;降钙素原;糖尿病酮症酸中毒;感染

中图分类号 R587.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230314

糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是糖尿病急性并发症之一,当患者发生DKA时,极易罹患各种感染,而机体被感染后也容易诱发DKA^[1,2]。DKA合并感染发生后加重DKA病情^[3,4]。C反应蛋白(CRP)是机体在各种应激状态下形成的一种急性时相的蛋白^[5,6]。CRP变化与感染的严重程度呈正相关,感染发生时CRP可在5~8h内迅速升高,24h后达到高峰,当感染控制后CRP可在1~2d内迅速下降至正常范围^[7]。降钙素原(PCT)也是常用的评估感染相关指标^[8]。本研究基于基层医院DKA患者较多的优势,监测了衡水市哈励逊国际和平医院收治的DKA患者入院后第1、2、3、5、7天的血清超敏CRP(hs-CRP)、PCT变化,分析hs-CRP、PCT动态监测及二者联合监测对早期诊断DKA合并感染的临床价值。

资料与方法

一般资料 收集2018年5月-2020年11月衡水市哈励逊国际和平医院内分泌科、重症医学科、急诊ICU收治的248例DKA患者的临床资料,其中男

143例(57.7%),女105例(42.3%)。根据DKA患者是否合并感染分为感染组(112例)和非感染组(136例)。收集患者的一般资料,主要包括性别、年龄、病程、糖尿病分型、身高、体重等。

纳入与排除标准 纳入标准:①年龄18~75岁,男女不限;②糖尿病诊断符合2020年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)制定的《糖尿病医学诊疗标准》中所涉及的糖尿病的诊断及分型标准^[9]。DKA诊断标准符合中华医学会糖尿病学分会制定的2012年版的《中国高血糖危象诊断与治疗指南》^[10];③医院感染诊断参考《医院感染诊断标准(试行)》^[11],具体感染评价以痰培养、血培养、尿培养等病原学检测阳性作为标准;无感染经住院期间临床表现、血、尿常规、肺部影像学、腹部B超等排除感染。排除标准:①继发性糖尿病、妊娠期糖尿病;②除DKA外其他糖尿病急性并发症、自身免疫性疾病、手术、创伤、休克、严重肝肾功能损害(肾小球滤过率 <30 mL/min)、胰腺炎、肿瘤、血液系统疾病。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

^{*}基金项目:2019年度河北省医学科学研究课题计划(No:20191770)

^{*}通信作者:耿建林,E-mail:hygl6699@sina.com,衡水市桃城区人民东路180号

方法

1. 血清 hs-CRP 和 PCT 检测。收集所有纳入患者在入院第 1、2、3、5、7 天的空腹静脉血 5 mL, 以 2 500 转/min, 离心 15 min, 收集上层血清, 储存于 -70℃ 冰箱。hs-CRP 采用散射免疫比浊法, 国赛 Astep 全自动特定蛋白仪检测; PCT 采用上转发光法, 上转发光免疫分析仪 UPT-3A 检测。

2. 其他指标检测。所有纳入患者入院后检测血常规, 采用日本 SYSMEX XN3000 全自动血细胞分析仪检测; 尿常规采用全自动尿液分析仪 Sysmex UF-1000i 检测。如有感染相关临床表现需查胸部 CT、腹部超声等影像学检查, 如有分泌物采集, 应用全自动微生物分析仪(法国梅里埃, 型号: VITEK-2 COMPACT)和 3D 全自动血培养仪(Bect/ALERT)对细菌进行培养鉴定。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 2 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分数(%)表示, 采用 χ^2 检验; 重复测量资料用重复测量的方差分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度和特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基本资料 248 例患者中明确感染者 112 例(45.16%), 非感染者 136 例(54.84%)。感染组和非感染组患者在年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、糖尿病类型和病程等基数上比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。

DKA 合并感染组患者感染特点 112 例 DKA 合并感染患者中血培养阳性 14 例(12.50%)、痰培养

38 例(33.93%)、尿培养阳性 28 例(25%)、局部软组织分泌物培养阳性 10 例(8.93%), 单一影像学诊断感染患者 22 例(19.64%)。感染部位: 呼吸道感染 42 例(37.50%)、泌尿系感染 32 例(28.57%)、胃肠道感染 14 例(12.50%)、胆系感染 11 例(9.82%)、皮肤黏膜感染 11 例(9.82%)、生殖器感染 2 例(1.79%)。

血清 hs-CRP 水平变化 重复测量方差分析结果显示, 2 组患者 hs-CRP 水平均为随时间延长达到峰值后下降, 第 1 天 2 组血清 hs-CRP 比较, 差异无统计学意义($P = 0.065$); 第 2~7 天, 感染组血清 hs-CRP 水平明显高于非感染组(P 均 < 0.001); 第 3 天时达到高峰, 随后下降(感染组: $F = 36.197, P < 0.001$; 非感染组: $F = 23.023, P < 0.001$), 见表 2。

血清 PCT 水平变化 2 组患者 PCT 水平随时间延长达到峰值后下降, 第 1、2 天 2 组血清 PCT 水平的比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05); 第 3、5、7 天感染组 PCT 水平高于对照组(P 均 < 0.001); 第 5 天达到高峰, 随后下降(感染组: $F = 8.264, P = 0.009$; 非感染组: $F = 3.698, P = 0.048$), 见表 3。

ROC 曲线分析第 2 天血清 hs-CRP 和第 3 天血清 PCT 早期诊断 DKA 感染的价值 动态观察发现感染组和非感染组的血清 hs-CRP 水平在第 2 天、PCT 水平在第 3 天开始 2 组之间比较, 差异有统计学意义。通过 ROC 曲线分析发现, 入院第 2 天 hs-CRP > 21.002 ng/mL 为最佳临界值, 诊断 DKA 合并感染的灵敏度为 82.01%, 特异性为 90.28%; 入院第 3 天 PCT > 0.984 ng/mL 为最佳临界值, 诊断 DKA 合并感染的灵敏度为 73.55%, 特异性为 70.26%。二者联合检测的灵敏度为 86.05%, 特异性为 93.68%。hs-CRP、PCT 和联合检测的 AUC 分别为 0.816、0.725 和 0.921, 见表 4、图 1。

表 1 2 组基本资料比较

组别	例	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(%)]		BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	DM 分型[例(%)]		病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
			男	女		T1DM	T2DM	
感染组	112	31.06 ± 7.32	64(57.14)	48(42.86)	21.26 ± 2.64	74(66.07)	38(33.93)	7.35 ± 2.13
非感染组	136	33.12 ± 5.89	79(58.09)	57(41.91)	22.01 ± 4.30	89(65.44)	47(34.56)	7.02 ± 3.24
P 值	0.231	0.192	0.272	0.124	0.418	0.105	0.215	0.635

表 2 2 组患者血清 hs-CRP 水平变化(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 5 天	第 7 天
感染组	10.25 ± 2.36	27.32 ± 3.81	69.31 ± 4.01	42.35 ± 11.02	26.01 ± 6.24
非感染组	9.24 ± 3.01	19.01 ± 1.89	55.36 ± 2.01	28.36 ± 5.26	16.01 ± 5.26
t 值	1.871	12.661	20.165	7.047	8.299
P 值	0.065	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表3 2组患者血清PCT水平变化(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	第1天	第2天	第3天	第5天	第7天
感染组	0.15 ± 0.04	0.36 ± 0.24	1.53 ± 0.65	3.64 ± 1.25	2.64 ± 0.96
非感染组	0.15 ± 0.08	0.39 ± 0.05	1.01 ± 0.09	1.54 ± 0.02	0.08 ± 0.01
T值	0.098	0.770	9.689	10.491	16.651
P值	0.922	0.446	<0.001	<0.001	<0.001

表4 ROC分析hs-CRP和PCT诊断DKA感染的价值

指标	AUC	95% CI	临界值(ng/mL)	敏感度(%)	特异性(%)
第2天 hs-CRP	0.816	0.801 ~ 0.895	21.002	82.01	90.28
第3天 PCT	0.725	0.695 ~ 0.801	0.984	73.55	70.26
联合检测	0.921	0.857 ~ 0.948	-	86.05	93.68

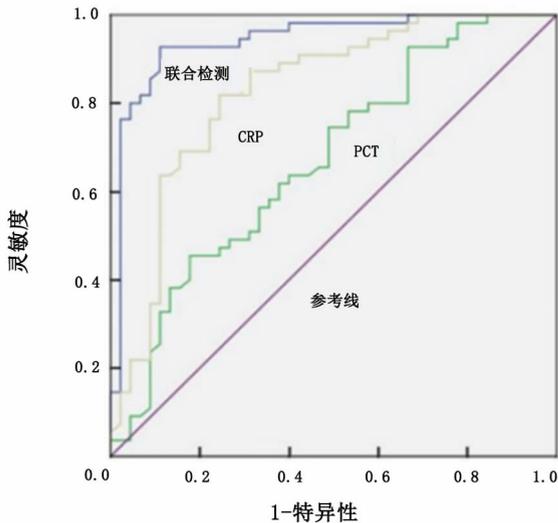


图1 hs-CRP和PCT诊断DKA感染的ROC曲线

讨论

当人体受到外源性病原微生物侵袭或组织损伤时,CRP在肝细胞内合成会明显增多^[11]。本研究观察到在第2~7天,感染组血清hs-CRP水平明显高于非感染组,分析原因可能为感染加重了DKA免疫炎症损伤,使血清hs-CRP水平升高明显^[13]。CRP水平的变化对早期诊断感染有重要意义,Karasahin等^[7]发现CRP对早期诊断ICU老年患者发生感染有重要价值,当CRP > 4.82 ng/mL时,诊断的灵敏度和特异性分别达到81.00%和75.40%。本研究也发现,DKA患者第2天hs-CRP > 21.002 ng/mL为判断DKA是否合并感染的最佳临界值,诊断DKA感染的灵敏度为82.01%,特异性为90.28%,该结论可指导临床在入院第2天,通过观察hs-CRP水平判断DKA是否合并感染,及时应用经验性抗感染治疗。

PCT也是感染相关指标之一,当机体受到细菌、

真菌和寄生虫感染及脓毒症和多脏器功能衰竭时PCT产生增多^[14,15]。PCT水平变化可反应全身炎症反应的严重程度,而影响PCT变化的因素与被感染部位、类型、细菌的种类、炎症程度和免疫反应状况等有关^[16,17]。PCT对DKA合并感染的早期诊断有一定价值,AUC达到0.765^[18],PCT可能在区分ICU住院的DKA患者是否合并细菌感染有预测价值^[19]。本研究同样采用ROC曲线法分析PCT动态变化对诊断DKA合并感染的临床价值,发现AUC为0.725。在第1、2天,2组血清PCT水平比较,差异无统计学意义,这可能与DKA患者血乳酸、肌酐和转氨酶水平升高干扰PCT水平有关^[20],但第3天开始感染组PCT水平明显升高,PCT > 0.984 ng/mL为最佳临界值,诊断DKA合并感染的灵敏度为73.55%,特异性为70.26%。该结论可指导临床在入院第3天通过观察PCT水平判断DKA是否合并感染。

参考文献

- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis [J]. Nat Dis Primers, 2020, 6(1): 40.
- Jamieson A, Peniston W. Diabetic Ketoacidosis: Beware Hidden Dangers [J]. Am J Med, 2020, 133(4): e143-e144.
- Muneer M, Akbar L. Acute metabolic emergencies in diabetes: DKA, HHS and EDKA [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1307: 85-114.
- 陈曹杰, 徐驰. 糖尿病酮症酸中毒病死率的相关因素分析 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2017, 11(6): 467-470.
- 王小军, 王海晶. 可溶性CD14亚型、白介素-6和C反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1): 36-39.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular and cancer mortality risk: A meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2017, 259(1): 75-82.
- Karasahin O, Tasar PT. The value of C-reactive protein in infection diagnosis and prognosis in elderly patients [J]. Aging Clin Expe Res,

- 2018,30(6):555-562.
- 8 李洲山,程丹. 降钙素原异常升高预警早期脓毒血症的临床诊治分析[J]. 内科急危重症杂志,2021,27(1):86-88.
 - 9 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care,2020,43(Suppl 1):S14-S31.
 - 10 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. 中华糖尿病杂志,2013,5(8):449-461.
 - 11 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志,2003,81(7):460-465.
 - 12 Andersen SB, Baunbaek Egelund G, Jensen AV, et al. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia[J]. Infect Dis (Lond),2017,49(4):251-260.
 - 13 Ivaska L, Elenius V, Mononen I, et al. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness[J]. Acta paediatr,2016,105(5):508-513.
 - 14 辛璐,张扬. 血清 PCT、CRP、cTnI 及 NT-pro BNP 水平与感染性休克患者病情危重程度的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(3):207-211.
 - 15 Watanabe N, Saito K, Kiritani A, et al. A case of invasive pulmonary aspergillosis diagnosed by transbronchial lung biopsy during treatment for diabetic ketoacidosis in a type 1 diabetic patient[J]. J Infect Chemother,2020,26(2):274-278.
 - 16 Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, et al. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome[J]. Vet J,2018,234(1):61-65.
 - 17 包玉娟,张辉,徐建,等. 重症医学科超高水平血清降钙素原患者的预后分析[J]. 内科理论与实践,2019,14(2):99-104.
 - 18 王文一,王小飞,李志刚,等. 血降钙素原乳酸比对糖尿病酮症酸中毒患者感染的诊断研究[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(9):1347-1350.
 - 19 Blanchard F, Charbit J, der Meersch GV, et al. Early sepsis markers in patients admitted to intensive care unit with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis[J]. Ann Intensive Care,2020,10(1):58.
 - 20 赵菊馨. 降钙素原水平检测在糖尿病酮症酸中毒感染中的临床意义表达[J]. 实用糖尿病杂志,2020,16(6):48-49.

(2021-05-18 收稿 2023-02-23 修回)

(上接第 207 页)

- 10 Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)[J]. Europace,2017,19(2):190-225.
- 11 Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women[J]. Circulation,2009,119(16):2146-2152.
- 12 Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men[J]. Hypertension,2012,59(2):198-204.
- 13 Chen C, Liu L, Yu Y, et al. Association of systolic blood pressure with atrial fibrillation among treated hypertensive patients[J]. Ann Palliat Med,2020,9(4):1752-1763.
- 14 Vuralı, Balci AY, Ađlar AA, et al. Ahmet Arif Ađlar, et al. Which method to use for surgical ablation of atrial fibrillation performed concomitantly with mitral valve surgery: radiofrequency ablation versus cryoablation[J]. Braz J Cardiovasc Surg,2018,33(6):542-552.
- 15 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention detection evaluation and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Hypertension,2018,71(6):1269-1324.
- 16 Yang D, Yuan J, Liu G, et al. Angiotensin receptor blockers and statins could alleviate atrial fibrosis via regulating platelet-derived growth Factor/Rac1/Nuclear Factor-Kappa B axis[J]. Int J Med Sci,2013,10(7):812-824.
- 17 Kim YG, Han KD, Choi JJ, et al. Impact of the duration and degree of hypertension and body weight on new-onset atrial fibrillation A nationwide population-based study[J]. Hypertension,2019,74(5):e45-e51.
- 18 Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, et al. Biomarkers of atrial fibrillation in hypertension[J]. Curr Med Chem,2019,26(5):888-897.
- 19 Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology pathophysiology and implications for management[J]. J Hum Hypertens,2019,33(12):824-836.
- 20 刘启明,秦奋. 心肌纤维化与心房颤动的研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(6):407-411.
- 21 Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study[J]. Lancet,2016,388(10056):2142-2152.

(2021-01-15 收稿 2023-03-15 修回)