

· 临床检验研究论著 ·

降钙素原检测联合血培养阳性时间评分用于严重败血症患者的预后判断*

叶晓涛¹, 马焕丽², 陈日炳³, 张旭²

(1. 深圳市龙岗区坪地人民医院检验科, 广东深圳 518117; 2. 深圳市龙岗中心医院检验科, 广东深圳 518117; 3. 深圳市龙岗区人民医院检验科, 广东深圳 518117)

摘要:目的 评估降钙素原联合血培养阳性时间评分(PCTTs)对严重败血症患者早期预后判断的价值。方法 纳入研究的为 45 例严重败血症患者, 根据其临床结局分为: 死亡组(24 例)和生存组(21 例)。分析并比较研究对象血浆降钙素原(PCT)水平、血培养阳性时间(TTP)和 PCTTs, 比较三者的受试者工作特征曲线(ROC)的特性。结果 血浆 PCT 水平、TTP、PCTTs 平均值, 死亡组分别为 12.41 ng/mL、8.81 h、8.42 分, 生存组分别为 4.83 ng/mL、12.13 h、5.17 分, 两组间这三项参数的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血浆 PCT 水平、TTP 和 PCTTs 用于预后判断的 ROC 曲线下面积(AUC)分别是 0.777、0.725 和 0.803, 对应最优截断点分别为 5.345 ng/mL、7.4 h 和 4.5 分, 灵敏度分别为 70.8%、50.0% 和 91.7%, 特异度分别为 71.4%、90.5% 和 57.1%。结论 PCTTs 预测严重败血症患者死亡危险性有较好的准确性和灵敏度, 血浆 PCT 水平检测联合 TTP 评估严重败血症患者预后有更好的临床应用价值。

关键词: 降钙素原; 败血症; 血培养阳性时间; ROC 曲线

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)15-1932-03

Procalcitonin test combined with blood culture positivity scores in the prognosis for patients with severe septicemia*

Ye Xiaotao¹, Ma Huanli², Chen Ribing³, Zhang Xu²

(1. Department of Clinical Lab, Longgang District Pingdi People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518117, China;

2. Department of Clinical Lab, Longgang District Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518117, China;

3. Longgang District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518117, China)

Abstract: **Objective** To evaluate procalcitonin test combined with time to blood culture positivity(PCTTs) in the prognosis for patients with severe septicemia. **Methods** 45 patients with severe septicemia were enrolled in the study, which were divided into 2 groups, survival group($n=24$) and non-survival group($n=21$), according to the clinical ends. Procalcitonin(PCT), time to blood culture positivity(TTP) and PCTTs of the patients enrolled were analyzed, and the characteristics of the receiver operating characteristic curve(ROC) were compared between the 3 indicators. **Results** The mean values of PCT, TTP and PCTTs were compared between non-survival group and the survival group. Survival group: 12.41 ng/mL, 8.81 h, 8.42 score, respectively; non-survival group: 4.83 ng/mL, 12.13 h, 5.17 score, respectively. PCT, TTP and PCTTs were significantly different between non-survival group and the survival group($P < 0.05$). The area under ROC curve(AUC) of the measurement PCT, TTP and PCTTs between non-survival group and the survival group were 0.777, 0.725 and 0.803, respectively; the optimal cutoff values were 5.345 ng/mL, 7.4 h and 4.5 score; the sensitivity were 70.8%, 50.0% and 91.7%. The specificity were 71.4%, 90.5% and 57.1%, respectively.

Conclusion The PCTTs in the prognosis of mortality for the patients with severe septicemia has better accuracy and sensitivity. Combined measurement of plasma PCT and TTP could provide better clinical value in prognosis for the patients with severe septicemia.

Key words: procalcitonin; septicemia; time to blood culture positivity; ROC curve

严重败血症有很高的病死率, 高病死率与诊断延误相关。据估计每提前 1 h 使用有效抗菌药物可增加 7%~10% 的生存率^[1], 目前全身炎症反应综合征(SIRS)评分与急性生理和慢性健康状况(APACHE II)评分是临床早期评价患者机体炎症反应严重程度的主要危重病评分。SIRS 评价项目受机体和环境干扰因素太多, APACHE II 评分需要检验项目较多, 比较繁杂, 限制快速准确预测败血症患者的病情发展^[2]。因此, 需要更精确预测严重败血症患者预后的工具。本研究分析了临床资料, 采用受试者工作特征曲线(ROC)对降钙素原(PCT)、血培养阳性时间(TTP)和 PCT 联合血培养阳性时间评分

(PCTTs)用于严重败血症患者死亡危险性的早期预测进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入的研究对象为龙岗中心医院和龙岗区人民医院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月血培养阳性的严重败血症患者 45 例, 年龄 2~89 岁, 平均(62.5±19.3)岁, 男 30 例, 女 15 例。根据临床结局将其分为两组: 死亡组 24 例, 2~89 岁, 平均 64.9; 生存组 21 例, 10~82 岁, 平均 58.2 岁, 两组间年龄的差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

* 基金项目: 广东省深圳市科技计划项目(201203318); 深圳市龙岗区科技计划医疗卫生资助项目(ys2012198)。作者简介: 叶晓涛, 男, 副主任医师, 主要从事临床微生物检验相关研究。

1.2.1 PCT 的测定及血培养 各种检查均于患者入院 24 h 内进行。抽取静脉血 3.0 mL 分离血浆, 2 h 内测定完毕。PCT 采用免疫荧光测定法; 双份血培养用美国 BD 公司血培养仪及其专用血培养瓶。

1.2.2 评分标准 按一定的测定范围设定 PCT 和 TTP 评分, 见表 1; PCTTs 评分是 PCT 评分加对应 TTP 评分, 即 PCTTs = PCTs + TTPs。

表 1 PCT 和 TTP 评分的标准

PCT(ng/mL)	PCT 评分(分)	TTP(h)	TTP 评分(分)
0.5 ≤ PCT < 1	1	TTP < 5	5
1 ≤ PCT < 3	2	5 ≤ TTP < 8	4
3 ≤ PCT < 5	3	8 ≤ TTP < 10	3
5 ≤ PCT < 7	4	10 ≤ TTP < 15	2
7 ≤ PCT < 9	5	15 ≤ TTP < 20	1
9 ≤ PCT < 11	6	TTP ≥ 20	0.5
11 ≤ PCT < 13	7	—	—
13 ≤ PCT	8	—	—

—: 无数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 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, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积 (AUC) 用于评价各指标用于预测严重败血症患者死亡危险性的价值。

2 结果

2.1 两组患者 PCT、TTP 和 PCTTs 的比较 见表 2。

2.2 ROC 曲线 通过绘制 ROC 曲线评估 24 h 内血浆 PCT 水平、TTP 和 PCTTs 用于预测严重败血症患者死亡危险性的价值, 见图 1、2。

2.3 应用价值评估 血浆 PCT 水平、TTP 和 PCTTs 用于预

测严重败血症患者死亡危险性的价值, 见表 3。

表 2 两组患者 PCT 与 TTP 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TTP(h)	PCT(ng/mL)	PCTTs(分)
死亡组 ($n=24$)	8.81 ± 3.35	12.41 ± 10.72	8.42 ± 2.78
生存组 ($n=21$)	12.13 ± 4.75	4.83 ± 5.88	5.17 ± 3.34
<i>t</i>	2.732	-2.985	-3.559
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

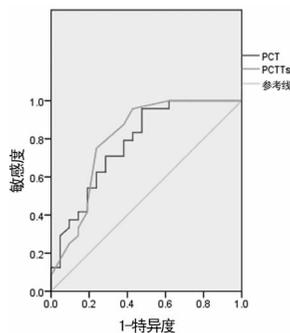


图 1 PCT 和 PCTTs 检测的 ROC 曲线

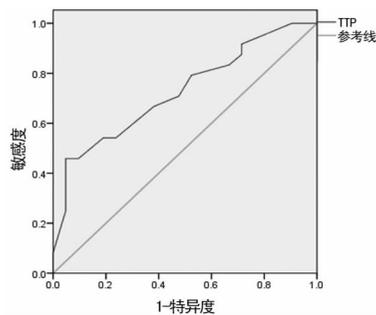


图 2 TTP 检测的 ROC 曲线

表 3 严重败血症患者 PCT、TTP 和 PCTTs 检测用于预测死亡危险性的评价

项目	最优截断点	ROC-AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)
TTP	7.4 h	0.725	0.578~0.872	50.0	90.5	85.7	61.3
PCT	5.345 ng/mL	0.777	0.639~0.914	70.8	71.4	73.9	68.2
PCTTs	4.5 分	0.803	0.666~0.940	91.7	57.1	71.0	85.7

PPV: 阳性预测值; NPV: 阴性预测值。

3 讨论

血浆 PCT 水平作为严重细菌感染早期预测及预后的指标, 是新近发现的一种无激素活性的糖蛋白, 正常情况下血浆 PCT 小于 0.5 ng/mL, 当 PCT 大于 2.0 ng/mL 时为脓毒血症高危状态^[3]。PCT 作为败血症的辅助诊断有很高的灵敏度和特异度, 同时在一些 meta 分析中 PCT 作为预后的指标之一可预测住院患者的病死率^[4-5]。Azevedo 等^[6]报道 PCT 有败血症患者死亡危险性的早期预测价值。本研究也验证这观点: 死亡组与生存组 PCT 平均值分别为 12.41 ng/mL 和 4.83 ng/mL (表 2), 两者间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析: 严重败血症对应死亡组 PCT 最优截断点为 5.345 ng/mL, 曲线下面积为 0.777 (图 1、表 3), 说明诊断准确性一般, 灵敏度和特异度在 70% 左右。PCT 大于 5.345 ng/mL 时严重败血症患者死亡危险性增高, PCT 越高患者死亡风险越高, 临床医生采用积极疗法和相应支持治疗, 有利于病情的转归。

TTP 是严重败血症诊断的重要指标和最直接的证据。TTP 与血液中细菌含量和种类相关, 各种类型微生物生长曲线及 PPT 主要取决于细菌代谢中产生 CO₂ 量以及增加的变化速度^[7]。细菌新陈代谢和生长繁殖过程分解糖类产生 CO₂, 单位体积血液中细菌含量越多, 短时间内产生的 CO₂ 也越多, 血培养瓶底部产生荧光变化越快, TTP 越短。同时, 细菌在血液中生长释放内、外毒素, TTP 反映血中细菌含量也反映内、外毒素量, 导致 PCT 的进一步升高。有文献报道, 败血症患者感染金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌, 金黄色葡萄球菌 TTP ≤ 12 h, 大肠埃希菌 TTP ≤ 7 h, TTP 越短患者死亡危险越高^[8-9]。本研究显示: 死亡组 TTP 平均值为 8.81 h (表 2), 与生存组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ROC 曲线分析 (图 2、表 3): 严重败血症患者死亡组对应最优截断点约为 7.4 h, 与文献^[9]结果相符; 曲线下面积为 0.725, 说明诊断准确性一般; 灵敏度和特异度分别为 50% 和 90.5%, PPV 为 85.7%, TTP 预测严重

败血症患者死亡危险性的准确性和灵敏度一般,有较好的特异度和 PPV。TTP 大于 7.4 h 可认为患者死亡危险性低, TTP 小于 7.4 h 患者死亡危险性增高,是诊断的界值,这时使用较大剂量的细菌敏感的抗菌药物治疗,有利于患者的预后。TTP 具有提示风险、辅助诊断和指导治疗的作用。

PCTTs 是 PCT 评分加对应 TTP 评分,它结合了两部分内容信息:PCT 水平反映的是机体对炎症因子的反应程度,细菌内毒素是诱导其产生的最主要的刺激因子,只要有细菌内毒素释放,血浆 PCT 水平就会明显升高,其上升程度与细菌感染严重程度成正比,而当感染控制后血清中 PCT 水平亦会随之下降^[10];TTP 与血液中细菌含量和种类有关。PCT 评分与 TTP 评分相结合能更全面地反映严重败血症患者机体真实情况。本研究表明(表 2):死亡组与生存组 PCTTs 水平分别为 8.42±2.78 和 5.17±3.34,两者比较,差异有统计学意义(P<0.05);ROC 曲线分析(图 1、表 3):严重败血症对应死亡组 PCT 最优截断点为 4.5 分,曲线下面积是 0.803,说明诊断准确一般,95%CI 为 0.666~0.940,灵敏度为 91.7%和特异度为 57.1%,灵敏度高于 PCT 和 TTP,能更灵敏地预测严重败血症患者死亡的危险性,指导临床及时治疗 and 敏感抗菌药物的使用;NPV 为 85.7%,表明严重败血症患者 PCTTs 小于 4.5 分时,85%以上可排除死亡危险性。可见,PCTTs 应用于严重败血症患者的死亡危险性早期预测,有高灵敏度和高 NPV 的特点,且 PCTTs 评分快速简单。

总之,PCTTs 是可应用于严重败血症住院患者死亡危险性预测指标,它敏感度高又相对准确,有利于病情的准确评估。最终的临床决策需要临床医生根据症状、体征、辅助检查等进行综合判断。

参考文献

[1] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical de-

terminant of survival in human septic shock[J]. Crit Care Med, 2006,34(6):1589-1596.

[2] 何平,蒙玉玲. SIRS 评分与 APACHE II 评分对急诊科 AECOPD 患者预后评估的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(17): 18-19, 23.
[3] Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful[J]. Crit Care Clin, 2006, 22(3): 503-519.
[4] Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, et al. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis[J]. Ann Emerg Med, 2007, 50(1): 34-41.
[5] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217.
[6] Azevedo JR, Torres OJ, Czczko NG, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock[J]. Rev Col Bras Cir, 2012, 39(6): 456-461.
[7] 许健波,朱以军,单小云. 菌血症患者的病原菌分布及血培养阳性报警时间分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(11): 2469-2471.
[8] Kim J, Gregson DB, Ross T, et al. Time to blood culture positivity in Staphylococcus aureus bacteremia: association with 30-day mortality[J]. J Infect, 2010, 61(3): 197-204.
[9] Bo SN, Bo J, Ning YZ, et al. Relationship between time to positivity of blood culture with clinical characteristics and hospital mortality in patients with Escherichia coli bacteremia[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(3): 330-334.
[10] 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(38): 1-8.

(收稿日期:2013-02-08)

(上接第 1931 页)

system[J]. Endocrinology, 2001, 142(12): 5050-5055.
[3] Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation[J]. Cell, 1998, 93(2): 165-176.
[4] Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand[J]. Nature, 1999, 402(6759): 304-309.
[5] 王智煜,杨晨,高云潮,等. 骨转换标志物在非小细胞肺癌骨转移临床应用中价值的研究[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(3): 202-206.
[6] Walsh MC, Choi Y. Biology of the TRANCE axis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(3/4): 251-263.
[7] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(1): 2-12.
[8] Nishimura M, Yuasa K, Mori K, et al. Cytological properties of stromal cells derived from giant cell tumor of bone (GCTSC) which can induce osteoclast formation of human blood monocytes without cell to cell contact[J]. J Orthop Res, 2005, 23(5): 979-987.
[9] Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel

implications for osteoclast biology and bone metabolism[J]. Eur J Endocrinol, 1999, 141(3): 195-210.
[10] Hakeda Y, Kobayashi Y, Yamaguchi K, et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 251(3): 796-801.
[11] 殷金兰,陈肖燕. 血清骨保护素在肺癌诊断中的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(1): 7-9.
[12] 宋红,马秦,陈永进. 破骨细胞分化因子和破骨细胞生长抑制因子在牙周组织细胞中的表达[J]. 实用口腔医学杂志, 2009, 25(5): 710-712.
[13] 王春红,王秀丽,范哲,等. 骨保护素和破骨细胞分化因子在多发骨髓瘤患者骨髓中的表达[J]. 临床血液学杂志, 2005, 18(3): 181-183.
[14] 韩萍,张幸平. 骨转移机制的研究进展[J]. 重庆医学, 2009, 38(8): 992-994.
[15] Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases[J]. J Nucl Med, 1988, 29(8): 1354-1359.

(收稿日期:2013-04-10)