

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.016  
网络首发    https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.1637.006.html(2022-03-16)

## 动态监测 PCT、CRP、NE 在恶性肿瘤化疗后粒缺期患者中的临床价值\*

姜  蓓,宋  宁,张葆康  
(青岛大学附属青岛市中心医院检验科  266000)

**[摘要]** **目的** 分析动态监测降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和中性粒细胞(NE)对恶性肿瘤化疗后粒缺期患者的临床价值。**方法** 选取该院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的恶性肿瘤化疗后粒缺期患者( $n=411$ ),根据合并发热的情况,分为发热感染组( $n=167$ )和未发热组( $n=244$ ),比较各组 PCT、CRP、NE 差异,分析发热感染患者的病原菌分布。**结果** 化疗前,各组 PCT、CRP、NE 差异无统计学意义( $P>0.05$ );化疗后,发热感染组 PCT、CRP、NE 均高于未发热组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。发热感染组大肠杆菌、真菌、金黄色葡萄球菌/溶血葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌是主要的病原种类,构成比分别为 24.55%、20.36%、17.37%、12.57%,其中大肠杆菌、真菌、金黄色葡萄球菌/溶血葡萄球菌的构成比均在 15%以上,明显高于其他病原种类构成比( $P<0.05$ )。PCT、CRP、NE 预测患者感染时的曲线下面积分别为 0.952、0.860、0.897。**结论** 动态监测 PCT、CRP、NE 可作为预测恶性肿瘤化疗后粒缺期患者病原菌感染种类及预后的重要指标。

**[关键词]** 恶性肿瘤;粒缺期;降钙素原;C 反应蛋白;中性粒细胞;诊断价值

**[中图法分类号]** R730.53      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1696-03

**Clinical application value of dynamic monitoring of PCT,CRP and NE in patients with agranulocytosis after malignant tumor chemotherapy\***  
JIANG Bei ,SONG Ning ,ZHANG Baokang  
(Department of Laboratory Medicine ,Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University ,Qingdao ,Shandong 266000 ,China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the diagnostic value of dynamic monitoring of procalcitonin (PCT),C-reactive protein (CRP) and neutrophils (NE) in the diagnosis of agranulocytosis after chemotherapy for malignant tumors. **Methods** Patients with agranulocytosis of malignant tumor after chemotherapy in hospital from January 2018 to June 2020 ( $n=411$ ) were selected and divided into the fever infection group ( $n=167$ ) and the non-fever group ( $n=244$ ) according whether there was fever. The differences of PCT,CRP and NE in each group were compared,and the distribution and composition of pathogenic bacteria in the fever infection group were analyzed. **Results** Before chemotherapy,there was no significant difference in PCT,CRP and NE between the two groups ( $P>0.05$ );while after chemotherapy,PCT,CRP and NE in the fever infection group were higher than those in the non-fever group,the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the fever infection group,Escherichia coli, fungi, Staphylococcus aureus/haemolyticus, and Klebsiella pneumoniae were the main pathogens,and the proportions from high to low was 24.55%,20.36%,17.37% and 12.57%, respectively. The constituent ratios of Escherichia coli, fungi and Staphylococcus aureus/haemolyticus were all above 15%,which was significantly higher than that of other pathogens,the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The areas under the curve of PCT,CRP and NE in predicting infection was 0.952,0.860 and 0.897,respectively. **Conclusion** Dynamic monitoring of PCT,CRP and NE can be used as important indicators to predict the types of pathogenic bacteria and prognosis in patients with agranulocytosis after chemotherapy for malignant tumors.

**[Key words]** malignant tumors; agranulocytosis; procalcitonin; C-reactive protein; neutrophils; diagnostic value

\* 基金项目:山东省重大科技创新工程专项课题项目(2018SDKJ0404-3)。      作者简介:姜蓓(1988—),主管技师,硕士,主要从事病原生物学方面的研究。

恶性肿瘤具有较高的病死率,预后较差,常见的如乳腺癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌等,均有着较高的发生率。近年来,随着人们生活、工作方式等因素的变化,恶性肿瘤的发生率逐年上升,严重威胁到人们的生命安全<sup>[1]</sup>。化疗是改善恶性肿瘤患者健康状况的重要手段,对患者生存期的延长及生存质量的提高有十分积极的作用<sup>[2]</sup>。但恶性肿瘤患者化疗后容易出现粒细胞缺乏,主要表现出外周全血白细胞、粒细胞和骨髓中造血干细胞急剧下降,导致化疗的效果大受影响,尤其是机体免疫力的下降,导致粒缺期感染率上升,并且容易扩散,反而会增加病死率<sup>[3]</sup>。因此,必须重视恶性肿瘤化疗后粒缺期的早期识别和诊断,以提升化疗的效果。研究发现,降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和中性粒细胞(NE)等生物学指标在监测感染时有着十分重要的作用<sup>[4]</sup>。目前,PCT、CRP、NE 等生物学指标用于急性白血病粒缺期感染预测较为常见,但是在恶性肿瘤化疗后粒缺期中应用的报道并不多见。为此,本研究纳入本院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的恶性肿瘤化疗后粒缺期患者 411 例进行回顾性分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 411 例恶性肿瘤化疗后粒缺期患者进行研究,本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)恶性肿瘤患者,均接受化疗;(2)首次出现粒缺期;(3)年龄 18~80 岁,精神和认知正常,可配合完成基本调查研究;(4)自愿参与本研究,签署知情同意书。排除标准:(1)伴有心、肝、肾等原发性脏器功能不全;(2)合并颅内或其他部位大出血、严重感染;(3)既往免疫功能缺陷史;(4)治疗依从性差,不配合治疗,无法完成调查研究;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)临床资料不完整。

根据合并发热的情况,分为发热感染组( $n=167$ )和未发热组( $n=244$ )。发热感染组:男 87 例,女 80 例;年龄 34~76 岁,平均( $63.26\pm2.57$ )岁;肺癌 35 例,胃癌 42 例,肠癌 32 例,乳腺癌 30 例,宫颈癌 21 例,其他 7 例。未发热组:男 130 例,女 114 例;年龄 32~79 岁,平均( $63.19\pm2.55$ )岁;肺癌 50 例,胃癌 61 例,肠癌 41 例,乳腺癌 48 例,宫颈癌 35 例,其他 9

例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 粒缺期感染的判定标准

参照相关标准<sup>[5]</sup>,满足以下条件中的任意一项即可判定为粒缺期感染:(1) $NE<0.5\times10^9/L$ 或 $<1.0\times10^9/L$ ,预计 2 d 内降至  $0.5\times10^9/L$ ;(2)单次体温超过  $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,或体温超过  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  且持续 1 h 以上,或 12 h 内 2 次体温超过  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.2 相关生物学指标的检测

在检测 PCT、CRP、NE 前,对患者进行简单的健康宣教和说明,以提升患者的认知度,获得患者的支持和配合,保证检测工作顺利进行。(1)标本采集:于清晨空腹状态下,采集患者静脉血 5 mL,经 EDTA 抗凝处理,3 000 r/min 离心 10 min,静置 15 min 后,分离上层血浆, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存待检。(2)检测操作:PCT 采用 Getein100 荧光免疫定量分析仪检测,CRP、NE 使用日立 SF3600 全自动生化分析仪检测,试剂盒购自北京抚生生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,检测时严格按照试剂盒说明书操作,确保检测的质量符合要求。

1.3 观察指标

检测并记录各组 PCT、CRP、NE 数据,比较发热感染组和未发热组上述指标的差异。同时对发热感染组所有患者抗生素使用前留取标本进行血培养和体液培养,分析其病原菌的分布及构成情况,计算各病原菌的构成比并比较。分析 PCT、CRP、NE 预测恶性肿瘤化疗后粒缺期的价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用  $t$  检验;计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,使用 ROC 曲线分析 PCT、CRP、NE 预测恶性肿瘤化疗后粒缺期的价值, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组相关生物学指标的比较

化疗前,两组 PCT、CRP、NE 差异无统计学意义( $P>0.05$ );化疗后,发热感染组 PCT、CRP、NE 均高于未发热组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组相关生物学指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | PCT(ng/mL)      |                  | CRP(mg/L)       |                  | NE( $\times10^9/L$ ) |                  |
|-------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|----------------------|------------------|
|       | 化疗前             | 化疗后              | 化疗前             | 化疗后              | 化疗前                  | 化疗后              |
| 发热感染组 | 0.37 $\pm$ 0.14 | 1.63 $\pm$ 0.36  | 6.21 $\pm$ 1.24 | 40.28 $\pm$ 8.94 | 0.25 $\pm$ 0.08      | 1.23 $\pm$ 0.24  |
| 未发热组  | 0.39 $\pm$ 0.15 | 0.38 $\pm$ 0.15* | 6.20 $\pm$ 1.24 | 6.38 $\pm$ 1.27* | 0.25 $\pm$ 0.08      | 0.26 $\pm$ 0.09* |

\*: $P<0.05$ ,与发热感染组比较。

2.2 发热感染组患者病原菌分布构成情况

发热感染组患者中,大肠杆菌(41 例,24.55%)、

真菌(34 例,20.36%)、金黄色葡萄球菌/溶血葡萄球菌(29 例,17.37%)、肺炎克雷伯杆菌(21 例,12.57%)是主要的病原种类,明显高于其他病原种类构成比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 相关生物学指标在预测发热感染中的价值

PCT、CRP、NE 预测患者感染中的曲线下面积分别为 0.952、0.860、0.897,见表 2。

| 表 2 相关生物学指标在预测发热感染中的价值 |       |             |       |
|------------------------|-------|-------------|-------|
| 生物学指标                  | 曲线下面积 | 95%CI       | P     |
| PCT                    | 0.952 | 0.892~0.963 | 0.001 |
| CRP                    | 0.860 | 0.765~0.871 | 0.004 |
| NE                     | 0.897 | 0.790~0.904 | 0.006 |

3 讨 论

恶性肿瘤具有细胞分化和增殖异常、生长失去控制、浸润性和转移性等生物学特征<sup>[6]</sup>。其病因尚未完全明确,相关因素包括外源性因素(如生活习惯、环境污染、天然及生物因素、医源性因素)和内源性因素(如遗传因素、免疫因素、内分泌因素)<sup>[7]</sup>。恶性肿瘤发生后,早期并无明显症状,主要表现为出现肿块、疼痛、溃疡、出血、梗阻等局部症状,随着病情的不断发展,患者会表现出全身症状,如体重减轻、食欲不振、恶病质、大量出汗(夜间盗汗)、贫血、乏力等,后期会出现肿瘤转移,进而威胁到患者的生命安全<sup>[8]</sup>。

目前,根治性手术是恶性肿瘤的常见的治疗手段,而术后化疗又是提升手术治疗效果不可缺少的措施。但是从目前临床研究来看,根治性手术后的化疗,常可导致患者粒细胞缺乏,临床资料表明,粒细胞缺乏的患者,发生感染的可能性较非粒细胞缺乏患者高,而粒细胞缺乏导致的严重感染会造成患者死亡<sup>[9]</sup>。有报道指出,恶性肿瘤化疗后粒缺期患者,及早使用抗菌药物可显著缩短发热时间和住院时间,而这需要建立在早期识别和预测的基础上<sup>[10]</sup>。生物学指标在急性白血病化疗后粒缺期中的应用较为常见,主要的指标如 PCT、CRP、NE 等。牛国敏等<sup>[11]</sup>动态监测 PCT、TNF-α、IL-6 在急性白血病化疗后粒缺期感染患者的表达发现,粒缺感染组的 PCT、IL-6 水平高于粒缺非感染组( $P<0.05$ ),TNF-α 水平在粒缺感染组与非感染组间无明显差异( $P>0.05$ )。郑泓斌等<sup>[12]</sup>探讨 PCT 在恶性肿瘤放化疗致中性粒细胞缺乏伴发热患者中对潜在严重感染可能及危险分层诊断的指导意义,结果显示高危组与低危组比较,PCT 显著增高[7.06(0.40~100.00)ng/mL vs. 1.16(0.08~5.25)ng/mL, $P=0.020$ ]。分析原因发现,PCT、CRP、NE 等均为机体炎性刺激因子,在感染性疾病中呈增高状态。本研究结果显示,同未发热组相比较,发热感染组化疗后的 PCT、CRP、NE 表达均显著增高( $P<0.05$ ),与上述有关报道类似,说明了在感染性疾病中,PCT、CRP、NE 的应用价值。对于恶性肿瘤化疗后粒缺期感染患者而言,病原菌的种类较

多,临床较为常见的如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、溶血葡萄球菌、肺炎克雷伯菌。本研究中,发热感染患者病原种类及构成以大肠杆菌、真菌、金黄色葡萄球菌/溶血葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌为主,四者的构成比均超过了 10%,其中大肠杆菌和真菌甚至超过了 20%。PCT 是人体中的一种蛋白,在健康群体中的表达并不高,但发生严重细菌感染后,其水平会不断上升,因此被广泛用于细菌感染性疾病的评估中,敏感性和特异性均较高<sup>[13]</sup>。CRP 是一种急性时相反应蛋白,在细菌感染早期会上升,因此在诊断细菌感染疾病中效果较好<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,PCT、CRP、NE 预测患者感染时的曲线下面积分别为 0.952、0.860、0.897,均保持在较高水平,提示了 PCT、CRP、NE 预测恶性肿瘤化疗后粒缺期的价值。

综上所述,PCT、CRP、NE 可作为预测恶性肿瘤化疗后粒缺期患者病原菌感染种类及预后的重要指标,有积极的临床价值。

参考文献

[1] 高星儿. 老年恶性血液病化疗患者合并血流感染的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2018,25(1):72-75.

[2] OLIVERA M, NATASA C, DRAGOMIR M. Agranulocytosis and good syndrome in patient with thymoma-the role of immunosuppressive treatment after thymectomy[J]. J Thorac Oncol, 2018,13(9):e177-178.

[3] 徐叶惠,刘永华,曲志刚,等. 血清降钙素原检测在急性白血病化疗后粒细胞缺乏期合并细菌感染中的临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(28):149-150.

[4] 高颖. 血清 PCT 及 CRP 的联合检测在血液病粒细胞缺乏伴发热血流感染的诊断价值[J]. 中国现代医生, 2019,57(35):110-113,封 3.

[5] 董玉娇,王爱红,魏素臻,等. 预警评分工具对恶性血液病化疗粒细胞缺乏期并发感染患者转归的预测效果研究[J]. 护理学报, 2018,25(17):1-4.

[6] GADHAVE D G, TAGALPALLEWAR A A, KOKARE C R. Agranulocytosis-protective olanzapine-loaded nanostructured lipid carriers engineered for cns delivery: optimization and hematological toxicity studies[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019,20(1):5203-5207.

[7] OENNING S, MOELLENBECK B, GOSHEGER G, et al. Fungal periprosthetic knee joint infection in a patient with metamizole-induced agranulocytosis[J]. Arthroplasty Today, 2020, 6(4):726-730.

(下转第 1702 页)

- 妇产科杂志,2020,55(2):94-99.
- [2] 侯雅萍,俞菁,俞琼琰,等. 妊娠期糖尿病孕妇血血栓弹力图和传统凝血功能指标结果比较[J]. 检验医学与临床,2020,17(9):1218-1220.
  - [3] 陈莲花. 孕妇妊娠糖尿病的发病状况及与血清营养素水平的相关性研究[J]. 中国药物与临床,2020,20(7):1143-1145.
  - [4] 李敏慧,胥红斌. 妊娠期糖尿病血糖控制情况与妊娠结局的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(3):112-114.
  - [5] 张建枝. 护理观察妊娠期高血压患者 D-D 和妊娠结局相关性分析[J]. 家有孕宝,2021,3(4):67.
  - [6] 张小燕,林丽娇,苏玲利,等. 妊娠期糖尿病高危因素及不良妊娠结局研究[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(13):2002-2005.
  - [7] 张雅萍,黄祝兰,徐金毛,等. 妊娠早期胎儿颈部透明层厚度与胎儿预后的关系[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(8):75-77.
  - [8] 张惠,陈伟,陈沈苗,等. 胰岛素释放试验异常和妊娠期糖尿病孕妇脂代谢情况及其与妊娠结局的关系[J]. 全科医学临床与教育,2021,19(1):44-47.
  - [9] 侯东霞,侯丽青,乌云塔娜,等. 妊娠中期鼻骨发育异常胎儿的染色体检测结果及相关因素分析[J]. 中国全科医学,2021,669(6):65-69.
  - [10] 黄郁馨,李点杰,潘石蕾,等. 林芝地区妊娠期糖尿病孕妇维生素 D 含量与妊娠结局的关联研究[J]. 广东医学,2020,41(3):15-18.
  - [11] 郭翔,杨可,周毛婴,等. 妊娠期糖尿病患者血清鸢尾素水平与糖脂代谢,妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健,2020,35(8):21-23.
  - [12] 郑烨,勇强,张蕾,等. 胎儿颈项透明层测值与妊娠不良结局的相关性分析[J]. 中国超声医学杂志,2019,339(1):51-53.
  - [13] 张雅萍,黄祝兰,徐金毛,等. 妊娠早期胎儿颈部透明层厚度与胎儿预后的关系[J]. 中国优生与遗传杂志,2020,28(8):75-77.
  - [14] 王蓬春,高宁,王怡,等. 妊娠期糖尿病患者血糖水平与新生儿结局的相关性及其临床意义[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(1):115-117.
  - [15] RAMACHANDRAN L, KUTTAN K K, GE ORGE A. Correlational study of birth weight to sonographic measurement of umbilical cord thickness, fetal abdominal and shoulder pad thickness in overt and gestational diabetes mellitus[J]. Ind J Obstet and Gynecol Res,2019,6(1):20-23.
  - [16] BRENNAN S, KANDASAMY Y, RUDD D M, et al. The effect of diabetes during pregnancy on fetal renal parenchymal growth[J]. J Nephrol,2020,33(5):1079-1089.
  - [17] IMPELLIZZERI A, SERRITELLA E, PUTRINO A, et al. Assessment of masticatory and cervical muscles' thickness by ultrasonography in patients with facial asymmetry[J]. Clin Ter,2019,170(4):e272-277.

(收稿日期:2021-07-18 修回日期:2022-01-08)

(上接第 1698 页)

- [8] 杨新平,敖志文,彭弘,等. 恶性血液病患者化疗后粒细胞缺乏期降钙素原与 C 反应蛋白的检测对抗感染治疗的价值分析[J]. 抗感染药学,2015,20(6):884-886.
- [9] KIM J M, LEE J K, CHOI S M, et al. Diagnostic and prognostic values of serum activin-a levels in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. BMC Pulm Med,2019,19(1):115-120.
- [10] TSAI Y L, CHOU R H, LU Y W, et al. Serum activin a levels and renal outcomes after coronary angiography[J]. Sci Rep,2020,10(1):1520-1524.
- [11] 牛国敏,尹松梅,张复华,等. PCT、TNF- $\alpha$ 、IL-6 在急性白血病化疗后粒缺期感染患者的表达[J]. 中国伤残医学,2016,24(9):27-29.
- [12] 郑泓斌,林瑞云. 降钙素原在恶性肿瘤并发中性粒细胞缺乏伴发热患者感染风险评估中的临床意义[J]. 中国临床新医学,2018,11(11):1103-1106.
- [13] 杨爱景,王波,李桂霞,等. 动态监测白血病化疗后粒缺期合并感染患者血清炎性因子水平变化的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(19):4395-4397.
- [14] 郝青,甄长青,刘芸,等. 白血病化疗后粒细胞缺乏伴发热患者 PCT, SAA, CRP 检测的临床意义[J]. 徐州医学院学报,2020,40(2):142-145.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-03-18)