

# D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平监测对判断化疗后出现骨髓抑制的恶性肿瘤患者合并感染的发生与否及评估其病情严重程度和预后的指导意义

杨娟, 杜旋, 庞振国, 李向荣\*

武汉科技大学附属孝感医院肿瘤科, 湖北 孝感

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

## 摘要

目的: 研究D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原的动态水平对判断化疗后出现III~IV度骨髓抑制的恶性肿瘤患者合并感染的发生与否及评估其病情严重程度和预后的指导意义。方法: 测定所有52例患者化疗后出现III~IV度骨髓抑制的第1, 2, 3, 4天至出现感染期间的D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原。按是否感染将患者分为非感染组(32例)和感染组(20例), 分别进行三项指标的连续监测, 对检测结果进行统计学分析。结果: 未感染组与感染组第1天检测的D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平比较无统计学意义; 未感染组第2, 3, 4天及出院前最后一次检测的D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平明显高于感染组, 有统计学意义。结论: D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平与骨髓抑制后发生的合并感染关系密切, 其持续高水平提示合并感染发生的可能, 且病情较重, 预后较差。因此D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平可作为判断是否发生合并感染的指标。

## 关键词

化疗, 感染, D-二聚体, C反应蛋白, 降钙素原

\*通讯作者。

# The Monitoring of D-Dimer, C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels Is of Guiding Significance in Judging the Occurrence of Co-Infection and Evaluating the Severity and Prognosis of Malignant Tumor Patients with Bone Marrow Suppression after Chemotherapy

Juan Yang, Xuan Du, Zhenguo Pang, Xiangrong Li\*

Oncology Department of Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan Hubei

Received: Jun. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Jul. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To study the D-dimer, c-reactive protein, calcitonin original dynamic level of judgment (III~IV) degrees after chemotherapy in patients with malignant tumor of bone marrow suppression merge infection and evaluate the significance of disease severity and prognosis. **Methods:** Determination of all 52 cases III~IV degrees after chemotherapy in patients with bone marrow suppression of 1, 2, 3, 4 days to appear during the infection of D-dimer, c-reactive protein, calcitonin original. Patients were divided into non-infected group (32 cases) and infected group (20 cases) according to whether or not they were infected. Continuous monitoring of the three indicators was conducted, and the test results were statistically analyzed. **Results:** The levels of D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin detected in the uninfected group and the infected group on day 1 were not statistically significant. The levels of D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin detected in the uninfected group at day 2, 3, 4 and the last time before discharge were significantly higher than those in the infected group, with statistical significance. **Conclusion:** The levels of D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin are closely related to the occurrence of comorbidity infection after bone marrow suppression. Therefore, the levels of D-dimer, C-reactive protein and procalcitonin can be used as indicators to determine whether co-infection occurs.

## Keywords

Chemotherapy, Infection, D-Dimer, C-Reactive Protein, Procalcitonin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

恶性肿瘤患者化疗后极易出现骨髓抑制,而重度(III~IV度)骨髓移植易引起因机体免疫细胞缺失而导致的合并感染,是发生化疗源性骨髓抑制后最常见的死亡原因之一。临床上对于是否发生合并感染(尤其是细菌感染)的诊断,需要进行相应的病原体的培养及鉴定,但这一过程耗时长,且仅在出现菌血症后才有阳性结果,因此容易耽搁治疗[1]。临床上,D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原在感染性患者中是较为敏感的监测指标。通过对这几项指标的动态监测,可尽早的判断患者是否出现合并感染并评估其病情的严重程度和预后,藉此采取针对性的临床干预措施,从而降低患者合并感染的发生风险,并提升治疗效果。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取2014年7月~2016年2月间我科出现化疗后重度(III~IV度)骨髓抑制的恶性肿瘤患者共52例;其中出现发热患者39例;出现咳嗽咳痰患者14例;出现腹泻患者8例;所有入选患者的肿瘤分期均为II~III期,而且均无肿瘤进展,排除因肿瘤进展导致的D-二聚体升高的影响。52例患者中男性29例,女性23例,年龄范围为26~65岁,根据是否发生合并感染将入选者分为无感染组(32例)和感染组(20例),两组均进行三项指标的连续监测,并对监测结果进行分析。患者化疗前后均进行血液细胞常规检查,并按照重度(III~IV度)骨髓抑制的治疗指南中的分级标准评定骨髓抑制的严重程度[2]。重度(III~IV度)骨髓抑制诊断标准(表1):

**Table 1.** Grading of myelosuppression after chemotherapy

**表 1.** 化疗后骨髓抑制的分度

	0度	1度	2度	3度	4度
血红蛋白(g/L)	≥110	109~95	94~80	79~65	<65
白细胞( $10^9/L$ )	≥4.0	3.9~3.0	2.9~2.0	1.9~1.0	<1.0
粒细胞( $10^9/L$ )	≥2.0	1.9~1.5	1.4~1.0	0.9~0.5	<0.5
血小板( $10^9/L$ )	≥100	99~75	74~50	49~25	<25

### 2.2. 检测方法

所有入选患者在第1,2,3,4天及观察终点(转归或死亡)当日均抽取外周静脉血2 ml测定D-二聚体、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平,采用ACLTOP300全自动血凝仪、乳胶免疫比浊试剂,通过UPT-3A发光双抗体夹心免疫层析法检测患者血浆中D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原水平。D-D正常参考值<1.5 mg/L,CRP正常参考值<10 mg/L,PCT正常参考值<0.5 ug/L。同时发热患者均在发热体温上升期抽取血细菌培养(厌氧+需氧)各10 ml送检,出现咳嗽患者行胸片或胸部CT检查,腹泻患者行粪便检查。其中血细菌培养阳性2例,胸部CT及胸片提示肺部感染10例,粪便检查阳性感染2例。根据细菌培养、胸部CT检查以及粪便检测的结果将患者分为感染组和非感染组,记录分析两组指标差异。IV度骨髓抑制患者给予病床消毒隔离,口腔清洁护理、细胞集落刺激因子注射,发热患者行积极地抗感染、静脉营养等对症支持治疗,对深静脉导管抽血培养排除感染。

### 2.3. 统计学方法

采用SPSS 17.0进行统计分析,血浆D-D、CRP、PCT水平在各亚组的不同相关性采用t检验,跟

对照组的相关性也用 t 检验。化疗前后以及感染和未感染两组之间血浆 D-D、CRP、PCT 含量相关性用 t 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算各组发生率, 血浆 CRP 含量的相关性采用单因素分析(log-rank 检验), 及 PFS 采用单因素和多因素分析, 多因素分析采用 COX 回归,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3. 结果

1) 感染组与非感染组第一天 D-二聚体、C 反应蛋白、降钙素原各项指标比较均无统计学意义, 见表 2。

**Table 2.** Comparison of various indicators of patients on the first day  
**表 2.** 第一天患者各项指标检测比较

		感染组	非感染组	P 值
D-二聚体 mg/L	化疗前	0.63 ± 0.25	0.5 ± 0.30	0.751
	化疗后	0.81 ± 0.28	0.7 ± 0.31	0.214
C 反应蛋白 mg/L	化疗前	6.2 ± 1.61	7.1 ± 1.11	0.157
	化疗后	8.0 ± 1.92	7.3 ± 2.13	0.512
降钙素原 ug/L	化疗前	0.32 ± 0.22	0.35 ± 0.17	0.211
	化疗后	0.41 ± 0.21	0.39 ± 0.18	0.361

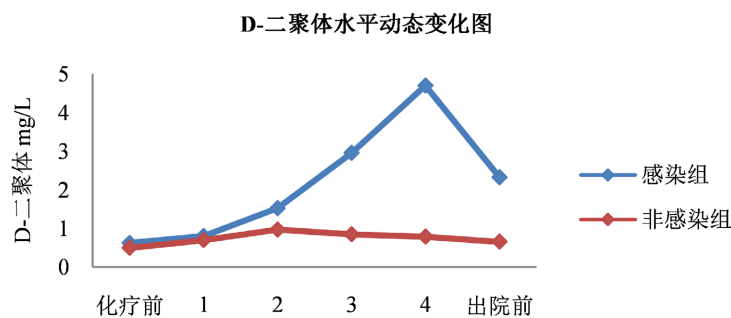
2) 感染组第 2, 3, 4 天及最后一次检测的 D-二聚体、C 反应蛋白、降钙素原水平显著高于非感染组, 差异具有统计学意义, 见表 3。

**Table 3.** Comparison of mean values of various indicators of patients on the second, third and fourth days after admission and before discharge

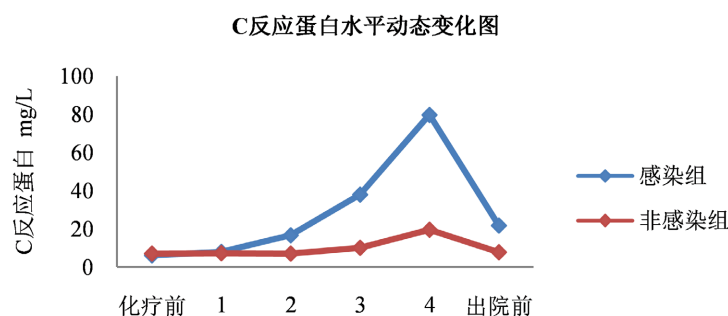
**表 3.** 入院第 2, 3, 4 天及出院前患者各项指标检测均值比较

		感染组	非感染组	P 值
D-二聚体 mg/L	化疗后第 2 天	1.53 ± 0.31	0.97 ± 0.28	0.032
	化疗后第 3 天	2.96 ± 0.35	0.85 ± 0.29	0.021
	化疗后第 4 天	4.70 ± 0.24	0.79 ± 0.22	0.008
	化疗后出院前	2.33 ± 0.33	0.66 ± 0.23	0.026
C 反应蛋白 mg/L	化疗后第 2 天	16.7 ± 1.10	7.1 ± 1.11	0.047
	化疗后第 3 天	38.0 ± 9.22	10.1 ± 1.77	0.018
	化疗后第 4 天	79.7 ± 17.9	19.5 ± 1.22	0.009
	化疗后出院前	21.8 ± 1.25	7.8 ± 1.07	0.039
降钙素原 ug/L	化疗后第 2 天	0.55 ± 0.16	0.45 ± 0.13	0.052
	化疗后第 3 天	1.75 ± 0.25	0.49 ± 0.15	0.017
	化疗后第 4 天	3.88 ± 0.15	0.44 ± 0.16	0.006
	化疗后出院前	2.44 ± 0.12	0.39 ± 0.15	0.011

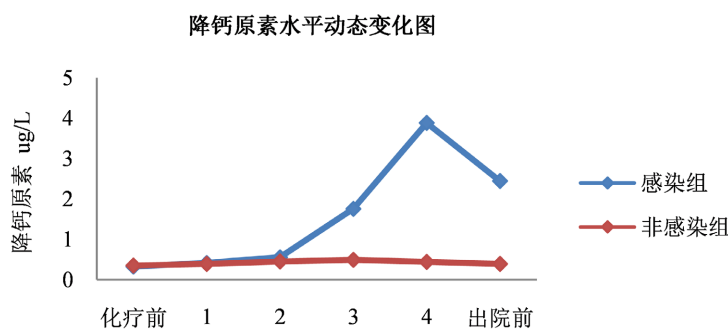
注: 感染组与非感染组比较,  $P < 0.05$ 。



**Figure 1.** Dynamic horizontal variation diagram of D-dimer  
**图 1.** D-二聚体水平动态变化图



**Figure 2.** Dynamic variation of C-reactive protein level  
**图 2.** C 反应蛋白水平动态变化图



**Figure 3.** Dynamic changes of calcitonin levels  
**图 3.** 降钙原素水平动态变化图

感染组与非感染组 D-二聚体、C 反应蛋白和降钙原素动态水平变化分别如图 1、图 2 和图 3 所示。化疗后，无论是 D 二聚体、C 反应蛋白还是降钙原素，感染组水平均显著高于非感染组，且在化疗后 3 天之内，感染组 D-二聚体、C 反应蛋白和降钙原素水平随天数逐步递增。经过干预治疗改善感染状况之后，感染组 D-二聚体、C 反应蛋白和降钙原素水平才有所下降，但直至出院时，其水平仍显著高于非感染组。因此通过检测 D-二聚体、C 反应蛋白和降钙原素动态水平可以辅助患者化疗后合并感染的诊断。

#### 4. 讨论

近年来，患者化疗后出现重度(III~IV 度)骨髓抑制，而严重度骨髓抑制极易因免疫系统功能下降合并感染，一旦合并感染并感染性休克的患者会有极高的病死率，其实质是病原微生物侵入机体导致炎性介质大量释放而引起的全身效应。临床上缺乏早期诊断感染的特异性指标是其高病死率的主要原因之一[2]。

D-二聚体(D-dimers, D-D)是交联纤维蛋白在纤溶酶作用下产生的一种具有特异性的降解产物,在临床广泛应用,常用于深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)以及弥漫性血管内溶血(DIC)的诊断,同时也用于溶栓治疗效果监测等。我们都知道,在细菌感染时,血浆纤维蛋白转换率的增快,纤维蛋白降解产物也会增高,这样导致D-二聚体值的升高,在感染方面的,有大量研究探讨了D-二聚体与社区性获得性肺炎(CAP)之间存在正相关关系,所以D-二聚体也常常作为临床炎症指标之一,但由于肿瘤患者常伴有血液高凝状态、纤溶亢进、微循环障碍、血栓形成风险高等特点,D-二聚体经常是增高的,所以在肿瘤患者合并有感染时,D-二聚体值的升高对指导临床判断炎症存在的价值不太大。PCT在细菌感染引起的感染性休克以及全身炎症反应过程中水平会显著升高,且其升高的程度与疾病的严重性、感染的严重程度以及病死率呈正相关[1][2]。经过临床积极有效治疗病情好转后,感染性休克患者的PCT水平下降也非常迅速。重度骨髓抑制合并感染另一个重要指标是C-反应蛋白,C-反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)是由Tillett等于1930年发现的,它是由肝细胞合成的一种急性期反应蛋白。我们都知道,正常人血清中的CRP含量极微,而当机体发生细菌感染后CRP反应比较敏感,可在4~6h内迅速升高,常常作为早期诊断细菌性感染的敏感指标[3]。但是因急性排斥反应、多种心血管系统疾病、严重的组织损伤、非感染性炎症反应等多种疾病也可引起CRP水平升高,因此CRP对于感染诊断的敏感性较高,但特异性是有局限性[3]。近年来CRP在肿瘤中发现有不同程度增高。部分研究提出肿瘤患者血清CRP水平会明显增高,虽然升高的机制还尚未完全明显,多数专家认为可能是癌症患者血清细胞因子TNF和IL-6的水平增高,直接刺激肝细胞合成CRP,引起肿瘤患者体内CRP升高[4]。目前较多研究主要在探讨肿瘤患病风险、临床分期、化疗效果评价等方面与CRP水平相关性。同时CRP受年龄、激素、免疫抑制剂以及抗炎药物等影响较小,在肿瘤合并细菌感染的诊断和治疗还是有着重要的临床价值的。它在肝脏合成和分泌,在正常血浆中含量很少,在机体发生炎症时,CRP可迅速升高,在一定时间内达到高峰,炎症控制后又可迅速恢复正常。随着检验技术的发展,CRP检测结果更加快速、简便和可靠,应用领域大大增加,已成为感染性疾病诊断和治疗监测的一个敏感指标[4]。该研究中发现治愈组与非治愈组相比较,PCT、CRP水平随化疗后肿瘤病情好转而出现快速下降,这个结果在我们的表2中化疗前后的感染的检测数据中,可以看出化疗合并感染治愈组低于非治愈组,说明PCT、CRP的下降可作为感染性休克患者治疗疗效的评价指标。而感染组的人群中PCT、CRP不下降或下降后再升高,常提示感染病情严重、预后较差。降钙素原(Procalcitonin, PCT)PCT是一种无激素活性的降钙素的前体物质,在正常人体内由甲状旁腺C细胞中合成分泌,由116个氨基酸组成,由N末端、降钙素,C末端3个部分组成,半衰期为22~29h,健康人血清中PCT水平极低(<0.1 ng/ml)。1993年,法国学者Assicot等首先提出PCT可以作为细菌感染的标志物,其在感染后2h便可检测到,感染后12~24h达到高峰,炎症消失后恢复正常。PCT目前被视为对检测细菌性感染有高度敏感性,同时也是具有高度特异性的一个指标。当有细菌感染时,机体通过分泌TNF- $\alpha$ 、细菌内毒素、IL-6等因素作用于肺、肝、脾、肾的神经内分泌细胞或特殊细胞而产生PCT,所以PCT的数值高低与感染的严重程度呈正相关。但若该患者不是细菌引起的感染,则其体内的PCT并不出现明显升高。所以病毒感染时PCT值往往正常或有轻微增高。此外国内外多个研究发现PCT水平对排除恶性肿瘤患者合并感染很有意义,在临床上往往作为鉴别肿瘤患者是否合并感染的一个重要的参考指标,而PCT的升高不会受到机体的免疫抑制状态的干扰。据统计,多个研究数据分析显示肿瘤合并细菌感染患者的PCT水平明显高于单纯肿瘤性发热患者,所以在临床上PCT水平可鉴别肿瘤患者的细菌感染和肿瘤性发热。另Zhou Y等一篇报道指出,PCT水平与患者性别、年龄及发热程度无关,这说明PCT水平不会因个体差别而变化很大[5]。因此,PCT、CRP的动态监测可判断感染性休克患者的病情严重程度及预后,结合D-二聚体、血乳酸、动脉血气分析结果则更加有意义。休克时血液流速减慢、毛细血管淤滞,血细胞、纤维蛋白、球蛋白等聚集,血液粘滞度增加,故初期血液呈高凝状态,其后纤溶亢进、而转为低凝。D-二

聚体是目前应用最广泛的反映机体纤溶亢进和血液高凝状态分子标记物之一，它是一种降解产物，能特异性反映纤溶过程的标记物[6]。血液存在高凝状态时，D-二聚体升高表示体内纤溶亢进。

本文动态监测感染组和非感染组的入院时第1天、入院后2、3、4天及出院前的D-二聚体值，结果显示感染性休克患者在治愈后的数值与入院时比较为下降，且具有统计学意义。说明感染性休克患者体内D-二聚体水平与疾病的严重程度有关[7]，可以通过监测D-二聚体对感染性休克患者进行预后评估。分析患者化疗前后血浆中D-二聚体、C反应蛋白、降钙素原含量的变化，对化疗后骨髓抑制导致的合并感染的诊断有一定的指导意义，可以指导早期使用有效抗生素。

综上所述，在感染性休克患者治疗过程中，D-二聚体、CRP及PCT的动态变化对患者病情严重程度、临床干预措施的疗效以及预后的判断具有重要的指导意义，可以作为临床上指导重症感染及感染性休克治疗的可靠指标[8]。

## 参考文献

- [1] 曹同瓦. 脓毒症的诊断与治疗[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(2): 123-125.
- [2] 刘京涛, 马朋林. 循证与认知. 感染性休克指南 2012 更新[J]. 中国急救医学, 2013, 33(1): 5-7.
- [3] Sutherland, A., Thomas, M., Brandon, R.A., et al. (2017) Development and Validation of a Novel Molecular Biomarker Diagnostic Test for the Early Detection of Sepsis. *Critical Care*, **5**, Article Number R149. <https://doi.org/10.1186/cc10274>
- [4] 李志彬, 司金春, 丁战伟, 等. 血清降钙素原及急性生理与慢性健康评分II监测对感染性休克患者病情及预后的评估价值研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(1): 52-55.
- [5] Zhou, Y., Liu, Z., Huang, J., et al. (2019) Usefulness of the Heparin-Binding Protein Level to Diagnose Sepsis and Septic Shock According to Sepsis-3 Compared with Procalcitonin and C Reactive Protein: A Prospective Cohort Study in China. *BMJ Open*, **9**, e026527. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026527>
- [6] Giannakopoulos, K., Hoffmann, U., Ansari, U., et al. (2017) The Use of Biomarkers in Sepsis: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **18**, 499-507. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170601080111>
- [7] Bateman, R.M., Sharpe, M.D., Jagger, J.E., et al. (2016) 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Critical Care*, **20**, 94.
- [8] Sekine, Y., Kotani, K., Oka, D., et al. (2021) Presepsin as a Predictor of Septic Shock in Patients with Urinary Tract Infection. *BMC Urology*, **21**, Article Number 144. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00906-4>