

• 论 著 •

降钙素原与(1,3)- β -D 葡聚糖对肺部感染诊断的临床效能*

卢先雷¹, 罗宇鹏¹, 曹志跃¹, 杨进¹, 朱文磊¹, 王平¹, 刘波¹, 朱勇¹, 孙长贵²

(1. 成都市第五人民医院, 四川成都 611130; 2. 中国人民解放军第 117 医院, 浙江杭州 310013)

摘要:目的 评价临床常规工作状态下降钙素原(PCT)与(1,3)- β -D 葡聚糖(G 试验)单独及联合应用诊断肺部感染的实际效能。方法 收集病例 1 027 例, 统计痰涂片及培养阳性分离菌分布组成, 分别与微生物检验和胸部 CT 比对研究 PCT 和 G 试验的诊断价值, 并研究微生物检验阳性与 CT 推断性诊断时 G 试验值分布, 系统评价 G 试验与 PCT 联合应用对肺部感染的预测能力。结果 病原菌分离以烟曲霉菌、多重耐药菌、结核分枝杆菌为主; 与微生物检验比较时 PCT 特异性 41.2%, 敏感性 66.4%; 在微生物检验与 CT 均诊断为肺曲霉菌感染的病例中, G 试验中位数与均数均小于临界值; 与微生物检验比较, G 试验特异性 84.1%, 敏感性 13.2%; 在一致病例中 G 试验中位值 112.91, 95% CI 分布 60~768; CT 为参照, G 试验特异性 75.0%, 敏感性 21.4%; 疑似肺源性败血症病例中, PCT 的中位值 7.51, 三个病例 PCT 低于阈值; 三个病例 G 试验假阳性。两项检查同时阳性对肺部真菌感染的预测能力仅 2.30%, 对细菌感染为 5.40%; 大部分肺部真菌感染的患者 PCT 并不升高; 某些细菌感染 G 试验也可能升高。结论 对于 PCT 与 G 试验测定应该谨慎对待, 合理分析, 综合评价后有选择性的参考。

关键词:降钙素原; (1,3)- β -D 葡聚糖; 下呼吸道; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)09-1200-03

Clinical efficacy of procalcitonin and (1,3)- β -D-glucan for diagnosing pulmonary infection

Lu Xianlei¹, Luo Yupeng¹, Cao Zhiyue¹, Yang Jin¹, Zhu Wenlei¹, Wang Ping¹, Liu Bo¹, Zhu Yong¹, Sun Changgui²

(1. Chengdu Municipal Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 611130, China;

2. the 117th Hospital of PLA, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract: Objective To evaluate the actual efficacy of single detection and combined detection of procalcitonin (PCT) and (1,3)- β -D-glucan (G test) for diagnosing pulmonary infection under clinical routine working condition. **Methods** In 1 027 collected cases, the distribution and composition of positive isolated bacteria by sputum smear and culture were performed statistics, which was respectively compared with the microbiological test and chest CT for investigating the diagnostic value of PCT detection and G test. The G test value distribution in positive microbiological test and CT inferential diagnosis was also studied. The prediction capacity of the combined application of G test and PCT detection on pulmonary infection was systematically evaluated. **Results** The isolated pathogens were mainly aspergillus fumigatus, multidrug-resistant organisms (MDROs) and mycobacterium tuberculosis (TB); compared with the microbiological test, the specificity of PCT detection was 41.2% and its sensitivity was 66.4%; in the cases of lung aspergillus infection diagnosed by the microbiological test and CT, the median and mean of G test all were less than the critical value; compared with the microbiological test, the specificity of the G test was 84.1% and its sensitivity was 13.2%; in the consistent cases, the median of the G test was 112.91, 95% CI distribution was 60~768; with CT as the reference, the specificity of the G test was 75.0% and its sensitivity was 21.4%; in the cases of suspected lung-derived septicemia, the median of the PCT detection was 7.51, PCT was lower than the threshold value in 3 cases; the G test was false positive in 3 cases. The prediction capacity of simultaneous positive in both two detections was only 2.30% for lung fungal infection and 5.40% for bacterial infection; in the most cases of lung fungal infection, PCT was not increased; in certain bacterial infection, the G test could be also increased. **Conclusion** The PCT detection and G test should be treated with caution and could serve as the selective reference after rational analysis and comprehensive evaluation.

Key words: procalcitonin; (1,3)- β -D-glucan; pulmonary infection

大量研究资料表明, 降钙素原(PCT)是最理想的感染标志物, 主要用于早期诊断, 鉴别诊断, 预后评估, 以及疗效观察^[1-2]。而 G 试验[(1,3)- β -D 葡聚糖检测]主要应用于深部真菌感染的早期诊断和疗效评估, 包括念珠菌和曲霉菌的感染^[3]。GM 试验用于曲霉菌感染的补充诊断。

PCT 与 G 试验作为新项目在国内近几年内被迅速大范围地推广, 出现了各种支持性文献^[4-5], 很少有负面报道。同时, 国内普遍认为念珠菌肺部感染真实比例高于国外研究^[5], 以至于 G 试验推广速度快于 GM 试验。实际情况是大多数医院机

构在应用该两项试验一段时间后, 都发现了其中不同程度的问题, 尤其是 G 试验。该两个检验项目的实际价值并不像当初所认为的那样乐观。针对常见病、多发病之一的下呼吸道感染, 笔者经过 1 年的临床常规工作状态下的系统比对研究, 收集了 1 027 例临床病例, 统计学处理再现了真实临床状态下, 该两项试验单独应用及联合应用时的实际价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月 24 日至 2014 年 1 月 25 日因呼吸系统感染入住本院的住院患者。符合《社区获得性肺炎

* 基金项目: 四川省卫生厅科研基金课题项目(110048)。 作者简介: 卢先雷, 男, 主管检验技师, 主要从事微生物检验研究。

诊断治疗指南》及《医院内获得性肺炎、呼吸机相关肺炎和医疗相关肺炎诊疗指南》诊断指标,同时送检了痰培养、PCT 以及 G 试验的患者,全年共收集 1 027 例。

1.2 仪器与试剂 G 试验仪器 MB-80(S)、配套设备及试剂 GKT 系列、质控品均来自北京金山川科技发展有限公司;PCT 试剂以及配套自动化设备来自瑞士 Hoffmann-La Roche 有限责任公司;各种首代分离培养基以及各种染色液等均购自成都瑞琦科技实业股份有限公司;触酶、凝固酶、4% KOH、10% KOH 等试剂为本实验室根据《全国临床检验操作规程》自行配制;氧化酶、细菌鉴定药敏仪器与配套试剂耗材来自珠海迪尔生物工程有限公司;各种微量生化管来自杭州天和微生物试剂有限公司;所有药敏纸片、各种诊断纸片以及 V、X 因子纸片均购自英国 Oxoid 公司。

1.3 方法 依照《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》(第三次修订)、《社区获得性肺炎诊断治疗指南》以及《医院内获得性肺炎、呼吸机相关肺炎和医疗相关肺炎诊疗指南》的规定。共收集病例数 1 027 例,其中曲霉菌培养阳性病例 88 例,但只有 40 例做了胸部 CT 检查,其他仅做了胸透平片。所有纳入病例用药前均采集空腹静脉血作 PCT 与 G 试验检测,同时采集深部痰液,送微生物室作细菌及真菌的分离培养;细菌鉴定依照《全国临床检验操作规程》、《美国临床微生物学手册》、《实用临床微生物检验与图谱》进行,真菌鉴定依照《医学真菌学——实验室检验指南》进行;药敏试验按照 CLSI M2、M7 操作,使用 M100-S23 解读测试结果,并依照 M100-S23 相关规定进行耐药机制的测定;结核菌行抗酸染色。LIS 系统统计分离菌组成分布,调查所有纳入病例病历,查看胸部 CT,查看送检 G 试验当天患者有无使用人血清蛋白、丙种球蛋白以及香菇多糖等 G 试验主要干扰药物。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计学处理, χ^2 检验比较 PCT 与痰培养对肺部感染诊断的差异,比较 G 试验与痰培养、CT 对肺部感染诊断的差异。使用频率分布观察痰曲霉菌阳性病例与 CT 诊断为曲霉菌感染的病例中 G 试验测定值分布,探讨 G 试验试剂盒中临界值设置的科学性。统计 PCT 与 G 试验联合诊断时,不同组合情况下对肺部细菌感染和真菌感染的预测能力。统计血培养与痰培养均阳性且为同一种细菌时,PCT 与 G 试验测定值的分布,探讨其中的不符合病例。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 分离菌组成分布及与痰培养比较 从分离菌组成分布可以看出,纳入病例患者大多属于难治性感染,以烟曲霉菌(88 例)、鲍曼不动杆菌(95 例)、铜绿假单胞菌(36 例)、金黄色葡萄球菌(21 例)等高耐药菌株及结核分枝杆菌(23 例)为主。其中有 12 例患者在同一份痰标本中分离到曲霉菌及其他细菌。与痰培养比较,PCT 与痰培养的诊断差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 PCT 在诊断肺部感染时,敏感性高于痰培养。如表 1 所示。

表 1 PCT 与痰培养的诊断差异(n)

PCT	痰培养		
	阳性	阴性	合计
阳性	113	253	366
阴性	161	500	661
合计	274	753	1 027

2.2 痰曲霉菌阳性病例 G 试验测定值分布 G 试验 $\bar{x} \pm s$ 为 (49.82 ± 148.59) pg/mL, 中位数为 10.00 pg/mL, CT 诊断为曲霉菌感染的病例中 $\bar{x} \pm s$ 为 (44.66 ± 82.05) pg/mL, 中位数为 10.00 pg/mL。两种情况下,中位数以及平均数均远小于其临界值 60 pg/mL, 说明该试验以 60 pg/mL 为阈值, 将漏掉大多数可能有意义的测定值。分别与痰培养及 CT 比较时,G 试验对于肺部真菌感染的诊断符合情况,如表 2 所示。与痰培养比较, $\chi^2 = 20.88$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。G 试验假阳性较高。与 CT 比较时使用校正配对卡方检验, $\chi^2 = 12.96$, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CT 阳性率高于 G 试验。以痰培养为参照时,特异性 84.1%, 敏感性 13.2%, 阴性预测值 90.9%, 阳性预测值 7.5%。在痰培养与 G 试验诊断一致 12 例病例中,G 试验分布中位数为 112.91 pg/mL, 标准差为 327.58 pg/mL, 测定值 95% CI 分布 $60 \sim 768$ pg/mL。以 CT 作为参照时,G 试验的特异性 75.0%, 敏感性 21.4%, 阴性预测值 29.0%, 阳性预测值 66.7%。

表 2 G 试验与痰培养及 CT 对肺部真菌感染的诊断比较(n)

G 试验	痰培养			CT		
	阳性	阴性	合计	符合诊断	不符合诊断	合计
≥60	12	149	161	6	3	9
<60	79	787	866	22	9	31
合计	91	936	1 027	28	12	40

2.3 G 试验与 PCT 联合应用 有 17 例病例的血培养与痰培养为同一种细菌,其 PCT 的中位数为 7.51 ng/mL, 平均数为 14.03 ng/mL, 标准差为 20.59 ng/mL; 有 3 个病例的 PCT 值低于阈值。连续监测中,PCT 较高的患者治疗后下降明显,但当降至 2.0 ng/mL 左右时就不再下降;而初始值在 2.0 ng/mL 的患者治疗过程中 PCT 值变化不明显。另外,G 实验有 3 个患者大于阈值,采血时均在接受人血清蛋白或丙种球蛋白治疗,应为假阳性。G 试验与 PCT 联合应用对肺部感染的预测能力评价,见表 3。两项试验同时阳性对肺部真菌感染的预测能力仅为 2.30%, 对细菌感染的预测能力仅为 5.40%;大部分肺部真菌感染的患者 PCT 并不升高(升高者占 28.40%);15.10% 细菌感染 G 试验也可能升高;两项试验全部阴性时,约有 51.50% 患者无法排除肺部感染的可能。

表 3 G 试验与 PCT 联合应用对肺部感染的预测(n)

PCT+G 试验测定值	痰培养		
	真菌培养阳性	细菌培养阳性	合计
PCT>0.5	2	10	12
G 试验>60			
PCT<0.5	10	18	28
G 试验>60			
PCT>0.5	23	78	101
G 试验<60			
PCT<0.5	53	80	133
G 试验<60			
合计	88	186	274

3 讨 论

PCT 检测在欧洲已被广泛应用于临床^[6]。近几年来,国内的应用也逐渐增加,已有取代 C-反应蛋白(CRP)之势^[7]。然而,笔者发现很多典型肺部感染,抗菌药物治疗有效,PCT 却总是处于较低水平。

与此同时,G 试验也被广泛应用。近年来发表的应用性文献大多肯定 G 试验,加之有专家认为国内念珠菌肺炎高于国外,各方观点真假难辨也是造成 G 试验被滥用的原因之一。仔细研究不难发现,其设计不仅在参照标准的选取上缺陷明显,病例选择具有明显倾向性,证据与结论之间也缺乏必然联系。这些报道很大程度上误导了后来的跟随者。

通过笔者历经一年的临床常规工作状态下的研究,收集有效病例 1 027 例,通过统计学处理后发现,PCT 诊断肺部感染敏感性 66.4%,阳性预测值 30.9%。PCT 阴性病例(小于 0.5 ng/mL)中很多细菌培养为阳性。其中结核分枝杆菌与星形奴卡菌在呼吸道中是公认的致病菌,并不存在定值。

通过研究,笔者得出单独采用 G 试验、痰培养或者 CT 诊断肺部感染,其敏感性都是较低的,而且不同试验之间符合程度并不高,G 试验与痰培养符合率 13.2%,与 CT 的符合率 21.4%。在痰培养为曲霉菌的病例中,或是 CT 诊断为肺曲霉菌感染的患者中,G 试验中位数以及均数远小于其临界值,说明该试验以 60 pg/mL 为阈值,将难以得到满意的阳性预测值。另外从 12 例痰培养 G 试验为阳性的病例分布特点可以看出,当测定值大于 768 pg/mL 时,意味着不可接受的高值,可能与 G 试验干扰物(如人血清蛋白、丙种球蛋白、香菇多糖制剂等)有关。

在 17 例疑似肺源性败血症患者中有 3 例患者同一时间段送检的 PCT 测定值处在阈值以下。另外有 3 例患者的 G 试验测定值假阳性。在 PCT 的连续监测中,初始高值降低比较明显,到 2.0 ng/mL 以下不再继续下降;初始值 2.0 ng/mL 左右的病例,PCT 值随治疗变化不大。

在 PCT 与 G 试验的联合诊断评价中得到的结论是既不能通过两项试验的阳性来确认肺部真菌感染,也不能通过两项试验的阴性排除肺部感染。笔者还发现通过 CT 和痰培养诊

(上接第 1199 页)

发生或加剧。很多哮喘患者在确诊之前常常经历很长时间的误诊过程,被诊断为慢性支气管炎、咽炎等^[10],由于错误的诊断导致治疗方案的错误,不仅延误治疗,给患者造成身体上的痛苦,也给患者带来精神上、心理上的痛苦,加大经济负担。并且由于经常使用抗菌药物,且抗菌药物对哮喘病没有治疗作用,反复使用容易造成耐药。本次研究中哮喘组与健康人群比较,PCT 水平差异没有统计学意义($P > 0.05$),说明哮喘患者与健康人群之间没有明显的区别,这也可以作为鉴别哮喘与慢支炎、咽炎的指标之一,其临床意义有待进一步研究。

参考文献

- [1] Saint S, Flah EK, Abrahamse P, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy [Z], 2001; 2512.
- [2] 蔡伟娟,刘曼,郑维威,等.降钙素原在感染性疾病中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2011,32(16):1822-1823.

断为肺部真菌感染的病例,其 PCT 测定值并不高,这与文献报道的情况基本一致^[8-9]。同理,细菌感染有可能会出现 G 试验测定值的升高,这可能与某些抗菌药物的干扰有关,也或许与合并真菌感染有关。

综上所述,作为临床医生,对于任何应用于临床的新生事物都应该首先持以谨慎态度,评判性接受。对任何实验室检查结果综合评价,选择性参考才是正确的态度。

参考文献

- [1] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. Lancet, 2004, 363(949): 600-607.
- [2] Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 7-15.
- [3] 汪明丽,崔速南,张景遥,等.血清降钙素原测定在感染性疾病中的诊断意义[J].中国抗感染化疗杂志,2002,2(4):215-217.
- [4] 刘又宁.呼吸疾病临床问题的新认识[J].中国实用内科杂志,2010,30(4):294-295.
- [5] 中华医学会呼吸病分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2006,20(10):651-655.
- [6] 高雷,周新.(1,3)-β-D 葡聚糖检测在侵袭性真菌感染中的诊断意义[J].中国感染与化疗杂志,2008,8(2):123-125.
- [7] Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis [J]. Mater Sociomed, 2013, 25(4): 277-281.
- [8] 杨兰萍,胡晓玲,余小龙.血清降钙素原指导儿童呼吸道感染抗生素应用的临床意义[J].中国医学工程,2014,22(1):40.
- [9] Dou YH, Du JK, Liu HL, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76 (4): 464-469.

(收稿日期:2015-01-14)

- [3] 方琦,黄锡荣,李凯,等.降钙素原荧光免疫层析定量检测方法的建立及性能评估[J].中华检验医学杂志,2012,35(12): 1102-1107.
- [4] 耿洁,张琦.定量检测血清降钙素原对肺部感染患者的诊断意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(19):2210-2212.
- [5] 胡可,刘文恩,梁湘辉.降钙素原在细菌感染中临床应用的研究[J].中华医院感染学杂志,2011,21(1):30-33.
- [6] 程兴梅,张敏,娄杰.重症肺炎降钙素原及人可溶性髓系细胞触发受体-1与乳酸测定的临床价值研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(7):1548-1549.
- [7] 毛晓露,李归宁.血清降钙素原和血清前清蛋白在呼吸道感染性疾病中的应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(8):843-844.
- [8] 胡蓉,孟幼莉,刘春祺.血清降钙素原测定在呼吸系统感染性疾病中的应用[J].国际检验医学杂志,2006,27(6):568-569.
- [9] 谢文锋,严海燕,黄松音,等.降钙素原在感染性疾病中的临床应用价值[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1427-1428.

(收稿日期:2015-01-10)