

• 临床研究 •

血清降钙素原对细菌性血流感染病原菌种类的鉴别诊断价值

熊 均, 曹官铭

(重庆市急救医疗中心呼吸科, 重庆 400014)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)诊断细菌性血流感染(BBI), 以及与 BBI 患者病原菌种类之间的相关性, 为 BBI 起始抗感染经验治疗方案的制订提供依据。方法 将 2014 年 1 月至 2016 年 1 月 236 例诊断为 BBI 住院患者根据病原菌种类, 分为革兰阳性菌组(80 例)和革兰阴性菌组(156 例), 同期血培养阴性的局部感染 50 例患者作为对照组。比较不同组别血清 PCT 水平, 同时根据受试者工作特征(ROC)曲线判断血清 PCT 水平诊断 BBI 的效能, 以及鉴别革兰阳性菌和革兰阴性菌所致 BBI 的价值。结果 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组和对对照组血清 PCT 水平分别为 (1.67 ± 0.84) 、 (8.36 ± 2.38) 、 (0.17 ± 0.11) pg/mL。革兰阳性菌组、革兰阴性菌组血清 PCT 水平均明显高于对照组, 并且革兰阴性菌组血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。分别绘制血清 PCT 诊断 BBI, 以及鉴别革兰阳性菌和革兰阴性菌血流感染的 ROC 曲线, 得到 AUC 面积为分别为 0.849(95%CI 为 0.783~0.915)和 0.731(95%CI 为 0.622~0.839)。当 PCT 为 2.63 ng/mL 时, 血清 PCT 水平鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌所致的 BBI 的灵敏度和特异度分别为 82.3%和 79.3%。当 PCT > 2.63 ng/mL 时, 由革兰阴性菌导致的 BBI 的概率是阳性革兰菌的 6.68 倍。结论 血清 PCT 水平不仅能帮助医生判断是否存在 BBI, 而且还能用来判断病原体的种类, 当血清 PCT 水平高于 2.63 ng/mL 时, 革兰阴性菌导致的 BBI 可能性更大。

关键词:降钙素原; 血流感染; 鉴别诊断; 革兰阳性菌; 革兰阴性菌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2113-03

细菌性血流感染(BBI)是指循环血液中存在活体细菌^[1], 是临床上常见的重症感染之一, 常表现为明显的全身炎症反应综合征(SIRS), 如果未给予有效治疗可进一步发展为休克或多器官功能障碍综合征(MODS), 甚至死亡^[2-3]。快速诊断、尽早明确病原菌是控制感染, 降低病死率的关键。血培养是诊断该类疾病的金标准, 由于血培养检出所需时间长, 当发现时患者已处于严重感染阶段, 影响治疗, 增加了 BBI 患者的病死率^[4-5]。降钙素原(PCT)作为新的血清学标志物, 国内对其研究多集中于鉴别是否感染方面, 对于 PCT 在鉴别 BBI 病原菌种类方面的研究仍然不多。本研究通过对 236 例 BBI 患者的回顾性分析, 拟解决以下 2 个问题: (1)PCT 是否具有 BBI 的鉴别诊断能力; (2)进一步揭示 PCT 与 BBI 病原菌种类之间的相关性, 并找到 PCT 诊断革兰阳性菌和革兰阴性菌血流感染的 Cutoff 值, 为 BBI 初始抗感染经验治疗方案的制订提供依据, 减少不必要的广谱、超强和联合用药。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 BBI 患者 236 例。BBI 符合相关诊断标准且满足以下纳入标准^[6-7]: (1)血培养结果阳性, 且为单一菌株; (2)同时检测了血清 PCT; (3)检出细菌为不包括真菌在内的常见致病菌。排除标准: (1)近期使用过免疫抑制剂; (2)恶性肿瘤、大面积烧伤、手术后小于 3 d、急性胰腺炎患者。同期本院收治的 50 例局部感染患者纳入对照组, 均检测了血清 PCT, 痰液、尿液、创面分泌物等标本做细菌培养结果显示阳性, 但血培养结果为阴性, 对照组的排除标准同 BBI 患者排除标准。

1.2 仪器与试剂 法国生物梅里埃公司 Bact/ALERT 3D 血培养仪, VITEK 全自动生物分析仪, 布拉姆斯 PCT 测定试剂盒(免疫色谱法)。所有试剂均采用原厂家配套试剂。

1.3 检测方法 根据患者临床表现疑似为 BBI, 按照标准操作程序行血培养, 标本采集的同时留取 3~5 mL 静脉血注入黄色促凝管中检测血清 PCT。细菌培养及鉴定、PCT 检测均严格按照仪器说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及

统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的 2 组比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 PCT 受试者工作特征(ROC)曲线, 采用 ROC 曲线下面积(AUC)评价血清 PCT 的诊断意义。根据约登指数 $[(\text{灵敏度} + \text{特异度} - 1)$ 的值最大]来确定 PCT 的诊断临界值。

2 结 果

2.1 BBI 患者感染细菌类型 236 例 BBI 患者中, 感染革兰阳性菌 80 例, 感染革兰阴性菌 156 例, 其中检出最多的革兰阳性菌为金黄色葡萄球菌(45%, 36/80); 检出最多的革兰阴性菌为大肠埃希菌(53.85%, 4/156)。

2.2 各组间血清 PCT 水平比较 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组和对对照组血清 PCT 水平分别为 (1.67 ± 0.84) 、 (8.36 ± 2.38) 、 (0.17 ± 0.11) pg/mL。经方差分析, 3 组间 PCT 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。SNK- q 检验显示, 革兰阳性菌组、革兰阴性菌组血清 PCT 水平均明显高于对照组, 并且革兰阴性菌组血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

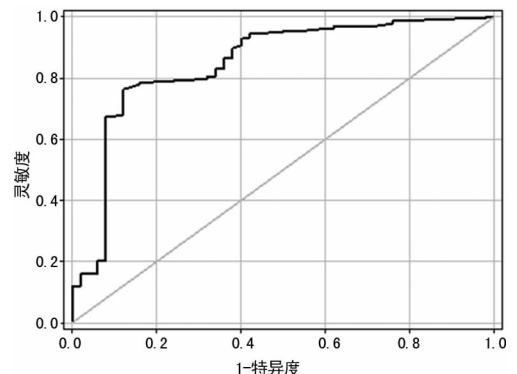


图1 PCT 诊断 BBI 的 ROC 曲线

2.3 ROC 曲线分析 分别绘制血清 PCT 诊断 BBI, 以及鉴别革兰阳性菌和革兰阴性菌血流感染的 ROC 曲线, 得到 AUC 面积分别为 0.849(95%CI 为 0.783~0.915)和 0.731(95%CI

为 0.622~0.839)。通过 ROC 曲线得到约登指数,当把血清 PCT 为 2.63 ng/mL 作为 Cutoff 值时,血清 PCT 水平鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌所致的 BBI 的灵敏度和特异度分别为 82.3%和 79.3%。见图 1、2。以 2.63 ng/mL 为 Cutoff 值,把血清 PCT 水平连续性变量划分为二分类变量来计算优势比(OR)值。OR(95%CI)为 6.68(3.47~8.25),该结果进一步表明了当血清 PCT 水平高于 2.63 ng/mL 时,由革兰阴性菌导致的 BBI 的概率是阳性革兰菌的 6.68 倍。

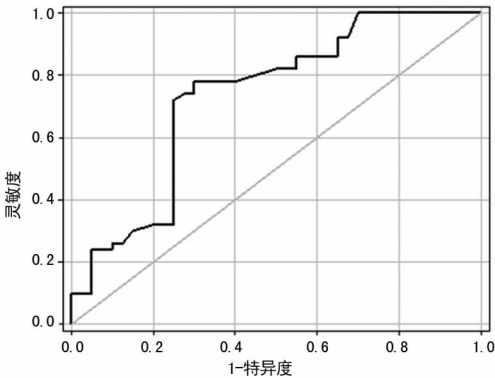


图 2 PCT 诊断革兰阳性菌和革兰阴性菌血流感染的 ROC 曲线

3 讨 论

BBI 是临床感染的重要类型,发病急,该类患者因容易出现严重脓毒症和脓毒性休克而导致死亡^[2-3]。血培养阳性是 BBI 的主要诊断依据,尽管现在临床微生物室对于血培养结果采取的是“三级报告制度”^[8],在一定程度上缩短了微生物检验结果报告周期,但也要等血培养阳性报警之后才能报告涂片结果以确定病原菌种类,存在结果等待时间偏长的问题,如一项研究表明血培养阳性报警时间的中位数为 10.1~31.3 h^[9]。而《中国严重脓毒症脓毒性休克治疗指南》推荐一旦明确诊断严重脓毒症/脓毒性休克,应在 1 h 内开始有效的静脉抗菌药物治疗^[10],其他的研究也表明每延迟 1 h 应用抗菌药物将增加脓毒性休克患者的病死率^[11]。因此如何尽早明确病原菌种类,进而合理地选择 BBI 起始抗感染经验治疗方案成为该领域研究的重点和难点。

PCT 于上世纪 80 年代在研究肿瘤标志物时偶然被发现,近年来成为感染性疾病诊断的早期诊断指标,也是 BBI 的生物指标之一,与其他临床传统标志物如白细胞计数、超敏 C 反应蛋白相比,表现出更高的特异度和灵敏度,其作用越来越受到重视^[12-15]。2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断新标准就纳入了“PCT 大于正常值 2 个标准差”^[1]。BBI 患者的血清 PCT 水平明显高于未感染者和血培养阴性的局部感染者,并且血清 PCT 水平的阴性预测值较高,进而可以根据较低的血清 PCT 水平来排除 BBI 的诊断^[16]。

本回顾性研究不仅验证了 BBI 患者血清 PCT 水平相对局部细菌感染患者明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而且还揭示了不同病原体种类所致的 BBI 的患者血清 PCT 水平升高程度不一样。革兰阴性菌所致的 BBI 血清 PCT 水平明显高于革兰阳性菌所致的 BBI,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同病原菌种类所致的 BBI 患者血清 PCT 水平的差异可能与两者释放的内毒素与外毒素不同有关^[17-19]。革兰阴性菌和革兰阳性菌均能通过诱导集体验证反应释放各种细胞因子,从而导致血清 PCT 水平升高,革兰阴性菌细胞壁释放较多的内毒素,而革兰阳性菌细胞壁主要产生外毒素,两者细胞壁结构上

的差异使集体验证反应诱导了体内不同的信号转导通路,从而导致血清 PCT 分泌水平的差异。有研究认为内毒素是诱导集体产生 PCT 最主要刺激因子,健康人注射少数内毒素就能刺激 PCT 的合成与分泌^[20-21]。

本研究还发现当 Cutoff 值设定为 2.63 ng/mL 时,血清 PCT 鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌所致的 BBI 的灵敏度与特异度分别为 82.3%和 79.3%,这与其他的研究结果基本一致。但是 Cutoff 的具体数值不太一样,例如国外的一项研究报道的临界值为 15 ng/mL^[22],而国内一项研究报道的临界值为 4.82 ng/mL^[23],这可能与每项研究所用的检测仪器不太一致,以及所纳入的研究人群不同有关。本研究计算了 OR 值,进一步说明了当血清 PCT 水平高于预设的 Cutoff 值时,由革兰阴性菌导致的 BBI 概率是阳性革兰菌的 6.68 倍。

综上所述,血清 PCT 水平不仅能帮助医生判断是否存在 BBI,而且还能用来判断病原体的种类,当血清 PCT 水平高于 2.63 ng/mL 时,革兰阴性菌导致的 BBI 可能性更大。今后关于血清 PCT 水平在 BBI 方面的研究应集中于不同种属细菌(如金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌)所致的 BBI 的差异性,以及在鉴别不同的细菌种属有无合适的 Cutoff 值等方面,以便为医生选择适宜的起始抗感染经验治疗方案提供更细化的指导。

参考文献

[1] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
[2] 黄晓燕,陈丽丹,王露霞. 血流感染实验室诊断新技术[J]. 广东医学,2013,34(5):790-791.
[3] 周志美,张磊,吴尚为. 对血流感染实验室诊断的最新认识[J]. 中华医院感染学杂志,2013,50(7):1735-1737.
[4] 吴琼,李丽娟,刘国梁,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合降钙素原检测在血流感染诊断中的价值[J]. 检验医学,2016,13(10):898-901.
[5] 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,2012,32(24):3020-3021.
[6] Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the emergency department[J]. West J Emerg Med, 2014, 15(3):329-336.
[7] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志,2015,54(6):557-581.
[8] 陈艳芝,尹菊慧,李晓霞. 微生物免疫检测三级快速报告方式的临床价值[J/CD]. 临床医药文献(电子版),2015,2(1):24-25.
[9] 顾海彤,黄艳飞,孙宇峰,等. 不同种类微生物血培养阳性报警时间的临床意义探讨[J]. 中国实验诊断学,2011,15(11):1882-1884.
[10] 童洪杰,胡才宝,吕晓春,等. 《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》:如何看待早期目标导向治疗[J/CD]. 中华重症医学(电子版),2016,9(1):36-39.
[11] Moore LJ, Moore FA. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis[J]. J Inten Care Med, 2013, 28(2): 107-117.
[12] 张代民. 降钙素原的测定与临床应用进展[J]. 实用医药杂志,2007,24(5):619-622.
[13] 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.

[14] 呼新建, 常晓悦. 降钙素原的研究进展[J]. 医学综述, 2010, 17(12): 1795-1797.

[15] 吴熙, 于学忠. 降钙素原[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2): 231-235.

[16] Anand D, Das S, Bhargava S, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study[J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 217-218.

[17] Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients[J]. Crit Care Med, 2012, 40(8): 2304-2309.

[18] Brodská H, Malicková K, Adamková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis[J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3): 165-170.

• 临床研究 •

[19] Kim MH, Lim G, Kang SY, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(2): 276-281.

[20] 赵亮. 早期血清降钙素原(PCT)与细菌性血流感染病原菌相关性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21): 1-4.

[21] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(6): 1605-1608.

[22] Chang CH, Tsao KC, Hu HC, et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 2015(1): 767-774.

[23] 陈丽萍, 丛立, 陈颖, 等. 血清降钙素原检测对革兰阴性菌或革兰阳性菌血流感染的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 374-377.

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-05-10)

应用 2 种方法评定尿素不确定度

梁淑新¹, 丑广程¹, 齐天琪², 李铁民^{1△}

(1. 河北大学附属医院检验科, 河北保定 071000 2. 北京医院国家老年医学中心/国家卫生和计划生育委员会临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 应用“自上而下”方式评定河北大学附属医院检验科自建检测系统尿素的测量不确定度。方法 利用室内质控和室间质评数据评定尿素的测量不确定度; 利用室内质控和参加原卫生部临床检验中心正确度验证计划数据评定尿素的测量不确定度。结果 室内质控数据和室间质评数据评定尿素的扩展不确定度为 4.62%、4.52%; 室内质控数据和正确度验证计划数据评定尿素的扩展不确定度为 2.38%、2.52%。结论 利用室内质控数据评价不精密密度引入的不确定度, 利用参加原卫生部临检中心正确度验证计划合格的结果评定偏移引入的不确定度, 由二者合成的测量扩展不确定度是比较好的方法。

关键词: 不确定度; 室内质控; 室间质评; 正确度验证; 不精密密度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.036

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)15-2115-03

测量不确定度是与测量结果相关联的一个参数, 用于表征合理赋予被测量的值的分散性^[1]。临床检验科评定测量不确定度有 2 个主要目的, 一是要了解和控制影响测量结果的因素, 二是综合结果和不确定度的信息, 合理解释和利用检测结果, 并恰当地应用于临床诊断和治疗。2012 年国家实验室认可(CNAS)颁布了 CNAS-TRL-001“医学实验室-测量不确定度的评定与表达”技术文件, 本研究根据其介绍实用的“自上而下办法”, 采用两种方法对河北大学附属医院检验科尿素的测量不确定度进行了评定^[2]。

1 材料与方法

1.1 数据来源 收集本院检验科生化室 2014 年 1—12 月的中、高 2 个水平质控品室内质控(IQC)数据, 2012—2014 年原卫生部临床检验中心 9 次室间质评(PT)结果。

1.2 仪器与试剂 日立 7600-110 全自动生化分析仪; 试剂由利德曼公司生产; 定标品由罗氏公司生产; 室内质控品采用伯乐公司生产的中值质控血清(批号: 46492), 高值质控血清(批号: 46493)。检测方法: 尿素谷氨酸脱氢酶法。

1.3 方法 依据中国合格评定国家认可委员会 2012 年颁布的关于评定不确定度的 CNAS-TRL-001“医学实验室-测量不

确定度的评定与表达”技术文件要求建立模型。

1.3.1 不确定度评定方案一 用 IQC 数据即质控品控制限计算实验室不精密密度; 用 PT 数据评定偏移引入的不确定度。不精密密度引入的不确定度: 记录 2014 年 1—12 月的中、高 2 个水平质控品 IQC 数据, 将 2 个水平质控品的变异系数作为控制限, 并由此计算标准不确定度。偏移引入的不确定度: 根据 Nordtest 方法收集 2012—2014 年原卫生部临床检验中心 9 次 PT 结果, 1 年取低值、1 年取中值、1 年取高值, 按照下述公式计算实验室和方法偏移引入的不确定度。(1) 计算单次 PT 的偏移量和相对偏移量,

$$b_i = x_i - C_{cons,i}; b_{rel,i} = \frac{(x_i - C_{cons,i}) \times 100}{C_{cons,i}}$$

b_i : 单次 PT 偏移量值; x_i : 每个参加实验室单次 PT 的测量值; $C_{cons,i}$: 单次 PT 的公认值; $b_{rel,i}$: 单次 PT 的相对偏移量值。

(2) 计算方法和实验室偏移和相对偏移,

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n b_i^2}{n}}; RMS_{rel(bias)} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n b_{rel,i}^2}{n}}$$

RMS_{bias} : 方法和实验室偏移; b_i : 单次 PT 偏移量值; n : PT

△ 通信作者, E-mail: timeli163@163.com.