

• 临床研究 •

降钙素原在菌血症中的预测价值研究

曾桂胜, 陈志芬, 吴见欢
(中山市黄圃人民医院检验科, 广东 528429)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)在菌血症中的预测价值。方法 分析该院 951 例同时送检血液培养和 PCT 检测的标本检测结果,分析 PCT 水平与血培养结果的关系,同时比较 PCT 在革兰阴性菌、革兰阳性菌之间的差异;根据受试者工作特征(ROC)曲线判断 PCT 的诊断效能。应用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析。结果 PCT 和血培养的阳性率分别为 25.4%和 9.8%;PCT 区分血培养阴性与阳性、革兰阴性菌与革兰阳性菌的最佳临界值分别为 0.540 ng/mL、2.065 ng/mL。血培养阴性与阳性组、革兰阴性菌与革兰阳性菌组之间 PCT 进行比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 PCT 水平的检测有助于快速排除和诊断血流感染,同时有助于区分革兰阴性菌、革兰阳性菌所致的感染,为菌血症的早期诊断提供参考信息,从而改善和提高菌血症诊断的准确性,避免非必需的抗菌药物治疗,对临床诊疗具有很大的意义。

关键词:血培养; 菌血症; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.047 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2017)06-0844-03

血流感染是由细菌引起的全身炎性反应,通常病死率都较高,因此,诊断血流感染成为医学界关注的热点^[1-2]。降钙素原(PCT)是一种降钙素前肽物质,本身无激素活性,是近几年来发现的细菌感染检测的新指标,跟血培养、CRP 等感染指标比较具有优越性。血培养可以鉴别出致病微生物,通过药敏试验可以选择合适的抗菌药物治疗,但由于培养周期较长,加上抽血过程中可能带来的污染,或者是抽血前抗菌药物的使用都会影响血培养的特异度和灵敏度。因此,血培养对急诊患者中的感染性发热患者的早期诊断存在局限性。而血清 PCT 可作为全身细菌感染的早期诊断的辅助指标,在感染证据确定前,进行早期抗菌药物的有效治疗^[3]。本文通过对 951 例同时进行血培养及血清 PCT 检测的结果进行比较分析,探讨 PCT 在菌血症中的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取了 2015 年 6 月 1 日至 2016 年 6 月 31 日在本院住院期间同时送检血培养和血清 PCT 检测的患者资料共 983 例,然后剔除了 32 例污染(结合临床表现及相关血流感染的其他实验室检查,如外周血白细胞数、中性粒细胞比值、C 反应蛋白水平及血培养阳性时间等综合判断),将余下的 951 例纳入统计分析。对同一患者 1 周内 2 次及 2 次以上送检的,只记录和统计第 1 次的血培养及 PCT 检测结果。

1.2 仪器与试剂 采用法国生物梅里埃公司 mini-VIDAS 全自动免疫荧光分析仪与专用原装试剂盒进行 PCT 水平的检测。采用 BD 公司 BACTEC 9120 型全自动血培养系统及配套血培养瓶(包括成人需氧培养瓶、成人厌氧培养瓶及儿童培养瓶)进行血培养。

1.3 方法

1.3.1 PCT 检测 采集患者静脉血标本 3~5 mL 于真空采血管,3 500 r/min 离心 15 min 后分离血清标本,采用 mini-VIDAS 全自动免疫荧光分析仪进行 PCT 检测。PCT 正常参考范围为 0~0.5 ng/mL,PCT>0.5 ng/mL 为阳性^[4]。以≥0.5 ng/mL 作为阳性的标准。

1.3.2 血培养 成人采血 8~10 mL,注意无菌操作,标本采集后立即注入血培养瓶并送实验室,实验室接收标本、编号及登记后,将血培养瓶置于 BACTEC 9120 全自动血培养仪中,一旦仪器发出阳性警报,立即用无菌注射器抽取培养瓶内培养液接种于血平板上于 37℃过夜培养,第 2 天进行菌落分纯,将

分纯后的菌落进行革兰染色及菌株鉴定、药敏试验。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计学处理,PCT 检测水平采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;PCT 对患者预后判断的分析中,由于例数较少,PCT 值采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;对于血流感染与非血流感染、革兰阳性菌与革兰阴性菌感染的两组鉴别诊断,分别绘制 PCT 用于上述两组鉴别诊断的受试者工作特征(ROC)曲线,判断其鉴别诊断的效能,并确定最佳临界值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本院同时送检的标本共 983 例,其中 125 例分离出微生物,排除 32 例污染菌不作统计分析,93 例诊断为菌血症。在数据分析的 951 例患者中,血培养阳性 93 例,阳性率为 9.78%(93/951);以血清 PCT≥0.5 ng/mL 作为判断折点,阳性率为 25.4%(242/951)。非血流感染组血清 PCT 中位数水平小于 0.5 ng/mL。非血流感染组中 680 例 PCT 阴性,阴性比例为 71.5%;血流感染组 64 例 PCT 阳性,阳性比例为 68.8%。将非血流感染组与血流感染组的 PCT 水平进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$),血流感染组血清 PCT 水平要明显高于非血流感染组,同时数据也显示血流感染组中革兰阴性菌血清 PCT 水平要明显高于革兰阳性菌,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 血培养及 PCT 检测结果($n=951$)			
组别	n	PCT [ng/mL, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	PCT 阳性 [$n(\%)$]
血流感染组	93	1.52(0.27,19.79)	64(68.8)
革兰阴性菌感染	49	2.29(0.55,45.94)	37(39.8)
大肠埃希菌	35	—	23(24.7)
肺炎克雷伯菌	12	—	12(12.9)
其他革兰阴性菌	2	—	2(2.2)
革兰阳性菌感染	44	0.93(0.19,4.15)	27(29.0)
金黄色葡萄球菌	11	—	3(3.2)
溶血葡萄球菌	9	—	7(7.5)
其他革兰阳性菌	24	—	17(18.3)
非血流感染组	858	0.1(0.05,0.38)	178(20.7)

注:—表示该项无数据。

当临界值为 0.54 ng/mL 时,血清 PCT 水平鉴别诊断血流

感染与非血流感染的灵敏度为 68.8%，特异度为 80.2%，ROC 曲线下面积为 0.840, 95% 可信区间为 0.802~0.878, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 PCT 对血流感染的鉴别诊断有意义, 见图 1。当临界值为 2.065 ng/mL 时, 血清 PCT 水平鉴别诊断革兰阴性菌血流感染与革兰阳性菌血流感染的灵敏度为 57.1%, 特异度为 68.2%, ROC 曲线下面积为 0.655, 95% 可信区间 0.545~0.765, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 PCT 对区分革兰阴性菌与革兰阳性菌血流感染的鉴别诊断有意义, 见图 2。

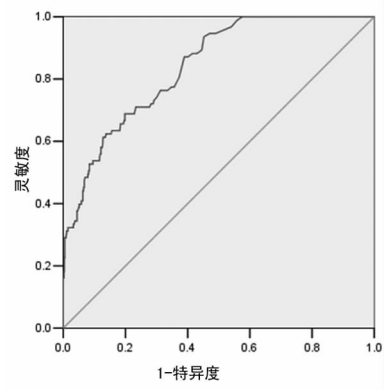


图 1 血清 PCT 水平用于血流感染与非血流感染鉴别诊断的 ROC 曲线

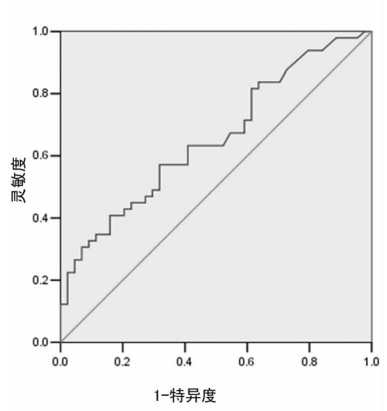


图 2 血清 PCT 水平用于革兰阴性菌与革兰阳性菌血流感染鉴别诊断的 ROC 曲线

3 讨论

本文通过对住院患者资料的回顾性研究, 发现同时纳入研究的 951 例患者中, 93 例患者血培养阳性, 其中革兰阴性菌感染 49 例 (占 52.7%), 革兰阳性菌感染 44 例 (占 47.3%)。血培养阳性患者血清中有 68.8% 的患者 PCT 高于临界值, 血培养阳性患者 PCT 水平明显高于血培养阴性患者且革兰阴性菌感染的患者 PCT 明显高于革兰阳性菌感染的患者, 这与国内相关研究结果基本相同^[5-6]。虽然革兰阴性菌及革兰阳性菌均能通过诱导机体产生炎症反应, 释放各种细胞因子, 促使血清 PCT 水平升高, 但数据分析提示革兰阴性菌 PCT 水平较革兰阳性菌高, 这可能跟革兰阴性菌细胞壁中重要成分内毒素有关, 该成分在人体中可直接诱导人培养细胞产生高浓度的 PCT, 而革兰阳性菌细菌的细胞壁缺乏该成分。研究表明, 细菌的细胞壁脂多糖能刺激机体分泌炎症因子 (如 IL-6、TNF- α 等), 并进一步引发组织和细胞合成和释放大量的 PCT^[7] 有关。

而在伴发脓毒血症的患者中, 某些血管活性药物也直接影响到了 PCT 的水平, 而可溶性肿瘤坏死因子受体可抑制 PCT 的升高程度^[8]。PCT 在正常生理状态下由甲状腺 C 细胞产生, 是由 116 个氨基酸组成的相对分子质量为 13×10^3 的蛋白质, 为降钙素的前体。在脓毒血症时其水平明显升高^[9], 发生全身性感染 3~4 h 后血清 PCT 即可升高, 且其半衰期较短, 因此成为细菌早期感染检测的重要实验室指标^[10]。在正常情况下, 健康人群的血清 PCT 浓度很低, 而在细菌感染时 PCT 会随感染的严重程度加重而升高且性质稳定不易受药物的影响^[11]。当血清 PCT < 0.5 ng/mL 且血培养阴性时, 可暂不使用抗菌药物, 检查是否存在其他诱导体温升高等因素, 并参考其他临床指征。有研究表明^[12-13], PCT 水平与感染所致的炎症反应的严重程度有关, 并随着炎症的控制和病情的缓解可降至正常水平, 动态监测 PCT 水平的变化, 能更好地预测血流感染的预后及疗效观察, 若 PCT 水平降低 50% 以上, 则提示预后良好。PCT 与血培养结果有着相关性, 血培养阳性患者的 PCT 水平明显升高^[14]; 但 PCT 不能明确界定是由何种细菌引起的感染, 加上体内有较多影响因素可以起到促进或抑制的作用, 所以体内存在感染时, PCT 不一定增高, 而 PCT 浓度低于参考范围, 也不能表明机体没有感染。由此可见, 在诊断血流感染中单独依赖 PCT 存在一定的弊端。该研究显示有 31.2% 血培养阳性患者 PCT 阴性, 考虑药物等因素所致。即使 PCT 水平不高, 临床上仍不能排除血流感染, 需要结合白细胞计数、中性粒细胞数、CRP 等因素综合分析。为弥补 PCT 检测的不足, 需和血培养联合检测, 优势互补。血培养是血流感染诊断的“金标准”^[15], 可最终鉴定出致病菌株及其药敏谱, 为临床确定抗菌药物的治疗方案提供依据, 缺点是培养时间比较长, 阳性率较低。PCT 作为早期的诊断指标, 得益于它在诊断血流感染中的灵敏度、特异度, 以及检测速度快, 从而实现了在感染证据确定前, 为临床医生提供了可靠的辅助指标, 进行早期的有效治疗。

参考文献

- [1] 肖倩, 李松, 屈平华, 等. 血清降钙素原检测联合微生物培养的临床应用价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33 (21): 2658-2660.
- [2] 高海峰. CRP, IL-6 和 PCT 联合检测在血流感染中的诊断价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24 (10): 1428-1431.
- [3] 肖小琳. 降钙素原在细菌感染患儿中的临床价值 [J]. 中国当代医药, 2013, 20 (27): 26-27.
- [4] 戈海延, 王丹华. 新生儿全身炎症反应综合症研究进展 [J]. 中华医院感染杂志, 2008, 18 (7): 1045-1047.
- [5] 杨朵, 胡梅, 李莉, 等. C-反应蛋白及降钙素原在血流细菌感染诊断中的应用价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23 (22): 5632-5634.
- [6] 蔡利勋, 陈玉, 郑剑锋, 等. 降钙素原在上呼吸道感染诊治中的应用 [J]. 实验与检验医学, 2012, 30 (6): 546-547.
- [7] Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation [J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12 (4): 393-396.
- [8] 马莉, 孙光伟, 王厚照. 血清降钙素原联合血培养连续检测对菌血症的诊断价值 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24 (10): 78-80.
- [9] 童海明. 血清降钙素原联合血培养对 ICU 患者菌血症的

- 早期诊断价值[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3): 321-322.
- [10] 张铂, 秦英智. 首次血清降钙素原水平在评价呼吸机相关性肺炎感染程度和预后的意义[J]. 天津医药, 2009, 37(5): 365-367.
- [11] Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, et al. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation[J]. Croat Med J, 2012, 53(1): 30-39.
- [12] 李雪华, 黄少兴, 卓丽文. 血清降钙素原检测在细菌感染
- 临床研究 •

- 性疾病中的诊断意义[J]. 现代医院, 2013, 13(2): 57-58.
- [13] Karlsson S, Heikkinen M, Pettili V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2010, 14(6): R205.
- [14] 邓长生. 诊断学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 14-16.

(收稿日期: 2016-10-18 修回日期: 2016-12-29)

自动化学发光免疫分析仪检测血清 25-羟基维生素 D 的性能评价

张 旋, 赵志敏, 阳红梅

(深圳市龙岗区妇幼保健院检验科, 广东 518000)

摘 要:目的 对自动化学发光免疫分析仪测定 25-羟基维生素 D 的检测性能进行验证和评估, 以确定是否满足临床检测的要求。方法 根据美国国家临床实验室标准化委员会的 EP5-A2 方案评价精密性, EP17-A 方案评价灵敏度, EP6-A2 方案评估线性范围, 并采用雅培全自动化学发光法和液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)分别测定 50 例健康体检儿童的血清 25-羟基维生素 D, 比较测定结果的相关性和偏倚。结果 雅培全自动化学发光法检测的精密度和灵敏度符合试剂盒的声明, 可以接受。线性范围涵盖了健康者和绝大多数患者的检测水平, 可以满足临床需要。自动化学发光免疫分析仪对 50 例体检儿童血清标本的检测结果与当前作为“金标准”的 LC-MS/MS 相比, 结果符合性较好。结论 自动化学发光免疫分析仪测定 25-羟基维生素 D 在精密性、灵敏度、线性范围方面均符合要求, 对临床血清标本的 25-羟基维生素 D 的检测结果也与当前作为“金标准”的 LC-MS/MS 符合性较好, 可以满足临床检测的要求。

关键词: 25-羟基维生素 D; 精密性; 灵敏度; 线性范围

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.048

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)06-0846-03

维生素 D 是一种人体必需的脂溶性维生素, 不仅具有传统意义上的骨骼效应, 它还有着广泛的非骨骼效应, 与心血管疾病、免疫疾病、糖尿病、肿瘤等疾病密切相关^[1-2]。25-羟基维生素 D 测定是衡量维生素 D 营养状态的最佳指标。目前 25-羟基维生素 D 的测定方法有多种, 液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)是目前作为“金标准”的检测方法, 但其技术复杂需要专业操作人员, 仪器昂贵且自动化程度不高, 在一定程度上限制了其在临床中用于 25-羟基维生素 D 的常规检测^[3-4]。美国雅培公司提供了化学发光法的 25-羟基维生素 D 检测试剂盒, 可使用自动化学发光免疫分析仪检测, 操作便捷, 检测时间也被极大缩短。本研究依据美国国家临床实验室标准化委员会(NCCLS)相关文件标准, 对仪器检测性能进行了评估, 并采用此方法对 50 例体检儿童血清 25-羟基维生素 D 水平进行了检测, 并且将检测结果与“金标准”的 LC-MS/MS 法对比, 分析其临床适用性, 旨在明确自动化学发光免疫分析仪是否能满足临床检测要求。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2016 年 3—5 月在深圳市龙岗区妇幼保健院儿童保健科体检的 50 例儿童的血液标本, 其中男 28 例、女 22 例, 年龄 3~6 岁。

1.2 仪器与试剂 采用美国雅培公司 i2000 型全自动化学发光免疫分析仪, 雅培公司的配套试剂、质控品和校准品, 所有检测项目均严格按照说明书操作 LC-MS/MS 系统由美国 Waters 公司 Acquity UPLC 型色谱仪系统和美国 AB SCIEX 公司 API 4000 Qtrap 型串联四极杆质谱仪组成。

1.3 方法

1.3.1 精密性试验 根据 NCCLS 的方案 EP5-A2 进行, 使用

两个批号的试剂, 在同一台仪器上, 对由 3 个雅培 25-羟基维生素 D 质控品进行检测, 每天在两个不同的时间段分别检测两次, 共检测 20 d。

1.3.2 灵敏度试验 根据 NCCLS 的方案 EP17-A 进行, 对 4 个零浓度的标本和 8 个 25-羟基维生素 D 浓度在 3.4~9.5 ng/mL 之间的标本进行检测, 使用两个批号的试剂, 在两台仪器上, 将这些标本分 5 个批次进行检测, 检测 5 d。

1.3.3 线性范围 根据 NCCLS 的方案 EP6-A 进行。使用四对标本, 将含高浓度 25-羟基维生素 D(浓度范围为 78.4~165 ng/mL)的标本按照比例用含低浓度 25-羟基维生素 D(浓度范围为 0.2~10.7 ng/mL)的标本进行稀释, 每对标本共得到 11 个稀释标本, 然后使用雅培 25-羟基维生素 D 项目进行检测。

1.3.4 方法学比较 对本院儿童的 50 例血液标本用自动化学发光免疫分析仪和 LC-MS/MS 法分别进行测定。

1.4 统计学处理 记录并整理试验数据, 采用 MedCalc15.10 对试验数据进行统计作图, 使用 Passing-Bablok 方法进行回归分析, Bland-Altman 方法进行比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 精密性试验结果 3 个不同水平的质控血清标本在自动化学发光免疫分析仪上进行精密性测试的结果见表 1, 满足试剂盒声明的不精密性。

2.2 灵敏度试验 雅培 25-羟基维生素 D 检测项目的空白限为 1.9 ng/mL, 检测限为 3.1 ng/mL, 定量限为 8.0 ng/mL, 与试剂盒声明一致, 可以接受。

2.3 线性范围 采用绝对偏差≤20%的值, 得出自动化学发光免疫分析仪检测 25-羟基维生素 D 的线性范围为 9.4~