

疟疾患者炎症指标变化特点及临床意义

高学松¹ 郭江² 段雪飞¹

【摘要】目的 探讨感染指标在疟疾诊断中的价值。**方法** 本研究采用回顾性分析方法,共纳入2011年11月至2015年3月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的118例疟疾患者,124例局部细菌感染患者以及64例败血症患者,对患者一般资料和感染指标进行分析,比较各组患者局部细菌感染、败血症和疟疾患者白细胞、C-反应蛋白和降钙素原等感染指标的差异。**结果** 疟疾患者的降钙素原较局部感染者显著升高($\chi^2 = 5.89$ 、 $P < 0.001$),但与败血症患者差异无统计学意义($\chi^2 = -0.93$ 、 $P = 1.000$);疟疾患者的C-反应蛋白水平较败血症患者($\chi^2 = 5.32$ 、 $P < 0.001$)和局部感染者($\chi^2 = 7.85$ 、 $P < 0.001$)显著升高,差异均具有统计学意义;重症疟疾患者PCT较普通疟疾患者显著升高,差异具有统计学意义($Z = -3.04$ 、 $P = 0.002$)。**结论** 疟疾患者降钙素原和C-反应蛋白显著升高,有助于疟疾和不明原因感染的鉴别诊断。

【关键词】 疟疾;降钙素原;C-反应蛋白;感染;鉴别诊断

Changes and clinical significance of the inflammatory markers in patients with malaria Gao Xuesong¹, Guo Jiang², Duan Xuefei¹. ¹Department of General Medicine, ²Department of Interventional Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: Duan Xuefei, Email: duanxuefei@vip.sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the significance of markers of inflammation in the diagnosis of malaria. **Methods** Total of 118 patients with malaria, 124 patients with local bacterial infection and 64 patients with sepsis hospitalized in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from November 2011 to March 2015 were collected. The general condition and laboratory results of infection of patients were analyzed, retrospectively. The differences of WBC, C-reactive protein and procalcitonin were compared between patients with local bacterial infection, sepsis and malaria, respectively. **Results** The levels of procalcitonin ($\chi^2 = 5.89$, $P < 0.001$) in patients with malaria were significantly higher than that of patients with local infection, which was not significantly different compared with patients with malaria and sepsis ($\chi^2 = -0.93$, $P = 1.000$). The level of C-reactive protein in patients with malaria was significantly higher than that of patients with sepsis ($\chi^2 = 5.32$, $P < 0.001$) and patients with local infection ($\chi^2 = 7.85$, $P < 0.001$), with significant differences. The malaria patients with severe complications had significant higher procalcitonin levels than those without severe complication ($Z = -3.04$, $P = 0.002$). **Conclusions** Procalcitonin and C-reactive protein increased significantly in patients with malaria. The increased procalcitonin and C-reactive protein contributed to the differential diagnosis of malaria and unexplained infection.

【Key words】 Malaria; Procalcitonin; C-reactive; Infection; Differential diagnosis

疟疾是由人类疟原虫感染引起的寄生虫病,严重危害人类健康,近年来,由于我国对外劳务输出的增加,输入性疟疾的发病率显著上升^[1-2]。本院近年收治多例输入性疟疾,诊治过程中发现部分

疟疾患者的感染指标显著升高,其中多数未并发严重的细菌感染。通过对其临床资料进行回顾性分析,对疟疾与PCT的关系进行了研究,现报道如下。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.008

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(No. 2014-3-093);首都医科大学附属北京地坛医院内科研基金“桥梁计划”项目(No. DTQL201601)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院综合科¹、肿瘤介入科²

通信作者:段雪飞, Email: duanxuefei@vip.sina.com

资料与方法

一、一般资料

选择2011年11月至2015年3月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的患者,诊断均符合疟疾的

诊断标准^[3],并除外合并细菌感染的疟疾患者,共纳入疟疾患者118例,其中重症疟疾患者5例,包括2例脑型疟和急性肾功能衰竭患者3例。在感染方面,因目前尚缺乏明确的全身细菌感染与局部细菌感染分组标准,本研究将出现细菌感染的症状体征,各系统的临床样本(如痰或腹水)培养致病细菌阳性者视为局部细菌感染,纳入局部细菌感染者124例,其中肝硬化合并自发性腹膜炎患者42例,肺部感染者35例,胆系感染者23例,泌尿系感染者21例。败血症的诊断标准符合第8版《传染病学》中关于细菌感染引起的败血症的诊断标准^[4],临床表现主要表现为发热、严重毒血症状、皮疹瘀点、肝脾肿大和白细胞计数升高等,血培养阳性,纳入败血症患者64例。

二、方法

收集疟疾和细菌感染者确定诊断时的白细胞(white blood cells, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血降钙素原(procalcitonin, PCT)水平进行回顾性分析。采用全自动荧光免疫定量检测降钙素原水平,试剂盒购自Sigma公司。

三、统计学处理

数据分析采用SPSS 20.0软件进行统计,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用独立样本 t 检验;非正态分布资料采用中位数、四分位间距描述,两组样本比较采用Mann-Whitney U 检验,多组样本比较采用Kruskal-Wallis H 检验。以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组患者的一般资料

118例疟疾患者中男性112例,女性6例,年龄18~51岁,平均年龄(29.2 ± 6.3)岁。124例局部感染者中男性91例,女性33例,年龄33~86岁,平均年龄(56.2 ± 13.4)岁。64例败血症患者中男性50例,女性14例,年龄42~78岁,平均年龄(51.3 ± 12.8)岁。各组研究对象的年龄不均衡($F = 27.309$ 、 $P = 0.02$),但局部感染组和败血症组平均年龄差异无统计学意义($F = 1.721$ 、 $P = 0.269$)。

二、各组患者的感染指标

各组患者WBC、CRP和PCT水平差异均有统计学意义,疟疾患者PCT水平较局部感染者显著升高($\chi^2 = 5.89$ 、 $P < 0.001$),但与败血症患者差异无统计学意义($\chi^2 = -0.93$ 、 $P = 1.000$);疟疾患者CRP水平较败血症患者($\chi^2 = 5.32$ 、 $P < 0.001$)和局部感染者均显著升高($\chi^2 = 7.85$ 、 $P < 0.001$),疟疾患者的WBC水平低于败血症患者($\chi^2 = -3.63$ 、 $P = 0.001$),差异均具有统计学意义,见表1。

三、普通疟疾和重症疟疾患者的感染指标

重症疟疾患者PCT较普通患者显著升高,而WBC和CRP差异无统计学意义,详见表2。

表1 各组患者的感染指标 [M (P25, P75)]

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/ml)
疟疾组	118	5.82 (4.25, 7.41)	99.00 (46.89, 169.61)	3.93 (0.82, 12.77)
局部感染组	124	6.35 (4.16, 9.58)	20.50 (9.03, 36.28) ^{ab}	0.69 (0.35, 1.29) ^{ab}
败血症组	64	6.96 (4.98, 11.27) ^a	34.80 (15.36, 82.20) ^a	4.94 (1.17, 21.16)
χ^2 值		13.18	66.81	47.82
P 值		0.001	< 0.001	< 0.001

注:^a与疟疾组比较, $P < 0.01$;^b与败血症组比较, $P < 0.01$;

表2 普通疟疾和疟疾重症患者的感染指标 [M (P25, P75)]

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/ml)
普通疟疾组	5.83 (4.27, 7.42)	100.75 (46.65, 170.2)	3.72 (0.80, 11.61)
重症疟疾组	5.24 (2.93, 6.99)	90.90 (49.95, 185.80)	60.92 (26.81, 81.50)
χ^2 值	-1.12	-0.01	-3.040
P 值	0.27	0.90	0.002

讨 论

PCT是降钙素的前肽物质,由甲状腺C细胞分泌,经细胞内蛋白水解酶水解后形成的活性成分。正常情况下人血清PCT水平很低,在细菌感染、真菌感染及寄生虫感染PCT升高,且其增高程度与感染的严重程度及预后相关,因此在临床工作中对严重感染性疾病有很重要的诊断及治疗指导意义^[5-7]。本研究的疟疾患者绝大多数为我国对外劳务输出人员,为输入性疟疾患者,94.9%为男性,年龄也以青年为主,全部来自非洲国家。疟疾的临床表现较复杂,涉及全身多个重要系统,而且因不典型病例增多,增加了临床医师的诊断难度。而临床工作中发现疟疾患者的PCT水平显著升高,局部感染和败血症患者PCT水平比较结果显示,PCT在疟疾诊断中存在一定的诊断价值,与近期研究结论相似^[8-9]。

PCT对疟疾的诊断意义已有报道,国内外研究均发现PCT水平与疟原虫血症密切相关,且进一步发现合并严重并发症患者的PCT水平显著高于轻症患者^[10-12]。Bruneel等^[13]发现重症疟疾和普通疟疾患者相比,PCT水平显著升高;同时对重症疟疾患者,疾病严重程度不同的疟疾组患者间也有显著差异。Righi等^[14]认为PCT可用于合并严重并发症的疟疾患者预后的评估。该研究中包括在两年期间被诊断患有恶性疟原虫疟疾的共30例旅行者,有严重并发症的恶性疟原虫疟疾患者疟原虫血症更为严重($P = 0.0001$),PCT($P = 0.0018$)和CRP($P = 0.0005$)水平高,且伴高胆红素血症($P = 0.004$)。血浆PCT水平高于5 ng/ml对疾病预后预测的特异性(0.86)和阳性预测值(0.67)最高。有严重并发症的恶性疟原虫疟疾患者PCT水平均高于正常值。在多变量分析中,仅PCT与有严重并发症的疟疾风险增加相关($OR = 8.2$, 95%CI: 1.2~57.2, $P = 0.03$),该作者建议入院时PCT可以用于非疟疾流行区域中恶性疟原虫疟疾患者疾病严重性的初始临床评估指标。本研究发现重症疟疾患者的PCT较普通疟疾患者显著升高,与以上研究结论相符。Chiwakata等^[15]发现PCT对于判断疗效和预后有一定意义,7例PCT浓度> 25 ng/ml的患者中有6例死亡。存活患者的PCT浓度在治疗第2天降低,而死亡患者未降低。关于PCT在治疗预后中的判断还存在不同研究结论。乔松等^[16]研究发现,PCT水平与不同时间恶性疟患者体内疟原虫数量相

关,能够反映恶性疟患者疟原虫感染程度及治疗前后变化,对恶性疟疾诊断及指导治疗有一定帮助,但不能完全反映病情的严重程度以及预后。

本研究显示,疟疾患者PCT和CRP水平均显著高于局部感染者,疟疾患者PCT水平与败血症患者相近,CRP水平高于败血症患者,提示对于不明原因的发热患者,若PCT显著升高,而临床又难以用严重细菌感染或败血症或脓毒血症解释时,结合其流行病史,应注意疟疾的诊断。疟疾患者的白细胞在正常范围内,而局部感染和败血症患者白细胞升高均不明显,考虑与本院收治患者以肝炎、肝硬化患者为主,存在不同程度的脾功能亢进和白细胞减少,因此感染者的白细胞升高可能不明显,存在一定程度的选择性偏倚。

本研究还发现,疟疾患者的CRP水平显著升高,甚至超过败血症患者。也有研究发现CRP在不同严重程度疟疾患者中显示出不同程度的升高^[17],因此可以作为评估疟疾严重程度的潜在预测标记,也可用于随访^[18-19]。也有学者采用质谱方法分析恶性疟患者血浆蛋白质组的变化,发现不同严重程度的疟疾患者均出现CRP升高,考虑CRP可作为反映疟疾严重程度的标志物^[20]。本研究未发现普通疟疾患者与重症患者CRP与白细胞计数存在差异,也可能与本研究重症疟疾患者较少有关,可进一步积累样本量并进行深入研究。

综上,本研究发现疟疾患者PCT和CRP升高较普通局部细菌感染者更加明显,在疟疾早期诊断中有一定意义。在发热的鉴别诊断中,特别是对于从境外疟疾高流行区回国人员的发热,进行PCT和CRP的早期检测,动态观察,对提高疟疾患者的早期诊断率,减少误诊,降低病死率具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 王亚丽,王焯,张彦平. 2005-2013年全国本地感染与境外输入疟疾流行病学特征分析[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2015,26(2):120-125.
- [2] 张济祥,段小华,郑承泽. 输入性疟疾61例临床分析[J]. 中华全科医师杂志,2011,10(2):126-128.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国行业标准WS259-2015. 疟疾的诊断[S]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会通告18号,2015:1-12.
- [4] 李兰娟,任红主编. 传染病学[M]. 8版. 北京,人民卫生出版社,2013:225-232.
- [5] Davies J. Procalcitonin[J]. J Clin Pathol 2015,68(9):675-679.
- [6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.

- [7] 李彦嫦. 血清降钙素原与感染性疾病关系的研究进展[J]. 中国实用医药,2016,11(32):188-189.
- [8] 黄富礼, 邹家凤, 吴刚, 等. 某院2003-2015年住院疟疾患者特点分析[J]. 现代医药卫生,2016,32(10):1449-1451.
- [9] 刘宁. 输入性疟疾55例临床表现及诊疗分析[J]. 福建医药杂志,2017,39(1):25-27.
- [10] Carannante N, Rossi M, Fraganza F, et al. A high PCT level correlates with disease severity in *Plasmodium falciparum* malaria in children[J]. New Microbiol,2017,40(1):72-74.
- [11] 黄富礼, 郑海三, 彭颖, 等. 降钙素原在20例输入性疟疾诊治中的应用[J]. 检验医学与临床,2016,13(16):2264-2266.
- [12] Davis TM, Phuong HL, Ilett KF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate in severe *falciparum* malaria[J]. Antimicrob Agents Chemother,2001,45(1):181-186.
- [13] Bruneel F, Tubach F, Mira JP, et al. Imported *falciparum* malaria in adults: host- and parasite- related factors associated with severity[J]. Intensive Care Med,2016,42(10):1588-1596.
- [14] Righi E, Merelli M, Arzese A, et al. Determination of PCT on admission is a useful tool for the assessment of disease severity in travelers with imported *Plasmodium falciparum* malaria[J]. Acta Parasitol,2016,61(2):412-418.
- [15] Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria[J]. J Infect Dis,2001,183(7):1161-1164.
- [16] 乔松, 屠政良, 郑彬荣, 等. 前降钙素原在中国与马里恶性疟疾患者的比较研究[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版),2014,7(5):308-311.
- [17] Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, et al. Serum concentrations of both biomarkers were significantly higher in bacterial infections and malaria than in viral infections[J]. BMC Infect Dis,2015,15:511.
- [18] 俞秀丽, 尹春煜, 湛翠容, 等. 检测前降钙素原和C-反应蛋白水平对疟疾患者的诊治意义[J]. 全科医学临床与教育,2016,14(3):281-283.
- [19] Paul R, Sinha PK, Bhattacharya R, et al. Study of C reactive protein as a prognostic marker in malaria from Eastern India[J]. Adv Biomed Res,2012,1:41.
- [20] Ray S, Kumar V, Bhawe A, et al. Proteomic analysis of *Plasmodium falciparum* induced alterations in humans from different endemic regions of India to decipher malaria pathogenesis and identify surrogate markers of severity[J]. J Proteomics,2015,127 (Pt A):103-113.

(收稿日期: 2017-08-27)

(本文编辑: 孙荣华)

高学松, 郭江, 段雪飞. 疟疾患者炎症指标变化特点及临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(3):240-243.