

• 临床检验研究论著 •

定量与半定量检测血清降钙素原在细菌感染诊断中的应用价值评价

许欣宜¹, 杜冀晖^{1△}, 张会生²

(1. 广东医学院附属南山医院中心实验室, 广东深圳 518052;

2. 深圳大学医学院生物医学工程系, 广东深圳 518052)

摘要:目的 评价定量与半定量方法检测血清降钙素原(PCT)对细菌感染性疾病诊断的应用价值。方法 选取 186 例入院疑为细菌感染的患者, 分别采用化学发光定量法和胶体金免疫结合半定量法检测患者血清 PCT 含量, 并采用 Kappa 一致性检验评价两种方法检测结果的一致性, ROC 曲线分析其对细菌感染诊断的敏感度及特异度。结果 非感染组、局部细菌感染组血清 PCT 均未升高, 脓毒血症组 PCT 显著升高, 细菌感染性全身炎症反应综合征(SIRS)组血清 PCT 轻中度升高, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。定量与半定量检测 PCT 结果总体一致性较好(Kappa 检验, $K = 0.77$), 以 $PCT \geq 0.5$ ng/mL 为阳性诊断界点, ROC 分析表明定量方法的敏感度 98.9%、特异度 92.6%均高于半定量方法的 92.6%、88.4%。结论 检测血清 PCT 水平对全身细菌感染诊断具有良好的敏感度和特异度, 定量法检测结果客观、精确, 对于处于阳性临界值或需要监测疗效的患者, 定量检测 PCT 是首选方法。

关键词:降钙素原; 细菌感染; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)18-2385-03

Evaluation of the clinical performance of quantitative and semi-quantitative detection of serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infection

Xu Xinyi¹, Du Jihui^{1△}, Zhang Huisheng²

(1. Central Laboratory, Nanshan Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen, Guangdong 518052, China;

2. Department of Biomedical Engineering, Medical College, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical performance of quantitative and semi-quantitative detection of serum procalcitonin (PCT) for the diagnosis of bacterial infection. **Methods** 186 cases of hospitalized patients with suspected bacterial infection were enrolled and detected for serum levels of PCT using quantitative assay of chemiluminescence and semi-quantitative immunochromatographic assay respectively. Kappa consistency test was used to estimate the consistency between the two methods. The diagnostic sensibility and specificity for bacterial infections of the two methods were evaluated using ROC analys. **Results** The levels of PCT in sepsis group and bacterial systemic inflammatory response syndrome (SIRS) group were significantly higher than those in non-infection group and local bacterial infection group ($P < 0.05$). The PCT results of quantitative assay showed good consistency with semi-quantitative assay (Kappa test, $K = 0.77$). With a PCT cutoff value of 0.5 ng/mL, ROC curves analysis showed that quantitative assay had a higher sensitivity (98.9%) and specificity (92.6%) than that of semi-quantitative assay. **Conclusion** Serum PCT is a better diagnostic and discriminative biomarker of systemic bacterial infection, The results of PCT quantitative assays are more objective and accurate. Quantitative assay might be a good choice when serum PCT closes to positive cutoff value or would be needed to reflect the efficacy of antibiotics.

Key words: procalcitonin; bacterial infection; diagnostic

降钙素原(PCT)是近年发现的一种细菌感染诊断的血清标志物,外周血中的PCT通常在全身细菌感染后6h即明显升高,且升高程度与疾病的严重程度密切相关,因此PCT可作为细菌感染性疾病诊断及评估严重程度的早期指标^[1-2]。目前临床上使用的PCT检测方法主要有定量和半定量两种,有关两种方法检测结果的一致性及诊断价值比较尚少见报道,本研究采用化学发光定量法和胶体金免疫结合半定量法检测186例疑为细菌感染的患者血清PCT含量,以评价定量与半定量方法检测血清PCT在细菌感染性疾病诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年5~12月本院收治的疑似感染住院患者186例,其中男113例,女73例;年龄30~94岁,平均63岁。根据美国胸科医师学会和危重病医学学会(ACCP/

SCCM)共识会议的诊断标准^[3]及临床相关表现,分为脓毒血症组39例、细菌感染性全身炎症反应综合征(SIRS)52例、局部细菌感染组65例和非细菌感染组30例,其中局部细菌感染组为无全身症状的局部细菌感染者,非细菌感染组为疑似细菌感染性疾病最终排除者。4组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 定量检测采用深圳新产业生物医学工程有限公司生产的MAGLUMI®系列全自动化学发光测定仪及配套PCT检测试剂,半定量检测采用德国BRAHMS公司的PCT胶体金免疫结合检测试剂。

1.3 方法 所有疑为细菌感染患者于治疗前采集静脉血2 mL,3 000 r/min离心10 min分离血清,分别进行定量和半定量PCT检测,严格按照仪器及试剂操作规程进行质控和操作。

定量 PCT 检测范围为 0.05~100 ng/mL,半定量 PCT 检测结果按条带颜色深浅分为<0.5 ng/mL,≥0.5 ng/mL,≥2 ng/mL,≥10 ng/mL 共 4 个等级,正常参考值是 PCT<0.5 ng/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,因数据呈偏态分布,计量资料采用中位数(Median)及 25%~75%四分位间距进行描述,定量结果组间比较采用 Mann-Whitney U 检验(秩和检验)及方差分析,半定量结果组间比较采用 χ^2 检验,两种方法的一致性分析采用 Kappa 一致性检验,诊断敏感度和特异度比较采用 ROC 曲线分析。

2 结 果

2.1 定量与半定量血清 PCT 检测结果 定量检测血清 PCT 结果见表 1,非感染组、局部细菌感染组血清 PCT 均未升高,脓毒血症组 PCT 显著升高(中位数 Median=35.2 ng/mL),细菌感染性 SIRS 组血清 PCT 轻中度升高(Median=3.21 ng/mL),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。半定量检测 PCT 结果显示,以 PCT≥0.5 ng/mL 为阳性诊断界点,脓毒血症组、细菌感染性 SIRS 组 PCT 阳性率明显高于非感染组、局部细菌感染组($P<0.01$),见表 2。

表 1 各组血清 PCT 定量检测结果			
组别	<i>n</i>	中位数(ng/mL)	四分位间距(ng/mL)
脓毒血症组	39	35.193	16.39~94.86
SIRS 组	52	3.211	1.60~5.32
局部感染组	65	0.254	0.15~0.37
非细菌感染组	30	0.264	0.14~0.36

表 2 各组血清 PCT 半定量检测结果						
组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)				阳性率(%)
		<0.5	<2	<10	≥10	
脓毒血症组	39	0	0	2	37	100* [#]
细菌感染性 SIRS 组	52	9	10	22	11	82.7*
局部感染组	65	58	5	2	0	10.8
非细菌感染组	30	26	4	0	0	13.3

*:与局部感染组、非细菌感染组比较, $P<0.01$;#:与细菌性 SIRS 组比较, $P<0.01$ 。

2.2 定量和半定量方法的一致性比较 为使定量结果和半定量结果具有可比性,需将定量资料转换成等级资料,判断标准如下:(1)定量检测值若对应半定量四个等级范围内,即认为两者在同一级别;(2)超出相对应半定量范围的定量值,如果定量与半定量 PCT 结果相对偏差在 5%内,亦认为两者在同一级别;否则归类到相应级别,见表 3。经 Kappa 一致性检验, $K=0.77$, $P<0.05$, K 值介于 0.6~0.8 之间,提示两种方法检测结果总体一致性符合较好。但对于 0.5 ng/mL<PCT<2 ng/mL 的情况,两种方法一致率(52.4%)偏低。

2.3 ROC 曲线比较定量和半定量方法对细菌感染的诊断价值 定量 PCT 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.992(95%可信区间 0.983~1.000),高于半定量 PCT 的 0.935(95%可信区间 0.895~0.974)。若以 PCT≥0.5 ng/mL 为阳性诊断界点,定量方法的敏感度 98.9%和特异度 92.6%均明显高于半定量

方法的 92.6%和 88.4%($P<0.05$),见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

表 3 定量检测 PCT 结果转换及半定量方法一致性的比较

项目	定量 PCT(ng/mL)				
		<0.5	<2	<10	≥10
半定量 PCT(ng/mL)	<0.5	84	8	1	0
	<2	5	11	3	0
	<10	0	2	24	0
	≥10	0	0	9	39
一致率(%)		94.4	52.4	64.9	100

2.4 脓毒血症组抗菌药物治疗前后血清 PCT 水平变化 26 例脓毒血症患者于治疗前及抗菌药物治疗后 3~5 d 观察 PCT 变化,以感染体征和指标改变情况作为判断抗菌药物治疗是否有效的标准^[3],分为抗菌药物治疗有效组(18 例)和无效组(8 例),定量检测结果显示,抗菌药物治疗有效组治疗后 PCT 水平显著降低,无效组治疗后 PCT 水平明显升高,均有统计学意义($P<0.05$)。而半定量 PCT 水平治疗前后均无明显变化($P>0.05$),见图 3(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

PCT 是由甲状腺 C 细胞产生的降钙素的激素原,是血清降钙素的前体物。正常人血清 PCT 浓度很低^[4],有研究表明细菌内毒素是 PCT 产生的主要刺激因子^[5],PCT 在 SIRS、脓毒症、败血症等全身细菌感染发生后 2 h 即开始升高,6~12 h 达峰值,而在病毒感染及非特异性炎症时 PCT 不升高或仅轻微升高^[6],因此 PCT 已作为感染性疾病的诊断指标应用于临床。

目前临床常用的 PCT 检测方法主要包括定量和半定量法,二者均是以抗原抗体的特异性免疫反应为检测基础,但两种方法检测结果的一致性及其对细菌感染的诊断价值是否存在差异尚不清楚。本研究结果显示,非细菌感染及局部细菌感染组血清 PCT 未升高,而在细菌感染性 SIRS 及脓毒血症时血清 PCT 均明显高于 0.5 ng/mL,最高超过 100 ng/mL,定量及半定量结果均显示这两组与非细菌感染及局部细菌感染组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),提示机体在全身感染性疾病状态时血清 PCT 显著升高。而且,脓毒血症组 PCT 明显高于细菌感染性全身性炎症反应(SIRS)组($P<0.05$),说明血清 PCT 可作为脓毒血症的诊断指标,与已有研究报道一致^[7-8]。

本研究比较了两种方法检测结果的一致性,结果表明定量与半定量方法总体一致性较好(Kappa 值=0.77),值得注意的是,186 份血清标本中有 28 份标本(15.1%)不在同一级别,尤其是 PCT 在 0.5~2 ng/mL 和 2~10 ng/mL 范围时,两种方法的一致率仅为 52.4%和 64.9%,一致率偏低,原因可能是半定量检测时操作者判断结果依靠的是边界水平,而在边界浓度,正确判断的可能性仅为 50%^[9],视觉的影响和个体主观判断的差异会导致结果偏差。此外,如存在黄疸、溶血等原因引起的血清颜色改变,更易造成操作者对结果判断偏差。相比之下,定量检测结果则更为客观反映血清 PCT 水平。ROC 曲线分析提示,定量方法的诊断价值高于半定量方法(AUC 定量 0.992>AUC 半定量 0.935),以 PCT≥0.5 ng/mL 为阳性诊断界点,定量方法的敏感度和特异度均高于半定量方法。

此外,在脓毒血症患者治疗监测方面,定量方法具有较大优势,尤其是血清 PCT>10 ng/mL 的重症感染患者,在细菌感染控制有效的情况下,血清 PCT 水平呈明显下降变化($P<0.01$);而在感染控制无效时,血清 PCT 水平呈升高变化($P<0.05$),表明定量检测 PCT 可有效反映抗菌药物治疗效果。相比之下,在患者细菌感染控制有效或无效的情况下,半定量结果均显示为 PCT 大于 10 ng/mL,无法用于病情监测和疗效判别。

从操作性方面看,两种检测方法各有优点和不足。半定量 PCT 检测操作简单、报告结果快、不需特殊仪器,适用于急诊科、ICU 等患者进行床旁检测(POCT),但半定量结果报告容易受操作者的主观因素影响,尤其是接近阳性临界值时结果较难判断。相比之下,定量方法则可客观、精确反映 PCT 水平,但需要特定仪器,并要求同时做标准曲线和质控品,更适用于样本量较大的实验室。

综上所述,本研究结果表明 PCT 定量和半定量检测方法总体一致性较好,尤其对全身性细菌感染诊断均具有良好的敏感度和特异度,是脓毒血症诊断的较可靠指标,各实验室可根据实际情况选择合适的检测方法。对于处于阳性临界值或需要监测治疗效果的患者,定量检测 PCT 是首选方法。

参考文献

[1] Sudhir U,Vendatachalaiah RK,Kumar TA,et al. Significance Of Serum Procalcitonin In Sepsis[J]. Indian J Crit Care Med,2011,15(1):1-5.

[2] Schuetz P,Albrich W,Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of in-

fection and guide to antibiotic decisions: past,present and future [J]. BMC Med,2011,9(1):107.

[3] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multipleorganfailure and guidelines for theuseof innovative therapies insepsis[J]. Crit Care Med,1992,20(6):864-874.

[4] Riedel S.Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis,2012,73(3):221-227.

[5] Dandona P,Nix D,Wilson MF,et al. Procalcitonin Increase After Endotoxin Injection In Normal Subjects [J]. Clin Endocrinol Metab,1994,79(6):1605-1608.

[6] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology [J]. J Clin Microbiol,2010,48(7):2325-2329.

[7] 杜冀晖 苏卓娃 麦丽文,等. 血清降钙素原测定在儿科感染性疾病诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志,2006,5(9):1320-1321.

[8] Fu Y,Chen J,Cai B,et al. The use of PCT,CRP,IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia [J]. J Infect,2012,64(4):438-440.

[9] Meisner M,Brunckhorst FM,Reith HB,et al. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin [J]. Clin Chem Lab Med,2000,38(10):989-995.

(收稿日期:2013-05-08)

(上接第 2384 页)

与 2010 年新标准评分系统基本相当;而 CRP/ESR 评分在 RA 早期诊断中的临床应用价值无统计学意义($P=0.137$)。但是,本研究发现,16 例非典型 RA 病例中,12/16(75.0%)的患者依据 CRP/ESR 评分明确了诊断。因此,CRP/ESR 评分也是不可或缺的辅助诊断指标,尤其是对临界评分病例的早期诊断。

综上所述,新标准对 RA 的早期诊断、鉴别诊断、治疗观察、病情估计和判断预后临床运用价值较高,而其中涉及的实验室指标检测尤为重要。ACCP 和 RF 的联合检测是 RA 早期诊断及鉴别诊断的重要依据,而 CRP 和 ESR 是反映炎症感染和疗效的良好指标,但在临界评分的不典型 RA 中,仍然是明确诊断不可缺少的辅助指标。因此在临床上对疑似 RA 患者应定期检测 ACCP、RF、CRP 和 ESR 各项指标,并结合关节损伤、滑膜炎持续时间等临床表现,按照新标准,对 RA 尽早做出诊断,及早治疗^[10-12]。

参考文献

[1] Arnett FC,Edworthy SM,Bloch DA,et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum,1988,31(3):315-324.

[2] Aletaha D,Neogi T,Silman AJ,et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria:an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Arthritis Rheum,2010,62(9):2569-2581.

[3] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中

华风湿病杂志,2010,14(4):265-270.

[4] Bresnihan B. Rheumatoid arthritis:principles of early treatment [J]. J Rheumatol Suppl,2002,66(1):9-12.

[5] Banal F,Dougados M,Combescur C,et al. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration;a systematic literature review and meta-analysis[J]. Ann Rheum Dis,2009,68(7):1184-1191.

[6] 林进,徐丹怡. ACR/EULAR2009 年类风湿性关节炎新分类标准解读[J]. 浙江医学,2010,32(7):985-987.

[7] BerglinE,PadyukovL,SundinU,et al. A combination of auto-antibodies to cyclic citrullinated peptide(CCP)and HLA-DRBI locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther,2008,6(4):R303-R308.

[8] 梅树恩,蒋明,王慧珍,等. APF 对类风湿关节炎诊断的意义[J]. 中华医学杂志,2008,75(8):507.

[9] 陈志云. C-反应蛋白与疾病的关系及意义[J]. 河北医学,2007,13(8):990-992.

[10] 赵灿,王洋洋,潘富伟,等. 类风湿关节炎早期诊断实验室指标研究综述[J]. 风湿病与关节炎,2012,1(4):56-59.

[11] 张英. 类风湿关节炎实验室诊断的应用探讨[J]. 中国实用医药,2011,6(18):113-114.

[12] 褚春民,张洪泉. 类风湿关节炎实验室诊断的研究进展[J]. 中国实验诊断学,2011,15(4):749-750.

(收稿日期:2013-04-15)