

文章编号 1006-8147(2016)01-0037-04

论著

降钙素原在区分不同病原体引起血流感染的价值

蔡鲜,胡志东,余倩,李妍淳,李金,徐海茹
(天津医科大学总医院检验科,天津 300052)

摘要 目的:探讨降钙素原(PCT)定量检测在区分不同病原体引起的血流感染及鉴别诊断凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)血流感染中的临床应用价值。方法:选取531例同时送检血培养及PCT患者资料进行回顾性分析。采用ROC曲线确定降钙素原的Cut-off值,采用秩和检验比较PCT在血培养阴性与阳性组间、不同病原体组间结果有无差异。采用t检验比较CNS血流感染组与血培养污染组间结果有无差异。结果:PCT区分血培养阴性与阳性、革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌、CNS血流感染与血培养污染的最佳截断值分别为1.31 ng/mL、16.45 ng/mL、1.34 ng/mL。PCT在血培养阴性与阳性组、革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌组、革兰氏阴性菌与真菌组以及CNS血流感染组与血培养污染组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:PCT定量检测对预判血流感染、区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌或真菌血流感染及鉴别诊断CNS引起的血流感染具有较好的应用价值。

关键词 降钙素原;血流感染;定量检测;污染

中图分类号 R631

文献标志码 A

Clinical evaluation on procalcitonin in identifying bloodstream infection caused by different pathogens

CAI Xian, HU Zhi-dong, YU Qian, LI Yan-chun, LI Jin, XU Hai-ru

(Department of Clinical Laboratory, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To explore the clinical value of procalcitonin (PCT) levels in identifying bloodstream infection caused by different pathogens and for differentiating coagulase negative staphylococcus (CNS) bloodstream infection and contamination. **Methods:** Medical records of 531 patients who underwent blood culture test and PCT at the same time were retrospectively analyzed. ROC curve was used to determine the cut-off value of PCT. Nonparametric comparisons between positive and negative blood culture or multigroup comparisons were done by rank sum test. T test was applied to compare CNS bloodstream infection and blood culture contamination group. **Results:** The optimal cut-off values of PCT for predicting a positive blood culture, distinguishing Gram-positive(G^+) bacteria and Gram-negative(G^-) bacteria, differentiating CNS bloodstream infection and contamination were 1.31 ng/mL, 16.45 ng/mL, 1.34 ng/mL respectively. PCT were significantly elevated in patients whose blood cultures were positive than the patients who had negative cultures($P<0.05$). In addition, PCT was significantly higher in patients with G^- bacteria than in patients with a G^+ bacteria or fungi($P<0.05$). It also had significant differences between CNS bloodstream infection and contamination ($P<0.05$). **Conclusion:** PCT is highly effective in distinguishing negative and positive bacteria or fungi bloodstream infection. In addition, PCT is also good for differentiating CNS bloodstream infection and contamination.

Key words procalcitonin; bloodstream infection; quantitative detection; contamination

血流感染(blood stream infection, BSI)是指各种病原微生物和毒素侵入到血流中而导致患者出现的一种全身性感染疾病,是目前导致患者死亡的主要原因之一。凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative staphylococcus aureus, CNS)是引起医院血流感染和血培养污染的重要病原体。及时区分不同病原体引起的血流感染及鉴别诊断CNS血流感染可以为临床使用抗菌药物提供依据,同时避免不必要的抗菌药物的使用和医疗费用支出,减少微生物对抗菌药物的选择压力,减轻病人的经济负担。因此,临床上急需一种快速、准确诊断血流感染的实

验室指标。本文研究降钙素原(procalcitonin, PCT)定量检测在区分不同病原体引起血流感染及鉴别诊断CNS血流感染的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取天津医科大学总医院2014年4月-2015年4月同时接受PCT检测以及血培养的531例患者,对其临床资料进行回顾性分析。其中血培养阳性组患者224例,排除检测前使用过抗生素25例、22例血培养污染病例(包括CNS污染病例),共纳入177例,男113例,女64例,中位年龄64(46~79)岁,主要疾病种类包括:肺部感染、脓毒症、感染性心内膜炎、细菌性发热、胆囊炎、泌尿系感染、腹腔感染及其它感染性疾病。将血培养阳

作者简介 蔡鲜(1991-),女,硕士在读,研究方向:细菌耐药机制;通信作者:胡志东, E-mail: huzhidong27@163.com。

性患者分为革兰氏阳性菌组 89 例、革兰氏阴性菌组 63 例、真菌组 19 例和混合菌组 6 例。为进一步研究 PCT 对鉴别 CNS 血流感染的价值,从纳入的 177 例患者中选出 14 例 CNS 血培养阳性病例为 CNS 血流感染组,从 22 例污染病例中选出 18 例 CNS 引起血培养污染病例为血培养污染组。血培养阴性组 307 例,为与血培养阳性疾病构成相似的局部感染患者,男 201 例,女 106 例,中位年龄 59(42~74)岁。

1.2 选取标准 所选取患者的 PCT 送检时间以及血培养送检时间相差不多于 24 h,若同一患者的送检时间间隔超过 7 d,将每次的 PCT 与血培养检测结果录入统计;若同一患者 7 d 内有多于 2 次以上的送检结果,只统计第 1 次的检测结果。据血流感染的诊断标准^[1]判断 CNS 血流感染,诊断标准为:至少含有两项全身炎症反应综合征(SIRS)的指征,且符合下列情况之一:(1)2 次或以上血培养 CNS 阳性;(2)血培养阳性时间<15 h;(3)不同部位血培养同时阳性且均为 CNS;(4)分离 CNS 耐药谱及基因型一致;(5)排除导管内定植菌 CNS。

1.3 方法 血培养采用美国 BD Bactec™FX 血培养仪检测,细菌鉴定采用法国梅里埃 VITEK-2 COM-PACT 全自动微生物鉴定分析仪,PCT 使用法国梅里埃全自动 VIDAS 荧光免疫分析仪检测。所用试剂均为仪器配套试剂。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19.0 统计软件和 EX-CEL 统计分析数据。PCT 的 Cut-off 值选取及诊断性能评价采用 ROC 曲线分析。数据服从偏态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 M-W U 秩和检验,多组间则采用 K-W H 秩和检验。数据服从正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。此外,不同组性别、病因分布比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血培养检出细菌情况及各组细菌 PCT 水平比较 血培养阳性组与阴性组性别比例($\chi^2=0.131$, $P=0.717$),年龄分布($z=-1.931$, $P=0.053$),病因构成($\chi^2=3.868$, $P=0.795$)差异无统计学意义。PCT 在血培养阳性组与阴性组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。PCT 鉴别血培养阳性与阴性的最佳阈值为 1.31 ng/mL,其诊断性能见表 2。

革兰氏阴性菌组、革兰氏阳性菌组和真菌组性别比例($\chi^2=1.429$, $P=0.489$),年龄分布($H=1.877$, $P=0.391$)差异无统计学意义,采用秩和检验,得出 PCT 在革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌组,革兰氏阴

性菌与真菌组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),不同菌种间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。PCT 鉴别革兰氏阳性菌组与革兰氏阴性菌组的最佳阈值为 16.45 ng/mL,其诊断性能见表 2。

2.2 不同种类 CNS 血培养阳性患者的 PCT 检测结果 血流感染组和血培养污染组性别比例($P=0.712$)、菌种构成($\chi^2=7.825$, $P=0.050$)、年龄分布($z=0.000$, $P=1.000$)差异均无统计学意义。两组数据服从正态分布,采用 t 检验,得出 CNS 血流感染组的 PCT 水平明显高于血培养污染组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。CNS 种类的分布情况见表 3。PCT 鉴别 CNS 血流感染组与血培养污染组的最佳阈值为 1.34 ng/mL,其诊断性能见表 2。

表 1 484 例血培养结果及 PCT 检测结果

Tab 1 Blood culture results and PCT test results of 484 patients

类别	例数	PCT/(ng/mL) $M(P_{25}, P_{75})$	PCT 阳性率/ %
血培养阳性	177	2.94(0.53, 16.26)	61.71
革兰氏阴性菌	89	5.66(0.90, 28.37)	67.00
大肠埃希菌	30	4.44(0.52, 21.67)	63.33
肺炎克雷伯菌	23	16.52(2.33, 32.40)	82.61
鲍曼不动杆菌	7	4.12(2.39, 27.53)	71.43
铜绿假单胞菌	5	6.85(6.81, 7.03)	80.00
其它	24		
革兰氏阳性菌	63	1.53(0.30, 8.56)*	75.00
金黄色葡萄球菌	9	0.65(0.43, 3.22)	44.44
草绿色链球菌	7	2.49(0.83, 9.66)	71.43
溶血葡萄球菌	7	12.75(3.97, 15.29)	85.71
屎肠球菌	6	1.62(0.62, 7.09)	66.67
表皮葡萄球菌	5	1.51(0.95, 11.37)	60.00
其它	29		
真菌	19	1.56(0.20, 4.78)**	52.63
近平滑假酵母丝菌	4	0.99(0.33, 1.84)	50.00
白色假丝酵母菌	3	2.02(1.08, 13.40)	66.67
其它	12		
混合菌	6	3.11(1.80, 26.87)	83.33
血培养阴性	307	0.39(0.15, 1.36)	15.02
Z^a		-8.780	
P		0.000	
H^b		10.478	
P		0.005	

^a: 血培养阴性组与阳性组比较用 M-W U 秩和检验;^b: 革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及真菌组两两比较用 K-W H 秩和检验;* $P < 0.05$ (革兰氏阴性菌组与革兰氏阳性菌组比较);** $P < 0.05$ (革兰氏阴性菌组与真菌组比较)

表 2 ROC 曲线评价 PCT 的诊断性能

Tab 2 ROC curve to evaluate the diagnosis performance of PCT

分组	最佳截断值/(ng/mL)	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度	Youden 指数	AUC
有菌生长组与无菌生长组	1.31	0.633	0.818	0.667	0.794	0.750	0.451	0.800
革兰氏阳性菌组与革兰氏阴性菌组	16.45	0.348	0.889	0.816	0.504	0.592	0.237	0.636
CNS 感染组与污染组	1.34	0.857	0.944	0.923	0.895	0.906	0.801	0.964

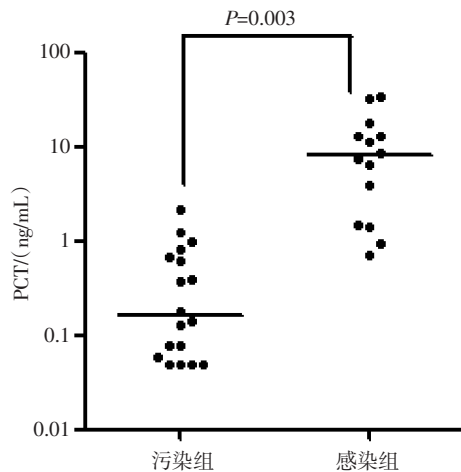


图 1 血流感染组与血培养污染组 PCT 浓度分布情况

Fig 1 PCT concentration distribution in bloodstream infection and blood culture contamination group

表 3 32 株 CNS 菌株种类分布情况(\bar{x})Tab 3 32 strains of CNS strains species distribution(\bar{x})

种类	感染组		污染组	
	株数	PCT/(ng/mL)	株数	PCT/(ng/mL)
溶血葡萄球菌	7	12.23	1	0.13
表皮葡萄球菌	4	11.48	9	0.36
人葡萄球菌	2	6.25	5	0.62
其它	1	7.63	2	0.64

3 讨论

血流感染发病急,进展迅速,病死率高,严重威胁人类健康。血培养作为诊断 BSI 的金标准,耗时长,在血培养报告之前医生往往会采取经验性治疗,增加病人的负担,并且血培养不能排除采集标本污染的可能。PCT 是近些年来新发现的炎症因子,是细菌感染早期炎症标志物之一,可快速检测,在早期血流感染的诊断及性质判断中具有重要价值^[2-3]。同时 PCT 对于鉴别 CNS 血流感染具有较好的临床应用价值^[4-5]。

本研究发现当以 1.31 ng/mL 为截点时,PCT 的阴性预测能力较强,提示 PCT 对于排除细菌性的 BSI 有较佳的应用价值。本结果提示临床当 PCT 大于 1.31 ng/mL,且血培养阳性时,可考虑血流感染,根据药敏结果及时进行抗生素治疗;当 PCT 大于 1.31 ng/mL,而血培养阴性时,临床在排除非感染因

素引起的 PCT 升高及局部感染的可能后,应重复送检血培养,保证采血量、送检套数及采集前未使用抗生素,实验室人员应延长血培养孵育时间;当 PCT 小于 1.31 ng/mL,而血培养阳性时,微生物室应该及时跟临床沟通,根据临床症状及实验室其它指标看是否为血培养污染。

根据秩和检验得出 PCT 对于区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌与真菌有一定的意义。ROC 曲线分析得 PCT 区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的 Cut-off 值 16.45 ng/mL,与国外 Charles 等^[6]报道的 16.0 ng/mL 一致,比国内报道偏高^[7]。由于存在病人发病时间及 PCT 采血时间等混杂因素,可能会造成结果存在一定的偏倚。革兰氏阴性菌组 PCT 水平高于革兰氏阳性菌组,可能的机制是:(1)革兰氏阴性菌细胞壁裂解后释放较多的内毒素^[8]。(2)革兰氏阴性菌表面的脂多糖与细胞表面的 Toll 样受体-4(TLR-4)结合,而革兰氏阳性菌表面的肽聚糖与 TLR-2 结合,进而激活不同的信号转导通路,促使免疫细胞分泌 PCT 的水平不同^[9]。(3)细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等可刺激诱导 PCT 浓度升高,革兰氏阴性菌血流感染患者 TNF- α 、IL-1、IL-6 的水平高于革兰氏阳性菌血流感染患者^[10]。(4)由于 Toll 样受体在不同人种中分布的多态性,机体对病原菌的炎症反应存在一定的差异^[11]。PCT 对于鉴别真菌与革兰氏阳性菌引起的 BSI 差异无统计学意义,临床可结合 1,3- β -D 葡聚糖及内毒素试验联合鉴别不同病原体引起的 BSI。此外,革兰氏阴性菌血培养分离率大于革兰氏阳性菌的分离率,革兰氏阴性菌大肠埃希菌分离率为第一,革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌分离率为第一。分别将革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌组内菌种进行两两比较,结果 PCT 水平差异无统计学意义,表明导致 PCT 水平差异的原因可能不是由于菌种内部差异引起的,同时提示临床最终抗生素的治疗方案还应以血培养鉴定结果及药敏结果为依据。

对于血培养检出凝固酶阴性葡萄球菌是否确实为血流感染是一个困扰临床医师及微生物检验人员的难题,以往的研究者常根据临床感染体征症状结合 C 反应蛋白、血培养阳性报警时间、细菌菌

落计数等实验室指标综合判断^[12]。本研究发现当以 1.34 ng/mL 为截点时, PCT 鉴别诊断 CNS 血流感染的性能最佳, 灵敏度为 0.857, 特异度为 0.944, 比 Wang 等^[4]报道的偏高, 检出的 CNS 以表皮葡萄球菌为主与相关报道一致^[5, 13]。采用 *t* 检验分析发现, 血流感染组的 PCT 水平明显高于血培养污染组, 表明 PCT 可辅助诊断 CNS 血流感染, 指导临床使用抗菌药物。

综上所述, PCT 是诊断血流感染的一个辅助指标, 能够弥补血培养周期长的缺点。在排除干扰的情况下, PCT 能够反映是否有细菌感染, 并进一步区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌感染, 同时可有效鉴别诊断 CNS 引起的血流感染和血培养污染, 为临床早期诊断提供依据, 预测抗生素的使用。但临床还需要通过血培养报告确定病原种类及药物敏感性来确定最终的治疗方案。

参考文献:

- [1] 吴攀. 降钙素原鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的价值[J]. 实用预防医学, 2014, 21(10): 1255
- [2] Agarwal S, Akbas N, Soundar E P, et al. Validation of the procalcitonin (PCT) assay: Experience in a pediatric hospital[J]. Clin Biochem, 2015, 48(13/14): 886
- [3] Hattori T, Nishiyama H, Kato H, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(1): 43
- [4] Wang H, Yin F, Shen D X, et al. Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin[J]. J Int Med Res, 2013, 41(5): 1671
- [5] 刘洋, 万腊根, 余阳, 等. 血清降钙素原对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 185
- [6] Charles P E, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(1): 1
- [7] 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
- [8] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(3): 221
- [9] Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to gram-negative and gram-positive bacteria[J]. Blood, 2007, 109(4): 1574
- [10] 吴志恒, 郭玉霞, 卜婧, 等. 革兰阴性菌和革兰阳性菌血流感染危重患者中致炎症反应的比较[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(1): 27
- [11] Ferwerda B, Alonso S, Banahan K, et al. Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(25): 10272
- [12] Hall K K, Lyman J A. Updated review of blood culture contamination[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(4): 788
- [13] Usha M G, Shwetha D C, Vishwanath G. Speciation of coagulase negative Staphylococcal isolates from clinically significant specimens and their antibiogram[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2013, 56(3): 258

(2015-08-20 收稿)

(上接第 36 页)

- [13] Shankar A, Syamala S, Xiao J, et al. Relationship between plasma leptin level and chronic kidney disease[J]. Int J Nephrol, 2012, 2012: 269532
- [14] Nasrallah M P, Ziyadeh F N. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the kidney[J]. Semin Nephrol, 2013, 33(1): 54
- [15] Weigt C, Hertrampf T, Flenker U, et al. Effects of estradiol, estrogen receptor subtype-selective agonists and genistein on glucose metabolism in leptin resistant female Zucker diabetic fatty (ZDF) rats[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 12
- [16] Fontana V, Cabral de Faria A P, Oliveira-Paula G H, et al. Effects of Angiotensin-Converting enzyme inhibition on leptin and adiponectin levels in essential hypertension[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014, 114(6): 472
- [17] 傅静奕, 张益民, 曾龙驿, 等. 瘦素对体外培养肾小球肾素-血管紧张素-醛固酮系统和一氧化氮表达的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(3): 235
- [18] Pedone C, Roshanravan B, Scarlata S, et al. Longitudinal association between serum leptin concentration and glomerular filtration rate in humans[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117828

(2015-07-21 收稿)