

血清降钙素原鉴别细菌性感染的临床价值

熊玮平¹, 代小英¹, 黄立冠², 靳淑雁³ (广东省深圳华侨城医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科 518053; 3. 广东省深圳市福田区妇幼保健院预防保健科 518033)

【摘要】 目的 比较血清降钙素原(PCT)水平与其他炎症指标对鉴别诊断细菌性感染的临床价值。方法 采用回顾性队列研究,按临床病例终诊结果将患者分为细菌性感染和非细菌性感染两组,采用受试者工作特征曲线比较 PCT、C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)3 项炎症指标对细菌性感染的诊断价值。结果 预测细菌性感染的 ROC 曲线下面积 PCT 为 0.89, CRP 为 0.70, WBC 为 0.60; 以 PCT > 0.25 ng/mL 为阳性界值诊断细菌性感染的灵敏度为 46%, 特异度为 100%; 以 PCT ≥ 0.1 ng/mL 为临界值则灵敏度达 75%, 特异度 96%; CRP > 5 mg/L 的诊断灵敏度为 85%, 特异度为 38%; WBC > 10.0 × 10⁹/L 的诊断灵敏度为 39%, 特异度为 82%。结论 在鉴别细菌性感染和其他炎症疾病上,血清 PCT 优于 CRP 和 WBC,以 PCT ≥ 0.1 ng/mL 为阳性界值,对诊断有最佳的灵敏度和特异度。

【关键词】 降钙素原; 细菌性感染; C 反应蛋白; 白细胞计数

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.10.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)10-1192-03

The clinical significance of serum procalcitonin in discriminating bacterial infection XIONG Wei-ping¹, DAI Xiaoying¹, HUANG Li-guan², JIN Shu-yan³ (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Overseas Chinese Town Hospital of Shenzhen, Guangdong 518053, China; 3. Maternal and Children's Healthcare Hospital of Futian District, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

【Abstract】 Objective To compare the clinical value of serum procalcitonin (PCT) and other inflammatory markers in differential diagnosis of bacterial infection from other inflammatory processes. **Methods** Retrospective cohort study was adopted, and the patients were divided into two groups according to the final clinical diagnosis: group I with bacterial infection and group II with abacterial inflammatory disease. Then we compared the levels of serum PCT, C reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) by ROC curve, and studied the diagnostic value of these three inflammatory markers. **Results** Area under the ROC curve for the prediction of bacterial infection was 0.89 for PCT, 0.70 for CRP and 0.60 for WBC. The diagnostic sensitivity and specificity of bacterial infection were 46% and 100% respectively when PCT was > 0.25 ng/mL, 75% and 96% when PCT was ≥ 0.1 ng/mL, and diagnostic sensitivity and specificity of bacterial infection were 85% and 38% when CRP was > 5 mg/L, the sensitivity and specificity of bacterial infection were 39% and 82% when WBC was > 10.0 × 10⁹/L. **Conclusion** The serum PCT is a much better marker than CRP and WBC in differential diagnosis of bacterial infection from other inflammatory diseases, and the PCT cutoff level that combined the greatest sensitivity and comparatively good specificity is ≥ 0.1 ng/mL.

【Key words】 procalcitonin; bacterial infection; C reactive protein; white blood cell count

不明原因的发热和(或)炎性症状是临床各科较为常见的问题,尤其在急诊科,在病因未明确之前常根据经验使用抗生素,而造成抗生素的滥用和细菌耐药性的产生,也加重了患者的经济负担。因此选择一种快捷的、有较高灵敏度和特异度的实验指标来区分细菌性感染与其他炎症疾病至关重要。本文比较了 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)两种常用的炎性指标和一种新标志物血清降钙素原(PCT)的诊断效能,旨在探讨血清 PCT 在鉴别诊断细菌性感染和非细菌性感染上的临床价值,同时也为临床抗生素的合理使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性队列研究,选择 2010 年 4~10 月间因发热和(或)炎性症状在本院就诊的 202 例患者,男 102 例,女 100 例,平均年龄 51 岁,均在入院或症状出现 24~48 h 内进行了 WBC、CRP 和 PCT 检测。所有患者的诊断均由临床表现结合实验室检查(血、尿、粪常规检查、粪便轮状病毒检查、血培养、脑脊液培养、咽拭子培养、痰培养、血生化免疫指标),

X 线片检查及其他辅助科资料综合分析,排除病因不明者。根据临床病例的出院终诊结果将 202 例患者分为两组:(1)细菌感染组 67 例;(2)非细菌感染组 135 例。另外选择 52 例健康体检者作为对照(非感染)组。

1.2 检测方法 患者入院后即采静脉血检测 WBC、CRP、PCT。血清 PCT 测定采用法国生物梅里埃公司的 miniVIDAS 全自动荧光酶标免疫测试仪及配套的 PCT 试剂盒,以 PCT > 0.25 ng/mL 作为阳性(即细菌性感染),检测下限 0.05 ng/mL。血清 CRP 采用德赛试剂的免疫透射比浊法经 Beckman CX9 PRO 生化仪测定,以 CRP > 5.0 mg/L 为阳性。全血 WBC 采用 Sysmex XT-2000i 血球仪检测,正常的范围为 4~10 × 10⁹/L。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS11.5 软件包进行分析,因数据呈偏态分布,故细菌感染组和非细菌感染组间采用 Mann-Whitney U 检验(秩和检验)进行比较,各指标诊断的灵敏度和特异度以及最佳临界值通过其受试者工作特征(ROC)曲线下

面积来计算,最后采用二分类 logistic 回归对 3 项指标在鉴别细菌性感染中的作用大小进行比较分析。

2 结 果

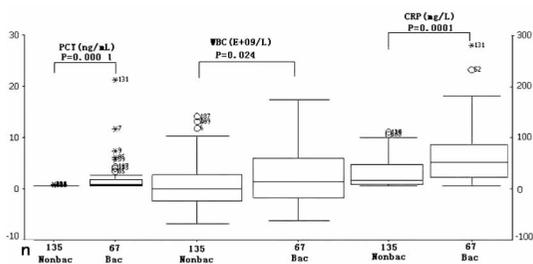
2.1 细菌感染组和非细菌感染组 3 项炎症指标的离散情况用箱线图表示,见图 1。图中的箱表示 25% (Q1) 到 75% (Q3) 的四分位间距,箱中的线表示中位数,箱两头的线表示最大值和最小值,相对高值(o)和极度高值(*)表示异常值及相应的样本号。由图 1 可看出,非细菌感染组 PCT 水平非常集中,中位数小于 0.05 ng/mL,1 例最高者为肝硬化患者(0.21 ng/mL)。而细菌感染组 PCT 相对分散,中位数为 0.21 ng/mL,且存在 5 例 * 和 3 例 o,回溯终诊结果发现这些异常高值的患者疾病都较严重,均有多种并发症,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发

感染、败血症、急性肾盂肾炎等,由此说明一定程度上 PCT 水平与疾病严重程度呈正相关。从 WBC 来看,非细菌感染组和细菌感染组水平差别不太大,前者的中位数为 $7.13 \times 10^9/L$,有 4 例较高值(1 例为肠粘连,1 例为支气管哮喘,另 2 例为支原体肺炎);而细菌感染组的中位数为 $8.0 \times 10^9/L$ 。从 CRP 水平来看,非细菌感染组的中位数为 12.3 mg/L,有 2 例较高值(1 例为肺炎支原体感染,1 例为痛风患者),细菌感染组 CRP 的中位数为 45.7 mg/L,有 1 例极高值和 1 例较高值(均为 COPD 并发感染)。经 Mann-Whitney U 检验发现,3 项指标鉴别细菌性感染和非细菌性感染差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中 PCT、CRP 鉴定的 $P = 0.0001$,WBC 鉴定时 $P = 0.024$,见表 1。

表 1 细菌性和非细菌性感染组 3 项指标对比表

检测指标	PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
	Bac	Nonbac	Bac	Nonbac	Bac	Nonbac
中位数 Median	0.21	<0.05	45.7	12.3	8.00	7.13
四分位数 Q1~Q3	0.08~1.10	<0.05	16.7~80.7	3.10~40.9	5.79~11.32	5.38~9.04
范围 Range	0.05~19.47	0.05~0.21	0~264.8	0~102.3	2.66~19.33	2.22~17.02

注: Bac 代表细菌性感染; Nonbac 代表非细菌性感染。



注: 1. n 代表病例数, Nonbac 代表非细菌性感染, Bac 代表细菌性感染; 2. 对照组的 $PCT < 0.05 \text{ ng/mL}$, $CRP < 5 \text{ mg/L}$, $WBC < 10.0 \times 10^9/L$ 。

图 1 细菌感染组和非细菌感染组 3 项炎症指标的箱线图

2.2 采用 ROC 曲线下面积对 PCT、CRP 和 WBC 诊断细菌性感染的准确性进行评估,见图 2。

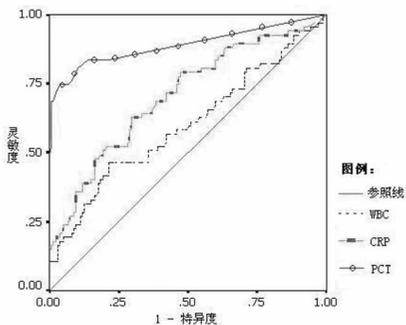


图 2 3 项指标鉴别细菌性感染的 ROC 曲线图

由图 2 可见,ROC 曲线下面积 $PCT > CRP > WBC$, PCT 为 0.89(95% 可信区间 0.83~0.95, $P = 0.0001$), CRP 为 0.70(95% 可信区间 0.63~0.78, $P = 0.0001$), WBC 为 0.60(95% 可信区间 0.51~0.69, $P = 0.024$)。PCT 比 CRP、WBC 体现出更好的诊断准确性。若以 PCT 操作说明书中 $PCT > 0.25 \text{ ng/mL}$ 为阳性界值,则鉴别细菌性感染的灵敏度仅有 46%,特异度为 100%,阳性预测值为 100%,阴性预测值为 78.5%;以 $CRP > 5 \text{ mg/L}$ 为临界值判断细菌性感染,其灵敏度为 85%,

特异度为 38%,以 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$ 来判断,则灵敏度仅为 39%,特异度 82%。本次实验研究中发现,若以 $PCT \geq 0.1 \text{ ng/mL}$ 作为诊断界值,则灵敏度可提高至 75%,而特异度也高达 96%。

采用二分类 logistic 回归对 3 项炎症指标预测细菌性感染的作用大小进行方程拟合,发现有 89.1% 的患者可以被正确分类(细菌性和非细菌性),方程中的变量仅 PCT 对诊断差异有统计学意义($P = 0.0001$)、WBC($P = 0.608$)和 CRP($P = 0.200$)差异无统计学意义。即在鉴别细菌性感染中,PCT 有显著性作用,而 WBC 和 CRP 的作用不大,可以不选用(Hosmer-Lemeshow's 检验: $\chi^2 = 0.304, P = 0.96$)。

3 讨 论

PCT 是 1993 年被 Assicot 等^[1]首先发现的一种无激素活性的糖蛋白,半衰期为 20~24 h,在体内外稳定性好。健康人血浆中 PCT 含量低于 0.05 ng/mL,病理状态下,PCT 可来源于肝、肺等多种器官组织^[2],主要是在细菌毒素和炎性细胞因子的刺激下产生,而在非感染性炎症状态下一般不升高,因此国内外许多学者将血清 PCT 作为细菌感染的标志物^[3-4],也是全身感染性炎症诊断最为理想的早期诊断指标。

一直以来,临床上常用 CRP 和 WBC 来区分严重的细菌感染和病毒感染,但当今国内外许多报道均认为,它们对细菌性感染诊断的灵敏度和特异度较低,而 PCT 这一指标远优于 CRP 和 WBC^[5-8],它在感染后 6~24 h 达高峰,治疗好转后 24 h 内下降 50%,而 CRP 在刺激后 2~3 d 达高峰,稳定存在 3~7 d。因此,PCT 对于疾病的变化和预后更灵敏。在不明原因的炎症病变中,PCT 升高可提示细菌性感染,病情不断加重,PCT 可持续升高,本次统计研究也发现呈正相关关系。病毒感染时血清 PCT 水平并不升高或仅轻微升高。

本次统计研究发现,若以 $PCT > 0.25 \text{ ng/mL}$ 诊断细菌性感染,漏诊率达 55.2%;而当 PCT 临界值降为 0.1 ng/mL 时,漏诊率仍为 25.4%。究其原因主要有:(1)由于许多急诊患者还处于起病初期,一次的 PCT 检测尚未出现变化,因此对急诊科患者可考虑适当降低 PCT 临界值,当 $0.06 \text{ ng/mL} \leq PCT \leq$

0.25 ng/mL 时,对初期患者最好 24 h 内再次监测;(2)抗生素的提前使用,本次统计中大半的漏诊患者都是住院患者,他们在 PCT 测定前 1~2 d 内就已经使用了广谱抗生素,而 PCT 的半衰期较短(约 22 h),抗生素治疗后 24 h 内即可降低 50%,因此所测结果常常显示正常^[9]。实际上,不同条件下临界值的适度调整也是现今许多学者正在研究的课题^[10]。

本实验同时发现,单纯的肺炎支原体和(或)肺炎衣原体感染时,PCT 基本正常(≤ 0.05 ng/mL)。PCT 为 0.1 ng/mL 时对细菌性感染的诊断灵敏度为 75%,特异度为 96%,这比国外报道的诊断准确性更高,但临界值却大大降低^[11]。而 CRP 的诊断灵敏度较高(85%),但特异度极低(38%),WBC 的灵敏度和特异度均不如前二者。因此在实际工作中也可结合 CRP 的高灵敏度和 PCT 的高特异度进行判断。

综上所述,适当的 PCT 值对于细菌引起的感染有较高的灵敏度和特异度,急诊科患者在症状很轻时 PCT 可能尚不能达到 0.25 ng/mL 水平,此时最好在一天内监测其变化。入院患者应在使用抗生素之前测定一次 PCT 水平,这样可以大大提高检测灵敏度,也能较早地诊断患者是否存在或合并有细菌引起的感染,利于早期正确治疗,同时也可根据 PCT 水平及后续改变情况指导抗生素的使用^[12],减少过度使用抗生素所致的细菌耐药性的增加,评估感染的严重程度和预测患者的预后情况。

参考文献

[1] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
 [2] 汪明明, 刘天路, 崔速南, 等. 病毒感染与细菌感染患儿血清降钙素原水平比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(4): 432-434.
 [3] 孔怡淳, 任新生. 前降钙素与危重病[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(2): 1-4.
 [4] Babak P, Setareh M, Javid Z, et al. Evaluation of procalci-

tonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection[J]. Braz J Infect Dis, 2010, 14(3): 252-255.

[5] 索亮亮, 武雅俐, 周东芳, 等. 降钙素原(PCT)检测在儿童感染性疾病的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(8): 1060-1061.
 [6] 杨滨, 康梅. 降钙素原在细菌感染性疾病诊断及治疗中的应用[J]. 现代预防医学, 2009, 36(3): 596-598.
 [7] Hur M, Moon HW, Yun YM, et al. Comparison of diagnostic utility between procalcitonin and C-reactive protein for the patients with blood culture-positive sepsis[J]. Korean J Lab Med, 2009, 29(6): 529-535.
 [8] Lee JY, Hwang SJ, Shim JW, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(4): 406-413.
 [9] Ferriere F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne[J]. Ann Biol Clin, 2000, 58: 49-59.
 [10] Schuetz P, Mueller B, Trampuz A, et al. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci[J]. Infection, 2007, 35(5): 352-355.
 [11] Delèveaux I, André M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(4): 337-340.
 [12] Mirjam CC, Dalana S, Roland B, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial[J]. Am J Respir and Crit Care Med, 2006, 174(1): 84-93.

(收稿日期: 2010-12-26)

(上接第 1191 页)

性均不足 50.0%。ABA 对头孢菌素类耐药严重,对第 1、2、3 代头孢菌素几乎全部耐药,而且对大多数 β -内酰胺酶类耐药率比雷金娥等^[3]的报道有上升趋势。

3 讨论

ABA 广泛存在于医院环境中,对湿热、紫外线及化学消毒剂有较强的抵抗力,且具有多药耐药的特性,给医院感染的控制带来了很大的困难。尽管临床上不断推出高效、广谱的抗菌药物,使用先进的消毒技术,但 ABA 的耐药性仍在日渐增加。

在 2007 中国的 CHINET 监测中,对于 ABA 敏感性最高的是亚胺培南,其敏感率为 60.6%^[4]。本院是豫东南地区较有代表性的一所综合性医院,而本院分析得出的敏感性最高的抗感染药物也是亚胺培南,但其敏感率仅为 48.1%。而且致病 ABA 菌株中多药耐药菌株占 82.6%,比 2005~2007 年南方医科大学医院的 77.2%要高^[5]。这些均提示本院 ABA 多药耐药感染十分严重,应引起高度重视。这均与临床上抗生素的滥用以及多重使用有密切关系。

为了有效控制多重耐药的不动杆菌的传播,为了提高抗菌药物的敏感性,医院除了及时发现,及时监测耐药菌株的动态之外,应当采取有效的感染控制措施,包括定植菌的监测和清

除,并加大宣传力度,限制其传播。同时,更要大力提倡抗菌药物的合理使用。只有这样,才能减少或延缓耐药菌株的发展。

参考文献

[1] 陈民钧, 王辉. 中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 375-381.
 [2] 池琼, 郑纪阳, 戴新建, 等. 2005~2008 年鲍氏不动杆菌的耐药性变迁分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(8): 1163-1165.
 [3] 雷金娥, 袁莉, 李和平. 2006~2008 年医院感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(4): 559-561.
 [4] 史俊艳, 张小江, 徐英春, 等. 2007 年中国 CHINET 鲍曼不动杆菌耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 196-200.
 [5] 卢健聪, 蔡绍曦, 耿穗娜, 等. 2005~2007 年鲍氏不动杆菌院内下呼吸道感染的流行特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(6): 639-641.

(收稿日期: 2010-12-30)