

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.001

PCT、CRP 及内毒素对血流感染致病菌类型鉴别能力的研究*

刘海冰¹, 张悦¹, 陈建国¹, 芮棵^{2△}

1. 江苏大学附属人民医院检验科, 江苏镇江 212002; 2. 江苏大学附属医院检验科, 江苏镇江 212001

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和内毒素对血流感染致病菌类型的诊断能力以及在血流感染中的临床价值。方法 选择江苏大学附属人民医院 2018—2019 年血培养阳性并且检测了 PCT/CRP/内毒素的患者进行研究, 分别比较不同致病菌所致血流感染患者的炎症指标水平, 并评价各炎症指标的诊断效能。结果 革兰阴性菌(G^- 菌)血流感染患者的 PCT、CRP 和内毒素水平均明显高于革兰阳性菌(G^+ 菌)血流感染患者, 链球菌血流感染患者的 PCT 水平明显高于葡萄球菌血流感染患者, 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌(ESBL)血流感染患者的 CRP 水平明显低于非 ESBL 血流感染患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PCT、CRP 和内毒素均能有效预测 G^+ 菌和 G^- 菌所致血流感染的致病菌类型, 其中 PCT 的预测能力最强; 此外, PCT 具有鉴别葡萄球菌和链球菌所致血流感染的能力, CRP 可以鉴别 ESBL 与非 ESBL 所致血流感染。因此, 各炎症指标在血流感染的早期诊断和治疗中具有重要意义。

关键词: 血流感染; 降钙素原; C-反应蛋白; 内毒素

中图法分类号: R372

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)14-1985-04

Study on the ability of PCT, CRP and endotoxin to distinguish the types of pathogenic bacteria in bloodstream infection*

LIU Haibing¹, ZHANG Yue¹, CHEN Jianguo¹, RUI Ke^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic ability of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and endotoxin in the types of pathogenic bacteria in bloodstream infections and their clinical value in bloodstream infections. **Methods** Selected patients with positive blood cultures from 2018 to 2019 in the Affiliated People's Hospital of Jiangsu University and tested PCT/CRP/endotoxin for research. The levels of inflammatory indicators in patients with bloodstream infections caused by different pathogens were compared, and the diagnostic efficiency of inflammatory indicators were evaluated. **Results** The PCT, CRP and endotoxin levels of patients with gram-negative bacteria (G^- bacteria) bloodstream infection were significantly higher than those of patients with gram-positive bacteria (G^+ bacteria) bloodstream infections, and patients with streptococcal bloodstream infections had significantly higher PCT levels than patients with staphylococci bloodstream infections. The CRP level of patients with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL) bloodstream infection was significantly lower than that of patients with non-ESBL bloodstream infections, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** PCT, CRP and endotoxin can effectively predict the types of pathogenic bacteria of bloodstream infections caused by G^+ bacteria and G^- bacteria, and PCT has the highest predictive ability. In addition, PCT has the ability to differentiate bloodstream infections caused by Staphylococcus and Streptococcus, and CRP can differentiate bloodstream infections caused by ESBL and non-ESBL. Therefore, various inflammatory indicators are of great significance in the early diagnosis and treatment of bloodstream infections.

Key words: bloodstream infection; procalcitonin; C-reactive protein; endotoxin

血流感染是病原微生物侵入血液内生长繁殖并释放毒素等各种代谢产物引起的一种全身严重感染

* 基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20170563)。
作者简介: 刘海冰, 男, 主管技师, 主要从事临床微生物相关研究。△ 通信作者, E-mail: j827864988@163.com。
本文引用格式: 刘海冰, 张悦, 陈建国, 等. PCT、CRP 及内毒素对血流感染致病菌类型鉴别能力的研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18 (14): 1985-1988.

性疾病,常发生于内科、外科、新生儿科和重症监护室^[1],其中重症监护室血流感染的致死率为 40%~60%,是医院其他科室致死率的 3~4 倍^[2]。目前,血培养是诊断血流感染的“金标准”,但由于其具有耗时长、容易污染、需要多次送检和阳性率低等缺点,不能及时为临床治疗提供血流感染的致病菌信息,经验性治疗成为临床在明确致病菌之前的主要治疗措施^[3-4]。因此,寻求有效的生物标志物对血流感染的致病菌进行早期的鉴别、诊断和评估患者病情非常必要。本研究回顾性分析了江苏大学附属人民医院 2018—2019 年血培养阳性患者的临床资料,分析了降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和内毒素在血流感染致病菌早期诊断中的价值,以便为临床进行及时有效的经验性治疗提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用回顾性分析的方法,选取江苏大学附属人民医院 2018—2019 年血培养阳性并且检测了 PCT/CRP/内毒素的患者进行研究。纳入标准:(1)双侧血培养阳性且为同一单一菌株;(2)患者年龄为 18~80 岁;(3)患者体温≥38℃或≤36℃;(4)重复送检患者,只统计分析首次分离的菌株。排除标准:(1)同时合并恶性肿瘤、血液系统疾病、急慢性感染及自身免疫系统疾病的患者;(2)患者近期经过重大手术或者有多处创伤;(3)患者在血培养前接受过抗菌药物的治疗;(4)患者接受过器官移植。该院在 2 年间共有细菌性血流感染患者 364 例,按照上述标准进行筛选,其中检测 PCT 患者 72 例,检测 CRP 患者 138 例,检测内毒素患者 104 例。

1.2 方法 根据临床症状怀疑细菌性血流感染的患者,采集 2 个不同部位各 5~10 mL 静脉血到血培养瓶中,每部位包括 1 个需氧瓶和 1 个厌氧瓶,同时采集 2 mL 左右静脉血注入乙二胺四乙酸抗凝管中用于 CRP 检测,3~5 mL 静脉血注入含分离胶的干燥管中用于 PCT 检测,2~4 mL 静脉血注入肝素锂抗凝管中用于内毒素检测。血培养仪器为 BACT/ACERT3D 全自动血培养仪(购自法国生物梅里埃公司),阳性报警后立即转种血琼脂平板、麦康凯平板和巧克力平板,置于 35℃的 CO₂ 培养箱进行孵育,细菌鉴定采用 VITEK 2 Compact 全自动细菌鉴定仪(购自法国生物梅里埃公司)。PCT 检测采用 Fine Care II 荧光免疫定量分析仪(购自广州万孚公司),内毒素检测采用 LKM 动态检测仪(购自湛江安度斯生物有限公司),CRP 检测采用 Aristo 特定蛋白分析仪(购自深圳国赛生物技术公司)。以上各检测项目均按照临床检验操作规程进行严格操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行处理和分析,计量资料首先进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,不呈正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比

较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)评价各炎症指标的预测价值,根据约登指数计算最佳临界值、灵敏度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流感染致病菌类型分布 2018—2019 年江苏大学附属人民医院共检出血流感染致病菌 364 株,其中革兰阳性菌(G⁺菌)101 株,革兰阴性菌(G⁻菌)263 株。G⁺菌中葡萄球菌、链球菌和肠球菌的构成比分别为 17.3%、8.2%和 1.9%;G⁻菌中肠杆菌科细菌和非发酵菌分别占总菌数 63.7%和 8.0%。见表 1、2。

表 1 G⁺菌分布情况

细菌类型	株数(n)	构成比(%)
葡萄球菌		
金黄色葡萄球菌	34	9.3
人葡萄球菌	11	3.0
溶血葡萄球菌	9	2.5
表皮葡萄球菌	4	1.1
腐生葡萄球菌	2	0.5
其他葡萄球菌	3	0.9
链球菌		
无乳链球菌	4	1.1
停乳链球菌	4	1.1
咽峡炎链球菌	3	0.8
托尔豪特链球菌	3	0.8
草绿色链球菌	3	0.8
肺炎链球菌	3	0.8
β-溶血链球菌	2	0.5
化脓链球菌	2	0.5
其他链球菌	6	1.7
肠球菌		
粪肠球菌	3	0.8
屎肠球菌	2	0.5
鸢鸡肠球菌	2	0.5
其他		
单核细胞增生李斯特菌	1	0.3

表 2 G⁻菌分布情况

细菌类型	株数(n)	构成比(%)
肠杆菌科细菌		
大肠埃希菌	137	37.6
肺炎克雷伯菌	73	20.1
阴沟肠杆菌	14	3.8
黏质沙雷菌	2	0.5
其他肠杆菌	6	1.8
非发酵菌		
铜绿假单胞菌	15	4.1
鲍曼不动杆菌	9	2.5
嗜水/豚鼠气单胞菌	2	0.5
嗜麦芽寡养单胞菌	1	0.3
洋葱伯克霍尔德菌	1	0.3
脑膜脓毒性黄杆菌	1	0.3
其他		
流感嗜血杆菌	1	0.3
马耳他布鲁菌	1	0.3

2.2 G⁺菌和 G⁻菌所致血流感染患者炎症指标水平比较 根据筛选标准,将 72 例血流感染患者的 PCT 值纳入分析,其中 18 例为 G⁺菌感染患者,54 例为 G⁻菌感染患者;将 138 例血流感染患者的 CRP 值纳入分析,其中 43 例为 G⁺菌感染患者,95 例为 G⁻菌感染患者;将 104 例血流感染患者的内毒素值纳入分析,其中 28 例为 G⁺菌感染患者,76 例为 G⁻菌感染患者。G⁺菌、G⁻菌组各炎性指标水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。G⁺菌组中葡萄球菌和链球菌感染患者的 PCT 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),G⁻菌组肠杆菌科细菌和非发酵菌感染患

者的 CRP、内毒素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)和甲氧西林敏感葡萄球菌(MSS)、产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌(ESBL)和非 ESBL 所致血流感染患者炎症指标水平比较 MRS 和 MSS 所致血流感染患者炎症指标中,PCT、CRP 和内毒素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而 ESBL 和非 ESBL 所致血流感染患者炎症指标中,CRP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),PCT 和内毒素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 G⁺菌和 G⁻菌所致血流感染患者炎症指标水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

分组	PCT		CRP		内毒素	
	<i>n</i>	水平(ng/mL)	<i>n</i>	水平(mg/L)	<i>n</i>	水平(EU/mL)
G ⁺ 菌组	18	1.14(0.26,2.96)	43	68.08(39.05,130.66)	28	0.03(0.02,0.06)
葡萄球菌	10	0.54(0.17,2.60)	19	60.49(37.32,97.99)	16	0.03(0.02,0.06)
链球菌	7	2.38(1.15,3.29)	19	85.87(43.28,197.08)	11	0.03(0.01,0.13)
G ⁻ 菌组	54	13.59(4.27,36.97)	95	145.53(109.68,215.63)	76	0.14(0.05,0.30)
肠杆菌科细菌	51	13.64(4.29,36.84)	90	145.76(108.84,210.30)	65	0.13(0.05,0.30)
非发酵菌	3	—	5	137.11(80.93,306.77)	11	0.15(0.05,0.46)

注:—为该项无数据;G⁺菌组、G⁻菌组中部分菌种例数过少,未列出。

表 4 MRS 和 MSS、ESBL 和非 ESBL 所致血流感染患者炎症指标水平比较[M(P_{25} , P_{75})]

类别	PCT		CRP		内毒素	
	<i>n</i>	水平(ng/mL)	<i>n</i>	水平(mg/L)	<i>n</i>	水平(EU/mL)
MRS	5	0.18(0.12,2.04)	10	59.22(34.53,93.78)	9	0.04(0.02,0.07)
MSS	5	0.84(0.26,3.28)	9	62.65(33.32,114.33)	7	0.02(0.02,0.03)
ESBL	26	20.79(8.08,44.47)	48	118.63(98.84,171.67)	34	0.13(0.09,0.28)
非 ESBL	25	12.95(3.30,25.75)	41	153.99(131.83,227.47)	31	0.15(0.04,0.36)

2.4 PCT、CRP 和内毒素预测血流感染致病菌类型的诊断效能 PCT、CRP 和内毒素预测 G⁺菌和 G⁻菌所致血流感染的最佳临界值分别为 4.195 ng/mL、98.270 mg/L 和 0.080 EU/mL,AUC 依次为 0.926、0.778 和 0.817。见表 5。

表 5 PCT、CRP 和内毒素预测血流感染致病菌类型的诊断效能

指标	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数(%)
PCT	0.926	4.195 ng/mL	77.8	94.4	72.2
CRP	0.778	98.270 mg/L	84.2	67.4	51.6
内毒素	0.817	0.080 EU/mL	71.1	85.7	56.8

3 讨 论

本研究结果表明,江苏大学附属人民医院血流感染致病菌主要为 G⁻菌,其中以肠杆菌科细菌为主,非发酵菌次之,肠杆菌科细菌中大肠埃希菌和肺炎克雷

伯菌为主要致病菌,非发酵菌中铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌为主要致病菌;G⁺致病菌主要为葡萄球菌,其中以金黄色葡萄球菌为主。

CRP 是由肝脏合成的急性时相蛋白,在急性炎症期间,炎症或感染部位 CRP 的水平会明显升高 1 000 倍,因此,临床把 CRP 作为是否有明显炎症或感染性疾病存在的生物标志物^[5-6]。对于血流感染的诊断,虽然 CRP 的特异度较低,但在细菌感染的情况下,血培养阳性患者的 CRP 水平明显高于阴性患者,因此 CRP 常被临床作为筛查血流感染的一个重要指标^[7]。本研究结果表明,G⁻菌血流感染患者的 CRP 水平明显高于 G⁺菌血流感染患者,差异有统计学意义($P<0.05$),而在葡萄球菌和链球菌、肠杆菌科细菌和非发酵菌所致血流感染患者中,CRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在鉴别耐药菌方面,非 ESBL 的 CRP 水平高于 ESBL,差异有统计学意义($P<0.05$),而 MRS 和 MSS 的 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,CRP 具有鉴别 G⁺菌和

G⁻菌所致血流感染的能力,此外,CRP 还具有预测 ESBL 与非 ESBL 所致血流感染的能力,诊断灵敏度高于 PCT 与内毒素。

PCT 是由 116 个氨基酸组成的无激素活性的降钙素前肽物质,在各种炎症因子和内毒素的诱导下,将会有大量 PCT 的分泌释放^[8]。PCT 在感染 4~12 h 之后能迅速达到峰值,并且具有较长的半衰期,感染控制之后水平迅速降低^[9]。有研究表明,PCT 可以作为一种炎症标志物对细菌性感染和其他类型的感染进行鉴别,评估感染的严重性及血流感染的治疗效果,从而指导临床使用抗菌药物^[10-11]。此外,也有研究表明,G⁺菌和 G⁻菌通过不同的 Toll 样受体信号通路激活炎症因子的释放,从而诱导产生不同水平 PCT,因此,PCT 可以作为鉴别 G⁺菌和 G⁻菌引起的血流感染的炎症标志物^[12-13]。本研究结果显示,在 G⁺菌和 G⁻菌所致血流感染中,G⁻菌组 PCT 水平明显高于 G⁺菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),此外,在 G⁺菌组中,链球菌感染患者的 PCT 水平明显高于葡萄球菌,差异有统计学意义($P < 0.05$);在鉴别耐药菌和相应敏感菌方面,PCT 水平在各组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。因此,PCT 具有鉴别 G⁺菌和 G⁻菌、葡萄球菌和链球菌所致血流感染的能力,且 ROC 曲线结果表明,PCT 预测 G⁺菌和 G⁻菌血流感染类型的诊断效能较好,AUC 为 0.926,高于 CRP 和内毒素。

内毒素是 G⁻菌细胞壁的主要成分,为外源性致热源,可作用于体温调节中枢引起发热反应^[14]。当菌体裂解后,内毒素可大量释放入血,是诊断、监测 G⁻菌感染的重要指标,也是脓毒血症和全身炎症反应综合征的可靠指标^[15]。本研究表明 G⁻菌血流感染患者的内毒素水平明显高于 G⁺菌感染患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),ROC 曲线分析其 AUC 低于 PCT 但高于 CRP。

综上所述,临床可以根据这些炎症指标对血流感染致病菌作出初步判断,为其经验性治疗提供有效的参考依据。

参考文献

- [1] KARGALTSEVA N M, KOTCHEROVETS V I, MIRONOV A Y, et al. Inflammation markers and bloodstream infection (review of literature)[J]. *Klin Lab Diagn*, 2019, 64(7):435-442.
- [2] BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A. Bloodstream infections in the intensive care unit[J]. *Virulence*, 2016, 7

(3):267-279.

- [3] RELLO J, VALENZUELA-SANCHEZ F, RUIZ-RODRIGUEZ M, et al. Sepsis: a review of advances in management [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11):2393-2411.
- [4] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
- [5] GIANNAKOPOULOS K, HOFFMANN U, ANSARI U, et al. The use of biomarkers in sepsis: a systematic review [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(6):499-507.
- [6] SPROSTON N R, ASHWORTH J J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:754.
- [7] POVOA P, GARVIK O S, VINHOLT P J, et al. C-reactive protein and albumin kinetics after antibiotic therapy in community-acquired bloodstream infection [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95:50-58.
- [8] LENG Y, CHEN C, ZHANG Y, et al. Ability of serum procalcitonin to distinguish focus of infection and pathogen types in patients with bloodstream infection [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(7):135.
- [9] MURRI R, MASTROROSA I, TACCARI F, et al. Procalcitonin is useful in driving the choice of early antibiotic treatment in patients with bloodstream infections [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(10):3130-3137.
- [10] YAN S T, SUN L C, JIA H B, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(4):579-583.
- [11] WATANABE Y, OIKAWA N, HARIU M, et al. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings [J]. *Int J Gen Med*, 2016, 9:325-331.
- [12] LELI C, FERRANTI M, MORETTI A, et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:701480.
- [13] CHA J K, KWON K H, BYUN S J, et al. Clinical value of procalcitonin for suspected nosocomial bloodstream infection [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(1):176-184.
- [14] MUNFORD R S. Endotoxemia-menace, marker, or mistake [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(4):687-698.
- [15] OPAL S M. Endotoxins and other sepsis triggers [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 167:14-24.

(收稿日期:2020-12-07 修回日期:2021-04-11)