

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.007>

创伤性颅脑损伤患者中降钙素原、CRP 及 D-二聚体的临床检测意义

缪惠锴¹, 王嘉妮², 刘璐², 肖立²

(1. 南京医科大学附属无锡第二医院检验科, 江苏 无锡 214002; 2. 解放军第101医院检验科, 江苏 无锡 214044)

[摘要] 目的: 研究创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)患者中降钙素原(procalcitonin, PCT), CRP, D-二聚体水平与患者病情程度及临床预后中的价值。方法: 分析2014年1月至2016年12月接受治疗的250例TBI患者, 采用格拉斯哥昏迷评分法(Glasgow Coma Scale, GCS)评估病情, 电化学发光法及免疫散射比浊法检测患者血清中PCT, CRP和D-二聚体水平, 分析其与患者病情的相关性, Cox回归模型探讨与患者死亡的关系。结果: TBI患者中PCT, CRP, D-二聚体水平随着病变的严重程度增加明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 存活组GCS评分显著高于死亡组($P < 0.01$), 而PCT, CRP及D-二聚体水平均显著低于死亡组($P < 0.01$); 多因素分析提示GCS评分, PCT, CRP以及D-二聚体是TBI患者死亡的独立因素; PCT, CRP, D-二聚体水平与患者入院时GCS评分存在负相关, 相关系数分别为-0.23, -0.32, -0.42(均 $P < 0.05$)。结论: PCT, CRP, D-二聚体水平与TBI患者的损伤程度及预后具有明显相关性。

[关键词] 降钙素原; CRP; D-二聚体; 创伤性颅脑损伤

Clinical detection significance of procalcitonin, CRP and D-dimer in traumatic brain injury patients

MIAO Huikai¹, WANG Jiani², LIU Lu², XIAO Li²

(1. Department of Clinical Laboratory, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214002;

2. Department of Clinical Laboratory, The 101st Hospital of PLA, Wuxi Jiangsu 214044, China)

Abstract **Objective:** To analyze the effects of procalcitonin (PCT), CRP, D-dimer on the severity and clinical prognosis of patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods:** A total of 250 TBI patients were recruited from January 2014 to December 2016, and the disease severity was assessed by Glasgow Coma Scale (GCS) score. Levels of PCT, CRP and D-dimer were detected and their co-relationship with patient's condition and death rate were investigated, and the Cox review model was used to explore the relationship with the patient's death. **Results:** Level of PCT, CRP and D-dimer in TBI patients increased significantly with the severity of the lesion; the level of GCS score of patients in the survival group elevated significantly when compared with that in the death group, whereas the levels of PCT, CRP and D-dimer in the survival group decreased significantly. Multivariate analysis

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-18

通信作者 (Corresponding author): 缪惠锴, Email: miaohuikai1989@163.com

indicated that PCT, CRP, *D*-dimer and GCS score were independent risk factors for death in TBI patients. The levels of PCT, CRP and *D*-dimer were positive with GCS ($r=-0.23, -0.32, -0.42; P<0.05$). **Conclusion:** Level of PCT, CRP and *D*-dimer closely associated with the severity and prognosis of TBI patients.

Keywords procalcitonin; C reaction protein; *D*-dimer; traumatic brain injury

创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)多由车祸、坠落导致,其起病急,病情进展快,极易造成患者伤残和死亡,是目前青壮年人死亡的重要原因^[1]。颅脑创伤后,除创伤直接损伤脑组织及其周围正常神经组织外,其他综合性因素可导致脑神经继发性损伤,从而加重病情,影响预后转归。因此及时准确地评估颅脑创伤病情,给予有效治疗,可有效提高患者的预后转归。以往研究^[2-3]发现:敏感性较高的炎症标志物CRP以及继发性纤溶标志物*D*-二聚体参与了TBI后早期的炎症反应及继发性神经损伤过程,在创伤的早期即可升高,降钙素原(procalcitonin, PCT)相比传统的炎症标志物具有更高的敏感度和特异度,对创伤和手术引起的感染具有较好的预测价值^[4],但在颅脑创伤中的研究较少。本研究通过检测250例收治的TBI患者血清中PCT, CRP和*D*-二聚体水平,探讨这些指标与颅脑损伤严重程度及预后的关系,为临床早期诊断和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2014年1月至2016年12月在解放军第101医院神经外科接受治疗的TBI患者250例,其中男144例,女106例,年龄(50.5±14.5)岁。入组标准:1)颅脑闭合性损伤后12 h内入院;2)经脑部CT确诊为TBI;3)年龄18~75岁。排除标准:1)慢性疾病患者(如糖尿病等)或心、肺等脏器功能不全者;2)长期使用免疫抑制药或激素以及阿司匹林等抗凝药物;3)合并严重全身多发伤者。以患者出院时间或死亡时间作为终点随访时间。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 格拉斯哥昏迷评分法

从睁眼、语言、运动反应3方面进行评分。1)睁眼反应:能自行睁眼(4分),呼之能睁眼(3分),刺激能睁眼(2分),不能睁眼(1分)。2)语言反应:能正确对答(5分),对话不正确、胡言乱语(4分),词语不清(3分),仅能发音(2分),

不能发音(1分)。3)运动反应:能按吩咐完成动作(6分),刺痛时能定位(5分),刺痛逃避(4分),刺痛屈曲(3分),刺痛过伸(2分),不动(1分)。根据格拉斯哥昏迷评分法(Glasgow Coma Scale, GCS)将患者分为3组:轻型组(GCS评分13~15),中型组(GCS评分9~12)和重型组(GCS评分3~8)。

1.2.2 血清指标检测

患者入院后次日清晨7时采集静脉血,置于含分离胶的BE真空采血管,3 000 r/min离心10 min,分离血清,用无菌去酶EP管收集血清,置于-20 ℃冰箱中冻存待测。采用罗氏公司E601全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂对PCT进行检测;采用贝克曼公司AU5800全自动生化分析仪及配套试剂对CRP进行检测;采用CS5100全自动血凝分析仪(SYSMEX)检测*D*-二聚体水平,由日本积水医疗株式会社提供试剂。依据标准程序操作,比较和分析入组患者的PCT, CRP和*D*-二聚体与患者病情轻重、预后以及其他临床特征的相关性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组数据两两采用 t 检验进行比较;计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验;采用线性相关(Pearson相关)分析患者GCS评分与PCT, CRP及*D*-二聚体的相关性,采用Cox回归模型进行生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同GCS评分患者PCT, CRP和*D*-二聚体水平比较

250例患者中GCS评分轻型组83例、中型组70例、重型组97例,不同GCS评分患者PCT, CRP和*D*-二聚体水平差异均有统计学意义($P<0.05$),且严重程度越高,患者PCT, CRP和*D*-二聚体水平越高(表1)。

2.2 PCT, CRP和*D*-二聚体水平与预后的关系

患者根据结局分为存活组和死亡组,比较两

组性别, 年龄, GCS评分, PCT, CRP和D-二聚体水平, 结果显示: 存活组GCS评分显著高于死亡组 ($P < 0.01$), PCT, CRP和D-二聚体水平显著低于死亡组 ($P < 0.01$, 表2), 且患者的生存状态与性别年龄无关。

2.3 生存分析

将性别, 年龄, GCS评分, PCT, CRP以及D-二聚体水平引入Cox回归模型, 多因素分析提示, GCS评分, PCT, CRP以及D-二聚体是创伤性骨折患者死亡的独立危险因素 ($P < 0.01$, 表3)。

表1 三组PCT, CRP和D-二聚体水平比较

Table 1 Comparison of the level of PCT, CRP and D-dimer among the three groups

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	PCT/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	病死率/%
轻型组	83	50/33	50.4 ± 14.4	0.26 ± 0.12	14.55 ± 3.11	3.13 ± 0.96	0
中型组	70	39/31	50.6 ± 15.7	0.38 ± 0.17*	24.93 ± 6.26*	6.65 ± 2.92*	71.4
重型组	97	55/42	50.7 ± 13.7	0.60 ± 0.15**	44.98 ± 8.72**	12.83 ± 4.11**	40.2**

与轻型组比较, * $P < 0.05$; 与中型组比较, ** $P < 0.05$ 。

Compared with the mild group, * $P < 0.05$; Compared with the moderate group, ** $P < 0.05$ 。

表2 PCT, CRP和D-二聚体水平与预后的关系

Table 2 Relationship of the level of PCT, CRP and D-dimer with prognosis

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	GCS评分	PCT/(ng·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)
存活组	206	121/85	49.9 ± 14.4	10.8 ± 3.6	0.36 ± 0.11	23.86 ± 5.81	5.79 ± 1.52
死亡组	44	23/21	52.9 ± 14.6	4.9 ± 2.5	0.77 ± 0.25	56.24 ± 6.64	16.03 ± 6.95
t/χ^2			1.248	13.02	6.012	9.562	9.518
P			0.21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表3 创伤性颅脑损伤患者死亡的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of the death of TBI patients

风险因素	多因素分析	
	HR (95% CI)	P
性别	0.76 (0.42~1.37)	0.36
年龄	1.01 (0.99~1.14)	0.28
GCS评分	0.74 (0.64~0.87)	<0.01
PCT	1.07 (1.06~1.10)	<0.01
CRP	1.05 (1.03~1.07)	<0.01
D-二聚体	1.13 (1.09~1.15)	<0.01

2.4 患者GCS分值与PCT, CRP和D-二聚体水平线性相关分析

患者GCS分值与PCT, CRP和D-二聚体水平的表达水平均呈负相关 (r : -0.23, -0.32, -0.42, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

TBI是由于机械或非机械因素造成脑组织或神经的严重损伤, 引起脑组织出血及供血中断, 导致脑细胞缺氧, 进而水肿、变性、坏死等继发性改变, 最终导致患者脑水肿, 甚至脑疝。颅脑损伤除创伤直接导致神经元和细胞死亡外, 释放的细胞凋亡因子、炎症因子、机体的免疫应答以及凝血机制的紊乱将进一步加剧脑组织的缺血缺氧甚至坏死, 从而导致患者致残, 死亡^[5-6]。

机体受到外界刺激及严重创伤时会产生一系列保护性炎症反应, 顺序出现各种炎症因子。PCT作为检测感染性疾病的标志物, 在细菌感染及脓毒症等辅助鉴别诊断上具有重要意义。近年来, 已有研究^[7-8]表明: 创伤患者PCT水平会在受伤后2~3 h内上升, 且上升水平和创伤程度有关。在短暂迅速的创伤应激后, 全身的炎症反应会导致PCT水平继续升高, 而数天后恢复正常。创伤越严重, 刺

激越强烈, PCT水平就越高, 机体发生感染的概率就越大, 预后越差。研究也表明, 若机体PCT水平持续较高, 发生全身感染, 脓毒血症及器官衰竭的可能性就越大^[9]。CRP作为急性时相蛋白, 是严重感染、创伤等多种因素作用下引起机体急性反应的非特异性炎症标志物。在颅脑创伤的早期, 神经系统的损伤会促进肝合成CRP, 升高的CRP能够对损伤的脑组织起到保护作用^[10]。但由于炎症反应加重, 加剧脑组织缺血缺氧, 更导致CRP表达上调^[11]。升高的CRP可诱导激活机体内的凝血系统和补体系统, 从而导致体内凝血、纤溶功能紊乱, 加重神经系统的损伤^[12]。D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下的特异性降解产物之一, 其浓度的变化直接反映患者体内继发的纤溶活性状态^[13]。颅脑损伤患者在应激状态下, 体内组织因子等外源性凝血因子大量释放进入血液后, 激活外源性凝血途径, 活化凝血酶使纤维蛋白原向纤维蛋白转化, 形成高凝状态。颅脑损伤后的这种高凝状态常伴继发性的纤溶亢进, 凝血因子过度消耗引起D-二聚体的水平升高^[14-15]。

本研究结果显示: PCT, CRP和D-二聚体水平与患者颅脑损伤程度具有一定相关性, 颅脑损伤程度越重, PCT, CRP和D-二聚体水平越高; GCS评分以及PCT, CRP和D-二聚体的水平与颅脑损伤患者预后也有一定相关性; 采用Cox回归模型探讨患者预后的风险因素发现GCS评分, PCT, CRP以及D-二聚体与患者预后相关, 是TBI患者死亡的独立危险因素; 对PCT, CRP和D-二聚体水平及GCS评分进行线性相关分析表明, 患者GCS分值与PCT, CRP和D-二聚体的表达水平均呈负相关, 进一步表明PCT, CRP和D-二聚体在TBI病情评估中的价值。

综上所述, TBI患者的血清PCT, CRP和D-二聚体的表达水平与TBI患者脑组织的受损程度及预后具有显著的相关性。早期检测血清PCT, CRP和D-二聚体水平对临床判断病变程度和指导治疗可能有重要帮助。

参考文献

1. Meaney DF, Morrison B, Dale Bass C. The mechanics of traumatic brain injury: a review of what we know and what we need to know for reducing its societal burden[J]. *J Biomech Eng*, 2014, 136(2): 021008.
2. 赵鹏洲, 柯以铨, 吴敬伦, 等. 重型颅脑损伤患者颅内压与神经元特异性烯醇化酶、D-二聚体及C反应蛋白的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(5): 506-510.
3. ZHAO Pengzhou, KE Yiquan, WU Jinglun, et al. Correlations of intracranial pressure with changes of neuron specific enolase, D-Dimer and C-reactive protein levels in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2015, 14(5): 506-510.
4. Tian HL, Chen H, Wu BS, et al. D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases[J]. *Neurosurg Rev*, 2010, 33(3): 359-365.
5. Arbour C, Gélinas C. Behavioral and physiologic indicators of pain in nonverbal patients with a traumatic brain injury: an integrative review[J]. *Pain Manag Nurs*, 2014, 15(2): 506-518.
6. Hergenroeder G, Redell JB, Moore AN, et al. Identification of serum biomarkers in brain-injured adults: potential for predicting elevated intracranial pressure[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(2): 79-93.
7. 周良辅. 重视颅脑创伤后凝血功能障碍的诊断和治疗[J]. *中华创伤杂志*, 2015, 31(8): 673-675.
8. ZHOU Liangfu. Emphasize the diagnosis and treatment of coagulant dysfunction after traumatic brain injury[J]. *Chinese Journal of Traumatology*, 2015, 31(8): 673-675.
9. Chen W, Cockrell CH, Ward K, et al. Predictability of intracranial pressure level in traumatic brain injury: features extraction, statistical analysis and machine learning-based evaluation[J]. *Int J Data Min Bioinform*, 2013, 8(4): 480-494.
10. Selianina NV, Karakulova IuV, Eroshina OA. The role of neuromediators and cytokines in the pathogenesis of acute traumatic brain injury[J]. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko*, 2013, 77(6): 22-26.
11. Allen DN, Stolberg PC, Thaler NS, et al. Validity of the RIAS for assessing children with traumatic brain injury: sensitivity to TBI and comparability to the WISC-III and WISC-IV[J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2014, 3(2): 83-93.
12. 陈伟棠, 刘朝晖, 陈茵茵, 等. 急性颅脑损伤CT评分与血糖、乳酸脱氢酶和超敏C反应蛋白表达关系的研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(17): 127-128.
13. CHEN Weitang, LIU Zhaohui, CHEN Yinyin, et al. Correlation between CT scores and blood glucose, lactate dehydrogenase and expression of high sensitivity C reactive protein in acute brain injury[J]. *China Medical Herald*, 2012, 9(17): 127-128.
14. 胡晓敏, 刘坤, 谭聪. 血清CRP及LDH联合检测在急性颅脑损伤患者病情判断中的价值[J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(3): 522.
15. HU Xiaomin, LIU Kun, TAN Cong. The value of serum CRP and LDH union detection in judge of state of disease of patients with acute brain injury[J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2014, 16(3): 522.
16. 黄永东, 丁锦根, 程前, 等. 重型颅脑外伤进展性颅内出血与D-二聚体、C-反应蛋白的临床分析[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(28): 138-139.

- HUANG Yongdong, DING Jingen, CHENG Qian, et al. Clinical analyze the relationship of intracranial hemorrhage of severe craniocerebral trauma and D-dimer, C-reactive protein[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2016, 14(28): 138-139.
13. 武晓灵, 喻莉, 龙鼎. suPAR及D-二聚体对创伤性颅脑损伤患者病情严重程度及预后的判断价值[J].实用医学杂志, 2017, 33(2): 234-237.
- WU Xiaoling, YU Li, LONG Ding. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and D-dimer for assessment of disease severity and prognosis in traumatic brain injury[J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(2): 234-237.
14. Liu J, Tian HL. Relationship between trauma-induced coagulopathy and progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2016, 19(3): 172-175.
15. 陈思颖, 伍国达, 何春柳. 颅脑损伤急性期凝血常规及D-二聚体变化的临床观察[J].临床医学工程, 2017, 24(1): 105-106.
- CHEN Siying, WU Guoda, HE Chunliu. Clinical observation on the changes of coagulation indicators and D-dimer in acute stage of cerebral injury[J]. Clinical Medical & Engineering, 2017, 24(1): 105-106.

本文引用: 缪惠错, 王嘉妮, 刘璐, 肖立. 创伤性颅脑损伤患者中降钙素原、CRP及D-二聚体的临床检测意义[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 35-39. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.007

Cite this article as: MIAO Huikai, WANG Jiani, LIU Lu, XIAO Li. Clinical detection significance of procalcitonin, CRP and D-dimer in traumatic brain injury patients[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 35-39. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.007