

· 论 著 ·

通过不同检测系统评价降钙素原对血流感染的临床诊断价值^{*}

解宏杰^{1,2}, 刘小纪^{2#}, 王 瑶^{1△}, 徐英春¹

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科/侵袭性真菌病机制研究与
精准诊断北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京市羊坊店医院检验科, 北京 100038

摘要:目的 通过溯源及检测原理不同的两种仪器评价降钙素原对血流感染的临床诊断价值。方法 选取北京协和医院门诊及住院血培养报警阳性的患者标本 91 份及体检健康标本 100 份, 分别使用 VIDAS 30 全自动免疫分析仪(简称 VIDAS 30)及 iFlash 3000 化学发光免疫分析仪(简称 iFlash 3000)检测降钙素原, 分析其变化与血流感染发生的相关性及其对血流感染的诊断效能。结果 两种方法拟合的线性回归方程为 $Y = 0.823X - 0.374 (r = 0.987, P < 0.01)$; 以血培养为“金标准”, 通过 VIDAS 30 及 iFlash 3000 检测降钙素原诊断血流感染的灵敏度分别为 64.7%、61.2%, 特异度均为 100.0%, 准确度分别为 84.3%、82.7%, 阳性预测值均为 100.0%, 阴性预测值分别为 77.9%、76.3%; 两种方法诊断血流感染的受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.913、0.876($P = 0.001, 0.002$), 最佳截断值分别为 0.29、0.27 ng/mL, 此时的灵敏度分别为 75.3%、71.8%, 特异度均为 100.0%。结论 溯源及原理不同的两种仪器检测降钙素原对血流感染的诊断均有较好的临床应用价值, 合理调整最佳截断值可以提高血流感染诊断的灵敏度。

关键词: 降钙素原; 血培养; 血流感染; 临床诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.003

文章编号: 1673-4130(2021)06-0649-04

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

The evaluation of the clinical diagnostic value of procalcitonin in blood infection by different detection systems^{*}

XIE Hongjie^{1,2}, LIU Xiaoji^{2#}, WANG Yao^{1△}, XU Yingchun¹

1. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory for Mechanisms Research and Precision Diagnosis of Invasive Fungal Diseases, Beijing 100730, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Yangfangdian Hospital, Beijing 100038, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical diagnostic value of procalcitonin in blood infection by two kinds of instruments. **Methods** 91 samples with positive blood culture alarm and 100 samples from healthy persons were selected from Beijing Union Hospital. The samples were detected procalcitonin by Automatic Immune Analyzer VIDAS 30 (VIDAS 30) and iFlash 3000 Chemiluminescence Immunoassay Analyzer (iFlash 3000). The correlation between the changes and the occurrence of blood infection and its diagnostic efficacy were analyzed. **Results** The linear regression equation fitted by the two methods is $Y = 0.823X - 0.374 (r = 0.987, P < 0.01)$. When blood culture was taken as the "gold standard", the sensitivity of VIDAS 30 and iFlash 3000 method was 64.7% and 61.2%, specificity was 100.0%, accuracy was 84.3% and 82.7%, positive predictive value was 100.0%, negative predictive value was 77.9% and 76.3%, respectively. The area under receiver operating characteristic curve (AUC) for diagnosing the blood infection was 0.913 and 0.876 ($P = 0.001, 0.002$), the cutoff value was 0.29 and 0.27 ng/mL, and then the sensitivity of the two methods was 75.3% and 71.8% respectively, the specificity was both 100.0%. **Conclusion** The procalcitonin detected by two different instruments has good clinical value in the diagnosis of blood infection, and the sensitivity of blood infection diagnosis can be improved by adjusting the best cutoff value reasonably.

Key words: procalcitonin; blood culture; blood infection; clinical diagnostic value

* 基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1601502)。

作者简介: 解宏杰, 女, 主管技师, 主要从事感染相关研究。 # 共同第一作者简介: 刘小纪, 男, 主管技师, 主要从事感染相关研究。

△ 通信作者, E-mail: yaoo_wang@163.com。

本文引用格式: 解宏杰, 刘小纪, 王瑶, 等. 通过不同检测系统评价降钙素原对血流感染的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 649-652.

近年来,降钙素原(PCT)作为辅助诊断细菌性血流感染的快速检测方法已被广泛应用于临床。PCT 是提示细菌感染尤其是全身感染的重要指标^[1],对急性复杂性阑尾炎、细菌性颅内感染、肺炎等感染性疾病 的诊断均有重要意义^[2-4]。PCT 对儿童感染性疾病的诊断也具有重要意义,其水平升高可提示重症肺炎患儿的凝血纤溶功能紊乱^[5],联合小儿危重病例评分及 D-二聚体对儿童感染病情的早期评判具有辅助诊断价值^[6]。同时,PCT 对治疗疗效的监测亦具有重要的指导意义。有文献报道,在医院及社区获得性肺炎的治疗中,当 PCT<0.2 ng/mL 时建议停用抗菌药物,当 PCT<0.1 ng/mL 时应停用抗菌药物^[7]。对中度及重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的抗菌治疗,PCT 也具有一定的指导作用,能够减少其抗菌药物的使用^[8]。此外,PCT 对判断患者的预后具有重要意义,在创伤性休克患者中预后差的患者 PCT 水平高于预后好的患者^[9]。因此,PCT 在细菌性感染疾病的辅助诊断、疗效监测及预后评价方面均具有重要的临床意义。细菌性血流感染是细菌感染较凶险的情况,及时诊断对该类患者的治疗及预后起关键作用。目前检测 PCT 的仪器种类繁多,且尚无国际统一标准用于评价 PCT 水平的检测,故本文希望通过比较溯源及检测原理不同的两种仪器的检测结果,评价 PCT 对血流感染的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集来自北京协和医院门急诊及住院患者的 91 份血培养报警阳性标本为血培养阳性组,排除皮肤常见污染菌标本,以 PCT 在血浆中半衰期不少于 1 d 为依据,收集阳性报警标本血培养采集日前后 1 d 内的血清标本用于两种仪器 PCT 的检测;另选取来自北京协和医院健康医学部体检健康者的 100 份标本为健康对照组,均为非血流感染的标本。

1.2 仪器与试剂 法国梅里埃公司生产的 VIDAS 30 全自动免疫分析仪(简称 VIDAS 30)及其配套 PCT 定量测定试剂盒配套检测试剂,检测原理为酶联免疫荧光分析,检测结果溯源至 BRAHAMS 原研抗体;深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司生产的 iFlash 3000 化学发光免疫分析仪(简称 iFlash 3000)及其 PCT 配套检测试剂,检测方法为直接化学发光法,溯源至亚辉龙的参考血清;美国 BD 公司生产的 BACTEC FX 200 型细菌检测培养仪及其配套试剂;法国生物梅里埃公司生产的 BacT/Alert 3D 480 细菌检测培养仪及其配套试剂;赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司生产的培养基,包括增菌培养基(哥伦比亚型),玫红酸中国蓝乳糖琼脂平板,以及万古霉素巧克力琼脂平板(培养嗜血杆菌);美国 BD 公司生

产的沙氏葡萄糖培养基琼脂配制的赛保罗斜面;法国科玛嘉念珠菌显色培养基干粉配制的显色培养基;美国 BD 公司的哥伦比亚血琼脂干粉配制的厌氧平皿。

1.3 方法

1.3.1 血培养报警阳性标本的处理 对血培养报警阳性的标本立即进行传代培养,具体传代方法为需氧瓶报警传种哥伦比亚血平皿、玫红-中国兰平皿及加万古霉素的巧克力平皿;厌氧瓶报警传种哥伦比亚血平皿、玫红-中国兰平皿、加万古霉素的巧克力平皿及厌氧平皿,厌氧平皿及时封厌氧袋;真菌瓶报警传种赛保罗斜面、显色培养基。厌氧瓶及需氧瓶的传种培养基在 18~24 h 后看结果,真菌瓶的传种培养基在 48~72 h 后看结果。

在保证仪器状态良好的前提下,使用 VIDAS 30 及 iFlash 3000 对收集到的血培养报警阳性的血清同时进行检测并记录结果。

1.3.2 两种方法检测 PCT 结果的相关性分析 因为健康对照组 PCT 的检测结果均在检测下限,故排除健康对照组 100 份标本及血培养阳性组 91 份标本中超出线性结果的 10 份标本后,将血培养阳性组剩余 81 份标本的检测结果做散点图,以 VIDAS 30 检测结果为横坐标,iFlash 3000 检测结果为纵坐标,拟合线性回归方程,计算相关系数(r)。

1.3.3 两种方法检测 PCT 结果与血培养传种结果的一致性分析 以血培养传代培养后是否有菌生长作为判断阴性及阳性的标准,两种方法取 0.50 ng/mL 为最佳截断值。将 191 份标本绘制四格表,计算灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值及 Kappa 值。

1.3.4 两种方法对血流感染诊断效能的比较 以血培养报警阳性后传种结果为标准,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分别计算 ROC 曲线下面积(AUC)、诊断血流感染的最佳截断值及最佳截断值处的灵敏度与特异度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.00 分析软件进行 Kappa 一致性检验及线性回归分析。采用 Microsoft Excel 工作表绘制两种方法检测结果间的散点图。分别对亚辉龙及梅里埃两种仪器检测的 PCT 结果进行 ROC 曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两种方法检测 PCT 结果的相关性分析 以 VIDAS 30 检测结果为横坐标,iFlash 3000 检测结果为纵坐标,拟合线性回归方程为 $Y=0.823X-0.374$ ($r=0.987, P<0.01$)。见图 1。

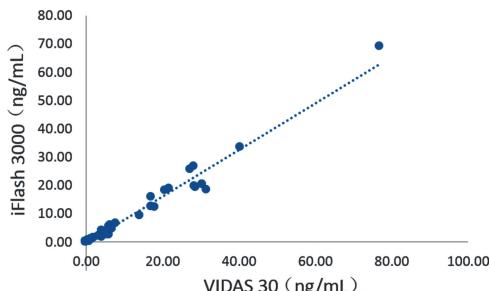


图 1 两种方法检测 PCT 结果散点图

2.2 两种方法检测血流感染的一致性 91 份血培养报警阳性的标本传代培养后有菌生长的标本份数为 85 份, 其中 5 份有两种菌生长(4 份为革兰阳性球菌与革兰阴性杆菌, 1 份为革兰阴性杆菌与真菌), 80 份有 1 种菌生长(1 份为革兰阳性杆菌, 33 份为革兰阳性球菌, 45 份为革兰阴性杆菌, 1 份为真菌), 6 份为无菌生长。与血培养报警阳性后的传代培养结果比较, 191 份标本中, VIDAS 30 检测结果为真阳性的标本数量为 55 份, 真阴性的数量为 106 份, 假阳性的数量为 0 份, 假阴性的数量为 30 份; iFlash 3000 检测结果真阳性的数量为 52 份, 真阴性的数量为 106 份, 假阳性的数量为 0 份, 假阴性的数量为 33 份; VIDAS 30 与 iFlash 3000 检测 PCT 诊断血流感染的灵敏度分别为 64.7% 及 61.2%, 特异度均为 100.0%, 准确度分别为 84.3% 及 82.7%, 阳性预测值均为 100.0%, 阴性预测值分别为 77.9% 及 76.3%。两种方法与血培养传种结果的 Kappa 值分别为 0.671、0.636($P < 0.01$)。

2.3 两种方法对血流感染的诊断效能比较 以血培养传种结果为“金标准”, VIDAS 30 诊断血流感染的 AUC 为 0.913($P = 0.001$), 诊断血流感染的最佳截断值为 0.29 ng/mL, 此时灵敏度与特异度分别为 75.3%、100.0%; iFlash 3000 诊断血流感染的 AUC 为 0.876($P = 0.002$), 且诊断血流感染的最佳截断值为 0.27 ng/mL, 此时灵敏度与特异度分别为 71.8%、100.0%。两种方法的 ROC 曲线见图 2。

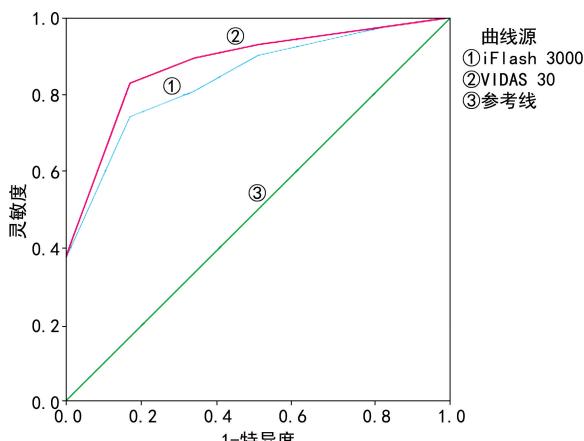


图 2 两种方法诊断血流感染的 ROC 曲线

3 讨 论

PCT 是一种无激素活性的糖蛋白, 由甲状腺的滤泡旁细胞及肺和小肠的神经内分泌细胞分泌, 经进一步修饰最终转化为有活性的降钙素, 在正常情况下 PCT 都会转化为降钙素。但是在全身炎性反应, 尤其是细菌性感染导致的炎性反应时, 在甲状腺外的器官和组织器官中会产生大量 PCT, 并抑制其分解为降钙素, 使得 PCT 释放入血, 血中 PCT 水平明显升高^[10]。血流感染是指各种病原微生物侵袭血液循环并在血液里繁殖^[11], 从而引起全身炎性反应, 甚至发展为脓毒血症。目前, 血培养仍为诊断血流感染的“金标准”, 但是由于耗时长、阳性率低, 在血流感染早期诊断中具有一定的局限性^[12]。而 PCT 水平在血流感染的早期阶段可快速升高, 其已广泛被临床用于血流感染的早期诊断。

随着 PCT 在全身炎性反应中研究的深入, 用于检测 PCT 的仪器越来越多, 但是国际上仍无统一的标准确定哪种溯源或哪种检测原理的仪器检测出的结果最准确。在众多检测 PCT 的品牌中, BRAHAMS 原研抗体被认为是 PCT 较好的溯源品, 因此, 本研究中, 笔者选择了溯源至 BRAHAMS 的 VIDAS 30 配套的 PCT 定量检测试剂盒作为其中一种检测方法。而 iFlash 3000 是一种化学发光免疫分析仪, 化学发光免疫分析是灵敏度较高的化学发光测定技术与特异度较高的免疫反应进行结合^[13], 是目前临床应用较广的免疫检测方法。本研究从溯源及检测原理的角度考虑选用的这两种仪器更具有代表性。

本研究中两种仪器检测出的 PCT 结果相关性较好, 对血流感染均有较好的诊断作用。根据《降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识》, PCT >0.50 ng/mL 为全身炎性反应, 因此本研究取 PCT $=0.50$ ng/mL 作为血流感染的诊断最佳截断值, 在此最佳截断值下, 两种方法的 AUC 分别为 0.913、0.876, 说明这两种方法对血流感染的诊断准确度均较高。取 PCT $=0.50$ ng/mL 为最佳截断值时, VIDAS 30 与 iFlash 3000 检测的 PCT 诊断血流感染的灵敏度分别为 64.7% 及 61.2%, 特异度均为 100.0%, 此时灵敏度并不高, 而特异度非常高。两种方法与血培养结果比较的 Kappa 值分别为 0.671、0.636($P < 0.01$), 说明这两种方法均与血流感染一致性较好。结果不一致的情况主要出现在血培养结果阳性, 但检测方法阴性的标本中, 笔者猜测这可能与检测方法诊断血流感染的截断值相关。在急诊时, 若 PCT >0.25 ng/mL 可能意味着感染, 如果有其他支持感染的证据则可以开始进行抗菌药物治疗^[14]; 对于儿童患者, 当血清 PCT 正常或 PCT <0.50 ng/mL 时, 也不能排除感染的可能^[15]。本研究 ROC 曲线结果显示, 两种仪器诊

断血流感染的最佳截断值分别为 0.29、0.27 ng/mL, 诊断的灵敏度可提高至 75.3%、71.8%。可见若以 PCT<0.50 ng/mL 作为血流感染的排除标准, 极易出现漏检。

本研究仅从溯源及检测原理方面选用了具有代表性的两种仪器进行比较分析, 没有纳入其他检测原理的仪器是本研究的不足, 因临幊上使用的仪器类型繁多, 在未来可以采用多中心、多型号的检测仪器对 PCT 进行更深入的研究。

综上所述, 两种溯源及检测原理不同的检测系统检测 PCT 对血流感染的临床诊断价值均较为准确, 且采用合适的截断值可以提高血流感染诊断的灵敏度。

参考文献

- [1] 黄晨静, 夏华峰, 王寅. 血清降钙素原定量检测在细菌感染诊断中的临床意义[J]. 检验医学, 2015, 30(10): 980-982.
- [2] LI Y, ZHANG Z, CHEANG I, et al. Procalcitonin as an excellent differential marker between uncomplicated and complicated acute appendicitis in adult patients[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2020, 46(3): 853-858.
- [3] 李幽然, 张国军, 高之宪, 等. 脑脊液降钙素原在鉴别颅内细菌性感染与无菌性脑膜炎中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(10): 997-1000.
- [4] 王冬英, 姜海波. 呼吸、消化系统疾病老年脑卒中相关性肺炎患者血清降钙素原和外周血淋巴细胞亚群的变化[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 4588-4590.
- [5] 黄彩芝, 莫丽亚, 李爱国, 等. 儿童重症肺炎凝血指标与降钙素原变化及分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(1): 20-22.
- [6] 穆原, 沈京培, 管贤伟, 等. 小儿危重病例评分联合 D-二聚

(上接第 648 页)

- [7] 张伟铮, 关文苑, 李松, 等. ITS 序列分析与 MALDI-TOF MS 质谱技术在丝状真菌鉴定中的应用[J]. 菌物学报, 2019, 38(8): 1298-1305.
- [8] 武静, 胡成进, 刘晓斐, 等. MALDI-TOF-MS 鉴定丝状真菌研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(5): 664-666.
- [9] BOUCHARA J P, LE GOVIC Y, KABBARA S, et al. Advances in understanding and managing scedosporium respiratory infections in patients with cystic fibrosis[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(3): 259-273.
- [10] SINGH A, SINGH P K, KUMAR A, et al. Molecular and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based characterization of clinically significant melanized fungi in India[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(4): 1090-1103.
- [11] PAUL S, SINGH P, SHARMA S, et al. MALDI-TOF MS-Based identification of melanized fungi is faster and reliable after the expansion of in-house database[J]. Proteomics Clin

体及降钙素原检测用于儿童感染病情的早期评判[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(6): 425-428.

- [7] AKAGI T, NAGATA N, WAKAMATSU K, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation might shorten the duration of antibiotic treatment without increasing pneumonia recurrence[J]. Am J Med Sci, 2019, 385(1): 33-44.
- [8] 刘盛盛, 张妍蓓. 血清降钙素原水平对慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗菌药物使用的指导价值[J]. 中国抗菌药物杂志, 2015, 40(6): 459-463.
- [9] LI Y, CHEN L, FANG W, et al. Application value of procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 in the evaluation of traumatic shock[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4586-4592.
- [10] 慕婉晴, 周燕南, 胡延妍, 等. 降钙素原(PCT)在脓毒症临幊诊断治疗中作用的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(1): 103-107.
- [11] 陈俊, 王燕, 钱耀先, 等. 某院血流感染常见病原菌分布特征及耐药性分析[J]. 检验医学与临幊, 2019, 16(2): 200-203.
- [12] 邹秀丽, 吴铁军, 崔玉静, 等. 降钙素原与不同菌种血流感染致脓毒症早期诊断价值的探讨[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 297-301.
- [13] 李饶山. 生化免疫检验中化学发光免疫测定技术的应用及临幊价值[J]. 医疗装备, 2018, 31(16): 44-45.
- [14] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. PCT 临幊应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
- [15] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临幊应用专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(1): 9-15.

(收稿日期: 2020-08-11 修回日期: 2020-12-23)

Appl, 2019, 13(3): e1800070.

- [12] ZVEZDANOVA M E, ESCRIBANO P, RUIZ A, et al. Increased species-assignment of filamentous fungi using MALDI-TOF MS coupled with a simplified sample processing and an in-house library[J]. Med Mycol, 2019, 57(1): 63-70.
- [13] HONNAVAR P, GHOSH A K, PAUL S, et al. Identification of malassezia species by MALDI-TOF MS after expansion of database[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(2): 118-123.
- [14] 邓穗燕, 易江华, 蔡文莹, 等. MALDI-TOF MS 自建库在红色毛癣菌感染中的临幊快速诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 418-422.
- [15] 李颖, 张戈, 杨洋, 等. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱鉴定丝状真菌的影响因素分析[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(2): 156-161.

(收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2020-08-30)