

降钙素原 C-反应蛋白及病原体检测对下呼吸道感染的诊断价值

熊大迁¹, 张朝明¹, 余修中^{2△}, 高志芬¹, 许安春¹ (1. 成都中医药大学附属医院检验科, 四川 610072; 2. 四川省成都市新津县人民医院检验科 611400)

【摘要】 目的 探讨降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)及呼吸道感染病原体抗体联合细菌培养在下呼吸道感染诊断中的诊断价值。**方法** 将 119 例下呼吸道感染者分为细菌感染组(75 例)与非细菌病原体感染组(44 例), 同期健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联荧光分析及速率散射比浊法测定 PCT 及 CRP, 采用荧光免疫分析检测呼吸道感染病原体抗体, 同时对患者的痰及血液进行培养。**结果** 细菌感染组的 PCT 及 CRP 水平均高于非细菌病原体感染组及健康对照组($P < 0.01$)。以 PCT > 0.5 ng/mL、CRP > 8.0 mg/L 为阈值, PCT 及 CRP 的敏感性分别为 89.3% 和 84.0% (二者比较, $P > 0.05$) 与非细菌病原体感染组及健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$), PCT 对细菌感染诊断的特异度为 88.4% 高于 CRP 的 78.8% ($P < 0.05$); 痰培养和血培养联合检测可提高细菌的阳性检出率(41.3%); 下呼吸道细菌感染诊断实验的敏感度依次为: PCT 与 CRP 大于细菌培养。呼吸道感染病原体抗体对于非细菌病原体感染组的阳性检出率为 56.8%。**结论** PCT 及 CRP 适宜细菌感染的早期诊断, PCT 的特异度高于 CRP; 同时联合呼吸道感染病原体抗体检查及细菌培养对于下呼吸道感染的诊断与鉴别诊断具有重要的价值。

【关键词】 降钙素原; C-反应蛋白; 病原体; 下呼吸道感染

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.14.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)14-1694-03

Diagnostic value of procalcitonin C-reactive protein and pathogens detection in lower respiratory tract infections

XIONG Da-qian¹, ZHANG Chao-ming¹, YU Xiu-zhong^{2△}, GAO Zhi-fen¹, XU An-chun¹ (1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Chengdu Traditional Chinese Medical University, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjin County, Sichuan 611400, China)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of measurement of serum PCT, CRP and the pathogens antibody of respiratory tract infection and culture of bacteria. **Methods** 119 patients with lower respiratory tract infection were divided into two group, 75 patients with bacterial infection and 44 patients with non-bacteria infection, and 60 healthy people were included. All serum samples were measured of PCT (by Brahms PCT-Q), CRP (by using immunity-turbidity method) and the antibody of pathogens for respiratory tract infection. All patients were cultured for bacteria in phlegm and blood. **Results** The levels of PCT and CRP in bacterial infection group were higher than those in non-bacteria infection group and healthy controls ($P < 0.01$). The PCT > 0.5 ng/mL, CRP > 8.0 mg/L as the threshold, the sensitivity of PCT and CRP were 89.3% and 84.0%, with significant difference ($P > 0.05$), and compared with non-bacterial pathogens group and the healthy control one, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The specificity of PCT for the diagnosis of bacterial infection was 88.4%, which was higher than that of CRP (78.8%), with significant difference ($P < 0.05$); Joint detection of sputum culture and blood culture on bacteria increased the positive rate (41.3%); The sensitivity of diagnostic tests for lower respiratory tract infections by PCT and CRP was higher than bacterial culture. The positive detection rate of respiratory tract infection pathogens antibody for non-bacterial pathogen infection was 56.8%. **Conclusion** PCT and CRP are suitable for the early diagnosis of bacterial infection, and sensitivity of PCT is higher than that of CRP. Combined detection with pathogens antibody of respiratory tract infection and bacterial culture on diagnosis and differential diagnosis of lower respiratory tract infection has important value.

【Key words】 procalcitonin; C-reactive protein; pathogens; lower respiratory tract infections

降钙素原(PCT)于 20 世纪 80 年代在研究肿瘤标志物时偶然发现,由 Assicot 等^[1] 研究报道的一种新型炎性标志物。PCT 是细菌感染敏感的早期诊断指标^[2],越来越多的研究表明, PCT 是鉴别细菌性感染与非细菌性感染,评价细菌感染的严重程度和疗效的重要指标^[3]。慢性支气管炎急性加重、社区获得性肺炎(CAP)、院内获得性肺炎(HAP)及慢性阻塞性肺

疾病(COPD)急性加重等下呼吸道感染,可由细菌、其他病原体(嗜肺军团菌血清 1 型、肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感 1、2、3 型等)等引起^[4]。本文通过观察血清 PCT、C-反应蛋白(CRP)及非细菌性病原体抗体检测联合细菌培养在下呼吸道感染疾病中的水平及阳性检出率,探讨其在诊断和鉴

别诊断细菌性和非细菌性感染中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年本院收治的下呼吸道感染患者 119 例。其中,慢性支气管炎急性加重 20 例,CAP 69 例,HAP 21 例,COPD 10 例。根据临床表现、影像学、实验室病原学及其他检查,分为下呼吸道感染组 75 例(男 41 例,女 34 例,年龄 39~80 岁)及非细菌病原体感染组 44 例(男 26 例,女 18 例,年龄 41~76 岁)。选取健康体检者 60 例为健康对照组(其中男 33 例,女 27 例,年龄 37~75 岁),经影像学、心电图及实验室等检查,无肝、肾、心、肺等疾病,无呼吸道及其他感染性疾病。

1.2 试剂与方法 新收入患者入院治疗前,住院患者在使用抗生素前,均抽取静脉血 2 mL,离心后分离血清。采用法国生物梅里埃公司 mini-VIDAS 全自动酶联荧光分析仪及配套试剂进行血清 PCT 全自动定量检测。检测原理:酶联荧光分析法是以荧光剂为底物的酶免疫分析技术,测定中应用固相针为载体,增加了鼠抗人 PCT 单克隆抗体的吸附表面,选择磷酸 4-甲基伞型酮作发光剂,被碱性磷酸酶催化水解、去磷酸化,生成具有荧光活性的 4-甲基伞型酮,在 450 nm 检测荧光强度,与标准曲线比较自动计算血清 PCT 浓度。使用 Beckman-coulter 公司的 IMMAGE-800 特种蛋白分析仪及配套试剂、标准品、质控品等对血清中的 CRP 进行定量分析。测定原理为速率散射比浊法。使用西班牙格拉纳达 VIRCELL, S. L 荧光免疫分析的呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测试剂盒,在 LEICA SM LB2 荧光显微镜下检测肺炎支原体、Q 热立克次体、肺炎衣原体、腺病毒、呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感 1、2、3 型及嗜肺军团菌血清 1 型 9 种病原体 IgM 抗体,在检测样本的同时,用试剂盒内提供的阴性和阳性对照血清作质控。在抗菌药物应用之前,采血 2 份,于 35 °C 分别作厌氧、需氧环境培养,血培养使用法国梅里埃公司 Bact/Alert 3D 60 血培养仪;痰培养在使用抗菌素之前,用温开水充分漱口后留取晨痰进行细菌培养。

1.3 统计学处理 用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用 *t* 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 评价标准 法国生物梅里埃 PCT 检测结果可分为小于或等于 0.5 ng/mL, 0.6~2.0 ng/mL, 2.1~10.0 ng/mL 和大于 10.0 ng/mL 4 个等级,无症状人群 99 百分位:0.09 ng/mL。本文以 PCT > 0.5 ng/mL, CRP > 8.0 mg/L 为阳性判断值计算 PCT 和 CRP 预测细菌性感染发生的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。血清抗体检查及细菌培养结果统计:非细菌性呼吸道感染 8 种病原体 IgM 抗体检测以一份血清样本出现任一项及一项以上阳性均记为一例样本阳性;对于同一病例二者之一或二者阳性(痰分离出致病菌或血培养有细菌生长)记为 1 例样本阳性。

2 结果

2.1 采集细菌感染组与非细菌病原体感染组患者血清进行呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测;两组患者同时送检痰液进行细菌培养,采集血液进行血培养。检出率见表 1。细菌感染组 75 例,培养结果阳性为 31 例,阳性检出率为 41.3%。其中,痰培养分离出致病菌 23 例,阳性检出率为 30.6%;血培养阳性数为 17 例,阳性检出率为 22.7%;9 例病例痰及血培养均分离出致病菌。病原体 IgM 抗体检测有 3 例为阳性,分别为肺炎支原体 2 例,呼吸道合胞病毒 1 例,不能排除其感染或实验因

素。非细菌病原体感染组 44 例,感染病原体 IgM 抗体检出阳性为 25 例,阳性检出率为 56.8%,其中肺炎支原体 16 例,肺炎衣原体 3 例,呼吸道合胞病毒 4 例,甲型流感病 2 例。肺炎支原体为非细菌病原体感染组的主要病原体,其他 19 例经临床诊断为非细菌感染。

表 1 细菌感染组与非细菌病原体感染组呼吸道感染病原体 IgM 抗体、痰及血培养结果(n)

组别	n	呼吸道感染病原体 IgM 抗体	痰培、血培养阳性结果
细菌感染组	75	3	31
非细菌病原体感染组	44	25	0
健康对照组	60	0	—

注:—表示无数据。

2.2 细菌感染组、非细菌病原体感染组及健康对照组血清 PCT 及 CRP 水平见表 2。

表 2 各感染组及健康对照组血清 PCT 及 CRP 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
细菌感染组	75	4.65 ± 0.75 ^a	51.5 ± 7.1 ^a
非细菌病原体感染组	44	0.46 ± 0.13 ^b	15.5 ± 8.3 ^b
健康对照组	60	0.08 ± 0.03	5.5 ± 2.1

注:^a为细菌感染组与非细菌病原体感染组及健康对照组相比, $P < 0.01$; ^b为非细菌病原体感染组与健康对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.3 以 PCT > 0.5 ng/mL, CRP > 8.0 mg/L 为阳性判断值,细菌感染组、非细菌病原体感染组及健康对照组血清 PCT 及 CRP 阳性检出率见表 3。

表 3 各感染组及健康对照组血清 PCT 及 CRP 阳性检出例数及检出率[n(%)]

组别	n	PCT	CRP
细菌感染组	75	67(89.3) ^a	63(84.0) ^a
非细菌病原体感染组	44	10(22.7) ^{bc}	19(43.2) ^b
健康对照组	60	2(3.3)	3(5.0)

注:^a为细菌感染组与非细菌病原体感染组及健康对照组相比, $P < 0.01$; ^b为非细菌病原体感染组与健康对照组相比, $P < 0.05$; ^c为非细菌病原体感染组 PCT 阳性检出率与 CRP 相比, $P < 0.05$ 。

2.4 以 PCT > 0.5 ng/mL, CRP > 8.0 mg/L 为阳性判断值计算 PCT 和 CRP 预测细菌性感染发生的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值见表 4。

表 4 PCT、CRP 对预测细菌性感染发生的诊断效能(%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PCT	89.3	88.4 ^a	84.8 ^a	92.0
CRP	84.0	78.8	74.1	87.2

注:^a为 PCT 与 CRP 相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

钙素原是一种无激素活性的降钙素前肽物质^[5]。正常情况下, PCT 由甲状腺 C 细胞分泌,几乎所有的 PCT 都经细胞内蛋白水解酶水解形成具有生物活性的降钙素(CT),因此在生理情况下, PCT 在外周血液中几乎不能检测到,其含量一般小于 0.1 ng/mL,其半衰期大约为 20~24 h^[3]。在机体受到细

菌感染时,细菌内毒素及各种细胞因子诱导甲状腺以外的肝、脾、肾、肺及其他组织的神经内分泌细胞产生 PCT,当超过蛋白酶的水解能力时,导致血液中 PCT 升高。在感染 2~3 h 即可检出。在细菌引起的严重系统感染时,PCT 甚至可高达 100 ng/mL^[6]。而在病毒感染、自身免疫性疾病、器官移植排斥反应等非细菌感染时,仅维持较低血清学水平。

CRP 是由肝脏合成的急性期反应蛋白,除细菌感染外,手术、急性排斥反应、心血管疾病等急性时相反应时均出现升高。严重细菌感染时,即使患者出现免疫抑制状态,血清 PCT 可出现明显升高,而 CRP 可不出现升高^[3]。

下呼吸道感染在冬季,特别是老年人群,具有较高的发病率及病死率。呼吸道感染大多数是由病毒引起。但抗生素的 75% 被用于呼吸道感染。不及时、准确的诊断及抗生素的滥用,给疾病的治疗带来了困难,增加了患者的死亡风险,同时加大了医疗费用。因此,早期、准确的临床诊断显得尤为重要。

对于下呼吸道感染,细菌培养及药敏实验是细菌感染诊治最有效的检测手段,但其检出率较低,痰培养和血培养联合检测可提高其阳性检出率,但检测周期较长。

呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测,对于非细菌感染病原体的确定具有较高的临床诊断价值。本文通过对非细菌感染组病原体 IgM 抗体的检测,发现其阳性其检出率为 56.8%,但没有检测出病原体抗体也不能排除非细菌感染。而细菌感染组出现 3 例抗体阳性则可能为混合感染或技术原因出现的假阳性。

通过对细菌感染组、非细菌病原体感染组及健康对照组血清 PCT 及 CRP 检测,细菌感染组与其他两组比较,具有较高的 [PCT(4.65±0.75)ng/mL 及 CRP(51.5±7.1)mg/L] 血清学水平及阳性检出率,差异具有统计学意义;非细菌病原体感染组病原体以肺炎支原体为主,其次为病毒、衣原体等,其血清 PCT[(0.46±0.13)ng/mL] 及 CRP[(15.5±8.3)mg/L] 与健康对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

Jereb 等^[7]的研究表明,非细菌病原体引起的肺炎组血清 PCT 中位数为 0.80 ng/mL,本文非细菌病原体感染组 PCT 中位数为 0.46 ng/mL,可能与选择病例病原体种类(病毒感染比例)有关。非细菌病原体,特别是衣原体、支原体 PCT 与 CRP 可增高,但 PCT 维持较低水平,而病毒感染时 PCT 不增高^[7]。这对鉴别细菌感染与非细菌感染特别是与病毒感染的区分具有重要的意义。

PCT 与 CRP 在细菌感染时均具有较高的敏感度,差异无统计学意义,但 PCT 的特异度与阳性预测值明显高于 CRP,差异具有统计学意义。这与王玉梅等^[8]的研究在敏感度上稍有差异。

但在特异度方面与施冰等^[9]均认为 PCT 在细菌感染时高于 CRP。PCT 在细菌感染特别是严重感染时出现较早且具有较高的血清学水平及阳性检出率。在侵袭性真菌感染时的血清学水平还需文献证实^[10-11],肺炎军团菌感染时 PCT 水平甚至高于一般细菌感染者^[12],但在非细菌感染(特别是病毒)时血清学水平较低。CRP 在细菌感染时血清学水平较高,但在非细菌感染如心血管疾病、创伤、肿瘤等的急性反应期也具有

较高的血清水平,其特异性低于 PCT。呼吸道感染病原体 IgM 抗体检查对于确定非细菌感染的病原体具有重要的辅助诊断价值。细菌培养及药敏实验虽因检出率较低但对于细菌感染的确诊及敏感药物的使用具有重要的意义。

下呼吸道感染诊断实验的敏感度依次为:PCT 与 CRP 差异无统计学意义;PCT 与 CRP 大于细菌培养,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

综上所述,PCT 及 CRP 适宜细菌感染的早期诊断,PCT 的特异度高于 CRP,细菌培养及药敏实验是细菌感染诊治的重要依据。同时联合呼吸道感染病原体 IgM 血清抗体检查对于下呼吸道感染病原体的诊断与鉴别诊断具有重要的临床意义。

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] 龙威, 邓星奇, 唐建国, 等. 血清降钙素原监测在门诊治疗社区获得性肺炎中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(3): 216-219.
- [3] 徐静, 何春林, 李琦, 等. 降钙素原监测在呼吸重症疾病中的研究进展[J]. *四川医学*, 2011, 32(3): 430-432.
- [4] 张立, 林勇. 降钙素原在呼吸系统感染性疾病诊断及治疗中的应用[J]. *东南大学学报*, 2011, 30(4): 643-648.
- [5] Snider RH, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterisation[J]. *J Invest Med*, 1997, 45(9): 552-560.
- [6] Muller B, White J, Nylen E, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 396-404.
- [7] Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community acquired pneumonia [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118(5-6): 170-174.
- [8] 王玉梅, 孙丽娟, 王善菊, 等. 血清 PCT 和 CRP 对社区获得性肺炎的诊断价值[J]. *放射免疫学杂志*, 2011, 24(4): 447-449.
- [9] 施冰, 林棱, 施瑾, 等. 降钙素原和 C-反应蛋白在感染性疾病诊断中的作用[J]. *福建医药杂志*, 2010, 32(6): 92-94.
- [10] Dornbusch J, Strenner V, Kerbl R, et al. Procalcitonin marker of invasive fungal infection? [J]. *Support Care Cancer*, 2005, 13(5): 343-346.
- [11] Jemil B, Aouni Z, Lebden I, et al. Procalcitonin in invasive candidosis[J]. *Ann Biol Clin*, 2007, 65(2): 169-173.
- [12] Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, et al. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(1): 55-60.