

• 论 著 •

血清降钙素原测定在急诊发热患者诊断中的应用

蒋灵霓, 唐丹维

(广安市人民医院检验科, 四川广安 638000)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(procalcitonin, PCT)检测在急诊发热患者诊断中的价值。方法 采用电化学发光免疫法测定 120 例急诊发热患者的血清 PCT 水平并同时检测白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(CRP), 以细菌培养阳性作为细菌感染诊断的金标准。WBC、CRP、PCT 分别以 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$, $CRP > 10 \text{ mg/L}$, $PCT > 0.5 \mu\text{g/L}$ 判断为升高。结果 73 例患者细菌培养检出病原菌, 47 例未培养出病原菌; 63 例患者 PCT、WBC、CRP 水平同时升高; 2 例患者 WBC 升高, PCT、CRP 不升高; 6 例患者 PCT 升高, WBC、CRP 不升高; 4 例患者 PCT、CRP 升高, WBC 不升高; 35 例患者 PCT、WBC、CRP 同时保持低水平。结论 血清 PCT 水平可作为急诊发热患者细菌感染的辅助诊断指标。

关键词:降钙素原; 诊断治疗; 发热; 细菌感染

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)17-2531-03

The application of serum procalcitonin determination in the diagnosis of emergency patients with fever

Jiang Lingni, Tang Danwei

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guang'an City, Guang'an, Sichuan 638000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the serum rocalcitonin(PCT) determination in the diagnosis of emergency patients with fever. **Methods** 120 emergency patients with fever were enrolled in the study, whose serum samples were tested by using electrochemiluminescence immunoassay for PCT concentrations, at the same time white blood cells(WBC) count and C reactive protein(CRP) were also determined. Bacterial culture results were used as gold standard for the diagnosis of bacterial infection. $WBC > 10.0 \times 10^9/L$, $CRP > 10 \text{ mg/L}$, $PCT > 0.5 \mu\text{g/L}$ were the judgment criteria for the evaluation of those indicators. **Results** 73 cases of patients' bacteria culture results were positive, 47 patients' bacteria culture results were negative; 63 cases of patients were with PCT, WBC and CRP levels elevated at the same time; 2 patients' WBC count elevated, while PCT and CRP concentrations did not; 6 patients' serum PCT concentrations increased, while WBC and CRP levels didn't; 4 patients' serum PCT and CRP concentration increased, while WBC count didn't; 35 patients' PCT, WBC and CRP kept at low levels. **Conclusion** Serum PCT concentration could be used as an auxiliary diagnosis indicator in the diagnosis of emergency patients with fever.

Key words: procalcitonin; diagnosis treatment; fever; bacterial infections

发热是急诊患者常见的临床表现,通常是由发热激活物作用于机体并激活产内生致热原细胞而使其产生和释放白细胞致热原。这些发热激活物包括细菌类和非细菌类。细菌和非细菌感染在临床表现上难以区分为诊断带来困难,如急诊科疑似感染或不明原因发热的鉴别诊断,重症监护室(intensive care unit, ICU)脓毒血症的诊断,呼吸科呼吸系统感染的鉴别诊断。由于细菌培养技术操作复杂,病原学诊断滞后,临床上需要其他反映细菌感染的特异指标来指导医师在以下一些情况合理使用抗菌药物,例如外科病房手术后是否发生细菌感染,血液科患者的发热是否由感染引起,白细胞(white blood cell, WBC)异常的鉴别诊断,风湿免疫科自身免疫性疾病与感染的鉴别诊断,肿瘤科化疗后的发热是否由感染引起等。降钙素原(procalcitonin, PCT)是无激素活性的降钙素前体,正常情况下由甲状腺 C 细胞分泌,经细胞内蛋白水解酶水解后形成活性成分,健康人血清 PCT 水平极低^[1]。经研究发现, PCT 水平在细菌感染性疾病患者中升高,但在病毒感染和非特异性炎症疾病患者中保持低水平^[2],提示血 PCT 升高与细菌感染有关。本研究旨在通过测定发热患者血清 PCT 水平并结合病原体检查结果探讨 PCT 检测对发热患者细菌性感染诊断的价

值,以期为临床用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 5 月于广安市人民医院急诊科就诊的发热患者 120 例,其中男 68 例、女 52 例,年龄 1~78 岁,平均 52.6 岁,就诊时体温均在 38℃ 以上。对上述患者采集静脉血并测定 PCT,按检测结果分为两组,以 $PCT > 0.5 \mu\text{g/L}$ 为阳性组,以 $PCT \leq 0.5 \mu\text{g/L}$ 为阴性组。PCT 阳性组 82 例, PCT 阴性组 38 例。两组间性别、年龄等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。排除神经系统紊乱、药物反应、过敏、风湿热、肿瘤等引起的发热。

1.2 仪器与试剂 PCT 测定用德国 Roche cobas e601 化学发光免疫仪及配套试剂,包括生物素化的抗 PCT 抗体、钆复合物标记的抗 PCT 抗体、包被链霉亲和素的磁珠微粒。C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)检测采用美国生产的 Beckman Coulter Immage800 全自动免疫发光仪检测及配套试剂。WBC 测定用日本生产的 Sysmex XE-2100 全自动血球仪及配套试剂。细菌培养用法国生产的 VITEK2-Compact 全自动细菌培养分析仪。

1.3 方法 所有发热患者入院时均进行病史采集和常规查

体,测体温、心肺听诊、腹部检查,胸部 X 射线或透视,必要时行心电图及 B 超检查。做血、尿、大便常规检查,细菌培养(血、尿、痰、胸腔积液、腹水),WBC 计数、CRP、PCT、肿瘤标志物测定。WBC 计数用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝的常规 BD 管采血, Sysmex XE-2100 全自动血球仪直接计数; PCT、CRP、肿瘤标志物的检测采用生化管采血,离心分离血清分别于 Roche cobas e601 化学发光免疫仪及 Beckman Coulter Immage800 全自动免疫发光仪进行检测。WBC、CRP、PCT 分别以 WBC>10.0×10⁹/L,CRP>10 mg/L,PCT>0.5 μg/L 判断为升高。以细菌培养查出病原学细菌为金标准。以真阳性/(真阳性+假阴性)为灵敏度;以真阴性/(假阳性+真阴性)为特异度;以(真阳性+真阴性)/病例总数为准确度;以真阳性/(真阳性+假阳性)为阳性预测值;以真阴性/(真阴性+假阴性)为阴性预测值。

1.4 统计学处理 所有资料均用 SPSS11.5 软件包进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PCT 水平与细菌感染有关 PCT 阳性组病原菌培养阳性率为 85.37%,明显高于 PCT 阴性组阳性率(7.89%),差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 PCT 检测阳性或阴性与病原菌培养结果的关系[n(%)]

组别	<i>n</i>	病原菌培养阳性	病原菌培养阴性
PCT 阳性组	82	70(85.37)*	12(14.63)
PCT 阴性组	38	3(7.89)	35(92.11)

* :*P*<0.01,与 PCT 阴性组比较。

2.2 PCT 检测对诊断细菌感染的灵敏度优于 CRP 和 WBC 有 6 例患者 PCT 升高,WBC、CRP 不升高,病原学检查为细菌感染(细菌感染 B 组);4 例患者 PCT、CRP 升高,WBC 不升高,病原学检查为细菌感染,患者 WBC 基数低,长期 WBC<4.0×10⁹/L(细菌感染 C 组)。120 例发热患者中有 63 例病原学检查为细菌感染,血液中 PCT、WBC、CRP 同时升高(细菌感染 A 组);2 例患者 WBC 升高,PCT、CRP 不升高,骨髓涂片为白血病(白血病症)。35 例患者病原学检查为非细菌感染,PCT、WBC、CRP 同时保持低水平(非细菌感染组),见表 2。

表 2 各组 PCT、CRP、WBC 检测结果与正常参考值上限的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(μg/L)	CRP(mg/L)	WBC(×10 ⁹ /L)
细菌感染组				
A 组	63	7.23±0.65*	19.78±5.12*	16.68±6.62*
B 组	6	2.28±0.05*	8.93±2.64	9.12±2.84
C 组	4	3.16±0.06*	14.16±1.92*	3.05±0.94
白血病症	2	0.30±0.04	4.93±0.45	48.42±10.34*
非细菌感染组	35	0.14±0.02	1.62±0.04	8.62±2.75

* :高于正常参考值上限。

3 讨 论

急诊中发热是临床常见症状,有的患者病情比较复杂,需

要细菌培养结果作为依据进行诊断,然而细菌培养程序繁琐,等待结果的时间较长。因此,选择一种快捷且有较高灵敏度和特异度的实验室指标来区分细菌性感染与其他炎症疾病至关重要。长期以来,WBC 计数高低是初步判断是否存在细菌感染的依据。WBC 升高多提示细菌感染,WBC 正常或偏低多为病毒感染,但 WBC 受许多非感染因素的影响,如情绪波动、恐惧、生理状况及药物等,特别是受机体免疫力,应激等因素影响。尤其是高龄或免疫力低下患者的 WBC 计数水平往往不能准确反映病情危重程度。虽然细菌感染发热患者 WBC 水平一般来说应该升高,但其 WBC 基数低(<4.0×10⁹/L),有可能出现感染早期 WBC 水平升高不超过正常参考值上限(WBC<10.0×10⁹/L)。如本研究中 6 例早期感染和 4 例 WBC 基数低(长期 WBC<4.0×10⁹/L)的细菌感染患者,WBC 不升高(WBC<10.0×10⁹/L)。

CRP 是 1930 年由 Tillett 和 Francis 发现的肺炎患者血清中一种与肺炎链球菌荚膜 C 多糖(C Polysaccharide)发生沉淀反应的物质。是一种由白介素-6 诱导肝脏合成的被公认为最有价值的典型的急性时相蛋白。正常情况下水平甚微,当急性感染、炎症,手术组织损伤时血中浓度都会急剧升高,在炎症开始后 4~6 h 就可以检测到。尤其是细菌感染阳性率可以高达 96%,在感染控制后 CRP 迅速下降。与 WBC 计数相比 CRP 不受性别、年龄、环境、抗菌药物的影响。因此 CRP 作为细菌感染与非细菌感染的鉴别诊断的指标之一^[3]。CRP 这一非特异性炎症标志物,在细菌感染后 4~6 h 血液中的浓度急剧升高,但在细菌感染较早期不如 PCT 敏感,PCT 在细菌感染后 2~4 h 血液中 PCT 水平迅速升高。

PCT 是人类降钙素的前体物质,在甲状腺腺 C 细胞中生成并裂解成降钙素。健康人血清中浓度常低于 0.05 μg/L^[4],在感染引发的炎症刺激下,多种细胞和器官均可表达 PCT,因为这些细胞缺乏特异性蛋白水解酶,PCT 不会降解为降钙素,3 h 后即可检测到,6 h 后急剧上升,在 6~24 h 维持该水平,不受体内激素水平的影响,在血液中的半衰期为 25~30 h,稳定性好,易于检测,比 CRP 在血液中出现时间早,其灵敏度明显高于 CRP 与 WBC,是判断细菌感染与非细菌感染的特异指标之一^[5-6]。本研究中的 120 例患者中,70 例细菌感染患者 PCT>0.5 μg/L;35 例非细菌感染患者 PCT<0.5 μg/L。因此 PCT 水平与细菌感染有较高的相关性。6 例感染者 WBC<10.0×10⁹/L,CRP<10 mg/L,PCT>0.5 μg/L(可能是细菌感染早期);4 例 WBC 基数低的细菌感染患者,WBC<4.0×10⁹/L,PCT>0.5 μg/L,CRP>10 mg/L,因此 PCT 对细菌感染的灵敏度较 CRP、WBC 高。本文表 1 显示细菌感染 PCT 阳性的灵敏度为 95.89%,特异度为 74.47%,准确度为 87.5%,阳性预测值为 85.37%,阴性预测值为 92.11%。该结果与常春等^[7]选取 PCT 值 0.155 μg/L 为最佳截断值,预测慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者下呼吸道感染灵敏度 93.3%,特异度 60.0%,阳性预测值 53.8%,阴性预测值 94.7%的报道相比,特异度、阳性预测值有较大差异,可能是因为两者的标本来源和截取值不同所致。另外,PCT 还有鉴别细菌和真菌败血症的效能,黄道政等^[8]发现对于血培养阳性危重患者 PCT≥6.2 μg/L,可排除念珠菌败血症,其灵敏度为 93.8%,特异度为 67.2%,阳性预测值为 41.7%,阴性预测值为 97.7%。现在已有研究认为出现 PCT<0.1 μg/L 的细菌感染者的(下转第 2535 页)

体、代谢物、药物等)。因此,仅以少数几份样品得到的结果往往相互矛盾,不足以评价干扰,评估抗体干扰应建立在一定统计量的基础上。

EP14-A3 是用于评价处理样品与血清样品基质效应的指导性文件。内源性抗体干扰导致的结果就是基质差异。本文探讨了 EP14-A3 方法应用于内源性抗体干扰评估中的可操作性。这种方法侧重于临床多样本研究,在一定统计量基础上评估了试剂 RF 干扰的风险,可作为一种简便、直观的试剂配方筛选补充手段,一定程度上对国内试剂研发中配方筛选和体系优化提出更高要求,为在研试剂完善提供方向和目标,同时也为临床医院选取和评估待引进试剂提供了科学建议。该方法以参考方法为标准,使用也有前提:(1)方法学比对指标优良;(2)对比系统或参考方法的抗干扰能力临床认可度高。若能满足上述条件,EP14-A3 是科学、直观的内源性抗体干扰评估方法。

参考文献

- [1] Emerson JF, Lai KKY. Endogenous antibody interferences in immunoassays[J]. Lab Med, 2013, 44(1): 69-73.
- [2] Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays[J]. Clin Chem, 1986, 32(8): 1491-1495.
- [3] Ward G, Mckinnon L, Badrick T, et al. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory[J]. Am J Clin Pathol, 1997, 108(4): 417-421.
- [4] Bjerner J, Nustad K, Norum LF, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention[J]. Clin Chem, 2002, 48(4): 613-

621.

- [5] Levinson SS, Miller JJ. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays[J]. Clin Chim Acta, 2002, 325(1/2): 1-15.
- [6] Olsen TG, Hubert PR, Nycum LR. Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy[J]. Obstet Gynecol, 2001, 98(5 Pt 1): 843-845.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. LA30-A Immunoassay interference by endogenous antibodies: approved guideline [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
- [8] Schiettecatte J, Anckaert E, Smits J. Interferences in immunoassays[M]. Rijeka: In Tech, 2012: 45-62.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP14-A3 Evaluation of commutability of processed sample [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2014.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. EP9-A3 Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2013.
- [11] 陈金超, 刘涤瑕, 王丽, 等. 免疫学检测方法中的干扰因素和对策[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(21): 2575-2576.
- [12] 郭兰英, 万巷芳. 类风湿因子对乙肝酶免试剂的干扰及处理方法[J]. 河南医科大学学报, 2000, 35(6): 559-560.

(收稿日期: 2015-03-15)



(上接第 2532 页)

可能极小; PCT 为 $0.1 \sim < 0.25 \mu\text{g/L}$, 不可能出现细菌感染, 强烈反对抗菌药物治疗; $6 \sim 24 \text{ h}$ 后监控 PCT; PCT 为 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/L}$, 可能出现细菌感染, 反对抗菌药物治疗; $6 \sim 24 \text{ h}$ 后监控 PCT, PCT $> 0.5 \mu\text{g/L}$ 非常有可能出现细菌感染, 建议使用抗菌药物治疗; 严重全身感染者血 PCT 在 24 h 内可以升高至 $100 \mu\text{g/L}$ 以上, 强烈要求抗菌药物治疗; 研究认为 PCT 是作为全身严重细菌感染的辅助鉴别诊断的新的炎性标志物, 具有高度敏感特异性^[9-10]。本研究也证明了 PCT 测定是判断是否细菌感染的敏感、特异指标, 血清 PCT 测定对发热患者是否为细菌感染所致的鉴别诊断及指导用药有一定价值, 可作为急诊发热患者细菌感染的辅助诊断指标。

参考文献

- [1] Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization[J]. J Investig Med, 1997, 45(9): 552-560.
- [2] Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin—a new marker of severe infection and sepsis[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(Suppl 2): S145.
- [3] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever[J]. J Infect, 2010, 60(6): 409-416.

- [4] Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(3): 152-159.
- [5] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952.
- [6] Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD[J]. Chest, 2010, 138(5): 1108-1115.
- [7] 常春, 姚婉贞, 陈亚红, 等. 血清降钙素原对慢性阻塞性肺疾病加重期患者下呼吸道感染细菌感染的诊断价值[J]. 北京大学学报: 医学版, 2006, 38(4): 389-392.
- [8] 黄道政, 张佳佳, 王首红, 等. 降钙素原在早期诊断高龄危重患者念珠菌败血症中的作用[J]. 广东医学, 2013, 34(7): 1061-1063.
- [9] 熊明洁, 范红, 郭槐. 80 例脓毒血症患者血清降钙素原监测和预后评估的临床研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(30): 3076-3078.
- [10] Lee JY, Hwang SJ, Shim JW, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(4): 406-413.

(收稿日期: 2015-03-08)