

• 临床检验研究论著 •

血清降钙素原及 C 反应蛋白在鉴别肿瘤患者发热原因中的价值

叶 倩, 陈 燕[△], 罗玲清, 李筱莉, 余小龙

(福建医科大学教学医院/福建省肿瘤医院检验科, 福建福州 350014)

摘 要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)在鉴别肿瘤患者发热原因中的价值。方法 将 218 例发热患者分为细菌感染组、病毒感染组及肿瘤发热组,检测白细胞计数、中性粒细胞百分率、PCT、CRP 阳性率,并进行比较分析。结果 细菌感染组白细胞计数、中性粒细胞百分率、PCT、CRP 阳性率明显升高,与病毒感染组和肿瘤发热组比较差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤发热组 PCT 阳性率与病毒感染组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。PCT 诊断发热患者细菌感染的敏感度为 97.83%,特异性为 83.33%,均高于其他指。结论 PCT 和 CRP 检测有助于鉴别肿瘤患者的发热原因,且 PCT 有更好的特异性及敏感度,为抗感染及肿瘤治疗提供依据。

关键词:降钙素原; C 反应蛋白; 发热

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)19-2604-03

The value of serum procalcitonin and C-reactive protein in the differentiation of the cause of fever in cancer patients

Ye Qian, Chen Yan[△], Luo Lingqing, Li Xiaoli, Yu Xiaolong

(Department of Clinical Laboratory, Fujian Medical University Teaching Hospital/Fujian

Tumor Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of serum procalcitonin(PCT) and C-reactive protein(CRP) analysis in the differentiation of the cause of fever in cancer patients. **Methods** 218 cases with fever enrolled were divided into three groups, including bacterial infection group, viral infection group and tumor related fever group. The positive rates of white blood cell(WBC) count, percentage of neutrophil, PCT and CRP were determined and there correlations were analyzed. **Results** The positive rates of WBC count, percentage of neutrophil, PCT and CRP in bacterial infection group were significantly increased compared to viral infection group and tumor related fever group($P<0.05$). The positive rate of PCT in tumor related fever group was also statistically significant difference compared to viral and bacterial infection group($P<0.05$). The sensitivity of PCT was 97.83% and the specificity of PCT was 83.33%. **Conclusion** PCT and CRP can help identify causes of fever in cancer patients. PCT has better sensitivity and specificity, it can help anti-infective and provide experimental evidence for tumor treatment, and also help determine the disease outcome and clinical deterioration.

Key words: procalcitonin; C-reactive protein; fever

发热是肿瘤患者常见的临床症状之一,可能因肿瘤组织释放致热因子产生,亦可能因化疗后骨髓抑制合并感染所致。相当一部分肿瘤患者发热原因未明,特别是处于骨髓抑制期的患者。对于发热病因的鉴别,直接影响到治疗药物的选择,不合理的用药除了增加医疗负担外也导致了细菌耐药率增加等问题。血清降钙素原(PCT)是一种无激素活性的糖蛋白,近年来有众多研究显示血清 PCT、C 反应蛋白(CRP)是诊断感染性疾病的有效监测指标,其中 PCT 对细菌感染和病毒感染具有较强的鉴别能力^[1-2],但其在肿瘤发热患者中的报道较少。故本研究对肿瘤发热患者进行分析,以探讨 PCT 和 CRP 鉴别肿瘤患者发热原因的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2011 年 4 月至 2013 年 5 月间本院收治的发热患者 218 例,其中,男性 117 例,女性 101 例;年龄 28~89 岁,平均(65±23)岁。入组发热患者诊断标准:患者腋表测量体温超过 37.5℃,持续 3 d。按发热原因分为细菌感染组 138 例,病毒感染组 45 例,肿瘤发热组 35 例,各组间性别、

年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。细菌感染组诊断标准:(1)临床有感染症状、体征;(2)影像学检查发现有炎症阴影;(3)细菌培养检出细菌,且经过抗菌治疗有效;(4)白细胞计数升高或不升高,中性粒细胞百分率升高。肿瘤发热组诊断标准^[3]:(1)确诊为恶性肿瘤患者,进展时加重,切除肿瘤或用放化疗抑制肿瘤生长时,发热下降或消退;(2)体检、影像学检查、实验室检查均未发现感染征象;(3)每天至少一次体温超过 37.8℃,发热持续时间超过 2 周,排除过敏反应和生物制剂等治疗药物引起的发热;(4)大剂量抗菌药物治疗 7 d 以上,发热无变化,应用吲哚美辛或萘普生治疗,发热完全消失并维持体温正常。病毒感染组诊断标准:(1)体检、影像学检查、细菌培养均未发现细菌感染的发热患者;(2)排除诊断明确的肿瘤发热、自身免疫性疾病、脑血管意外、药源性发热、医源性发热等非感染因素引起发热的患者,通过病原学或血清免疫学检查明确诊断。

1.2 检测方法 所有患者发热当天,在用药之前均采血检测 PCT、CRP 和血常规。血清 PCT 水平采用罗氏 601 电化学发

光仪进行定量测定,≤0.05 ng/mL 为正常值,检测结果分为小于或等于 0.05 ng/mL,>0.05~2.00 ng/mL,>2.00~10.00 ng/mL 和大于 10.0 ng/mL 4 个等级。CRP 采用德灵特定蛋白分析仪测定(免疫比浊法),≥10.00 mg/L 为阳性,<10.00 mg/L 为阴性。血常规检测中,白细胞计数大于或等于 10.00×10⁹/L 或中性粒细胞百分率大于或等于 70.00%为阳性。以上检测均用原装配套试剂及其质控品和定标品。

1.3 细菌感染诊断指标计算方法 敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;特异性=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)×100%;阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数)×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析,所有资料行正态分布检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 细菌感染组、病毒感染组及肿瘤发热组 PCT 检测结果分布 见表 1。

2.2 各指标在细菌感染组、病毒感染组及肿瘤发热组中阳性率的比较 细菌感染组白细胞计数、中性粒细胞百分率、PCT、CRP 阳性率明显高于病毒感染组及肿瘤发热组($P<0.05$);肿

瘤发热组白细胞计数、中性粒细胞百分率、CRP 阳性率与病毒感染组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 PCT 阳性率与病毒感染组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 细菌感染组、病毒感染组及肿瘤发热组 PCT 检测结果分布(n)

组别	n	PCT(ng/mL)			
		≤0.05	>0.05~2.00	>2.00~10.00	>10.0
细菌感染组	138	3	110	17	8
病毒感染组	45	40	3	2	0
肿瘤发热组	35	35	0	0	0

2.3 各指标对诊断细菌感染的敏感度、特异性、阳性预测值及阴性预测值 PCT 诊断发热患者细菌感染的敏感度为 97.83%,特异性为 83.33%,阳性预测值和阴性预测值分别为 96.43%和96.15%。CRP 诊断发热患者细菌感染的敏感度为 89.86%,特异性为 65.56%。血常规中,白细胞计数与中性粒细胞百分率诊断发热患者细菌感染的敏感度稍低,分别为 86.96%和 83.33%;特异性也低于 CRP,分别为 54.44%和 68.89%。见表 3。

表 2 各指标在细菌感染组、病毒感染组及肿瘤发热组中阳性率的比较[% (n/n)]

组别	n	白细胞计数	中性粒细胞百分率	PCT	CRP
细菌感染组	138	86.96(120/138)*	83.33(115/138)*	97.83(135/138)*	89.86(124/138)*
病毒感染组	45	40.00(18/45)	24.44(11/45)	11.11(5/45)	26.67(12/45)
肿瘤发热组	35	37.14(13/35)	20.00(7/35)	0.00(0/35)#	25.71(9/35)

*: $P<0.05$,与病毒感染组和肿瘤发热组比较;#: $P<0.05$,与病毒感染组比较。

表 3 各指标对诊断发热患者细菌感染的敏感度、特异性、阳性预测值及阴性预测值[% (n/n)]

指标	敏感度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
白细胞计数	86.96(120/138)	54.44(49/90)	79.47(120/151)	73.13(49/67)
中性粒细胞百分率	83.33(115/138)	68.89(62/90)	86.47(115/133)	72.94(62/85)
PCT	97.83(135/138)	83.33(75/90)	96.43(135/140)	96.15(75/78)
CRP	89.86(124/138)	65.56(59/90)	85.52(124/145)	80.82(59/73)

3 讨 论

鉴别肿瘤患者是因为肿瘤组织导致的发热还是感染导致的发热,是一个富有挑战性的问题,但是找出其潜在的发热原因,为后续治疗提供依据又非常关键。常用的传统指标包括体温、白细胞计数和 CRP 等,体温和白细胞计数受到多种因素的影响^[4]。有研究发现 PCT 水平对排除恶性肿瘤患者合并感染很有意义,可作为鉴别肿瘤患者有无感染的一个有价值的参考指标^[5]。

PCT 是降钙素的前体物质,在甲状旁腺 C 细胞中生成并裂解成降钙素,由 116 个氨基酸组成,半衰期为 22~29 h,健康人血清中 PCT 水平极低。1993 年,法国学者 Assicot 等^[6]首先提出 PCT 可以作为细菌感染的标志物,其在感染后 2 h 便可检测到,感染后 12~24 h 达到高峰,炎症消失后恢复正常。

有研究证实,各种感染性疾病中 PCT 水平均有变化,在有全身症状的严重细菌感染患者中,PCT 水平明显升高;而在病毒、寄生虫或真菌感染的患者中,PCT 水平不升高或仅轻度升高^[7-8]。

在本研究中,细菌感染组 138 例患者中 PCT 阳性 135 例,阳性率为 97.83%;病毒感染组 45 例患者中 PCT 阳性 5 例,阳性率为 11.11%;而肿瘤发热组中没有 PCT 阳性病例。说明 PCT 在鉴别细菌感染有一定的价值,可作为鉴别细菌感染发热和肿瘤发热的一个重要观察指标,与袁正泉等^[5]和林琳等^[9]的报道一致。对于 PCT 不高的肿瘤发热患者,排除肿瘤组织引起的原因后,多考虑为病毒或其他不典型病原体感染,则无需使用抗菌药物,能有效减少抗菌药物的滥用及细菌耐药性^[10]。对于某些危重患者或常规治疗效果欠佳的患者,重复

PCT 检测可提供更多有价值的信息,动态观察 PCT 在治疗过程中的变化,可以更准确地判定病情转归并指导抗菌药物的使用^[11]。因此,PCT 可作为细菌感染存在与否的预测因子,揭示感染的严重程度,可用来监测细菌感染的病情变化。

CRP 是由白细胞介素(IL)-6 等炎症因子刺激肝脏细胞合成的急性反应蛋白,是一种经典的炎症标志物,在感染发生后 6~8 h 开始升高,24~48 h 达到高峰,升高幅度与感染程度呈正相关。CRP 在细菌感染组的阳性率均高于病毒感染组和肿瘤发热组,但因为 CRP 在非感染性疾病,如肿瘤、风湿热、外伤、手术等状态下也可升高,故特异性相对较差。国外研究也表明,PCT 的升高早于 CRP,同时测定血 PCT 和 CRP 有助于提高细菌感染性疾病的早期诊断,对抗菌药物的应用有一定参考价值^[12-13]。

综上所述,PCT 和 CRP 检测有助于鉴别肿瘤患者的发热,PCT 具有较高的特异性,可以提高诊断细菌感染的准确性,从而避免不必要的抗菌药物使用;而 CRP 具有较高的敏感度,可以减少细菌感染的漏诊率,避免延误诊断和治疗,二者结合为抗感染或抗肿瘤治疗提供依据,有助于观察疾病的进展和预后。

参考文献

[1] 吴少卿,文道林,曹文平.血清降钙素原和 C-反应蛋白在细菌感染性疾病诊断中的意义[J].中国现代医药杂志,2009,11(4):66-68.
[2] 贺佩如,刘益成.PCT 和 CRP 在婴儿败血症早期诊断中的效果比较[J].中国医药导刊,2011,13(10):1714-1715.
[3] 蒋国梁.现代临床肿瘤学[M].上海:上海科学技术文献出版社,2004:231-233.
[4] 王维,罗和生.以不明原因发热为主要症状的成人恶性肿瘤 48 例

分析[J].临床内科杂志,2004,21(4):246-248.
[5] 袁正泉,陈中湘,刘培香.血清降钙素原(PCT)测定对败血症早期诊断的临床意义[J].实用预防医学,2011,18(12):2394-2395.
[6] Assicot M,Gendrel D,Carsin H,et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Am J Emerg Med,2002,20(3):202-206.
[7] Simon L,Gauvin F,Amre DK,et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection;a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis,2004,39(2):206-217.
[8] 蒋玉莲,黄彩芝,莫丽亚,等.降钙素原和白细胞在儿童感染中的监测分析[J].现代检验医学杂志,2006,21(3):68-69.
[9] 林琳,孙晓非,谭肖鹏,等.血清降钙素原(PCT)鉴别肿瘤患者发热原因的价值探讨[J].实用癌症杂志,2009,24(1):48-51.
[10] 吴丹霞,姚筱.血清降钙素原在急性感染性疾病诊断中的应用[J].中国感染控制杂志,2011,10(1):33-35.
[11] Endo S,Aikawa N,Fujishima S,et al. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis;a multicenter prospective study[J]. J Infect Chemother,2008,14(3):244-249.
[12] Luzzani A,Polati E,Dorizzi R,et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis[J]. Crit Care Med,2003,31(6):1737-1741.
[13] Kallio R,Surcel HM,Bloigu A,et al. C-reactive protein,procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in Cancer patients[J]. Eur J Cancer,2000,36(7):889-894.

(收稿日期:2014-05-08)

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》推荐
血清肿瘤标志物应用于甲状腺癌诊断

日前,在成都举办的 2014 年体外诊断新技术高峰论坛上,曾担任中华医学会肿瘤学会副主任委员、复旦大学附属肿瘤医院头颈外科主任的吴毅教授以“甲状腺癌的诊治进展”为主题进行了大会发言,同参会的全国检验及临床专家分享了甲状腺癌诊断和治疗的现状,探讨以甲状腺球蛋白(Tg)与降钙素(calcitonin)为主的血清肿瘤标志物对甲状腺癌的临床价值。

2012 版《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》建议,甲状腺癌诊断和治疗过程中引入血清学肿瘤标志物检查,有助于早期明确甲状腺癌的类型,帮助医生选择正确的治疗方式。根据临床分型,甲状腺癌主要包括分化型甲状腺癌(DTC)、乳头状癌、滤泡状癌、甲状腺髓样癌(MTC)和未分化型甲状腺癌。

美国甲状腺学会(ATA)制订的《甲状腺结节与 DTC 管理指南》指出血清标志物检测能更好地提高辅助诊断的敏感性。其中,Tg 与 calcitonin 凭借特异性好、敏感性强的特点,分别成为 DTC 术后监测的重要标志物和 MTC 筛查的敏感指标。

根据 2012 版《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》,DTC 患者主要采用手术治疗,以及术后碘 131 和促甲状腺激素(TSH)抑制治疗,诊断与随访主要依靠超声和血清 Tg 水平,通过血清 Tg 水平监测复发和转移的可能性。术后复查血清 TSH 水平达标后,应该每 6~12 个月随访一次,进行 Tg 和 Tg 抗体(TgAb)检测,保持血清 Tg 水平在 2 ng/mL 以下。Elec-sys TgⅡ的灵敏度较 Elecsys Tg 更进一步提高,灵敏度达到 0.09 ng/mL,并于 2013 年 12 月 9 日正式获国家食品药品监督管理总局审批。

Calcitonin 是 MTC 重要的肿瘤标志物。相对于超声和细针穿刺(FNA),血清 calcitonin 检测更为敏感,有利于早期诊断。欧洲甲状腺学会(ETA)发布的《滤泡上皮细胞分化型甲状腺癌患者管理欧洲共识》推荐使用 calcitonin 进行甲状腺结节患者筛查。一项采用 Elecsys calcitonin 检测试剂进行的研究发现,MTC 患者及其复发患者的样本中 calcitonin 水平升高幅度明显。Elecsys calcitonin 已于 2014 年 3 月 28 日获国家食品药品监督管理总局批准,现已正式在中国上市,其具有较高的灵敏度,在体内仅有低浓度 calcitonin 时仍能提供检测结果,使检测和随访更加可靠。