

· 论 著 ·

降钙素原在血流感染中的临床应用分析

张 丽, 侯毅翰, 张民伟, 魏 乔, 高流芳

[摘要] **目的** 评价血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)区分革兰阴性菌(G^- 菌)或革兰阳性菌(G^+ 菌)血流感染的意义。**方法** 收集我院重症医学科(ICU)2012 年 1 月-2013 年 6 月血流感染病例 66 例,根据血培养结果分为革兰阳性菌感染组(G^+ 菌感染组)与革兰阴性菌感染组(G^- 菌感染组),在根据病情严重性进一步分组后,统计分析 PCT、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)等炎症指标。**结果** PCT 在 G^- 和 G^+ 菌感染组间存在显著差异($P < 0.01$);且在 G^- 菌组中严重脓毒症和脓毒症患者间 PCT 亦存在显著差异($P < 0.05$)。血清 PCT 检测用于区分 G^- 、 G^+ 菌血流感染的 ROC 曲线下面积为 0.937 (95% CI: 0.877 ~ 0.997, $P < 0.01$),当 PCT 为 7.71 ng/ml 时,对 G^- 菌感染组诊断价值较高,敏感性 82.1%,特异性 89.3%,阳性预测值 91.5%,阴性预测值 77.9%。**结论** PCT 可作为区分 G^- 、 G^+ 菌导致的血流感染的生物学标志之一,且与 G^- 菌引起的脓毒症的严重程度密切相关。以 PCT > 7.7 ng/ml 为界点诊断 G^- 菌导致的血流感染具有较高的敏感性和特异性。

[关键词] 降钙素原;血流感染;脓毒症

[中图分类号] R446.5 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2013.06.016

Cost-effective analysis of procalcitonin in the diagnosis of bloodstream infection

ZHANG Li, HOU Yi-han, ZHANG Min-wei, WEI Qiao, GAO Liu-fang. Department of Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the significance of Procalcitonin (PCT) in distinguishing Gram negative (G^-) and Gram positive (G^+) septic bloodstream infections. **Methods** Sixty-Six septic cases admitted by the Intensive Care Unit of our hospital (The first affiliated hospital of Xiamen University) from 2012.01 to 2013.06 were enrolled into this study, which were divided into G^+ septic group and G^- septic group by the blood culture results. Further stratification can be done according to the severity of patient's inflammation condition. Some inflammatory indicators, such as PCT, C-reactive protein, white blood cell count were collected and analyzed statistically. **Results** PCT concentrations in G^- septic groups were significantly higher than that of G^+ septic groups ($P < 0.01$), also different between the severe septic patients and the moderate septic patients in the G^- groups ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of PCT in diagnosis of distinguishing between Gram negative (G^-) and Gram positive (G^+) septic bloodstream infection was 0.937 (95% CI: 0.877 ~ 0.997, $P < 0.01$). When we used 7.71 ng/ml as a cut-off value, the value of serum procalcitonin levels in diagnosis of G^+ , G^- septic patients in blood-stream infection was the best. The diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value of PCT was 82.1%, 89.3%, 91.5%, and 77.9%. **Conclusion** PCT could be used as one of good inflammatory biomarkers for differentiating Gram negative from Gram positive septic bloodstream infections. Moreover, high PCT concentrations have a positive predictive value for sepsis and correlate with the severity of inflammation. When 7.71 ng/ml was used as a cut-off value, the diagnostic value of serum PCT on G^- septic infection is rather good sensitivity and specificity.

[Key words] procalcitonin; blood-stream infection; sepsis

血流感染导致的脓毒性休克、多器官功能障碍综合征具有极高的死亡率。临床工作中,血培养是诊断血流感染的金标准,但培养耗时容易延误诊断及治疗。有研究表明降钙素原(Procalcitonin, PCT)在血流感染时显著增高,可以作为血流感染早期的诊断依据^[1],同时在区分革兰阳性菌感染(G^+ 菌)与革兰阴性菌感染(G^- 菌)感染及感染的严重性等方面亦有一定价值^[2]。本研究回顾分析我院血

流感染者 66 例的相关感染指标,现将研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2012 年 1 月-2013 年 6 月本院 ICU 病房血流感染患者 89 例,剔除真菌血症 7 例、混合感染 16 例,余 66 例病例资料进行统计分析。其中男 36 例,女 30 例,年龄 25 ~ 89 (61.2 ± 3.4) 岁。所有患者均符合 2001 年国家卫生部颁布的医院感染诊断标准^[3],脓毒症定义符合 2001 年美国胸科医师协会和危重病医学会(ACCP/SCCM)共识

作者单位: 361003 福建厦门,厦门大学附属第一医院重症医学科

通讯作者: 张民伟, E-mail: zmwicu@gmail.com

会议的相关标准^[4]。排除院外已用抗生素治疗的血流感染、恶性肿瘤、严重免疫功能低下、严重的肝肾及心、脑、血管疾病患者。根据致病菌革兰染色结果将 66 例患者分为 G⁺ 菌感染组和 G⁻ 菌感染组, 其中 G⁺ 菌感染组 28 例, G⁻ 菌感染组 38 例, 两组在性别、年龄、ICU 住院天数、APACHE 评分等方面无显著差异($P>0.05$); 并根据是否合并器官功能损害进一步分为脓毒症组和严重脓毒症组(包括脓毒症休克及多器官功能障碍者)。

1.2 观察指标 确诊血流感染的病例检测收集 PCT、WBC、CRP 等炎症指标。血细菌培养由 BacT/Alert3D 血培养仪(法国梅里埃公司)完成, 病原菌由 VITEK II 微生物全自动鉴定仪(法国梅里埃公司)进行鉴定, PCT 检测用 M150mini-VIDAS 全自动免疫荧光分析仪及原装配套试剂(法国梅里埃公司), CRP 使用 7180 自动生化分析仪及配套试剂(日本日立公司)检测, WBC 计数使用 XT1800T 血细胞分析仪及配套试剂(日本 SYSMEX 公司)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。经计算各组数据峰度系数和偏度系数均不等于 0, 且 D 检验显示数据不服从正态分布, 采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计量资料以中位数(M)及四分位数间距(Q1~Q3)表示离散程度, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积以评价 PCT 对于区分 G⁻、G⁺ 菌血流感染的诊断价值。

2 结 果

2.1 G⁻ 菌感染组和 G⁺ 菌感染组间的比较 PCT 测值在 G⁻ 菌感染组和 G⁺ 菌感染组间存在显著差异($P<0.01$), 而 CRP、WBC 在两组间则没有差异(表 1, $P>0.05$)。

表 1 两组患者入院时不同炎症指标的比较[M, (Q1~Q3)]				
组别	n	PCT (ng/ml)	CRP (mg/L)	WBC ($10^9/L$)
G ⁻ 菌感染组	38	10.07(1.66~30.4)	17.7(9.5~50.2)	14.54(8.89~20.23)
G ⁺ 菌感染组	28	0.74(0.36~2.01)*	13.6(5.14~38)	10.93(7.65~14.53)

注: 与 G⁻ 菌感染组比较, * $P<0.01$

2.2 病情严重程度对 PCT 测值的影响 根据是否合并器官功能损害, 将患者进一步分为严重脓毒症组和脓毒症组。在 G⁻ 菌感染组中, 严重脓毒症患者 PCT 测值明显高于脓毒症患者($P<0.05$); 而在 G⁺ 菌感染组中, 两者比较无显著差异($P>0.05$, 表 2)。

表 2 不同感染程度患者 PCT 指标的比较
[ng/ml, M(Q1~Q3)]

组别	n	G ⁻ 菌感染组	G ⁺ 菌感染组
脓毒症组	35	7.41(0.34~15.62)	0.53(0.36~1.19)
严重脓毒症组	31	14.75(3.76~80.13)*	1.84(0.29~7.47)

注: 与脓毒症组比较, * $P<0.05$

2.3 血清 PCT 测值对区分 G⁻、G⁺ 菌血流感染的效果评估 血清 PCT 测值对区分 G⁻、G⁺ 血流感染的 ROC 曲线见图 1, 曲线下面积为 0.937 (95% CI: 0.877~0.997, $P<0.01$)。同时发现当 PCT 为 7.71 ng/ml 时, 诊断 G⁻ 菌血流感染的敏感度和特异性最高, 敏感性 82.1%, 特异性 89.3%, 阳性预测值 91.5%, 阴性预测值 77.9% (见表 3)。

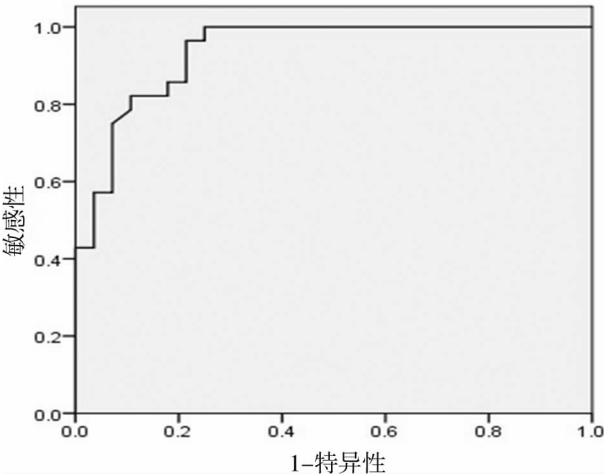


图 1 PCT 用于区分 G⁻、G⁺ 菌血流感染的 ROC 曲线

表 3 不同 PCT 水平对血流感染诊断的效果评估(%)

PCT(ng/ml)	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
0.0365	100.0	3.6	59.3	100.0
0.285	100.0	14.3	62.2	100.0
0.405	100.0	28.6	66.3	100.0
0.665	100.0	46.4	72.4	100.0
1.335	100.0	57.1	76.6	100.0
1.715	100.0	67.9	81.4	100.0
2.305	96.4	75.0	84.4	93.6
7.715	82.1	89.3	91.5	77.9
8.330	78.6	89.3	91.2	74.7
9.160	67.9	92.9	93.1	67.2
10.790	60.7	92.9	92.3	62.6
14.570	50.0	96.4	95.1	57.8
21.430	39.3	100.0	100.0	53.9
32.840	28.6	100.0	100.0	49.8

3 讨 论

生理状态下, 血清降钙素原主要是甲状腺旁

细胞分泌的无激素活性的前肽物质,正常值一般小于 0.1 ng/ml。病理情况下,病原体侵入机体后,其表面的抗原成分可被单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞膜上的 Toll 样受体识别。有学者研究发现^[5-6],G⁻菌表面的脂多糖与细胞表面的 Toll 样受体-4(TLR-4)结合,而 G⁺菌表面的肽聚糖与 TLR-2 相结合,进而激活不同的信号转导通路,促使免疫细胞分泌包括 PCT 在内的大量炎性介质,最终导致机体出现不同程度的炎症反应。Charles 等^[7]在这一过程中观察到 G⁻菌感染导致的脓毒症中 PCT 较 G⁺菌感染患者明显升高。Tavares 等^[8]在动物实验中亦发现,与胞壁酰二肽(源自 G⁺菌)相比,当脂多糖(源自 G⁻菌)注入小鼠体内后,后者可更强烈地诱发、释放 PCT。上述研究表明:由于 G⁻、G⁺菌在细菌壁结构上的差异直接决定了抗原呈递后促使固有免疫系统激活不同的信号转导通路,进而导致机体炎症反应剧烈程度与 PCT 分泌程度的差异。

有学者研究发现^[9-11],PCT 在血清中的浓度和炎症程度呈正相关,并随着炎症的控制和病情的缓解可降至正常水平,因而 PCT 又可作为判断病情严重程度与预后以及疗效观察的可靠指标。本研究中,PCT 在脓毒症组和严重脓毒症组中呈阶梯式升高,也说明 PCT 与脓毒症的严重程度呈正相关。本研究绘制 PCT 的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.937 (95% CI: 0.877 ~ 0.997, $P < 0.01$);而以 PCT 7.71 ng/ml 作为临界值时,PCT 对 G⁻菌血流感染最具诊断价值,阳性预测值 91.5%,阴性预测值 77.9%。但较 Brodská 等^[2]和 Charles 等^[7]所发表的临界值(15.0 ng/ml,16.0 ng/ml)明显偏低。究其原因:①本研究样本量偏少,经统计学检验所得数据不是呈正态分布,得出的结果可能存在偏差;②所选病例相当部分为住院期间发生的血流感染,患者一旦出现症状即留取标本送检,此时可能尚未达到 PCT 分泌的峰值;③由于 TLR 在不同人种中分布的多态性,机体对病原菌的炎症反应存在一定的差异^[12-13],因此本研究用于诊断 G⁻菌感染的 PCT 临界值偏低。

综上所述,在血流感染早期,PCT 可以作为判断 G⁻菌或 G⁺菌血流感染的生物学标志之一,且与 G⁻菌导致的脓毒症的严重程度密切相关,在指导并避免过度使用抗生素方面具有一定的临床价值。

【参考文献】

- [1] Becker K L, Snider R, Nylen et al. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952.
- [2] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis [J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3): 165-170.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [4] Levyn M, Fink M P, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [5] Gao H, Evans TW, Finney SJ, et al. Bench-to-bedside review: sepsis, severe sepsis and septic shock—does the nature of the infecting organism matter [J]. Crit Care, 2008, 12(3): 213-219.
- [6] Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to gram-negative and gram-positive bacteria [J]. Blood, 2007, 109(4): 1574-1583.
- [7] Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram-negative or gram-positive bacteria [J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(3): 38-45.
- [8] Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2005, 12(9): 1085-1093.
- [9] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin [J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 253-263.
- [10] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock [J]. Intensive Care Med, 2000, 26(2): 148-152.
- [11] Kaur K, Mahajan R, Tanwar A. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting [J]. Int J Appl Basic Med Res, 2013, 3(2): 77-83.
- [12] Ferwerda B, Alonso S, Banahan K, et al. Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(25): 10272-10277.
- [13] Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(42): 16645-16650.

(收稿日期: 2013-08-28; 修回日期: 2013-09-30)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)