

• 论 著 •

降钙素原在恶性肿瘤患者发热诊断中的研究^{*}

郭 凡, 霍怡杉, 封 敏, 冯阳春, 黄艳春[△]

(新疆医科大学附属肿瘤医院检验科, 乌鲁木齐 830011)

摘 要:目的 探讨降钙素原(PCT)在恶性肿瘤患者发热诊断中的应用价值。方法 收集 2016 年 1—10 月恶性肿瘤伴发热患者 254 例, 根据临床表现、实验室检查及影像学检查结果明确诊断体温升高的原因进行分组, 并比较各组间 PCT 水平的差异。结果 与肿瘤热组相比, 败血症组和非败血症组 PCT 水平显著升高($P<0.001$)。且无论是细菌感染、真菌感染还是二者混合性感染, PCT 水平均明显高于肿瘤热组; 与真菌感染组相比, 细菌感染性组的 PCT 水平显著升高($P<0.01$)。在肿瘤热组、真菌感染组与细菌感染组中, PCT 水平的分布差异有统计学意义($P<0.01$)。PCT 诊断真菌感染性发热和细菌感染性发热的临界值分别为 0.575、0.945 ng/mL, ROC 曲线下面积分别为 0.812(95%CI: 0.805~0.934)、0.951(95%CI: 0.917~0.985)。结论 初步认为 PCT 可以作为鉴别恶性肿瘤患者发热原因的一个有效的临床辅助诊断指标。

关键词:降钙素原; 发热; 肿瘤; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1186-04

Investigation on procalcitonin in diagnosis of fever in cancer patients^{*}

GUO Fan, HUO Yishan, FENG Min, FENG Yangchun, HUANG Yanchun[△]

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of procalcitonin(PCT) in fever of the patients with malignant tumor. Methods A total of 254 patients with malignant tumor complicating fever from January to October 2016 were collected and grouped after clearly diagnosing the causes of body temperature increase according to the clinical manifestations, laboratory examination and imaging examination results. The difference of PCT level was compared among various groups. Results Compared with tumor thermal group, the PCT level in the sepsis and non-sepsis groups was significantly increased($P<0.001$). Moreover no matter which was bacterial infection, fungal infection or both mixed infection, the PCT level was significantly higher than that in the tumor thermal group; compared with the fungal infection group, the PCT level in the bacterial infection group was increased significantly($P<0.01$). The PCT level distribution difference among the tumor thermal group, fungal infection group and bacterial infection group was statistically significant($P<0.01$). The critical values of PCT for diagnosing fungal and bacterial infectious fever were 0.575, 0.945 ng/mL respectively. The areas under ROC curve were 0.812(95%CI: 0.805—0.934); 0.951(95%CI: 0.917—0.985). Conclusion It is priliarily considered that PCT can serve as an effective clinical auxiliary diagnostic indicator for differentiating the fever cause in the patients with malignant tumor.

Key words: procalcitonin; fever; tumor; diagnosis

发热在恶性肿瘤患者的临床症状中较为常见。通常引起发热的因素较多。而对于恶性肿瘤患者,除了由细菌、真菌感染等可引起感染性发热,肿瘤患者体内的肿瘤细胞本身也可释放致热因子,从而引起肿瘤源性发热。另外,使用化疗药物和血制品等非感染性因素也可导致发热。当恶性肿瘤患者出现发热症状时,降钙素原(PCT)是一个具有潜在应用价值的标志物^[1]。本文通过对恶性肿瘤发热患者血清中 PCT 的检测及其发热原因的分析,探讨了 PCT 在恶性肿瘤患者感染性发热和非感染性发热诊断中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2016 年 1—10 月期间入住本院的 254 例恶性肿瘤伴发热患者作为研究对象,其中男 138 例,女 116 例。入选患者发热 7 h 内进行 PCT 检测和血培养,同时采

集易感部位相关的体液、分泌物标本进行真菌培养和细菌培养,并完善相关影像学检查和真菌血清学检测。根据临床表现、实验室检查及影像学检查结果明确诊断体温升高的原因^[2],将研究对象分为 4 组。败血症组:指血培养阳性的患者;非败血症组:指影像学检查发现感染灶或局部病灶,血培养阴性的患者;肿瘤热组:指无任何感染证据,抗菌治疗不退热,而手术或化疗后退热的患者;不明原因发热组:指体格检查、影像学检查和微生物培养均未发现细菌或真菌感染证据且非单纯肿瘤热的患者。根据实验室检查结果将所有感染患者分为 3 组:细菌感染组、真菌感染组、混合感染组。根据发热是否有感染因素分为感染性发热组和非感染性发热组。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:(1)住院时间>48 h;(2)未手术或手术后>24 h;(3)体温 4 h 内连续 2 次超过

^{*} 基金项目:新疆医科大学创新基金资助项目(XYDCX201550)。

作者简介:郭凡,女,检验医师,主要从事肿瘤免疫和免疫学检验的研究。△ 通信作者,E-mail:1105598881@qq.com。

38℃,或1次超过38.5℃。排除标准:(1)诊断为甲状腺髓质癌、小细胞肺癌(SCLC)的患者;(2)长时间或者重度心脏休克;(3)长期器官重度不规则灌注;(4)HIV检测阳性。

1.3 方法 采用 Roche cobas e 411 全自动电化学发光免疫分析仪检测 PCT;微生物培养采用法国生物梅里埃全自动细菌鉴定仪(VITEK-2Compact)、法国生物梅里埃全自动血培养仪(Bact/Alert3D120)、法国生物梅里埃全自动平板接种仪。参考值:PCT 正常参考值为 PCT<0.1 ng/mL。由于本研究对象为肿瘤患者,依据文献的报道本文研究以 PCT≥0.5 ng/mL 为 PCT 阳性^[3]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理和统计分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作曲线(ROC),并计算曲线下面积(AUC)。结果均以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同分组中 PCT 水平的差异 与肿瘤热组相比,败血症组和非败血症组 PCT 水平显著升高(*P*<0.001);原因不明发热组与肿瘤热组 PCT 水平差异则无统计学意义(*P*>0.01)。与非败血症组和原因不明发热组相比,败血症组 PCT 水平显著升高(*P*<0.001)。将感染性发热按病原体类型分组,与肿瘤热组进行两两比较,发现无论是细菌感染、真菌感染还是二者混合性感染,PCT 水平均明显高于肿瘤热组;与真菌感染组相比,细菌感染性发热的 PCT 水平显著升高(*P*<0.01),但细菌感染性发热组和混合性感染组 PCT 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 不同分组中 PCT 阳性率的差异 254 例研究对象中,确诊感染性发热 176 例,PCT 阳性率 86.93%,非感染性发热 78

例,占 30.71%。其中肿瘤热组 60 例,PCT 阳性率 6.66%;败血症组 36 例,PCT 阳性率 97.22%;非败血症感染组 140 例,PCT 阳性率 84.29%;原因不明发热组 18 例,PCT 阳性率 16.67%。4 组 PCT 阳性率两两比较,败血症组显著高于非败血症组、肿瘤热组和原因不明发热组,差异均有统计学意义(*P*<0.001);与单纯肿瘤热组相比,败血症组和非败血症组阳性率显著升高(*P*<0.001);原因不明发热组 PCT 水平与肿瘤热组差异无统计学意义(*P*>0.1)。见表 1。

2.3 不同 PCT 水平在肿瘤热、真菌和细菌感染组中的分布 PCT 诊断肿瘤热,真菌和细菌感染性发热时,不同 PCT 水平在肿瘤热组、真菌感染组与细菌感染组中的分布差异有统计学意义($\chi^2=186.89, P<0.01$)。见表 2。

2.4 PCT 对诊断恶性肿瘤患者感染性发热的效能评价 通过 ROC 曲线法计算出 PCT 诊断真菌感染性发热和细菌感染性发热的临界值分别为 0.575、0.945 ng/mL, AUC 分别为 0.812(95% *CI*: 0.805 ~ 0.934)、0.951(95% *CI*: 0.917 ~ 0.985),这表明 PCT 诊断真菌和细菌感染性发热的诊断准确性均较好。

2.5 PCT 与真菌细菌感染性发热的发生率 PCT 诊断真菌感染性发热的临界值为 0.575 ng/mL,选择 PCT=0.5 ng/mL 作为临界值^[3-4],当 PCT≥0.5 ng/mL 时诊断恶性肿瘤患者真菌感染性发热的敏感度为 85.53%,特异度为 93.33%,准确度为 88.87%,阳性预测值为 94.20%,阴性预测值为 83.58%,约登指数为 0.788 6,诊断指数为 178.86%。当选择 PCT=1 ng/mL 作为临界值^[5],PCT≥1 ng/mL 时诊断恶性肿瘤患者细菌感染性发热的敏感度为 72.73%,特异度为 98.33%,准确度为 83.11%,阳性预测值为 98.46%,阴性预测值为 71.08%,约登指数为 0.710 6,诊断指数为 171.06%。见表 3。

表 1 不同发热类型和病原体类型分组中 PCT 的差异

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	<i>P</i>	PCT 阳性率[<i>n</i> (%)]	PCT 阴性率[<i>n</i> (%)]	<i>P</i>
发热类型						
肿瘤热组	60	0.25±0.10		4(6.66)	56(93.33)	
败血症组	36	4.09±1.76	<0.001	35(97.22)	1(2.78)	<0.001
非败血症组	140	1.49±2.84	<0.001	118(84.29)	22(15.71)	<0.001
不明原因发热组	18	0.12±0.15	>0.05	3(16.67)	15(83.33)	>0.1
病原体类型						
细菌感染组	88	2.80±2.41	<0.001	79(89.77)	9(10.23)	<0.001
真菌感染组	76	0.95±0.36	<0.01	65(85.52)	11(14.48)	<0.001
混合感染组	12	3.02±0.54	<0.001	9(75.00)	3(25.00)	<0.001

表 2 不同 PCT 水平在肿瘤热组、真菌感染组与细菌感染组中的分布

PCT(ng/mL)	肿瘤热组		真菌感染组		细菌感染组	
	例数(<i>n</i>)	构成比(%)	例数(<i>n</i>)	构成比(%)	例数(<i>n</i>)	构成比(%)
<0.5	56	93.33	11	14.48	9	10.23
0.5~1	3	5.00	52	68.43	15	17.06
>1~5	1	1.67	11	14.47	48	54.55
>5	0	0.00	2	2.64	16	18.18
合计	60	100.00	76	100.00	88	100.00

表 3 PCT=1 ng/mL 为临界值时真菌感染组与细菌感染组 PCT 阳性率

PCT(ng/mL)	肿瘤热组		真菌组		细菌组		合计	
	例数(n)	阳性率(%)	例数(n)	阳性率(%)	例数(n)	阳性率(%)	例数(n)	阳性率(%)
≥1	1	1.67	13	17.11	64	72.33	78	34.82
<1	59	98.33	63	82.89	24	27.27	146	65.18
合计	60	100.00	76	100.00	88	100.00	224	100.00

3 讨 论

有文献表明恶性肿瘤患者的 PCT 参考值与普通健康人存在差异,两者基线值不同^[3]。健康成人 PCT 血浆浓度低于 0.05 ng/mL^[4]。肿瘤源性疾病除甲状腺髓质癌和 SCLC 外一般不会诱导 PCT 生成,肿瘤源性疾病 PCT 的平均水平低于 0.5 ng/mL^[5]。也有研究表明肿瘤全身转移的患者 PCT 水平可高达 1 ng/mL^[6]。那么针对恶性肿瘤患者感染和非感染因素引起的发热其 PCT 临界值可能也有差异。一方面,恶性肿瘤患者由于细菌、真菌等感染性因素引起发热;另一方面患者肿瘤细胞分解转移、化疗和血制品应用等非感染性因素也可引起发热。两种不同因素导致的发热,它们的治疗方法不一样^[7-8]。抗感染治疗非常重要,若延误治疗就会产生很严重的后果^[9],所以正确地鉴别这两种因素引起的发热对恶性肿瘤患者的治疗尤为重要^[10]。在检验生物标志上,检验科需要建立它们的临床诊断临界值,以此为临床医生在恶性肿瘤患者感染性发热的诊疗中提供依据。

PCT 是近年来应用于临床监测术后细菌感染的指标^[11-14]。当发生严重的细菌、真菌及败血症和多器官功能衰竭时,人血中 PCT 水平显著升高^[15]。研究表明 PCT 在血清中非常稳定^[16],当机体发生严重感染时,PCT 在 8~24 h 能维持高水平^[17]。与传统的生物标志物相比,它的分泌产生也几乎不受激素治疗、肾功能状态的影响。有研究显示 PCT 水平不像 C 反应蛋白一样受恶性肿瘤本身的影响,是预测恶性肿瘤患者有无感染的稳定指标^[18]。

林琳等^[19]的研究初步可以说明 PCT 在鉴别感染特别是败血症引起的发热和肿瘤热有一定的价值,可作为鉴别感染性发热和肿瘤热的一个重要指标。本研究结果显示,PCT 水平在恶性肿瘤患者肿瘤热和感染性发热中差异显著。当 PCT≥0.5 ng/mL 时对预测恶性肿瘤患者感染性发热有意义,而 PCT<0.5 ng/mL 时发生感染性发热的可能性较小,应先给予对症治疗。一些学者在对恶性肿瘤患者进行 PCT 动态监测中,得出结论:当 PCT>0.5 ng/mL 可以预测早期感染的恶性肿瘤患者,其灵敏度、特异度很高^[20]。因此,建议针对肿瘤患者应考虑设定 0.5 ng/mL 作为参考值。本研究所得数据中(见表 2),在 1 ng/mL>PCT≥0.5 ng/mL 范围内,真菌感染组有 52 例(占真菌感染组的 68.42%),而细菌感染组有 15 例(占细菌感染组的 17.05%),两组差异有统计学意义($P<0.01$)。初步说明 PCT 可以帮助鉴别恶性肿瘤患者真菌感染性发热和细菌感染性发热。因此,以 PCT=0.5 ng/mL 作为临界值时,PCT 诊断恶性肿瘤患者真菌感染性发热的敏感度为 85.53%,特异度高达 93.33%。当 PCT≥1 ng/mL 时,真菌感染组占本研究的 17.11%,而细菌感染组占 72.73%,两组差

异有统计学意义($P<0.01$)。以 PCT=1 ng/mL 作为临界值,计算 PCT 诊断恶性肿瘤患者细菌感染性发热的敏感度为 72.73%,特异度是 98.33%。由于本研究采集的是恶性肿瘤发热患者全身的标本进行培养,结合影像学检查,当临床有感染性发热征象时,如果 PCT≥0.5 ng/mL 则高度提示全身侵袭性真菌感染,如果 PCT≥1 ng/mL 则高度提示细菌感染的可能。国外学者 Charles 等^[21]的研究显示,PCT 可以比较准确地鉴别真菌菌血症和细菌菌血症,0.96 ng/mL 是 PCT 诊断真菌菌血症的独立预测因素的临界值。本研究因研究对象、纳入标准不同,且样本量有限,所以还有待进一步发现恶性肿瘤患者细菌感染性发热和真菌感染性发热的 PCT 水平差异。

参考文献

[1] Andrejaitiene J, Sirvinskas E, Zebrauskiene I. Procalcitonin; a new infection marker. Its use in intensive care[J]. Medicina (Kaunas), 2002, 38(5): 491-498.

[2] Domínguez-Comesaña E, López-Gómez V, Estevez-Fernández S M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early indicators of postoperative intra-abdominal infection after surgery for gastrointestinal cancer[J]. Cir Esp, 2014, 92(4): 240-246.

[3] Casado FJ, Blanco QA. Procalcitonin. A new marker for bacterial infection[J]. An Esp Pediatr, 2001, 54(1): 69-73.

[4] Joram N, Muller B, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections; a 4-year university hospital cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(8): 1005-1013.

[5] Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis[J]. Clin Biochem, 2007, 40(5/6): 336-342.

[6] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.

[7] Køstner AH, Johansen R, Schmidt H, et al. Regression in cancer following fever and acute infection[J]. Acta Oncol, 2013, 52(2): 455-457.

[8] Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? [J]. Cancer, 2012, 118(23): 5823-5829.

[9] Watanabe K. Fever in patients with cancer[J]. Rinsho By-

- ori, 2009, Suppl 143(317):112-115.
- [10] Kienle S. Fever in cancer treatment: coley's therapy and epidemiologic observations[J]. Glob Adv Health Med, 2012, 1(1):92-100.
- [11] Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(1):138-148.
- [12] Worthington T, Dunlop D, Casey A, et al. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision[J]. Br J Biomed Sci, 2010, 67(2):71-76.
- [13] Sharma P, Patel K, Baria K, et al. Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2016, 24(4):344-349.
- [14] Nie H, Jiang D, Ou Y, et al. Procalcitonin as an early predictor of postoperative infectious complications in patients with acute traumatic spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2011, 49(6):715-720.
- [15] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. BMC Med, 2011, 9(1):107.
- [16] Carnino L, Betteto S, Loiacono M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemotherapy-induced neutropenia[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(4):611-615.
- [17] Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(5):F368-F370.
- [18] Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(4):468-473.
- [19] 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.
- [20] 张爱敏, 张鹏. 动态监测 ICU 恶性肿瘤患者血清降钙素原水平的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2011, 18(3):162-165.
- [21] Charles PE, Dalle F, Aho S, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(10):1577-1583.

(收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-02-12)

(上接第 1185 页)

定,专属性强,血浆用量少;灵敏度明显提高,保留时间明显缩短,能够满足丙戊酸的人体药代动力学研究的需要。

参考文献

- [1] Dutta S, Zhang YM, Lee LL, et al. Comparison of the bio-availability of 250 and 500 mg divalproex Sodium extended-release tablets in healthy volunteers[J]. Biopharm Drug Dispos, 2004, 25(8):353-357.
- [2] 邓芳. HPLC 法测定丙戊酸的血液浓度[J]. 中国当代医药, 2011, 18(16):49-50.
- [3] 周莉华, 涂琼, 梅步云. HPLC 法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国药房, 2011, 22(26):2441-2442.
- [4] 沈陈军, 陈新贵, 王勇, 等. 改进 HPLC 法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(1):18-21.
- [5] Zhang JF, Zhang ZQ, Dong WC, et al. A new derivatization method to enhance sensitivity for the determination of low levels of valproic acid in human plasma[J]. J Chromatogr Sci, 2014, 52(10):1173-1180.
- [6] 蔡金星, 翁立鹏, 郑清煌, 等. 丙戊酸钠缓释片的人体生物等效性研究[J]. 海峡药学, 2012, 24(7):221-224.
- [7] 崔一民, 孙培红, 刘玉旺, 等. 高效液相色谱-荧光检测法测定人血清中丙戊酸钠浓度[J]. 中国药房, 2005, 16(4):286-288.
- [8] Zhong Y, Jiao Z, Yu YQ. Simultaneous determination of mycophenolic acid and valproic acid based on derivatization by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. Biomedical Chromatography, 2006, 20(4):319-326.
- [9] 荆照政, 林春花, 陈松, 等. 气相色谱法测定血清中丙戊酸钠浓度[J]. 中南大学学报(医学版), 2004, 29(5):614-616.
- [10] Deng CH, Li N, Ji J, et al. Development of water-phase derivatization followed by solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry for fast determination of valproic acid in human plasma[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2006, 20(8):1281-1287.
- [11] 张志国, 雷力力, 李冬, 等. HPLC 法测定丙戊酸钠血液浓度的衍生化影响因素考察[J]. 中国药房, 2010, 21(34):3204-3206.

(收稿日期:2016-12-16 修回日期:2017-02-10)