

• 临床检验研究论著 •

降钙素原和超敏 C 反应蛋白定量检测在血流感染患者早期诊断中的应用

罗厚龙¹, 农 妍¹, 缪志超¹, 莫 珊¹, 柳东红², 刘行超^{1△}

(1. 中国人民解放军第一八一医院检验科, 广西桂林 541002;

2. 中国人民解放军 95285 部队卫生队, 广西桂林 541002)

摘 要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)定量检测在血流感染(BSI)早期诊断中的临床价值。方法 检测 58 例 BSI 患者(试验组)和 58 例非 BSI 患者(对照组)血清 PCT、hs-CRP 水平,利用受试者工作特征(ROC)曲线评价 PCT、hs-CRP 对 BSI 的早期诊断价值。结果 试验组和对照组血清 PCT、hs-CRP 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),血清 PCT、hs-CRP 诊断 BSI 的 ROC AUC 分别为 0.902(95%置信区间:0.850~0.955)、0.706(95%置信区间:0.611~0.801),以 2.24 ng/mL 作为最佳截断值时,PCT 对 BSI 的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 77.6%、91.4%、90.0%、80.3%。以 64.83 mg/L 作为最佳截断值时,hs-CRP 对 BSI 的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 74.1%、62.1%、54.4%、59.5%。结论 血清 PCT、hs-CRP 定量检测在 BSI 早期诊断中具有重要的临床价值。

关键词:血流感染; 降钙素原; 超敏 C 反应蛋白; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)21-2887-03

Clinical application of detection of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis of bloodstream infection

Luo Houlong¹, Nong Yan¹, Miu Zhichao¹, Mo Shan¹, Liu Donghong², Liu Xingchao^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the 181st Hospital of PLA, Guilin, Guangxi 541002, China;

2. PLA 95285 Military Medical Team, Guilin, Guangxi 541002, China)

Abstract:Objective To investigate the clinical value of detection of procalcitonin(PCT) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in early diagnosis of bloodstream infection(BSI). **Methods** The serum levels of PCT and hs-CRP of 58 BSI patients(test group) and 58 non BSI patients(control group) were detected. The early diagnosis value of PCT and hs-CRP was evaluated by ROC curve. **Results** There were significant difference between the serum PCT and hs-CRP levels of test group and control group($P < 0.05$). The ROC AUC of PCT and hs-CRP were 0.902(95%CI:0.850—0.955) and 0.706(95%CI:0.611—0.801), respectively. With 2.24 ng/mL being the diagnostic cut-off value, the diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of PCT were 77.6%, 91.4%, 90.0%, and 80.3%, respectively. With 64.83 mg/L being the diagnostic cut-off value, the diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of hs-CRP were 74.1%, 62.1%, 54.4%, and 59.5%, respectively. **Conclusion** Detection of serum PCT and hs-CRP has important clinical value in early diagnosis of BSI.

Key words: bloodstream infection; procalcitonin; hypersensitive C-reactive protein; early diagnosis

血流感染(BSI)是由于各种病原微生物进入血液循环,繁殖并释放毒素及代谢产物,引起机体中毒、感染及全身性炎症反应(SIRS)的一种较为严重的感染性疾病。近年来,随着各种侵入性诊疗技术的开展以及抗菌药物的不合理应用,BSI 的发病率呈逐年上升的趋势^[1]。目前血培养仍被认为是诊断 BSI 的金标准^[2-3],但其耗时长、影响因素多,不能很好地满足临床诊疗需要。本研究通过对血清降钙素原(PCT)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)进行定量检测,探讨其在 BSI 中的诊断价值,为临床早期诊断 BSI 提供新的思路和方法,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2013 年 7 月至 2014 年 1 月在本院各临床科室就诊的患者。试验组 58 例为 2 套血培养同时阳性患者,入选个体间无亲缘关系,其中男 31 例,女 27 例,年龄 25~63 岁;对照组 58 例为 2 套血培养均阴性患者,入选个体间无亲缘关系,其中男 31 例,女 27 例,年龄 27~64 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组中包括呼吸道感染者 11 例,泌尿系感染者 10 例,烧伤局部感染者 10 例,其他部位感染者 27 例,与试验组患者就诊科室分布一致。

1.2 仪器与试剂 血培养应用法国生物梅里埃公司 BacT/ALERT 3D 全自动血培养仪及配套的血培养瓶;细菌鉴定采用法国生物梅里埃公司 ATB Expression 微生物鉴定仪,标准质控菌株为 ATCC25923、ATCC25922、ATCC27853、ATCC29212。PCT 测定采用法国生物梅里埃公司 mini-VI-DAS 全自动免疫荧光分析仪及配套的试剂条和固相柱。hs-CRP 测定采用韩国 i-CHROMA 免疫荧光仪及配套试剂。均采用原装的校准品和质控品,严格按照操作说明书进行校准、质控。血平板、麦康凯平板和显色沙保罗平板由郑州安图生物工程股份有限公司提供。

1.3 方法 试验组和对照组均于入选后次日清晨在不同部位采集静脉血 5~10 mL 于 2 套血培养瓶中,立即送检培养,同时采集静脉血 3~5 mL 于 2 支真空采血管内,分别用于 PCT 和 hs-CRP 的测定。对于血培养阳性标本及时转种到血平板、麦康凯平板和显色沙保罗平板中,通过孵育分离出单个菌落,采用 ATB 微生物鉴定仪进行鉴定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。计量资料以中位数和四分位数间距表示,两组间比较采用两个独

立样本秩和检验,多组间比较采用多个独立样本秩和检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。并分别建立 PCT、hs-CRP 对 BSI 诊断的受试者工作特征(ROC)曲线,根据曲线下面积(AUC)大小评价 PCT、hs-CRP 对 BSI 的诊断价值,以约登指数达最大作为最佳截断值,并分别计算 PCT、hs-CRP 对 BSI 诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。

2 结 果

2.1 细菌培养结果 试验组 BSI 患者中,单一病原体感染 54 例(占 93.1%),分别为革兰阴性杆菌感染 25 例(占 43.1%,其中大肠埃希菌 10 例,肺炎克雷伯菌 5 例,铜绿假单胞菌 3 例,鲍曼不动杆菌 3 例,其他 4 例),其 PCT 水平为 14.57(4.02~43.90)ng/mL,hs-CRP 水平为 122.83(70.66~180.03)mg/L;革兰阳性球菌感染 22 例(占 37.9%,其中金黄色葡萄球菌 10 例,屎肠球菌 4 例,链球菌 4 例,凝固酶阴性葡萄球菌 4 例),其 PCT 水平为 3.25(0.50~8.63)ng/mL,hs-CRP 水平为 120.54(25.89~168.57)mg/L;真菌感染 7 例(占 12.1%,其中光滑念珠菌 4 例,热带念珠菌 2 例,白色念珠菌 1 例),其 PCT 水平为 80.82(61.24~198.63)ng/mL,hs-CRP 水平为 147.88(103.09~186.54)mg/L。此外,还有混合感染(感染 2 种及 2 种以上病原体)4 例(占 6.9%),其 PCT 水平为 23.69(5.06~57.47)ng/mL,hs-CRP 水平为 96.78(53.83~199.99)mg/L。除革兰阴性杆菌感染者与混合感染者血清 PCT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,革兰阳性球菌感染者 PCT 水平最低,真菌感染者 PCT 水平最高,差异均有统计学意义($P<0.01$)。不同病原体感染的 BSI 患者间比较,hs-CRP 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 试验组和对对照组 PCT、hs-CRP 水平比较 试验组 PCT 和 hs-CRP 水平分别为(2.33~36.64)ng/mL、(61.07~181.94)mg/L;对照组 PCT 和 hs-CRP 水平分别为(0.05~0.92)ng/mL、(11.75~120.04)mg/L。试验组和对对照组 PCT、hs-CRP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 血清 PCT、hs-CRP 定量检测在 BSI 早期诊断中的价值 血清 PCT、hs-CRP 定量检测对 BSI 早期诊断的 ROC 曲线,见图 1,2 项指标的 ROC AUC 分别为 0.902(95%置信区间:0.850~0.955)、0.706(95%置信区间:0.611~0.801),PCT 以 2.24 ng/mL、hs-CRP 以 64.83 mg/L 作为最佳截断值时,血清 PCT、hs-CRP 对 BSI 的诊断效果最佳,PCT 诊断 BSI 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 77.6%、91.4%、90.0%、80.3%,hs-CRP 诊断 BSI 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 74.1%、62.1%、54.4%、59.5%。

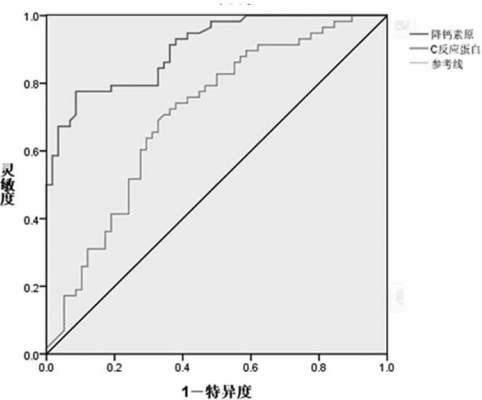


图 1 PCT、hs-CRP 对 BSI 诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

BSI 是导致危重患者死亡的主要原因之一,血培养是诊断 BSI 的金标准,但其需时长,操作过程中容易造成污染^[1-3],因此寻求一种既能在感染早期发生显著变化,又不受非感染因素影响的理想生物标志物来诊断 BSI 十分必要。PCT 作为血清降钙素(CT)的前肽物质,在正常生理状态下,由甲状腺 C 细胞分泌产生,健康人血液中浓度低于 0.05 ng/mL,在炎症刺激特别是细菌感染/脓毒症状态下,机体各个组织、多种细胞类型均可产生 PCT 并释放入血液循环系统^[4]。PCT 在病毒感染和过敏反应时不升高,局部感染时轻微升高,全身严重细菌感染时明显升高。

本研究显示,试验组 58 例 BSI 患者中,单一病原体感染者 54 例,其中大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌并列细菌性 BSI 的首位;7 例真菌感染中光滑念珠菌 4 例,占真菌性 BSI 的 57.1%。近年来真菌 BSI 的比例明显升高,这与广谱抗菌药物、免疫抑制剂、激素的长期使用及患者自身的免疫状况有关。临床医生应该重视真菌性 BSI,严格控制抗菌药物的使用。混合感染 4 例,占 BSI 患者总数的 6.9%,高于 Sreeramaju 等^[5]报道的 2.8%,提示临床不仅应重视真菌性 BSI,还要注重复合病原菌 BSI 的发生。本研究还发现感染不同病原体的 BSI 患者之间,血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但革兰阳性球菌感染者 PCT 水平最低,真菌感染者 PCT 水平最高,与其他病原体感染者比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。Eloy 等^[6]报道真菌 BSI 患者 PCT 水平波动范围大(0.382~238 ng/mL),这些数据尤其是中重度升高的 PCT 数值很好地印证了本试验的结果。究其原因可能与本研究观察对象均来自各临床科室重症监护病房,其存在深部真菌感染外,还存在浅部的细菌感染有关。革兰阴性杆菌感染患者 PCT 水平明显高于革兰阳性球菌感染者,可能与细菌产生毒素的分子结构不同有关,革兰阳性球菌的细胞壁由肽聚糖组成,主要产生外毒素,革兰阴性杆菌的细胞壁由脂多糖组成,主要产生内毒素,此差异可能影响 PCT 的产生与释放^[7]。

试验组与对照组的血清 PCT 和 hs-CRP 水平差异均有统计学意义($P<0.01$)。ROC 曲线分析结果显示,hs-CRP 的 AUC 为 0.706(95%置信区间:0.611~0.801),对 BSI 的诊断水平中等($0.7<AUC<0.9$)。以 hs-CRP=64.83 mg/L 为最佳截断值时,血清 hs-CRP 对 BSI 最具诊断价值,其特异度为 62.1%。虽然 Povoas 等^[8]提出了 hs-CRP 能够单独预测败血症的发生,但本研究结果显示 hs-CRP 对于 BSI 的预测能力有限,其阳性预测值为 54.4%,阴性预测值为 59.5%。hs-CRP 明显升高可能提示患者存在 BSI,但不能仅凭 hs-CRP 这 1 项指标的变化来预测 BSI。PCT 的 AUC 为 0.902(95%置信区间:0.850~0.955),对 BSI 的诊断水平较高($AUC>0.9$)。高于文献^[9-10]报道的 PCT AUC 为 0.73 的结果,究其原因可能在于本研究在纳入研究对象时,严格按照病例入选标准和 BSI 诊断标准进行病例筛选,排除了采样前已使用抗菌药物治疗的患者,排除了试验组中凝固酶阴性葡萄球菌单次血培养阳性病例,对照组要求 2 套血培养同时为阴性。以 PCT=2.24 ng/mL 为最佳截断值时,血清 PCT 对 BSI 最具诊断价值,其特异度为 91.4%,可作为单一生物标志物用于 BSI 的诊断,其阳性预测值为 90.0%,阴性预测值为 80.3%,说明血清 PCT 水平对 BSI 具有良好的预测值。

综上所述,血清 hs-CRP 水平对 BSI 的早(下转第 2890 页)

续表 1 62 例红细胞同种不规则抗体阳性者分布情况 (n)

项目	合计	男	女	有输血史和(或)妊娠史		
				有输血史	有妊娠史	合计
MNSs 系统						
抗-M 抗体	4	2	2	2	1	3
抗-N 抗体	2	1	1	1	0	1
抗-S 抗体	1	1	0	0	0	0
Lewis 系统						
抗-Lea 抗体	2	1	1	0	0	0
Kidd 系统						
抗-Jka 抗体	2	1	1	1	1	2
P 系统						
抗-P1 抗体	2	1	1	0	1	1
Diego 系统						
抗-Dia 抗体	1	0	1	0	0	0
无特异性	5	2	3	1	3	4
合计	62	27	35	40	30	54

3 讨 论

本次筛查红细胞血型不规则抗体检出率为 0.97%，与肖文海等^[3]报道的 0.25% 相差较大，可能与受检群体差别及统计处理有关，上述文献按检查次数计算，本研究将同一病例反复、多次检查按 1 例计算。62 例不规则抗体阳性者中，男 27 例，女 35 例，男女比例为 1:1.3，与文献^[4]报道的结果接近，其中 87.1% (54/62) 有输血史和(或)妊娠史。

62 例不规则抗体筛选阳性者经谱细胞鉴定，发现有 57 例具有抗体特异性，可明确抗体类型，另有 5 例无法确定其抗体特异性，可能是抗体效价低或谱细胞以外的其他抗体，对于这 5 例患者，如果确需紧急输血，建议采用聚凝胺法联合抗球蛋白试验进行盲配。

不规则抗体以 Rh 血型系统为主(69.4%)，证明 Rh 血型系统的不规则抗体是引发溶血性输血反应的主要原因。Rh 系统抗-E 抗体检出率最高(54.8%)，而抗-D 抗体的检出率很低(6.5%)。在我国汉族人群中，抗-D 抗原阴性者仅有 0.3%，作为稀有血型在产前及输血前已得到足够重视并常规检查，产生抗-D 抗体的概率自然很低。相反，抗-E 抗原的免疫原性仅次于抗-D 抗原，我国汉族人群中抗-E 抗原阴性者占到 47.09%^[5]，由于我国暂未将抗-E 抗原作为常规检测并同型输血，导致抗-E 抗原阴性患者输血中接受抗-E 抗原的概率很高，因而产生抗-E 抗体的概率也大大提高。

综上所述，严格执行对受血者的输血前各项检查是十分必要的，特别是对有输血史、妊娠史的需要输血的患者，必须进行抗体筛选和鉴定，避免受血者因输入含有相应抗原的红细胞而发生溶血性输血反应，同时为受血者找到相合的血源提供依据。对于抗体特异性无法鉴定的患者，如果确需紧急输血，则建议采用聚凝胺法联合抗球蛋白法进行盲配，建议对抗-E 抗原进行常规检测并同型输血，以保证患者安全、有效输血。

参考文献

[1] Boyd SD, Stenard F, Lee DK, et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients [J]. Liver Transpl, 2007, 13(2): 1654-1661.

[2] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 253-266.

[3] 肖文海, 朱红梅. 临床输血患者红细胞血型不规则抗体分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 686-687.

[4] 王立萍, 阎东河, 赵月凯. 多次输血、妊娠产生 Rh 血型抗体 16 例[J]. 中国输血杂志, 2005, 18(3): 249-250.

[5] 杜肖刚, 王丽荣, 武洪琳. 输血患者 Rh 血型系统 D、C、E 抗原分布情况调查[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(12): 1316-1317.

(收稿日期: 2014-10-30)

(上接第 2888 页)

期诊断都具有一定的价值，与 hs-CRP 相比，血清 PCT 水平对 BSI 的早期诊断价值更高，这将为临床医生诊断提供高质量的证据，更能帮助临床避免抗菌药物的过度使用。

参考文献

[1] 梁珺, 张洲, 徐元宏. 血流感染现状及诊断方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 3020-3021.

[2] 马春芳, 汪强, 陈雪静, 等. 血清降钙素原在 ICU 血流感染患者中的诊断价值分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(8): 987-989.

[3] Schultz MJ, Determann RM. PCT and sTREM-1: the markers of infection in critically ill patients? [J]. Med Sci Monit, 2008, 14(12): 241-247.

[4] 陆一鸣. 降钙素原 PCT 感染诊治新技术[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20): 2641-2642.

[5] Sreeramou PV, Tolentino J, Garcia-Houchins S, et al. Predictive factors for the development of central line-associated bloodstream infection due to gram-negative bacteria in intensive care unit pa-

tients after surgery[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29(1): 51-56.

[6] Eloy O, Vauloup C, Therond P, et al. Procalcitonin level in deep-seated Candida infections[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2001, 59(4): 502-505.

[7] 汤瑾, 许静, 王坚疆, 等. 降钙素原联合 C 反应蛋白检测在血流感染早期临床诊断的应用[J]. 检验医学, 2013, 28(8): 662-665.

[8] Povia P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis[J]. Intensive Care Med, 1998, 24(10): 1052-1056.

[9] Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis [J]. Am J Surg, 2007, 194(1): 35-39.

[10] van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2010, 14(6): 206.

(收稿日期: 2014-11-05)