

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.12.014

血清降钙素原对不同致病菌感染所致脓毒症的早期诊断及临床研究

史江峰¹, 马 健²

(1. 江苏省徐州市中医院针灸科, 江苏徐州 221000; 2. 南京中医药大学基础医学院, 江苏南京 210023)

[摘要] **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU%)在不同致病菌感染所致脓毒症早期诊断的临床价值,为脓毒症患者提供风险评估。**方法** 回顾性分析2013年10月至2015年10月在徐州市中医院重症医学科(ICU)就诊的血流感染致脓毒症117例患者的临床资料,所有患者在抗菌药物使用之前进行血培养,根据血培养结果分为革兰阳性菌(G⁺菌)组和革兰阴性菌(G⁻菌)组,所有患者均进行PCT、hs-CRP、WBC、NEU%检测,分析两组患者检测结果的差异,评价PCT与急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分(APACHE-Ⅱ评分)和序贯器官衰竭评分(SOFA评分)的相关性。**结果** 117例脓毒血症的患者中G⁺菌组78例,G⁻菌组39例;与G⁺菌组比较,G⁻菌组PCT检测变化明显,差异有统计学意义($P<0.05$),而hs-CRP、WBC、NEU检测结果变化不大($P>0.05$);G⁻菌组血清PCT与SOFA评分呈正相关($r=0.536, P<0.05$),而与APACHE-Ⅱ评分无相关性($P>0.05$);G⁺菌组血清PCT与APACHE-Ⅱ评分、SOFA评分均无相关性($P>0.05$)。**结论** PCT在不同致病菌感染所致脓毒症的早期鉴别诊断和预后监测中有一定价值,且对G⁻菌更灵敏。**[关键词]** 降钙素原;血流感染;急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ评分;序贯器官衰竭评分**[中图分类号]** R515.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)12-1626-03

Value of serum procalcitonin in early diagnosis of sepsis caused by different pathogenic bacteria infection and its clinical study
Shi Jiangfeng¹, Ma Jian²

(1. Department of Acupuncture and Moxibustion, Xuzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Basic Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (hs-CRP), white blood cell count (WBC) and neutrophil percentage(NEU%) in the early diagnosis of sepsis caused by different pathogenic bacteria infection to provide a risk assessment for sepsis patients. **Methods** The clinical data of 117 patients with sepsis caused by bloodstream infection in the intensive care unit (ICU) of our hospital from Oct. 2013 to Oct. 2015 were retrospectively analyzed. All patients were performed blood culture before antibiotics use and divided into the G⁺ bacteria group and G⁻ bacteria group according to the results of blood culture. PCT, hs-CRP, WBC and NEU% were detected in all cases. The differences in the detection results between the two groups were analyzed and the correlation between PCT with APACHE-Ⅱ and SOFA scores was evaluated. **Results** Among 117 cases of sepsis, 78 cases were in the G⁺ bacteria group and 39 cases were in the G⁻ bacteria group; compared with the G⁺ bacteria group, PCT in the G⁻ bacteria group had obvious change and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the detection results of hs-CRP, WBC and NEU in the G⁻ group had little change ($P>0.05$); the serum PCT level was positively correlated with the SOFA score in the G⁻ bacteria group($r=0.536, P<0.05$), but had no correlation with the APACHE-Ⅱ score($P>0.05$); serum PCT level had no correlation with the APACHE-Ⅱ score and SOFA score in the G⁺ bacteria group($P>0.05$). **Conclusion** PCT has some value in the early differential diagnosis and prognosis of sepsis caused by different pathogens, and it is more sensitive to G⁻ bacteria. **[Key words]** procalcitonin; bloodstream infection; acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ score; sequential organ failure assessment

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1],临床上脓毒症发生率高、病情迅速,病死率高。在导致脓毒症的感染中,血流感染被认为是影响脓毒症预后的重要因素。目前已有大规模的流行病学调查研究血流感染病原菌的种类^[2-3],临床观察革兰阴性菌(G⁻菌)的血流感染较革兰阳性菌(G⁺菌)的病理过程更加严重。因此,早期、快速诊断血流感染,及时给予正确治疗至关重要。本研究中采用血清降钙素原(PCT)结合常用炎症指标,探讨PCT在不同致病菌血流感染所致脓毒症早期诊断,以及在预测不同致病菌血流感染的脓毒症患者预后中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2013年10月至2015年10月入

住徐州市中医院重症医学科(ICU)符合SEPSIS3.0定义^[4]的脓毒症患者:感染可能导致宿主内稳态失衡,同时引起危及生命器官功能障碍[序贯器官衰竭估计(SOFA)评分大于或等于2]。采集的血标本均为应用抗生素之前,血培养结果阳性且为单一菌种(真菌、混合菌感染除外),住院期间多次血培养阳性只记录第1次,符合上述入选标准共计117例,其中G⁻菌39例(G⁻菌组),男23例,女16例,年龄24~87岁,平均(60.2±12.1)岁;G⁺菌78例(G⁺菌组),男38例,女40例,年龄23~94岁,平均(59.4±11.7)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除标准:(1)应用刺激细胞炎性介质释放的药物;(2)烧伤;(3)小细胞肺癌;(4)甲状腺癌;(5)用OKT3抗体治疗;(6)长期严重器官灌注异

作者简介:史江峰(·1971-),主任中医师,硕士,主要从事中医基础临床研究。

常。所有入选病例均得到医院伦理管理委员会批准,且患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与检测 两组病例均在应用抗菌药物治疗前根据标准操作规程^[5]抽血,采用双侧双瓶血培养方法,分别行血液分析、C 反应蛋白(CRP)的检测。采用双抗夹心免疫化学发光法(ILMA)检测 PCT,即运用双单克隆抗体,其中一个抗体为降钙素抗体,另一个为抗钙素抗体,分别结合到 PCT 分子的降钙素和抗钙素部位,可排除交叉反应。其中一个抗体是光标记的,另一个未标记的抗体固定在试管的内壁,反应过程中两个抗体与 PCT 分子结合而形成三明治复合体,发光部位位于反应管的表面。该法测定的低限值为 0.1 ng/mL,2 h 可以出结果。PCT 正常值应小于 0.5 ng/mL。

1.2.2 仪器与试剂 血培养应用珠海康迪尔生物工程有限公司生产的全自动 Bt112 血培养瓶;细菌鉴定采用法国梅里埃公司 ATB 微生物鉴定仪。降钙素原测定采用酶联荧光法(ELFA)^[6],试剂盒由梅里埃诊断产品(上海)有限公司提供,检测仪器为 MINIVIDAS。

1.3 统计学处理 本文所有数据使用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验;多因素分析应用 logistic 回归模型分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 G⁻菌组和 G⁺菌组血培养细菌分布情况 血培养结果显示两组共 117 株致病菌,G⁻菌组共检出 41 株致病菌,G⁺菌组共检出 83 株致病菌,见表 1。

表 1 两组患者的致病菌分布情况

项目	株[n(%)]	项目	株[n(%)]
G ⁻ 菌组		金黄色葡萄球菌	13(16.67)
大肠埃希菌	19(48.72)	尿肠球菌	9(11.54)
鲍曼不动杆菌	8(20.51)	溶血葡萄球菌	7(8.97)
肺炎克雷伯菌	6(15.38)	木糖葡萄球菌	2(2.56)
铜绿假单胞菌	4(10.26)	克氏葡萄球菌	2(2.56)
阴沟肠杆菌	1(2.56)	腐生葡萄球菌	2(2.56)
奇异变形杆菌	1(2.56)	粪肠球菌	1(1.28)
解脲拟杆菌	1(2.56)	头状葡萄球菌	1(1.28)
放射根瘤菌	1(2.56)	口腔链球菌	1(1.28)
G ⁺ 菌组		缓慢葡萄球菌	1(1.28)
表皮葡萄球菌	24(30.77)	浅绿葡萄球菌	1(1.28)
人葡萄球菌	19(24.36)		

2.2 两组患者的 PCT、hsCRP、WBC、NEU%检测数据比较 G⁻菌组 PCT 水平显著高于 G⁺菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者将超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU%),比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 血培养 G⁻菌和 G⁺菌两组患者病情严重程度和预后的比较 G⁻菌组的急性生理与慢性健康状况评分系统 II 评分(APACHE-II 评分)和 SOFA 评分明显高于 G⁺菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),G⁻菌组的 28 d 病死率也明显高于 G⁺菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组患者的 PCT、hs-CRP、WBC、NEU%检测数据比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9$ /L)	NEU%
G ⁺ 菌组	78	27.92±12.63	121.97±76.03	12.01±7.32	83.14±12.99
G ⁻ 菌组	39	61.15±49.76	134.71±84.70	14.64±6.98	79.94±21.22
<i>t</i>		5.571	0.822	1.860	21.409
<i>P</i>		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组患者血清 PCT 及 APACHE-II 评分、SOFA 评分检测结果比较

组别	APACHE-II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	死亡例数/总例数 (<i>n</i>)
G ⁻ 菌组	27.46±9.60	8.05±3.38	9/39
G ⁺ 菌组	23.67±7.74	6.59±3.45	5/78
<i>t/\chi^2</i>	2.141	2.187	6.856
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 血清 PCT 水平与 APACHE-II 评分、SOFA 评分的相关性的比较 G⁻菌组血清 PCT 与 SOFA 评分呈正相关($r = 0.536, P = 0.036$),而与 APACHE-II 评分无相关性($r = 0.227, P = 0.287$);G⁺菌组血清 PCT 与 APACHE-II 评分、SOFA 评分均无相关性($r = 0.198, 0.046, P = 0.096, 0.998$)。

3 讨 论

细菌性血流感染是严重的全身性感染,病情可进展迅速,易发展成严重脓毒症和脓毒症休克,病死率较高。血流感染的早期表现可能仅为发热等非特异性表现,血培养阳性是诊断血流感染的“金标准”,但血培养对血流感染早期诊断有一定局限。传统炎性指标如 WBC、NEU、hs-CRP 等在诊断感染时有一定意义,但在判断感染严重程度及鉴别致病菌种类上价值有限^[7-9]。PCT 作为降钙素的前体蛋白质,有研究证明在机体发生全身性感染的情况下,实质组织细胞如肝、肾、肺、脂肪和肌肉可释放 PCT,是感染时循环中 PCT 的主要来源。有研究表明,PCT 对脓毒症早期诊断有重要价值,且其水平高低与脓毒症危重程度相关,PCT 水平越高,病情越重,预后越差,但对于是否可以借助 PCT 水平进一步区分 G⁻菌和 G⁺菌感染的研究结果说法不一^[10-11]。

本研究在对 117 例血培养阳性患者的研究显示,G⁻菌血流感染致脓毒症组患者的血清 PCT 水平明显高于 G⁺菌血流感染脓毒症组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),这是因为 G⁻菌细胞壁以脂多糖为主,产生内毒素释放入血,而 G⁺菌细胞壁由肽聚糖组成,以释放外毒素为主,而内毒素可以直接刺激血 PCT 释放。而 G⁻菌、G⁺菌两组之间的 hs-CRP 检测差异不大($P > 0.05$),这可能与 hs-CRP 半衰期时间长,特异性差有关,一旦受手术、外伤等刺激下,恢复到基线水平时间将延长。这与刘慧琳等^[12]学者的部分研究结果基本一致。APACHE-II 评分和 SOFA 评分是目前 ICU 中应用较为广泛的评估病情严重程度的评分系统^[13],能够很好地评估患者的病情危重程度和预后,本研究中 G⁻菌组血清 PCT 与 SOFA 评分呈正相关($P < 0.05$),而与 APACHE-II 评分无相关性($P > 0.05$),且 G⁺菌组血清 PCT 水平与 APACHE-II 评分无相关性($P = 0.096$),G⁺菌组的 PCT 水平与 SOFA 评分不相关($P =$

0.998),说明 PCT 水平结合 SOFA 评分可以很好描述 G⁻菌血流感染所致脓毒症的危重程度,且分值越高,预后越差。这与赵倩等^[14]、孙胜男等^[15]研究者的部分结果一致。但 PCT 成为脓毒症诊断“金标准”之一仍需大量研究者及临床数据给予支持。

综上所述,PCT 在不同致病细菌感染所致脓毒症的早期鉴别诊断和预后监测中有一定价值,且对 G⁻菌更灵敏。因此,建议 PCT 检测应为 ICU 怀疑血流感染患者的常规检测和动态监测项目。

参考文献

[1] Yu CW, Juan LI, Wu MH, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis[J]. Br J Surg, 2013, 100(3): 322-329.

[2] 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.

[3] 黄伟平, 黄澄, 温妙云, 等. 脓毒症休克患者降钙素原的变化规律及其与预后的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 467-470.

[4] Bode-Janisch S, Schtttz S, Schmidt A, et al. Serum procalcitonin levels in the postmortem diagnosis of sepsis[J]. Forensic Sci Int, 2013, 226(1/2/3): 393-396.

[5] Brodská H, Malicková K, Adámková 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.

[6] Mikhael M, Brown L, Rosenfeld CR. Serial neutrophil values facilitate predicting the absence of neonatal early-onset Sepsis[J]. J Pediatr, 2014, 164(3): 1-3.

(上接第 1625 页)

[3] Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(8): 1468-1470.

[4] 张静思, 陈鑫萍, 陈斌. RF、抗-CCP、AKA 及 GPI 联合检测在类风湿关节炎诊断中的价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1788-1793.

[5] 朱继文, 章小军, 朱华, 等. 抗 CCP 抗体和 RF 对风湿性关节炎诊断价值的评价[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(18): 2681-2685.

[6] Porto LS, Tavares WC Júnior, Costa DA, et al. Anti-CCP antibodies are not a marker of severity in established rheumatoid arthritis: a magnetic resonance imaging study. [J]. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2017, 57(1): 15-22.

[7] 张园, 张吟眉, 崔丽艳, 等. 抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志. 2014, 37(8): 582-586.

[8] 王友莲, 皮慧, 张志, 等. IL-1、IL-6 及 TNF- α 与类风湿关节炎并发糖代谢异常的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(13): 2065-2067.

[7] Zhao Y, Li C, Jia Y. Evaluation of the mortality in emergency department sepsis score combined with procalcitonin in septic patients[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31(7): 1086-1091.

[8] Lavrentieva L, Papadopoulou S, Kioumis J, et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment[J]. Burns, 2012, 38(3): 356-363.

[9] 王胜云, 陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 97-101.

[10] 叶敏球, 黄跃清, 黄丹菊. 血清降钙素原水平对 ICU 严重脓症患者早期诊断和病情评估的临床意义[J]. 临床医学工程, 2015, 22(3): 333-334.

[11] Jaimes FA, De La Rosa GD, Valencia ML, et al. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis[J]. BMC Anesthesiol, 2013, 13(1): 1-10.

[12] 刘慧琳, 刘桂花, 马青变, 等. 降钙素原对急诊脓症患者早期诊断的价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 298-301.

[13] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(3): 221-227.

[14] 赵倩, 谢月群, 张涛, 等. 降钙素原对脓症患者病情及预后的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(7): 937-943.

[15] 孙胜男, 吕青君, 魏捷, 等. 脓症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(10): 1136-1141.

(收稿日期: 2016-12-28 修回日期: 2017-02-22)

[9] Friday SC, Fox DA. Phospholipase D enzymes facilitate IL-17- and TNF α -induced expression of proinflammatory genes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts (RASf)[J]. Immunol Lett, 2016, 174: 9-18.

[10] Wang Y, Chen J, Luo X, et al. Ginsenoside metabolite compound K exerts joint-protective effect by interfering with synovocyte function mediated by TNF- α and Tumor necrosis factor receptor type 2 [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 771: 48-55.

[11] 赵静, 孙晓麟, 贾汝琳, 等. 类风湿关节炎患者血清中肿瘤坏死因子样配体 1A 的测定及临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(9): 608-610.

[12] Alivernini S, Peluso G, Fedele AL, et al. Tapering and discontinuation of TNF- α blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission [J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 39.

[13] 钱红燕. TNF- α 和 RANKL 与类风湿关节炎的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2013, 41(5): 51-55.

(收稿日期: 2017-01-18 修回日期: 2017-02-20)