

• 临床检验研究论著 •

血培养阳性患儿几种相关炎症因子的变化情况分析

林贵兰, 马晓波, 郑燕青, 宋秀宇

(厦门大学附属第一医院检验科, 福建厦门 361003)

摘要:目的 分析血培养阳性患儿的常用临床炎症指标如降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)和中性粒细胞百分比(GR%)等 4 种相关炎症因子的变化情况。方法 对该院 154 例血培养阳性患儿同时送检的 PCT、CRP、WBC、GR%等的检测结果进行分析。结果 不同病原菌血流感染后 lgPCT、CRP、WBC、GR%差异无统计学意义($P>0.05$); PCT、CRP 在革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌及真菌中的阳性率分别为(66.2%, 39.0%)、(72.2%, 30.6%)及(100.0%, 80.0%)。lgPCT、CRP 在阴性杆菌、可疑污染菌(凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌)、阳性致病菌(除外凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌的其他革兰阳性菌)差异有统计学意义($P<0.05$), 而 WBC、GR%差异无统计学意义($P>0.05$), PCT、CRP 的升高情况依次为阳性致病菌 $[(9.98\pm 26.14)\text{ng/mL}, (42.15\pm 31.01)\text{mg/L}]$ 高于阴性杆菌 $[(5.51\pm 17.47)\text{ng/mL}, (20.92\pm 26.84)\text{mg/L}]$ 高于可疑污染菌 $[(3.71\pm 24.96)\text{ng/mL}, (15.66\pm 23.03)\text{mg/L}]$; lgPCT 与 CRP 存在正相关($r=0.569, P<0.01$)。结论 对可疑的血培养阳性结果 PCT、CRP 联合检测可辅助除外污染; 对较危重的疑血流感染患儿, PCT、CRP 的联合检测可较血培养缩短检测时间, 为临床提供辅助信息, 及时对患儿进行诊治。

关键词:血培养; 血流感染; 炎症因子; 降钙素原; C反应蛋白质

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)20-2660-02

Investigation of inflammation indicators among children with positive blood culture

Lin Guilan, Ma Xiaobo, Zheng Yanqing, Song Xiuyu

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361003, China)

Abstract: Objective To investigate procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and peripheral white blood cell count (WBC) and the percentage of neutrophilic granulocyte (GR%) among children with positive blood culture. **Methods** Inflammation indicators of PCT, CRP, WBC, GR% were assayed among children with suspected bloodstream infection, and analysis was carried out among 154 children with positive blood culture. **Results** There was no statistically difference with the level of lgPCT, CRP, WBC, GR% among different pathogens such as gram negative bacteria, gram positive bacteria and fungi ($P>0.05$), and the presence of elevated PCT, CRP were gram negative bacteria (66.2%, 39.0%), gram positive bacteria (72.2%, 30.6%) and fungi (100.0%, 80.0%), respectively. Taking streptococcus viridans and coagulase-negative staphylococci as probable contamination bacteria group, the higher level of PCT, CRP were observed in gram positive pathogen [PCT(9.98 ± 26.14)ng/mL, CRP(42.15 ± 31.01)mg/L], than these of gram negative bacteria [(5.51 $\pm$ 17.47)ng/mL, (20.92 $\pm$ 26.84)mg/L] and probable contamination bacteria group[(3.71 $\pm$ 24.96)ng/mL, (15.66 $\pm$ 23.03)mg/L], but no difference with WBC and GR%. The positive correlation of lgPCT and CRP exists with coefficient($r=0.569, P<0.01$). **Conclusion** For children with suspected bloodstream infection, detection of PCT and CRP may be an effective way to rapid diagnosis and differential diagnosis.

Key words: blood culture; bloodstream infection; inflammation factor; procalcitonin; C-reactive protein

血流感染指血液中的病原菌引起的全身性炎症反应, 是儿科常见的危重症。儿童机体免疫系统发育未完善, 免疫功能低下, 脓毒症及随后发生的并发症已是危害患儿死亡的主要原因之一^[1]。目前诊断血流感染最重要的指标是血培养检查, 但在医院血培养病原菌的检出率与临床符合率不高, 既造成误诊或过分用药, 又导致检验人员、临床医师和患者对血培养检查结果满意度不高, 特别是儿科患者的采血难度较大。李梦妮等^[2]研究提出重视血培养标本分析前的质控管理, 正确采集血标本是提高血培养病原菌检出率和降低污染率的有效措施, 但这对临床医生或实验室工作者都是无法控制的。本研究通过儿科血培养阳性患儿血标本中的降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、中性粒细胞百分比(GR%)等炎症指标的变化情况, 为儿科医生对血培养阳性患儿是否是真正血流感染提供辅助依据; 并分析革兰阴性菌血流感染和革兰阳性菌血流感染的炎症指标的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2010 年 7 月至 2012 年 6 月在本

科进行血培养且培养结果是阳性, 24 h 内进行 PCT、CRP、WBC、GR%检测的儿科患者 154 例, 其中, 男性 106 例, 女性 48 例; 年龄 0 d 至 13 岁。所有患者血培养采集时间和 PCT、CRP、WBC、GR%送检时间相差不超过 24 h。血培养报阳性时间 6.2~23.4 h, 革兰阴性杆菌 77 例、革兰阳性球菌 72 例、真菌 5 例。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 降钙素原采用法国生物梅里埃公司 mini-VIDAS 全自动免疫荧光分析仪与专用原装试剂盒进行检测, 按说明书操作, PCT ≥ 0.05 ng/mL 视为升高; CRP 采用 VITROS 5.1 干式生化分析系统及专用原装试剂盒进行检测, 按说明书操作, CRP ≥ 10 mg/L 视为升高; WBC 及 GR%采用贝克曼库尔特 LH750 血液分析仪及配套试剂盒。

1.2.2 血培养 血培养使用美国 BD 公司 BACTEC FX 全自动血培养仪及其配套血培养瓶, 阳性标本接种于血平板, 待菌落形成后用 Vitek-2 Compact 微生物全自动鉴定仪对病原菌进行鉴定。

1.3 统计学处理 PCT 经对数转换后得 lgPCT, lgPCT、CRP、WBC、GR% 经分析均呈正态分布;统计方法采用比较均值中的均值、单因素方差分析、独立样本 *t* 检验、相关性分析,统计分析采用 SPSS18.0 软件,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病原菌血流感染时 PCT、CRP、WBC、GR% 的比较 将革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌、真菌血流感染后 lgPCT、CRP、WBC、GR% 进行单因素方差分析,其结果差异无统计学意义:lgPCT ($F = 1.379, P = 0.255$)、CRP ($F = 2.340, P = 0.100$)、WBC ($F = 1.572, P = 0.211$)、GR% ($F = 0.446, P = 0.641$)。将革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌、真菌血流感染后的 PCT、CRP、WBC、GR% 的进行均值分析,结果见表 1(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”)。PCT、CRP 的升高情况革兰阴性杆菌高于革兰阳性球菌。对革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌、真菌血流感染后 PCT、CRP 的阳性情况分析,结果见表 2(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”)。念珠菌血流感染后 PCT、CRP 的阳性率最高。

2.2 不同细菌血流感染时 PCT、CRP、WBC、GR% 的比较 将血培养阳性的细菌分为 3 组,分别为阴性杆菌、可疑污染菌(凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌)、阳性致病菌(除外凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌的其他革兰阳性菌及真菌),比较分析 lgPCT、CRP、WBC、GR% 的差异情况 将阴性杆菌、可疑污染菌、阳性致病菌血流感染后 lgPCT、CRP、WBC、GR% 进行单因素方差分析,lgPCT、CRP 差异有统计学意义:lgPCT ($F = 4.95, P = 0.008$)、CRP ($F = 5.76, P = 0.004$),而 WBC、GR% 差异无统计学意义:WBC ($F = 1.707, P = 0.185$)、GR% ($F = 0.561, P = 0.572$)。进而将阴性杆菌、可疑污染菌、阳性致病菌血流感染后的 PCT、CRP、WBC、GR% 的进行均值分析,结果见表 3(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”),PCT、CRP 的升高情况依次为阳性致病菌血流感染高于阴性杆菌高于可疑污染菌;将 lgPCT、CRP 进行独立样本 *t* 检验,结果见表 4(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”)。阴性杆菌与可疑污染菌血流感染后的 lgPCT、CRP 均值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而阴性杆菌与阳性致病菌、可疑污染菌与阳性致病菌血流感染后的 lgPCT、CRP 均值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 CRP 与 PCT 相关性分析 以 lgPCT 为横坐标,CRP 为纵坐标,经相关性分析及线性回归,二者呈正相关($r = 0.569, P < 0.01$)。

3 讨论

本研究发现革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌、真菌血流感染后 lgPCT、CRP、WBC、GR% 差异无统计学意义,这与吴志恒等^[3]的报道一致。Abe 等^[4]的研究示革兰阴性菌血流感染患者血清 CRP 和 IL-6 较革兰阳性菌血流感染血清水平明显升高。本次研究结果也示革兰阴性杆菌血流感染致 PCT、CRP 高于革兰阳性菌,这与革兰阴性细菌的内毒素有关;内毒素在诱导相应细胞分泌 PCT 过程中有重要作用。WBC、GR% 是炎症疾病辅助诊断的最传统指标,但用于诊断感染的特异性很低,不同微生物感染时白细胞计数可以升高、降低甚至缺乏;且有许多因素能够影响 WBC 计数,缺乏敏感性和特异性。本次血培养阳性者 PCT 的阳性率为 70.1% (108/154),革兰阴性杆菌 PCT 的阳性率为 66.2% (51/77)、革兰阳性球菌 PCT 的阳性率为 72.2% (52/72) 较王凯飞等^[5]报道血培养阳性 PCT 的阳性率 80.0% (144/180),革兰阴性细菌 PCT 阳性率 86.6%

(84/97),革兰阳性细菌感 PCT 阳性率 72.0% (54/75) 稍低,但真菌感染 PCT 的阳性率为 100% (5/5) 较其报道的 75.7% 高。本次 CRP 的阳性率为 28%~39% (22/72~30/77) 较林永恩等^[6]报道 Hs-CRP 的阳性率 27.63% 稍高,与文献报道的敏感性 11.0%~47.2% 相符^[7]。PCT 水平在侵入性真菌感染时升高^[8-9],本次研究 PCT 的阳性率较其他细菌感染高,表明 PCT 水平受真菌感染影响明显。因此对 PCT 阳性患儿,不仅要考虑细菌感染,也应重视真菌感染的可能。

本次研究血培养检出革兰阴性菌与革兰阳性菌的比例各 50% (77/154),在革兰阳性菌中除 3 例是草绿色链球菌外,凝固酶阴性葡萄球菌占革兰阳性菌的 79.2% (61/77),占总的血培养分离出的病原菌的 39.6% (61/154)。阳性致病菌(除外凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌的其他革兰阳性菌)血流感染 PCT、CRP 的升高值,阳性率均较阴性杆菌与可疑污染菌高;lgPCT、CRP 与阴性杆菌与可疑污染菌比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。据国外文献报道临床上血培养阳性培养出凝固酶阴性葡萄球菌其污染的可能性为 70%~90%^[10-12],但其感染率却居新生儿细菌感染的第 1 位^[13]。凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌属人皮肤正常菌群,儿科采血较困难、操作时间较长易导致凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌对血培养阳性污染可能;但凝固酶阴性葡萄球菌产生的毒力因子具有严重的致病性,且耐药性不断增加,对抵抗力弱的儿童群体,其致病性更显突出。因此,临床血培养阳性培养菌为凝固酶阴性葡萄球菌及草绿色链球菌时,应结合临床症状、血培养阳性信息及 PCT、CRP 来综合分析,及时判断是否为污染菌可能,是否需进行抗菌治疗。

细菌感染时 PCT 和 C 反应蛋白(CRP)均会升高,特别是全身性感染时升高更为明显,本研究进一步探讨细菌感染时 PCT 与 CRP 的相关性,发现 lgPCT、CRP 两者存在正相关,较蔡木发等^[14]报道一致。

综上所述,在临床工作中对较难判定是否为污染的血培养阳性时,除外临床症状应结合 PCT、CRP 的联合检测;对较严重的疑血流感染患儿,PCT、CRP 的联合检测可以较快的为临床医生提供感染信息,较血培养大大缩短了检测时间,及时对患儿进行诊治。

参考文献

- [1] 祝益民. 脓毒症相关检测指标的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2006,13(1):11-13.
- [2] 李梦妮,邱萌,吴蓉,等. 不同血标本采集法对病原菌检出率的影响研究[J]. 中华全科医学,2012,10(1):107-109.
- [3] 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,2012,12(1):27-31.
- [4] Abe R, Oda S, Sadahiro T, et al. Gram-negative bacteremia Induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia[J]. Crit Care,2010,14(2):R27.
- [5] 王凯飞,沈定霞,刘朝军,等. 血清降钙素原定量检测与血培养结果的比较[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(3):243-246.
- [6] 林永恩,陈栋,彭小媚,等. 外周血 H-CRP 与 WBC 联合检测在新生儿败血症诊断中的应用[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(30):7393-7394.
- [7] 吴梓梁. 小儿内科学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2003:256-257.
- [8] Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana S, et al. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with Candida spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis[J]. Intensive Care Med,2009,35(12):2146-2150. (下转第 2663 页)

平板,将头孢噻肟(30 μg)和头孢噻肟/克拉维酸(30 $\mu\text{g}/10$ μg)、头孢他啶(30 μg)和头孢他啶/克拉维酸(30 $\mu\text{g}/10$ μg)粘贴在涂布菌液的 M-H 平板上,35 $^{\circ}\text{C}$ 培养 18 h,测量抑菌圈直径,两对纸片或其中任何一对纸片的直径相差大于或等于 5 mm,即为产 ESBLs 菌株。

1.4 质控菌株 阴沟肠杆菌 ATCC700323、大肠埃希菌 ATCC25922、ESBLs 阳性肺炎克雷伯菌 ATCC700603 购自卫生部临检中心。

1.5 统计学处理 采用 WHONET5.6 软件进行统计学分析。组与组之间的数据分析采用 SPSS17.0 软件进行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

466 株 ECO 临床分离菌株中,产 ESBLs 菌株 297 株,占 63.73%;ESBLs 阴性菌株 169 株,占 36.27%。对 3 类以上抗菌药物耐药 ECO357 株,占 76.61%,其中,产 ESBLs 菌株 287 株,占总菌株数的 61.59%,占产 ESBLs 菌株数的 96.63%。329 株 KPN 临床分离菌株中,产 ESBLs 菌株 81 株,占 24.62%,ESBLs 阴性菌株 248 株,占 75.38%。对 3 类以上抗菌药物耐药 KPN157 株,占 47.72%,其中,产 ESBLs 菌株 79 株,占总菌株数的 24.01%,占产 ESBLs 菌株数的 97.53%。ECO 和 KPN 临床分离株对常用抗菌药物的耐药性见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨 论

ESBLs 是一类能赋予细菌对多类 β -内酰胺类抗菌药物耐药的 β -内酰胺酶,能水解青霉素、广谱头孢菌素等抗菌药物,因此产 ESBLs 菌耐药性严重,引起临床上的广泛关注。ECO 和 KPN 是临床常见分离菌,也是产 ESBLs 的代表菌^[1-3]。本研究结果显示,ECO 的产 ESBLs 率为 63.73%,KPN 的产 ESBLs 率为 24.01%,两产酶率间比较差异有统计学意义($\chi^2=18.182, P=0.000$),说明产 ESBLs ECO 比 KPN 常见,产 ESBLs ECO 主要引起泌尿道、下呼吸道、血流感染等,而产 ESBLs KPN 主要引起下呼吸道感染。

产 ESBLs ECO 和产 ESBLs KPN 耐药性基本一致,对于临床常用的青霉素类、头孢菌素类、氟喹诺酮类、单酰胺类抗菌药物和部分氨基糖甙类耐药率显著升高,而对头霉素类、含酶抑制剂的哌拉西林/他唑巴坦和碳青霉烯类药物的敏感性 ESBLs 阳性组与 ESBLs 阴性组比较无统计学差异。本研究结果显示多重耐药 ECO 产 ESBLs 菌株占产 ESBLs ECO 菌株数的 96.63%;KPN 临床分离菌株中,多重耐药产 ESBLs 菌株占产 ESBLs KPN 菌株数的 97.53%;分析可能与产 ESBLs 菌的编码 ESBLs 的耐药质粒往往同时携带氨基糖苷^[6-7]、喹诺酮类等多种耐药基因^[8-9],从而表现对多种药物的交叉耐药有关。而且已出现亚胺培南耐药 ECO 和 KPN,有待于进一步作分子流行病学调查。ESBLs 菌株对碳青霉烯类和含酶抑制剂类均有

较高的敏感率,可作为经验性治疗 ESBLs 产酶株感染的选择用药,而对于重症 ESBLs 菌株感染,应当首选碳青霉烯类抗菌药物治疗。

按照 2008 年 CLSI M100-S18 标准,ESBLs 菌株所有 β -内酰胺类抗菌药物均应判定为耐药,自 2010 年 CLSI 对折点进行修正后,就提出不必常规进行 ESBLs 检验,2012 年 CLSI M100-S22 明确指出,采用更新后的折点,不必将头孢菌素类、青霉素类和氨基曲南的药敏结果从敏感修正为耐药,实验室检测 ESBLs 主要用于流行病学调查和医院感染控制。本研究结果提示,ESBLs 仍然是临床抗菌药物选择的一个不容忽视的限制性因素,临床若选择 β -内酰胺类抗菌药物治疗 ESBLs 感染,则需根据 MIC 值慎重选择敏感抗菌药物,且承担治疗失败的风险加大。

ESBLs 为质粒介导的可通过结合、转化、转导等方式在同种病原菌间甚至不同种病原菌间进行耐药性传播,携带 ESBLs 菌株可引起医院感染爆发流行。因此,规范抗菌药物的合理应用和监测 ESBLs 耐药菌的传播和流行应当作为医院感染控制的一个常规性工作。

参考文献

[1] 张卫星.肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(23):5391-5392.

[2] 穆海霞,陈俊清,吴容.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌的耐药性和产酶因素分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(19):4148-4150.

[3] 陈汝昌,王利健.2006~2009 年重症监护病房医院感染大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(5):1013-1015.

[4] 邹自英,杨继勇,朱冰,等.大肠埃希菌耐药性分析及生物被膜形成能力研究[J].中华医院感染学杂志,2012,22(18):3934-3937.

[5] 吴立春,王左,罗川,等.肿瘤医院大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的分布及其耐药分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(10):1320-1322.

[6] 李智山,周乐翔,赵建忠,等.大肠埃希菌新的氨基糖苷类修饰酶基因研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(8):914-916.

[7] 梁彩倩,张永标,杨晓燕,等.肺炎克雷伯菌中氨基糖苷类修饰酶基因流行特征的研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(14):3308-3313.

[8] 梁海军,崔艳艳,杨道坤.产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性分析及 qnr,gyrA,parC 基因变异的检测[J].中华医院感染学杂志,2011,21(6):1068-1071.

[9] 饶冠利,周文聪,季青,等.耐头孢他啶大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对氟喹诺酮类药物的耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(8):1908-1910.

(收稿日期:2013-05-03)

(上接第 2661 页)

[9] Jemli B, Aouni Z, Lebben I, et al. Procalcitonin in invasive candidosis[J]. Ann Biol Clin, 2007, 65(2):169-173.

[10] Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, et al. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures [J]. Clin Infect Dis, 1996, 22(1):14-20.

[11] Ringberg H, Thoren A, Bredberg A. Evaluation of coagulase-negative staphylococci in blood cultures : a Prospective clinical and microbiological study[J]. Scand J Infect Dis, 1991, 23(3):315-323.

[12] Souvenir D, Anderson DE Jr, Palpant S, et al. Blood cultures posi-

tive for coagulase-negative staphylococci :antiseptic,pseudobacteremia,and therapy of patients[J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(7):1923-1926.

[13] Urrea M, Inondo M, Thio M, et al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit [J]. Am J Infect Control, 2003, 31(8):505-507.

[14] 蔡木发,易伟莲,吴显劲,等.感染性疾病 PCT 与 CRP 相关性分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(5):696-697.

(收稿日期:2013-06-05)