DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.02.006

血清 C 反应蛋白及其与前白蛋白比值对高血压脑出血患者预后的评估

乔元元　张晓娟△　陈　涛　王　瑶　王　标　姜　文
（济宁医学院附属医院，济宁 272029）

摘　要　目的　探讨血清 C-反应蛋白及其与前白蛋白比值（CRP/PA）对高血压脑出血患者预后的评估作用。**方法**　采用回顾性分析方法，以 2018 年 1 月到 2020 年 10 月在济宁医学院附属医院重症医学科治疗的高血压脑出血患者为研究对象，共纳入 154 例，根据其预后是否出现重大残疾（mRS：3-6 分）或死亡，将患者分为对照组（n=80）及重残组（n=74），比较两组患者的性别、年龄、BMI、血常规、CRP/PA、生化指标、凝血指标及合并内科疾病情况等一般资料。绘制受试者工作特征（ROC）曲线，分析 CRP、CRP/PA 对高血压脑出血患者出现重大残疾的预测价值和最佳临界点。**结果**　两组患者性别、年龄、体重指数等一般情况均无统计学差异。两组患者入院 24h 内白细胞，血糖、CRP、前白蛋白（PA）、CRP/PA 比较有统计学差异（$P<0.05$）。两组患者第 7 天的 CRP、PA 及 CRP/PA 比值比较亦有统计学差异（$P<0.05$）。ROC 曲线分析显示，CRP/PA 预测高血压脑出血患者不良临床结局 ROC 曲线下面积为 0.708［95%*CI*（0.627，0.789）］，预测临界值为 0.212，其灵敏度为 59.5%，特异度为 73.8%。7d CRP 预测高血压脑出血患者不良临床结局 ROC 曲线下面积 0.716［95%*CI*（0.636，0.797）］，预测临界值为 24.65mg/L，其灵敏度为 79.7%，特异度为 55%。**结论**　高血压脑出血患者 7d 后 CRP 和 CRP/PA 值可评估脑出血患者的预后，若其水平持续升高提示预后不良。

关键词　C 反应蛋白；前白蛋白；脑出血；预后
中图分类号：R473.2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1000-9760（2022）04-98-04

Serum C-reactive protein, the ratio of serum C-reative protein to prealbumin and prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

QIAO Yuanyuan, ZHANG Xiaojuan, CHEN Tao, WANG Yao, WANG Biao, JIANG Wen
(*Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272029, *China*)

Abstract: ***Objective***　To investigate the correlation between the ratio of serum C-reactive protein to prealbumin (CRP/PA) and the prognosis of cerebral hemorrhage in patients. ***Methods***　A retrospective analysis was used. A total of 154 patients with cerebral hemorrhage who were received for treatment in Department of Intensive Care, Affiliated Hospital of Jining Medical Uninersity, Shandong Province from Jan. 2018 to Oct. 2020 were included in the study. According to whether they had severe disability (MRS: 3 – 6 points) or died after treatment, they were divided into the control group (n = 84) and the severely disabled group (n = 70). The general data of gender, age, body mass index, routine blood test, CRP/PA, biochemical indicators, coagulation indicators and combined internal medicine diseases of the two groups were compared. The ROC curve was drawn based on the factor of P value < 0.05 in the patients. The predictive value and optimal critical point of CRP, CRP/PA for severe disability in patients with cerebral hemorrhage were analyzed. ***Results***　There were no significant differences in gender, age, body mass index, hemoglobin, electrolytes, coagulation indexes or the combined medical conditions between the two groups. There were significant differences in WBC, blood glucose, C-reactive protein, prealbumin, and CRP/PA within 24 hours of admission between the two groups

△［通信作者］张晓娟，E-mail：64541616@qq.com

(P<0.05). C-reactive protein, prealbumin and CRP/PA ratio on the 7th day between the two groups were also statistically different (P<0.05). The results of ROC curve analysis showed that the area under ROC curve of CRP/PA in the prediction of severe disability rate of cerebral hemorrhage was 0.708 [95% CI (0.627, 0.789)], the prediction threshold was 0.212, and the sensitivity and specificity corresponding to the prediction threshold were 59.5% and 73.8%, respectively. Seven days later, the area under the ROC curve of CRP in the prediction of severe disability or death in patients with hypertensive cerebral hemorrhage was 0.716 [95% CI (0.636, 0.797)], the prediction threshold was 24.65mg/L, and the sensitivity and specificity corresponding to the prediction threshold were 79.7% and 55%, respectively. ***Conclusion*** CRP and CRP/PA values in patients with cerebral hemorrhage 7 days later can be used to assess the prognosis of patients with cerebral hemorrhage. If the level continues to increase, it indicates a poor prognosis.

Keywords: C-reactive protein; Prealbumin; Prognosis; Cerebral hemorrhage

高血压脑出血是高血压常见的相关疾病[1]，该病具有进展快、发病急骤、致残率和致死率高的特点[2]。有研究显示，C-反应蛋白与白蛋白比值（CRP/ALB）、C-反应蛋白与前白蛋白比值（CRP/PA）可作为评价心肌梗死、胃肠道瘘、胃癌等急性重症患者预后的指标[3-5]，而有关该指标预测高血压脑出血患者预后研究较少。本研究拟采用回顾性分析，通过比较 CRP、PA、CRP/PA 等，寻找可预测脑出血患者预后的相关指标，分析 CRP、CRP/PA 与高血压脑出血患者预后的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 10 月在济宁医学院附属医院重症医学科治疗的脑出血患者 154 例，其中男 101 例，女 53 例；年龄 28～89 岁，平均年龄（59.16±11.13）岁，其中基底节出血 86 例，脑叶出血 33 例，小脑出血 7 例，脑干出血 8 例，脑室出血 20 例。纳入标准：1）年龄≥18 岁，性别不限；2）有明确高血压病史，根据检查可排除颅内动脉瘤、血管畸形及肿瘤脑卒中等引起的脑出血；3）符合《中国脑出血诊治指南（2019）指南》诊断标准[6]；4）病历资料完整（包括基线资料、影像学资料、实验室检查、治疗记录和预后资料）。排除标准：1）颅脑外伤、脑肿瘤或脑血管畸形引发的脑出血；2）发病前服用抗凝药或抗血小板药；3）住院 7 天内死亡；4）先天性或获得性凝血因子缺乏或血小板异常；5）存在其它重要脏器功能异常者。根据患者 3 个月后是否出现重大残疾（mRS：3～6 分）或死亡，将患者分组为重残组（n=70）及对照组（n=84）。本研究已通过济宁医学院附属医院伦理委员会审查并批准，伦理审批号：2021C023。

1.2　方法

收集所有患者入院后的基线资料，如性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、血压、体温、入院后 24h 内血脂、凝血常规、肌钙蛋白、电解质、白细胞、血小板、血红蛋白、肌酐等指标，同时收集患者入院 24h 内及 7d 的 CRP 和 PA，并计算其比值。通过电话回访确定患者 90d 后是否死亡及出现重大残疾。检验血常规+CRP 仪器为法国 ABX Pentra MS CRP，其中化验血常规方法为贝克曼化学发光法，CRP 方法为乳胶比浊法；化验凝血常规仪器：沃芬 ACLTOP 700，方法为凝固法；化验生化仪器：罗氏 IT3000，方法为比色法和免疫透射比浊法；检验肌钙蛋白仪器：贝克曼 DXI800，方法为化学发光法。

1.3　统计学方法

采用 SPSS25.0 统计软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；偏态分布计量资料采用四分位数［M（P25，P75）］表示，组间比较采用秩和检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线分析 CRP/PA 预测脑出血患者 3 个月预后的价值。ROC 曲线下面积（AUC）>0.7 为有参考意义[7]。

2　结果

2.1　两组患者基线资料

两组患者性别、年龄、体重指数、体温、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、收缩压、舒张压比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。见表 1。

2.2　两组患者临床指标

重残组白细胞计数（WBC）、血糖、第 7 天的 CRP、PA 及 CRP/PA 均高于对照组，差异有统计学

意义(P<0.05)。见表 2。

表 1　两组患者基线资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	体重指数/(kg·m^{2-})	体温/℃	饮酒史 n/%	吸烟史 n/%	糖尿病史 n/%	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
重残组	74	52/22	58.7±10.81	25.13±3.66	36.77±0.72	27/36.5	24/32.4	8/10.8	181.46±27.11	101.62±19.09
对照组	80	49/31	59.59±11.48	25.09±4.32	36.64±0.39	32/38.1	27/33.8	10/12.5	173.04±27.92	99.24±19.03
χ^2/t		1.386	0.492	0.060	1.462	0.201	0.030	0.106	1.896	0.776
P		0.239	0.624	0.952	0.146	0.654	0.862	0.744	0.060	0.439

表 2　两组患者临床指标比较

组别	n	钾/(mmol·L^{-1})	钠/(mmol·L^{-1})	钙/(mmol·L^{-1})	肌酐/(μmol·L^{-1})	血糖/(mmol·L^{-1})	WBC(×10^9/L)	PLT(×10^9/L)	Hb/(g·L^{-1})
重残组	74	4.08±0.58	142.09±9.02	1.98±0.37	61.05(50.82,73.77)	8.53±3.08	13.11±4.93	213.14±57.25	136.00±21.11
对照组	80	3.99±0.54	140.86±4.50	2.08±0.38	59.35(45.3,68.17)	7.10±1.70	10.94±3.72	208.56±56.51	131.46±21.09
t/Z		1.038	1.085	1.500	-1.427	3.610	3.096	0.499	1.333
P		0.301	0.280	0.292	0.154	<0.001	0.002	0.619	0.184

组别	n	低密度脂蛋白/(mmol·L^{-1})	高密度脂蛋白/(mmol·L^{-1})	甘油三酯/(mmol·L^{-1})	APTT(S)	INR	Fbg/(g·L^{-1})	肌钙蛋白/(ng·ml^{-1})	胆固醇/(mmol·L^{-1})
重残组	74	2.35±0.70	1.19±0.32	1.28±0.93	28.59±3.88	1.06±0.82	3.03±0.85	0.02(0.010,0.023)	3.93±0.84
对照组	80	2.45±0.69	1.29±0.37	1.13±0.58	28.27±3.81	1.05±0.12	2.94±0.81	0.010(0,0.020)	4.05±0.86
t/Z		0.833	1.854	1.199	0.345	0.757	0.659	1.586	0.867
P		0.406	0.066	0.233	0.731	0.450	0.512	0.113	0.387

组别	n	24h CRP/(mg·L^{-1})	24h PA/(mg·L^{-1})	24h CRP/PA	7d CRP/(mg·L^{-1})	7d PA/(mg·L^{-1})	7d CRP/PA
重残组	74	11.75(2.95,34.25)	214(184.8,237.3)	0.052(0.013,0.201)	51(25,95.75)	221.5(176,266.8)	0.303(0.098,0.593)
对照组	80	6(1.10,22.00)	229.5(204,259)	0.021(0.007,0.021)	21.09(10.1,48.13)	194.5(152.3,244.5)	0.093(0.038,0.25)
t/Z		-2.106	-2.202	-2.253	-4.633	-2.466	-4.455
P		0.035	0.028	0.024	<0.001	0.006	<0.001

2.3　CRP 及 CRP/PA 对高血压脑出血患者临床结局的预测价值

7d 后 CRP/PA 预测患者不良临床结局 ROC 曲线下面积为 0.708[95%CI(0.627,0.789)],预测临界值为 0.212,灵敏度为 60.1%,特异度为 73.8%;7d 后 CRP 预测患者不良临床结局 ROC 曲线下面积 0.716[95%CI(0.636,0.797)],预测临界值为 24.65 mg/L,灵敏度为 79.7%,特异度为 55%。见图 1。

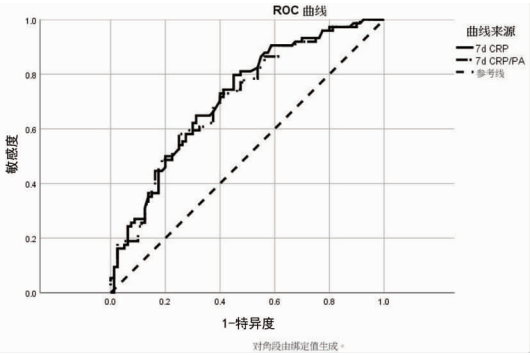

图 1　7d 后 CRP、CRP/PA 对高血压脑出血患者临床结局的预测 ROC 曲线

3　讨论

应激状态下,CRP 是急性时相反应蛋白中升高幅度最大的一种,它是由肝脏细胞合成和分泌,在正常人血清中含量低,当机体受到创伤和炎症反应的 6h,外周血中便开始升高,24~48h 即可达到高峰,临床常将其作为机体发生炎症的监测指标[7],也是判断组织损伤的敏感指标[8]。PA 也称转甲状腺素蛋白,分子量 5.4 万,也是由肝脏细胞产生的时相反应蛋白,在电泳分离时,常显示在白蛋白的前方,其半衰期很短,仅约 1.9d,变化较白蛋白更敏感,可以早期快速地反映患者的病情严重程度及预后[9]。在机体应激状态下,白介素 6 等炎症介质会下调 PA 水平,因此 PA 也被视为一种急性负时相反应蛋白。而 CRP 水平与应激严重程度呈正相关[10],也就意味着 CRP/PA 比值可能是评估预后更敏感的指标。

国内研究显示,CRP/PA 比值能够反映脓毒症患者病情严重程度,其值随病情恶化而升高,可早

期评估患者预后[11]。徐文鹏[12]通过前瞻性研究发现,24h 及 48h 的 CRP/PA 可预测患者伤后病情进展。本研究通过回顾性分析发现,高血压脑出血患者,第 7 天的 CRP、CRP/PA 值对其预后仍有预测意义,考虑其原因如下:1)高血压脑出血患者,其病程均长,有 7d 左右脑水肿期,导致应激因素持续时间长;2)因脑出血的患者大多意识状态差,甚至昏迷,咳痰力量差,导致坠积性肺炎、下肢静脉血栓等并发症多,也会使应激因素持续存在。高血压脑出血患者的预后与并发症发生亦有较大关系。本研究发现,7d 后 CRP 预测高血压脑出血患者临床结局的灵敏度为 79. 7%,特异度为 55%,而 CRP/PA 预测高血压脑出血患者临床结局的灵敏度为 59. 5%,特异度为 73. 8%,单独应用 CRP 指标特异性差,考虑与该指标受感染、创伤等多种因素影响有关,但其灵敏度相对较高,而 CRP/PA 的特异性相对较高,在临床上可联合应用两个指标,充分发挥两个指标优势,以指导临床治疗。

本研究不足之处:本研究是回顾性分析,而临床上是按需采血化验,不能更精确的收集患者前几天内精确到小时的 CRP/PA 比值的变化趋势,且研究为单中心,同时样本数少,造成所得到的敏感性和特异性均偏低,下步有必要进行前瞻性多中心随机对照研究,提供更高级别的循证医学证据,来支持 CRP、CRP/PA 在高血压脑出血患者预后评估的应用价值。

综上所述,CRP、CRP/PA 与高血压脑出血患者预后相关,临床上可动态监测该指标来评估该类患者预后,以便及时有效与患者家属沟通交流,减少医患纠纷,同时在治疗过程中有利于判断患者是否出现危及生命的并发症,从而及时查找原因,及时处理,降低患者病死率。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] 瞿心远,季文,王新亚,等. 高血压与中心性肥胖对心脑血管疾病的联合作用[J]. 中华疾病控制杂志, 2018,22(7):703-707. DOI:10. 16462/j. cnki. zhjbkz. 2018. 07. 012.

[2] Han M, Ding S. Zhang Y, et al. Serum copper homeostasis in hypertensive intracere bral hemorrhage and its clinical significance[J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 185(1):56-62. DOI:10. 1007/s12011-017-1227-4.

[3] Çınar T, Çağda ş M, Rencüzoğulları İ, et al. Prognostic efficacy of C-reactive protein/albumin ratio in ST elevation myocardial infarction[J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(2):83-90. DOI:10. 1080/14017431. 2019. 1590628.

[4] Harriman S, Rodych N, Hayes P, et al. The C-reactive protein:prealbumin ratio as a predictor of successful surgical closure of gastrointestinal fistulas[J]. Am Surg, 2015, 81(2):E73-E74.

[5] Lu J, Xu BB, Zheng ZF, et al. CRP/prealbumin, a novel inflammatory index for predicting recurrence after radical resection in gastric cancer patients:post hoc analysis of a randomized phase Ⅲ trial[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3):536-545. DOI:10. 1007/s10120-018-0892-0.

[6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2019. 12. 003.

[7] 李玉花. 血清降钙素原与 C-反应蛋白检测在重症急性胰腺炎诊断中的应用价值[J]. 河南外科学杂志, 2021,27(2):86-87.

[8] Lapić I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation[J]. Am J Clin Pathol, 2020, 153(1):14-29. DOI:10. 1093/ajcp/aqz142.

[9] Nichols DC, Flannery AH, Magnuson BL, et al. Prealbumin is associated with in-hospital mortality in critically ill patients[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(3):572-577. DOI:10. 1002 /ncp. 10414.

[10] 孙荣青,史晓奕,杨宏富,等. 脑损伤程度与激活素 A 和 C-反应蛋白表达的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(11):681-685. DOI:10. 3760 /cma. j. issn. 2095-4352. 2013. 11. 011.

[11] 张丽利,于学忠,余姗姗,等. 血清 C-反应蛋白与前白蛋白比值在脓毒症预后中的价值研究[J]. 中国急救医学,2017,37(3):198-202. DOI:10. 3969 /j. issn. 1002-1949. 2017. 03. 002.

[12] 徐文鹏,葛梓,曹隽,等. 血清 C-反应蛋白与前白蛋白比值在颅脑外伤患者中的测定意义[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(8):965-969. DOI:10. 3760 /cma. j. cn121430-20200428-00347.

(收稿日期　2021-03-09)

(本文编辑:甘慧敏)