

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217( 2017) 01-0083-04

## 降钙素原在急性发热血流感染患者中的诊断意义

朱 红<sup>1</sup>, 王 箴<sup>2</sup>, 喻艳林<sup>1</sup>, 侯为顺<sup>1</sup>, 杨 剑<sup>1</sup>

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 感染性疾病科; 2. 重症医学科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 探讨血清降钙素原( PCT) 对急性发热血流感染患者病情的诊断价值。方法: 回顾性分析 2013 年 1~12 月弋矶山医院感染性疾病科 157 例急性发热患者临床资料, 根据临床诊断结果将患者分成 4 组: 血流感染组( I 组  $n=35$ )、局部感染组( II 组  $n=66$ )、其他疾病组( III 组  $n=42$ )、不明原因发热组( FUO 组, IV 组  $n=14$ )。比较各组患者间血培养、PCT、C 反应蛋白( CRP) 检验结果, 绘制 PCT 及 CRP 诊断血流感染患者的受试者特征曲线( ROC 曲线), 并确定 PCT 的最佳临界值。结果: 血流感染组( I 组) 患者 PCT、CRP 均显著高于非血流感染组( II、III、IV 组) ( $P<0.05$ ); PCT、CRP 诊断血流感染患者的 ROC 曲线下面积分别为 0.732( 95% 可信区间: 0.619~0.827) 和 0.700( 95% 可信区间: 0.592~0.808); 将诊断血流感染的 PCT 浓度的最佳临界值设定为 0.41 ng/mL, 排除血流感染的阴性预测值( NPV) 达到 94.8%。结论: 在急性发热患者中, 高水平 PCT 有助于血流感染的诊断, 而 PCT 低于 0.41ng/mL 可作为排除血流感染的有效参考标准。

**【关键词】**血流感染; 降钙素原; C 反应蛋白**【中图分类号】**R 446.11 **【文献标志码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.026

## Procalcitonin as an early diagnostic marker for bloodstream infection in patients with acute fever

ZHU Hong, WANG Zhen, YU Yanlin, HOU Weishun, YANG Jian

Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To assess the diagnostic value of by measuring the serum procalcitonin( PCT) level in bloodstream infectious patients with acute fever.**Methods:** Clinical data were obtained from 157 cases of acute fever treated in our critical care unit between January 2013 and December 2013. Then the cases were divided into bloodstream infection group( group I  $n=35$ ), localized infection( group II  $n=66$ ), other disorders( group III  $n=42$ ) and fever of unknown origin( FUO; group IV  $n=14$ ) according to the final diagnosis. Results of blood culture, PCT and C reactive protein( CRP) were compared and statistically analyzed. Receiver operating characteristic( ROC) curves were generated to determine the diagnostic value of PCT and CRP for the bloodstream infection.**Results:** Patients in group I had significantly higher level of PCT and CRP than those in the other three groups. The areas under the ROC curves for PCT and CRP in predicting bloodstream infection were 0.732( 95% CI: 0.619-0.827) and 0.700( 95% CI: 0.592-0.808). The optimal cut-off level of PCT for accurately differential diagnosis of blood infection was 0.41 ng/mL.**Conclusion:** In febrile patients, elevated PCT level may be accurate predictive value in differentiating bloodstream infection and a cut-off value of 0.41 ng/mL is optimal exclusive characteristic in differential diagnosis of such condition.

**【Key words】** bloodstream infection; procalcitonin; C-reactive protein

“发热”是临床上最为常见的全身性症状, 大约 10% 的急诊患者因为发热而接受抗生素治疗<sup>[1]</sup>, 其病因包括细菌、病毒、非典型病原体等感染性因素和肿瘤、结缔组织病等非感染性因素。近年来由于“发热”患者中老年化趋势明显、环境污染、激素和

免疫抑制剂普遍使用, 以及创伤性操作的应用, 发热性疾病谱中血流感染( bloodstream infection) 的发生率逐年增高<sup>[2]</sup>。灵敏度和( 或) 特异度高的血清标志物对于发热症状的早期鉴别诊断, 指导抗生素的使用有着重要意义。血清降钙素原( Procalcitonin,

基金项目: 芜湖市科技计划项目( 2015hm02); 皖南医学院中青年科研基金项目( WK2011F09)

收稿日期: 2016-05-09

作者简介: 朱 红( 1980-), 女, 主治医师, 硕士( 电话) 13965169752( 电子信箱) zhuhongfanny@sina.cn;

喻艳林, 女, 主任医师, 硕士生导师( 电子信箱) yuyanlin1104@sohu.com, 通信作者。

PCT) 是一种无激素活性的糖蛋白,其生物学效应包括次级炎症因子的作用、趋化因子的作用、抗炎和保护作用<sup>[3]</sup>,当机体受到细菌内毒素释放后的刺激作用时,血清中 PCT 浓度显著升高,其上升程度与细菌感染严重程度成正比<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨血清 PCT 浓度能否区分急性发热患者是否为血流感染,并且评价确诊血流感染的 PCT 浓度水平。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 1~12 月弋矶山医院感染性疾病科 157 例急性发热患者的临床资料,其中男性 90 例,女性 67 例。满足以下两条或更多症状的患者纳入观察研究:① 体温>38℃;② 心率>90 次/分;③ 呼吸频率>20 次/分或 PaCO<sub>2</sub><32 mmHg;④ 白细胞计数>12×10<sup>12</sup>/L 或<4×10<sup>12</sup>/L,或者未成熟细胞超过 10%。排除标准:① 年龄<18 周岁;② 获得性免疫缺陷性疾病;③ 中性粒细胞绝对计数少于 500/μL;④ 入院后 24 h 死亡;⑤ 观察期间拒绝进一步治疗。

临床诊断由两名高年资感染学专科医师遵循美国疾病预防控制中心 1996 年感染疾病标准,依据患者临床症状、体征、影像学资料进行诊断,并根据最终诊断结果将患者分为血流感染组(I 组)、局部感染组(II 组)、其他疾病组(III 组)、不明原因发热组(FUO 组,fever of unknown origin,IV 组)。各组患者间性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血流感染阳性的诊断标准:①明确的局部感染灶或怀疑全身性感染;②病原学标准:血培养或骨髓培养结果阳性<sup>[5]</sup>。FUO 定义为发热超过 2 周,体温在 38.5℃ 以上,经病史、体检及常规实验室检查不能明确诊断者<sup>[6]</sup>。

1.2 研究方法 所有患者在入院 6 h 内即抽血,在我院检验科完成血清 PCT、CRP 水平检测,其中 PCT 测定采用半定量固相测定法(BRAHMS Diagnostica GmbH 公司,德国),CRP 测定应用 OLYMPUS AU5421 全自动生化分析仪以透射比浊法检测(Roche 公司,瑞士)。

血培养检测采用 BD BACTEC 9120 全自动血液培养检测仪及配套血瓶(BD 公司,美国),患者血培养的标本抽取及阳性标本的处理均严格按照《全国临床检验操作规程》第 3 版要求执行。

1.3 统计学处理 计量资料用均数±标准差表示,3 组及以上均数间比较采用方差分析,两两比较采用  $q$  检验。采用受试者工作曲线(ROC)评估 PCT

与 CRP 诊断血流感染的能力,计算 PCT 不同临界值的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。

### 2 结果

2.1 非血流感染发热患者的疾病分类 局部感染组 66 例(II 组)包括:上呼吸道感染 12 例、下呼吸道感染 21 例、泌尿系统感染 12 例、胃肠道感染 7 例、皮肤软组织感染 5 例、骨关节感染 4 例、中耳炎 2 例、亚急性心内膜炎 3 例;其他疾病组 42 例(III 组)包括:甲型肝炎 3 例、乙型肝炎 16 例、伤寒 2 例、水痘 2 例、恙虫病 1 例、阿米巴痢疾 4 例、狂犬病 3 例、肝癌 6 例、肺癌 5 例;FUO 组 14 例(IV 组)包括:淋巴瘤 3 例、成人斯蒂尔病 2 例、系统性红斑狼疮 3 例、亚急性甲状腺炎 1 例、系统性血管炎 2 例、消化道结核 1 例、肝脓肿 1 例、感染性心内膜炎 1 例。

#### 2.2 各组患者 PCT 与 CRP 比较

2.2.1 PCT 比较 4 组比较差异有统计学意义( $F=7.00 P<0.001$ )。两两比较后,血流感染组(I 组)PCT 高于非血流感染组(II、III、IV 组),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1;其他疾病组(III 组)PCT 也高于局部感染组(II 组)和 FUO 组(IV 组),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2.2 CRP 比较 4 组差异有统计学意义( $F=6.41 P<0.001$ )。两两比较后发现,血流感染组(I 组)与非血流感染组中 II、IV 组差异有统计学意义(均有  $P<0.05$ ),见表 1;II、III 与 IV 组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 各组患者诊断指标 PCT 与 CRP 比较 g/L

组别	PCT	CRP
血流感染组(I 组)	10.27±21.99	10.73±8.05
非血流感染组		
II 组	1.07±1.73	5.14±3.34
III 组	6.29±2.91	7.99±9.07
IV 组	0.20±1.07	5.19±1.97
$F$ 值	7.00	6.41
$P$ 值	<0.05	<0.05

2.3 PCT 在发热患者中鉴别诊断的效力 图 1 显示血流感染患者与非血流感染患者中,PCT 曲线下面积为 0.732(95%可信区间:0.619~0.827),而 CRP 曲线下面积为 0.700(95%可信区间:0.592~0.808),两者在两组患者均有区别,但 PCT 鉴别诊断血流感染与非血流感染的能力较强。

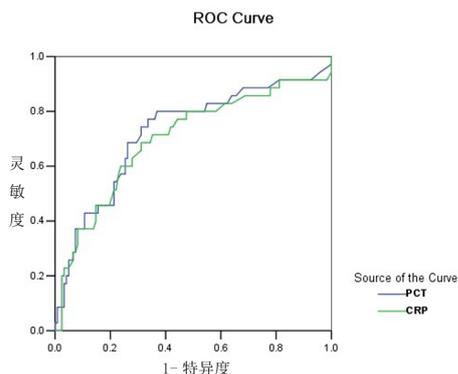


图1 PCT 和 CRP 鉴别诊断血流感染与非血流感染

2.4 PCT 不同临界值( cut-off 值) 的诊断效力 表 2 显示了 PCT 设定不同 cut-off 值时 ,其诊断血流感染的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。其中当 cut-off 值设定为 0.1 ng/mL 时 ,最高的灵敏度为 91.4% ,当 cut-off 值设定为 1.825 ng/mL 时 ,最高的特异度为 74.6% ,当 cut-off 值设定为 1.025 ng/mL 时 ,最高的阳性预测值为 41.0% ,当 cut-off 值设定为 0.41 ng/mL 时 ,最高的阴性预测值为 94.8%。

而参照 PCT 生产厂家推荐的 0.5 ng/mL 的诊断参考值时 ,其诊断血流感染的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 74.2%、62.1%、26.2%、90.8%。

表 2 不同 cut-off 值的 PCT 诊断血流感染的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值

cut-off 值 /( ng/mL)	灵敏度 /%	特异度 /%	阳性预测值 /%	阴性预测值 /%
0.1	91.4	18.9	24.1	88.6
0.2	88.6	32.0	26.9	90.9
0.295	80.0	52.0	32.0	90.2
0.41	77.1	63.9	37.6	94.8
0.5	74.2	62.1	26.2	90.8
0.625	73.1	66.4	39.3	91.1
0.81	72.3	68.0	39.6	90.4
1.025	68.6	72.1	41.0	89.1
1.825	60.0	74.6	40.0	86.9

### 3 讨论

血流感染是临床常见的重症感染 ,易引起患者血流动力学不稳定 ,发生感染性休克 ,甚至多脏器功能障碍 ,流行病学研究显示其发生率近年来显著上升<sup>[7-8]</sup>。及早诊断血流感染 ,对指导抗生素的使用 ,改善患者预后有着重要意义。血培养是临床诊断血流感染的金标准 ,但细菌血培养最少需要 96 h 的培

养时间 ,且对于生长缓慢或需要复杂营养的细菌诊断灵敏度低。研究发现在血流感染患者中 ,尽管按照血培养留置标本标准流程 ,留取足够的血标本 ,但灵敏度可能仅 30%~40%<sup>[9-10]</sup>。

CRP 是目前临床上应用较为成熟的炎症标志物 ,是感染或其他非特异性组织损伤时 ,各种炎症因子刺激肝脏细胞合成增加的一种急性时相反应蛋白。Ugarte 等人认为 CRP 是鉴别感染与非感染患者的重要标志物 ,感染患者的平均 CRP 浓度为 12.1 mg/dL ,显著高于非感染患者的 5.6 mg/dL<sup>[11]</sup>。尽管本研究显示在血流感染患者与非血流感染患者中 ,CRP 血清浓度有较明显差异 ,但对于 CRP 能否区分血流感染患者和其他类型感染患者 ,目前不同的研究尚无一致意见<sup>[12-13]</sup>。汤瑾等人的研究表明 ,C 反应蛋白作为血流感染患者的联合检测的标志物 ,能够更好地提高诊断的准确性<sup>[14]</sup>。

作为细菌感染的特异性血清标志物 ,PCT 与其他感染性标志物相比 ,其诊断重症感染的灵敏度、特异度更高。与已有的研究结论类似 ,本研究中血流感染组患者 PCT 浓度也显著高于非血流感染组患者 ,这符合理论上的推断 ,血流感染多属于重症感染 ,在此类患者中 PCT 不仅浓度水平升高 ,且高于其他类型的感染 ,说明 PCT 可以作为血流感染的诊断标志物<sup>[14-15]</sup>。虽然与 CRP 相比 ,本研究 PCT 诊断血流感染 ROC 曲线的 AUC 更大 ,诊断效力较高 ,但低于其他文献报道( 0.890)<sup>[14]</sup> ,可能与我们研究纳入的患者多数属于病程早期有关。

作为血清学诊断标志物 ,确定 PCT 合适的浓度水平 cut-off 值 ,对于诊断的准确性非常重要。如果以生产厂家推荐的 0.5 ng/mL 作为诊断标准 ,对血流感染诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 74.2%、62.1%、26.2%、90.8% ,其灵敏度与特异度均不高 ,这与 Riedel 等人的研究结果相似<sup>[16]</sup>。如果 cut-off 值设定为 < 0.41 ng/mL ,可以相对准确地排除血流感染 ,此时阴性预测值高达 94.8% ,而 Chirouze 等人也认为 PCT < 0.4 ng/mL 是排除血流感染的最佳临界值 ,其阴性预测值达到 98.8%<sup>[17]</sup>。

本研究初步提示 PCT 血清浓度水平可以鉴别诊断发热患者中的血流感染 ,但由于本研究是单中心、小样本的研究 ,病例数量的局限以及 PCT 作为炎症指标存在一定的假阳性和假阴性 ,使得存在对不同细菌导致的血流感染患者 PCT 浓度特点与相关报道的文献不一致的情况 ,临床应用需结合病情演变特征 ,综合评判。

【参考文献】

[1] NAWAR E W ,NISKA R W ,XU J.National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2005 emergency department summary [J]. Adv Data 2007( 386) : 1-32.

[2] RODRIGUEZ-CREIXEMS M ,ALCALA L ,MUNOZ P *et al.*Blood-stream infections: evolution and trends in the microbiology work-load incidence ,and etiology ,1985 - 2006 [J]. Medicine ( Baltimore) 2008 87( 4) : 234-249.

[3] HOFFMANN G ,TOTZKE G ,SEIBEL M *et al.*In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin[J].Crit Care Med 2001 29( 1) : 112-116.

[4] 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.

[5] 周广涛 杨健.血流感染的病原学现状及诊治进展 [J].实用医学杂志 2009 25( 24) : 4255-4257.

[6] 邓国华 ,王爱霞.原因不明的长期发热 130 例分析 [J].中华内科杂志 ,1991 30( 3) : 157-159.

[7] RODRIGUEZ-CREIXEMS M ,ALCALA L ,MUNOZ P *et al.*Blood-stream infections: evolution and trends in the microbiology work-load incidence ,and etiology ,1985 - 2006 [J]. Medicine ( Baltimore) 2008 87( 4) : 234-249.

[8] 王飞 ,方强 ,苏群.ICU 菌血症流行病学及抗菌药物敏感性分析 [J].中华医院感染学杂志 2009 ,19( 15) : 2023-2026.

[9] FENOLLAR F ,RAOULT D.Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria[J].Int J Antimicrob A-gents 2007 30 Suppl 1: S7-S15.

[10] RAAD I ,HANNA H ,MAKI D.Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis ,prevention ,and management [J].Lancet Infect Dis 2007 7( 10) : 645-657.

[11] UGARTE H ,SILVA E ,MERCAN D *et al.*Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit [J].Crit Care Med , 1999 27( 3) : 498-504.

[12] VANDIJCK D M ,HOSTE E A ,BLOT SI *et al.*Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive *vs.* Gram negative bacteremia: a historical cohort study [J].BMC Infect Dis 2007 7: 106.

[13] 曲俊彦 ,吕晓菊 ,刘焱斌 ,等.降钙素原、C 反应蛋白、白介素-6 及血清淀粉样蛋白 A 对发热病人细菌感染诊断价值初探: 第十三次临床药理大会论文汇编 [G].2013.

[14] 汤瑾 ,许静 ,王坚镗 ,等.降钙素原联合 C 反应蛋白检测在血流感染早期临床诊断的应用 [J].检验医学 2013 ,28( 8) : 662-665.

[15] LIAUDAT S ,DAYER E ,PPAZ G *et al.*Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia [J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001 20( 8) : 524-527.

[16] RIEDEL S ,MELENDEZ J H ,AN A T ,*et al.*Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department [J].Am J Clin Pathol 2011 ,135( 2) : 182-189.

[17] CHIROUZE C ,SCHUHMACHER H ,RABAUD C *et al.*Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever [J].Clin Infect Dis 2002 ,35( 2) : 156-161.

( 上接第 82 页)

【参考文献】

[1] PANDEY A ,SHRIVASTAVA AK ,SAXENA K. Neuron specific enolase and c-reactive protein levels in stroke and its subtypes: correlation with degree of disability [J].Neurochem Res 2014 ,39( 8) : 1426-1432.

[2] ZHANG H ,ZHANG B ,JIA F *et al.*The effects of motor and intellectual functions on the effectiveness of comprehensive rehabilitation in young children with cerebral palsy [J].J Int Med Res , 2015 43( 1) : 125-138.

[3] 陈敦金.加强围生儿脑损伤研究降低脑瘫发生率 [J].中国实用妇科与产科杂志 2012 28( 11) : 801-803.

[4] 陈秀洁 ,李树春.小儿脑性瘫痪的定义、分型和诊断条件 [J].中华物理医学与康复杂志 2007 29( 5) : 309-309.

[5] ARBELAEZ AM ,SEMENKOVICH K ,HERSHEY T.Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain [J].Pediatr Diabetes 2013 ,14( 8) : 541-553.

[6] ISGRÖMA ,BOTTONI P ,SCATENA R.Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects [J].Adv Exp Med Biol 2015 867: 125-143.

[7] PINELIS VG ,SOROKINA EG ,SEMENOVA JB *et al.*Biomarkers in children with traumatic brain injury [J].Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2015 ,115( 8) : 66-72.

[8] 焦炎 ,牛四平 ,李银琦.脑外伤者血浆 NSE 含量与损伤程度的相关性 [J].中国法医学杂志 2010 25( 2) : 94-96.

[9] 姜丽娜 ,李明 ,边旸.Gesell 问卷用于评价小儿神经发育的信度及效度分析 [J].临床和实验医学杂志 2015 ,14( 13) : 1133-1135.

[10] 徐曼 ,刘小红.贝利婴幼儿发展量表陕西关中农村常模的研究 [J].中国儿童保健杂志 2009 ,17( 2) : 125-127.