

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.11.023

· 综述 ·

Hs-CRP 在脓毒症诊断及病情监测中的应用进展

Advances in high-sensitivity C-reactive protein for diagnosing and monitoring sepsis

马国成(MA Guo-cheng)¹, 贾金虎(JIA Jin-hu)²

(1 兰州军区兰州总医院, 甘肃 兰州 730050; 2 酒泉市人民医院, 甘肃 酒泉 735000)

(1 Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, China; 2 Jiuquan City People's Hospital, Jiuquan 735000, China)

[关键词] 超敏 C 反应蛋白; Hs-CRP; 生物学特性; 脓毒症; 新进展

[中图分类号] R631 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2016)11-0894-03

脓毒症(sepsis)是危急重症患者常见的死亡原因之一,病情危重,发展迅速,死亡率较高,在临床诊疗过程中缺乏强有力的检测指标,使得脓毒症的阶段性诊疗颇为棘手,而炎性标记物是贯穿脓毒症发生发展过程中最活跃的炎性因子。在脓毒症的不同阶段,多种炎性标记物呈阶段性分泌的特点,在某一阶段能够反映脓毒症患者的病情及预后。本文通过综述炎性标记物超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)在脓毒症诊疗过程中的应用,为脓毒症更合理的治疗提供新思路与策略。脓毒症(sepsis)由细菌、病毒、真菌等多种病原体感染机体后引起的全身严重炎症反应综合征的简称^[1]。脓毒症发病机制复杂,既往针对抗炎与抑炎的单一治疗并不能降低脓毒症患者病死率^[2],抗菌药物的应用虽可降低脓毒症患者的死亡,但大部分脓毒症患者早期得不到及时有效的抗感染治疗^[3],而后长期时间的抗菌药物治疗又造成医疗资源的浪费。对脓毒症的病情发展缺乏有力的检测,因此,深入研究 hs-CRP 在脓毒症诊断、治疗及病情预后中的表达,有助于为脓毒症早期合理治疗及阶段性抗菌药物合理应用提供参考。

1 hs-CRP 的生物学特性

CRP 是由肝脏合成的急性炎症非特异性标记物,hs-CRP 与 CRP 并不是两种蛋白,只是从灵敏度

上加以区别,hs-CRP 是采用超敏技术检测低浓度 CRP,其最低检测浓度为 0.01 mg/L^[4],是区分低水平炎症反应的灵敏指标,半衰期为 19 h。hs-CRP 最早于 1930 年发现于患者感染的肺炎链球菌的细胞壁中,能够与 C-多糖发生沉淀反应,是一种具有很强的耐热性及抗蛋白酶降解作用的环状五聚体蛋白^[5]。hs-CRP 以糖蛋白形式存在于血液中,能够结合多种病原微生物及真菌的多糖体,在体内钙离子的作用下,形成卵磷脂及核酸复合体,此复合体能够增强白细胞及吞噬细胞的功能,并激活机体的补体系统,对感染病原体进行免疫调节及清除,进而表现为机体的炎症反应^[6]。hs-CRP 对体内免疫及机体自身保护起着非常重要的作用^[7],也是近年来心血管事件及急性炎症早期反应比较敏感的炎性标记物。在感染性疾病早期其升高先于普通 CRP 及白细胞(WBC)等炎性标记物升高之前,在体温升高之前以及细菌感染性疾病中均明显升高,在病毒感染性疾病中则无明显变化,因此,在细菌及病毒感染或真菌感染所致脓毒症的鉴别诊断中有重要意义^[8]。hs-CRP 在机体感染病原微生物后 4~6 h 内升高,36~50 h 达到高峰,其含量可为正常值的 100 倍以上^[9]。而普通 CRP 以五聚体形式存在,在酸性或碱性环境中分解为单体,进而引起炎症反应,但 CRP 单体主要存在于细胞膜而非血清中,且浓度主要依赖于肝脏的生成量,故很难在炎症早期患者血清中检测到,传统 CRP 检测范围为 3~200 mg/L,检测方

[收稿日期] 2015-11-25

[作者简介] 马国成(1975-),男(回族),甘肃省兰州市人,主要从事呼吸内科感染性疾病及危重症领域研究。

[通信作者] 贾金虎 E-mail:jiajinhu1987@163.com

法缺乏足够的灵敏性,故很难检测出血液中含有很低的 CRP。近年来采用免疫投射比浊法、免疫发光法等超敏技术,使得 CRP 的检测浓度低限降至 0.005~0.10 mg/L,使得感染早期或低水平炎症反应时能够检测到 CRP,能够较早并及时的反映有无炎症反应及其程度。

2 hs-CRP 在脓毒症发生发展过程中的表达机制

当病原微生物感染机体后,一方面通过机体发生抗原抗体反应,产生一系列促炎因子如白介素(IL)-6、IL-1 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等,而这些促炎因子调节 hs-CRP 的分泌与诱导^[10],在炎症反应的发生发展过程中促炎因子逐级放大炎症反应,致使 hs-CRP 浓度呈动态性波动^[11];另一方面,病原微生物释放一系列内毒素与 CRP 结合或激活经典补体途径导致 C3 沉积在微生物表面,进而激活补体,诱导内皮细胞表达黏附因子、单核细胞合成组织因子和炎性细胞因子^[12]。而补体的激活、促炎因子的分泌及抗炎反应的发生正是脓毒症发生的关键环节,在整个脓毒症病变过程中,hs-CRP 通过多种途径表达炎症反应的轻重与程度。

3 hs-CRP 在脓毒症诊断、病情监测及预后中的意义

3.1 hs-CRP 在脓毒症诊断中的意义 脓毒症是感染性疾病的危急重症,从病原微生物感染机体到诱发全身严重炎症反应的每一阶段,炎性标记物伴随疾病发生发展的整个过程。在感染早期,IL-6、TNF- α 等促炎因子大量产生^[13],机体通过抗原-抗体反应识别病原微生物后分泌相应的抑炎因子及多种炎性标记物,进而诱发代偿性抗炎反应综合征,形成促炎与抗炎的动态变化,随之机体出现炎症反应^[2]。在整个炎症反应过程中,炎性标记物被认为是判断机体炎症反应严重程度的敏感指标^[12]。hs-CRP 是急性时相反应蛋白的重要组成部分,是炎症反应的重要标记物,在正常机体的血液中其浓度很低,常 <3.5 mg/L,当机体感染时,特别是严重炎症反应时,hs-CRP 浓度显著增高^[14]。hs-CRP 水平在脓症患者发病 4 h 后开始升高,其浓度随着感染程度的增高而升高,与脓症患者感染程度呈正相关,严重心脑血管疾病患者 hs-CRP 水平可轻度升高,但其浓度不受抗炎药物、糖皮质激素等因素的影响,非病原体感染或病毒、真菌感染时其浓度不发生

明显变化,可较为真实的反映机体炎症反应的程度^[9]。刘德贝等^[15]研究提示新生儿出生 24 h 后 hs-CRP 水平低于 10 mg/L,可以基本排除新生儿感染可能。姚敏^[9]的研究提示,hs-CRP 水平在单纯肺炎组较低,重症脓毒症组患者最高,与机体感染的严重程度呈正相关,联合降钙素原(PCT)浓度的检测可为脓毒症的诊断及严重程度作出较为准确的判断。

3.2 hs-CRP 在脓毒症病情监测及预后中的意义 脓毒症的治疗离不开抗菌药物,而抗菌药物的治疗在感染性疾病特别是脓毒症早期治疗显得更为重要。早期合理的抗菌药物治疗可显著降低脓毒症患者的病死率,但病原微生物培养+药物敏感试验需要 72 h 以上的时间,已明显滞后于脓毒症早期评判抗菌药物治疗有无疗效的时间窗,许子彬等^[4]研究表明,在肺炎伴脓症患者病情监测中,hs-CRP 水平较传统炎性标记物(WBC、中性粒细胞比例)更能在早期及时反映炎症反应的剧烈程度,且与感染病灶的大小无关,而与炎症反应的严重程度有关。林诗杰等^[16]的研究提示对于诊断肺炎合并严重脓毒症和脓毒症休克,hs-CRP 敏感度优于 PCT,而 PCT 的特异度优于 hs-CRP,因此,联合两者对于严重脓毒症和脓毒症休克的早期诊断及治疗效果将会有帮助^[17]。刘慧琳等^[18]研究炎性标记物 PCT、hs-CRP、WBC 计数、乳酸等指标与脓症患者预后的关系,提示 PCT、hs-CRP 两者均与感染性疾病有密切关系,两者结合后可排除心血管急性事件对 hs-CRP 水平的影响,更能准确的预测感染的严重程度。由于 hs-CRP 水平检测价格便宜,操作简单且敏感性高,易于常规开展,因此在诊断感染性疾病及病情检测时可作为首要选择^[19]。莫武桂等^[20]研究表明 hs-CRP 水平在死亡组明显增高,存活组则逐渐恢复正常,结合血清清蛋白(PA)及胆碱酯酶(CHE)能较好的反映脓毒症患儿的预后,持续高水平预示患儿预后不良,病死率较高。Gendfel 等^[21]通过观察血清炎性标记物对脓症患者诊断的研究发现,PCT 联合 hs-CRP 水平的检测对脓毒症诊断的敏感度和特异度分别提高至 97.6%和 82.9%。国内外研究^[22-23]均证实,hs-CRP 在早期预警感染方面存在一定价值。与血清磷浓度的联合检测对脓毒症诊断的灵敏度可达 92%,准确性为 86%^[24],PCT、hs-CRP、N 末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)的联合检测在脓症患者发热 3 h 内的敏感性可达 98%,有效提高了脓症患者早期脓毒症诊断的敏感性^[25]。刘德贝等^[15]研究表明已感染者且经积极治疗后好

转的脓毒症患儿血液 hs-CRP 浓度显著降低,而感染治疗效果欠佳或无效的患儿其浓度仍较高,表明对细菌感染患儿进行抗菌药物治疗时,动态检测 hs-CRP 水平是评判抗感染治疗是否有效的措施之一。因此,在排除组织损伤、严重心脑血管疾病等非感染性因素后,hs-CRP 可作为脓毒症病情演变过程中较为敏感的炎性标记物之一,能够在一定程度上反映细菌感染及炎症反应的严重程度,对指导脓毒症病程中抗菌药物的合理应用有一定参考价值。

4 结语

脓毒症的发生发展是一个极其复杂的过程,在炎性因子编制的网络中,炎性标记物是间接反映机体全身炎症反应的敏感指标,通过检测炎性标记物的浓度,从而为脓毒症更为有效的治疗提供理论依据。总体来说,炎性标记物 hs-CRP 与脓毒症的发生、发展密切相关,通过免疫投射比浊法、免疫发光法等超敏技术动态检测脓症患者血清中的 CRP 浓度变化,并联合其他炎性标记物(如 PCT、IL-6 等),可为脓毒症的早期诊断及抗菌药物的合理使用提供参考,为脓症患者预后评判有一定的指导作用。积极研究 hs-CRP 在脓症患者诊断及病情监测、预后等方面的表达水平,这将更有利于脓症患者早期及时得到诊断并给予合理治疗,为脓毒症阶段性合理治疗等方面开启新的解决方式。

[参考文献]

- [1] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6):321-324.
- [2] Altunhan, Annagür A, Örs R, et al. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(12):e854-e858.
- [3] 杨纯, 苏美仙. 脓毒症患者免疫功能的改变与治疗对策[J]. 医学综述, 2010, 16(11):1604-1606.
- [4] 许子彬, 吴浩, 龙会宝, 等. 超敏 C 反应蛋白在感染性疾病病情预测的应用:116 例伴或不伴脓毒症的肺炎患者分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2009, 4(4):214-216.
- [5] 翠纓. 超敏 C-反应蛋白的临床应用新进展[J]. 医学信息, 2013, 26(1):386-387.
- [6] 李未今. PCT、Fb 和 CRP 检测在感染性疾病诊断中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(6):799-801.
- [7] 陈刚, 陈国员. PCT 和 CRP 在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(4):465-466.
- [8] 吴少卿, 文道林. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在感染性疾病诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(12):737-738.
- [9] 姚敏. 超敏 CRP 检测在肺部感染疾病中的应用分析[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(3):47-48.
- [10] 杨春花, 黄烽. 高敏 C 反应蛋白研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(12):755-758.
- [11] 王璇, 李爱敏, 初清. 感染性疾病急性期反应蛋白的研究进展[J]. 山东医药, 2010, 50(45):105-106.
- [12] 梅方超, 汪宏良, 李艳. 炎性细胞因子与血培养检测对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19):2716-2717, 2719.
- [13] Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Elfassy Y, et al. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergence room [J]. Biomarkers, 2012, 17(5):477-481.
- [14] 杨照勇, 荣海钦. C 反应蛋白与代谢综合征[J]. 国外医学内分泌学分册, 2004, 24(3):173-175.
- [15] 刘德贝, 曹艳林, 邹飞扬, 等. 超敏 CRP、IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(3):212-213, 216.
- [16] 林诗杰, 刘升明. 肺炎合并脓症患者检测血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(24):4440-4442.
- [17] 蒋贤高, 汪晓波, 王仁数. 脓毒症患者监测血清降钙素原、C 反应蛋白的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(5):429-431.
- [18] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学杂志, 2012, 24(5):298-301.
- [19] 朱名超, 韩利蓉, 孙莉, 等. 降钙素原与超敏 C-反应蛋白在感染性和非感染性疾病中的应用价值评价[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(1):39-41.
- [20] 莫武桂, 韦蓉, 余尚扬, 等. 脓毒症患儿血清胆碱酯酶、前白蛋白和 C 反应蛋白变化及预后的关系[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(6):607-610.
- [21] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(8):679-687.
- [22] Jongwutiwes U, Suitharak K, Tiengrim S, et al. Serum procalcitonin in diagnosis of bacteremia[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(Suppl 2):S79-S87.
- [23] 王岚, 刘新, 郭秀军. 血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白联合检测在脓毒症诊断中的意义[J]. 沈阳医学院学报, 2014, 16(1):13-14, 17.
- [24] 傅冠华, 张丽英, 徐瑞龙, 等. 血清磷和 hs-CRP 联检对细菌性脓毒症早期诊断的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3):379-380.
- [25] ShorR, HalabeA, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor[J]. Ann Clin Lab Sci, 2006, 36(1):67-72.