

• 临床检验研究论著 •

降钙素原对儿童膀胱输尿管反流的预测价值

邹江玲

(浏阳市中医院, 湖南浏阳 410300)

摘要:目的 初步探讨降钙素原对儿童尿路感染伴膀胱输尿管反流(VUR)的诊断价值及其与反流严重程度的关系。方法 收集 2011 年 1 月至 2012 年 3 月该院所有连续就诊并诊断为首次发生尿路感染的患儿的降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、尿液细菌培养、泌尿系统 B 超、排尿期膀胱尿道造影(VUCG)等结果。以 VUCG 作为 VUR 与非 VUR 的分组标准及 VUR 分级标准。结果 共 146 例尿路感染患儿纳入研究, 其中 VUR 患儿 51 例(占 34.9%), VUR 患病年龄、性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。VUR 组的 PCT、CRP 水平高于非 VUR 组($P<0.05$), ROC 曲线显示 PCT 诊断性能优于 CRP。高 PCT 水平(≥ 0.5 ng/mL)与 VUR 的级别密切相关(优势比为 5.5, 95% 置信区间 2.3~12.9), 且与轻度、中度 VUR 均密切相关(优势比分别为 4.6、9.1, 95% 置信区间分别为 1.8~11.7、1.4~61.7)。结论 PCT 对于判断是否存在膀胱输尿管反流具有一定的临床价值, 可作为预测反流级别的独立指标, 可能有助于减少不必要的 VUCG。

关键词:降钙素原; 膀胱输尿管返流; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.02.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)02-0160-02

Prediction of procalcitonin in children with vesicoureteral reflux

Zou Jiangling

(Liuyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuyang, Hunan 410300, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of procalcitonin(PCT) in the diagnosis of urinary tract infection in children with vesicoureteral reflux(VUR) and the relationship with the degree of VUR. **Methods** Children that came from January 2011 to March, 2012 and admitted with the first urinary tract infection from out-patient and in-patient were recruited in the study. The results of PCT, CRP, urine bacterial culture, ultrasonography of the urinary system, voiding cystourethrography(VUCG) were collected for analysis. **Results** Among 146 children included, 51 children(34.9%) had VUR. There was no difference in age and sex in children with VUR($P>0.05$). The levels of PCT and CRP in VUR group were significantly higher than in those of non-VUR group(1.05 vs 0.4 ng/mL, 11.2 vs 13.9 mg/L, $P<0.05$). The diagnostic performance of PCT was superior to CRP. High procalcitonin(≥ 0.5 ng/mL) was associated with the degrees of VUR(odds ratio 5.5, 5% confidence interval 2.3—12.9). The relationship was stronger in middle-grade(odds ratio 9.1, 95% confidence interval 1.4—61.7) than low-grade(odds ratio 4.6, 95% confidence interval 1.8—11.7). **Conclusion** Procalcitonin was potentially a useful marker for determining the presence of vesicoureteral reflux and might be independently predicted the severity grade of vesicoureteral reflux to avoid unnecessary voiding cystourethrography.

Key words: procalcitonin; vesico-ureteral reflux; children

尿路感染(UTI)是儿科常见的细菌感染性疾病, 伴发发性膀胱输尿管反流(VUR)比例达 20%~50%。VUR 及 UTI 可导致患儿持续性肾损害和瘢痕形成, 进而引起继发性高血压、慢性肾损害甚至肾衰竭^[1]。目前, VUR 的确诊主要依赖排尿期膀胱尿道造影(VUCG), 但这种检查具有一定的辐射危险且作为一种侵入性操作会给患儿带来痛苦, 还可能造成医源性感染^[2]。以往研究已证实了降钙素原(PCT)在上尿路感染(肾盂肾炎)及肾实质瘢痕形成中的重要预测作用^[3], 但 PCT 在 VUR 中的作用尚存在争议, 本研究旨在初步探讨 PCT 对儿童膀胱输尿管反流的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准: 2011 年 1 月至 2012 年 3 月本院所有连续就诊, 年龄为 1 个月至 17 岁并诊断为首次发生的尿路感染的门诊及住院患儿。尿路感染诊断标准: 正规清洁中段尿(尿液停留在膀胱 4~6 h 以上)细菌定量培养出革兰阳性球菌($\geq 10^4$ CFU/mL)或革兰阴性杆菌($\geq 10^5$ CFU/mL)。排除标准: 医院获得性或复发性尿路感染者、先前进行过尿道外科手术者、未进行 PCT 检测者。收集纳入研究对象的一般人口学

资料, 泌尿系统超声检查、排尿期膀胱尿道造影等影像学检查结果, PCT、C 反应蛋白(CRP)等炎症标志物检测结果。研究期间符合纳入标准的对象 176 例, 排除医院感染性及复发性 UTI 21 例、确切的肾脏发育不良者 6 例、已行尿道外科手术者 3 例, 最后纳入研究对象共 146 例, 其中经 VUCG 确诊的 VUR 患儿 51 例(占 34.9%), 男 28 例, 女 23 例。

1.2 仪器与试剂 PCT 应用法国生物梅里埃与 BRAHMS 联合开发的 mini VIDAS 分析仪及 PCT 配套试剂上机检测; CRP 利用美国德灵公司 BNP 特定蛋白分析仪及其配套试剂上机检测。

1.3 方法

1.3.1 分组依据 根据排尿期膀胱尿道造影结果判断有无膀胱输尿管反流, 并结合国际 VUR 放射学诊断分级系统对有反流者进行分级(I~V 级)^[4], 将所有患儿分为 3 组: 无反流、轻度反流(I~II 级)、重度反流(III 级及以上)。

1.3.2 设计 比较 VUR 患儿及非 VUR 患儿人口学基本特征、PCT 及 CRP 水平。以 0.5 ng/mL 作为 PCT 二分标准^[5], 分析不同 PCT 水平与 VUR 级别的患病风险。

1.3.3 主要指标的检测 PCT 检测采用一步免疫测定夹心法结合荧光定量检测,检出限为 0.05 ng/mL。CRP 检测采用免疫散射比浊法,参考范围:0~8.0 mg/L。患者在入院时空腹抽取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,2 h 内上机检测。

1.4 统计学处理 先以 Shapiro-wilk W 检验指标的正态性,非正态计量资料以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)即 M(P25,P75)表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 非 VUR 与 VUR 患儿年龄、男女患病比例差异无统计学意义($P>0.05$),而 VUR 组的 PCT 及 CRP 水平均高于非 VUR 组,见表 1。

表 1 非 VUR 与 VUR 患儿各指标的比较				
指标	非 VUR(<i>n</i> =95)	VUR(<i>n</i> =51)	<i>P</i> 值	
年龄(月)	17(9~38)	11(7~18)	0.057	
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	47/48	28/23	0.532	
PCT(ng/mL)	0.40(0.10~0.61)	1.05(0.79~1.28)	0.000	
CRP(mg/L)	11.2(6.5~19.6)	13.9(8.9~31.2)	0.031	

2.2 PCT 区分非 VUR 与 VUR 的诊断性能优于 CRP,见表 2。

表 2 PCT 与 CRP 对 VUR 的诊断性能比较					
指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)	曲线下面积 (95%置信区间)
PCT	88.2	70.5	91.8	61.6	0.889(0.823~0.954)
CRP	66.7	54.7	75.4	44.2	0.608(0.514~0.703)

2.3 以 0.5 ng/mL 作为 PCT 二分类标准,高 PCT 水平(≥ 0.5 ng/mL)与所有 VUR、轻度 VUR 及重度 VUR 的优势比分别为 5.5、4.6、9.1,见表 3。

表 3 PCT 与 VUR 级别的关系					
VUR 级别	<i>n</i>	低 PCT 水平(<i>n</i>)	高 PCT 水平(<i>n</i>)	优势比 (95%置信区间)	<i>P</i> 值
非 VUR	95	51	44	—	—
所有 VUR	51	5	46	5.5(2.3~12.9)	<0.05
轻度 VUR	34	4	30	4.6(1.8~11.7)	<0.01
重度 VUR	17	1	16	9.1(1.4~61.7)	<0.05

—:无数据。

3 讨 论

根据国内权威肾病专家 2007 年达成的共识^[2],对 2 岁以下发热性尿路感染的患儿、经核素肾静态扫描(^{99m}Tc-DMSA)检测显示有肾损害、B 超显像泌尿系统异常者均需行 VUCG 以明确是否存在反流。然而约 50%~80%患儿的 VUCG 结果无异常,相当比例的患儿并无必要进行 VUCG^[6]。近年来,国内外不少学者致力于寻找一种新的方法解决这一难题^[6-7]。

PCT 已被用于尿路感染的诊断与鉴别诊断^[3]。本研究中,经尿液细菌培养确诊的符合纳入标准的尿路感染患儿共 146 例,根据 VUCG 结果确定的存在反流患儿 51 例,以婴幼儿为主(中位年龄 11 个月);非反流患儿 95 例(中位年龄 17 个

月),患儿男女比例差异无统计学意义($P>0.05$)。这提示医务人员应重点关注 2 岁以下婴幼儿尿路感染及其合并 VUR 的早期识别与治疗。尿路感染伴反流患儿的 PCT(中位数 1.05 ng/mL)及 CRP(中位数 13.9 mg/L)水平均高于非反流患儿的 PCT(中位数 0.40 ng/mL)及 CRP(中位数 11.2 mg/L),这与 Ipek 等^[8]报道的结果相似,说明这两种炎症标志物对区分 VUR 具有一定的临床价值。PCT、CRP 的 ROC 曲线分析结果提示 PCT 具有较高的灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值及曲线下面积,诊断性能优于 CRP,与以往的报道结果一致^[6]。

国外学者建议以 0.5 ng/mL 作为截断值,将定量 PCT 检测值作为二分类变量以评估不同 VUR 级别与 PCT 的关系^[5]。首先在不考虑 VUR 分级的情况下,高 PCT 水平($PCT\geq 0.5$ ng/mL)的患儿发生 VUR 的危险性是低 PCT 水平($PCT<0.5$ ng/mL)患儿的 5.5 倍(95%置信区间为 2.3~12.9);高 PCT 水平患儿发生轻度 VUR 及重度 VUR 的危险性分别是低 PCT 水平患儿的 4.6、9.1 倍,与文献报道的变化趋势类似^[5-6]。PCT 水平随着 VUR 级别的增加呈现逐渐升高趋势;可能因 VUR 级别增加,肾脏瘢痕形成的危险性增加,导致 PCT 水平呈现相应的逐级升高趋势^[7]。轻度 VUR 患儿中仅 4 例为低 PCT 水平,其中 3 例为非大肠埃希菌感染,1 例已自行口服抗生素治疗;1 例重度 VUR 患儿具有家族史。PCT 作为一种细菌感染的炎症标志物,对儿童尿路感染伴 VUR 的识别及分级预测具有一定价值,可能有助于减少不必要的 VUCG 检查^[8]。

然而本研究存在一定的局限性:因条件限制,未能开展核素肾静态扫描(^{99m}Tc-DMSA)对尿路感染患儿的肾脏损害及瘢痕形成情况进行评估;尿液收集方式未能严格标准化,而这一因素可能给研究带来一定偏倚^[9];就诊前可能有少部分患儿已进行过抗生素治疗,对尿液细菌培养结果及 PCT、CRP 水平有一定的影响,也造成一定的偏倚。

综上所述,PCT 对于判断是否存在 VUR 具有一定的临床价值,可作为预测 VUR 严重程度的独立指标。下一步应进行前瞻性多中心随机对照研究以证实这一结论,并可将 PCT 与其他潜在的预测指标联合应用进一步提高诊断性能,进而最大限度减少 VUCG 检查,减少患者痛苦和临床风险、增加治疗依从性。

参考文献

[1] 曹兴华. UF1000i 全自动尿有形成分分析仪在尿路感染诊断中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(12):1359-1361.

[2] 上海市儿科学会肾脏学组,上海市小儿外科学会泌尿学组. 儿童尿路感染及原发性膀胱输尿管反流临床诊治的专家共识(2007 上海)[J]. 临床儿科杂志,2008,26(4):273-275.

[3] Sheu JN, Chang HM, Chen SM, et al. The role of procalcitonin for acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in infants and young children[J]. J Urol, 2011, 186(5):2002-2008.

[4] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children[J]. Pediatr Radiol, 1985, 15(2):105-109.

[5] Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, et al. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data[J]. J Pediatr, 2011, 159(4):644-651.

(下转第 164 页)

类型共存的情况实际存在。针对此类突变区域, Taqman 实时荧光 PCR 法只有增加针对不同突变类型的特异性突变检测探针的数量才能有效扩展突变检测覆盖范围, 但对于未知突变仍会漏检。同时随着突变检测范围的扩展, 实验的成本和复杂性快速增加, 故针对此类区域更适合选用测序法检测突变。

在两法检测 21 号外显子时, 均只检测到 L858R 突变, 有 1 例样品 Taqman 实时荧光 PCR 法检测为 L858R 突变而测序法检测为野生型, 可能为样品肿瘤细胞含量过低所致。测序法在实验过程中同时检测肿瘤细胞和正常细胞目的片段区域的 DNA 序列信息, 如样品的正常细胞比例过高, 则肿瘤细胞的突变信号可能被掩盖, 导致假阴性结果。故测序法对样品要求较高。以上结果表明, 华南地区 EGFR 基因 21 外显子突变类型相对单一, 两种突变检测方法均适用, Taqman 实时荧光 PCR 法灵敏度略高。

Sharma 等^[4]已报道 EGFR 基因酪氨酸激酶功能区的 39 种突变类型, 其 18、19、20、21 外显子突变构成比及突变类型数分别为 5%、45%、5%、40%~45% 和 7 种、18 种、8 种、6 种。除以上 39 种突变类型外的新突变类型仍不时见于报道^[7-9]。由此可见指导 NSCLC 患者分子靶向治疗的 EGFR 基因 18~21 外显子突变呈现突变位点和突变类型的多样性。其中 21 外显子突变位点与类型较单一可使用 Taqman 实时荧光 PCR 法检测, 19 外显子突变位点与类型较复杂, Taqman 实时荧光 PCR 法易漏检, 宜选用测序法。同时 18、20 外显子突变占总突变数的 10% 左右, 临床应用时增加对 18、20 外显子突变的检测可进一步提高 EGFR 基因突变检测指导分子靶向治疗的有效性。

相关研究显示^[9-12], EGFR 基因突变存在显著的地域、种群差异性, 即使在中国不同地区也不尽相同, 如 EGFR 基因突变在台湾地区以 21 外显子为主、在吉林、广东、云南省以 19 外显子为主, 而在北京、上海区两者间无明显差异。因此, 同一检测方法在不同地区应用时可能会表现出不同的突变检出率; 故临床选择 EGFR 基因突变检测方法时, 除了方法学性能外还应考虑当地的 EGFR 基因突变分布特点。因本研究用于方法比对的样品数仍相对偏少, 故接下来将进一步扩大比对样品数量以期获得更具代表性的结果。

综上所述, 在选择临床适宜的 EGFR 基因突变检测方法时首先应了解当地的 EGFR 基因突变分布情况, 且检测范围应尽量涵盖 18~21 外显子。测序法与 Taqman 实时荧光 PCR 法均可用于 EGFR 基因 19、21 外显子突变的检测。与 Taqman 实时荧光 PCR 法相比, 测序法可同时、全面检测各种已知、未知突变, 更适合指导临床靶向用药, 但在具体检测时应注

意合格标本的采集。在进行少数突变位点或突变类型检测时, 实时荧光 PCR 法则更能发挥其简单、快速、灵敏的特点。

参考文献

[1] 廖松林, 刘彤华, 李维华, 等. 肿瘤病理诊断与鉴别诊断学[M]. 福州: 福州科学技术出版社, 2006: 312-320.

[2] Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2513-2520.

[3] Costanzo R, Piccirillo MC, Sandomenico C, et al. Gefitinib in non small cell lung cancer[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 815269.

[4] Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181.

[5] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.

[6] 高云, 陈嘉昌, 朱振宇, 等. EGFR 基因突变及其检测方法的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(1): 51-57.

[7] Le Maignan L, Mirebeau-Prunier D, Vervueren L, et al. First case of A859T epidermal growth factor receptor mutation responding to erlotinib[J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(3): 639-640.

[8] Costa DB, Schumer ST, Tenen DG, et al. Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(7): 1184-1186.

[9] 尹光浩, 刘伟, 吴勇, 等. 中国人原发性肺腺癌 EGFR 基因突变分析[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(4): 443-445.

[10] Sahoo R, Harini VV, Babu VC, et al. Screening for EGFR mutations in lung cancer, a report from India[J]. Lung Cancer, 2011, 73(3): 316-319.

[11] 董强刚, 韩宝惠, 黄进肃, 等. 176 例非小细胞肺癌的 EGFR 基因突变分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(9): 686-690.

[12] Huang SF, Liu HP, Li LH, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24): 8195-8203.

(收稿日期: 2012-07-11)

(上接第 161 页)

[6] Leroy S, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, et al. Prediction of high-grade vesicoureteral reflux after pediatric urinary tract infection: external validation study of procalcitonin-based decision rule[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e29556.

[7] 季丽娜, 曹力, 陈大坤, 等. 膀胱输尿管反流高危患儿的临床和影像学检查结果分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(4): 282-286.

[8] Ipek IO, Sezer RG, Senkal E, et al. Relationship between procalci-

tonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children[J]. Urology, 2012, 79(4): 883-887.

[9] Chevalier I, Gauthier M. Procalcitonin and vesicoureteral reflux in children with urinary tract infection[J]. Pediatrics, 2005, 116(5): 1261-1262.

(收稿日期: 2012-07-14)