

• 论 著 •

ICU 患者血流感染早期诊断的临床研究*

李建芳,冯广满,冯叶明,梁勇明,张艳芳,蒋旺珍
(广东省中山市黄圃人民医院检验科 528429)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)和D-二聚体(DD)联合检测对ICU患者血流感染早期诊断的价值。方法 收集239例ICU患者同时进行血培养和PCT、CRP和DD检测,根据血培养结果分为血培养阳性(BC阳性)组和血培养阴性(BC阴性)组,分析其敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值,应用受试者工作特性(ROC)曲线进行分析,评估PCT、CRP和DD在ICU患者血流感染早期诊断中的价值,并确定其Cut-off值。计算PCT、CRP和DD联合检测在ICU患者血流感染早期诊断中的敏感度和特异度。结果 BC阳性组PCT、CRP和DD水平(中位数分别为0.60 ng/mL、33.33 mg/L和2785.70 ng/mL)均显著高于BC阴性组(中位数分别为0.09 ng/mL、2.28 mg/L和1625.0 ng/mL),差异有统计学意义($P < 0.01$)。ROC曲线显示,PCT、CRP和DD的曲线下面积(AUC)分别为0.852、0.715和0.643,最佳诊断界点分别为0.405 0 ng/mL、3.440 0 mg/L和2083.90 ng/mL,其敏感度分别为0.775、0.875和0.656,特异度分别为0.825、0.525和0.629,阳性似然比分别为4.43、1.84和1.77,阴性似然比分别为0.27、0.24和0.55,阳性预测值分别为0.898 6、0.823 5和0.750 0,阴性预测值分别为0.647 1、0.714 3和0.511 6。PCT、CRP和DD联合检测敏感度为0.422,特异度为0.971。结论 PCT、CRP和DD对于ICU患者血流感染的早期临床诊断具有重要价值,三者联合检测能提高诊断的特异度。

关键词:降钙素原; C反应蛋白; D-二聚体; 血培养; 血流感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1946-03

Clinical research on early diagnosis of blood stream infection in ICU patients*

LI Jianfang, FENG Guangman, FENG Yeming, LIANG Yongming, ZHANG Yanfang, JIANG Wangzhen
(Department of Clinical Laboratory, Huangpu People's Hospital, Zhongshan, Guangdong 528429, China)

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of procalcitonin(PCT), C reactive protein(CRP) and D-dimer(DD) in the early diagnosis of bloodstream infection of ICU patients. **Methods** A total of 239 ICU patients were collected and performed the blood bacterial culture(BC) and the detection of PCT, CRP and DD. The patients were divided into the blood culture positive group(BC positive) and BC negative group(BC negative) according to the BC results. The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio(LR+), negative likelihood ratio(LR-), positive predictive value(PV+) and negative predictive value(PV-) were analyzed. The receiver operating characteristic(ROC) curve was analyzed for evaluate the values of PCT, CRP and DD in the early diagnosis of bloodstream infection. The cutoff value was determined. The sensitivity and specificity of combined detection of PCT, CRP and DD in the early diagnosis of bloodstream infection of ICU patient were calculated. **Results** The median of PCT, CRP and DD in the BC positive group were 0.60, 33.33, 2785.70 ng/mL respectively, which were significantly higher than 0.09 ng/mL, 2.28 ng/mL, 1625.00 ng/mL in the BC negative group, the differences were statistically significant($P < 0.01$). The ROC curves showed that the areas under ROC curve(AUC) of PCT, CRP and DD were 0.852, 0.715 and 0.643 respectively. The optimal diagnostic cut-off values were 0.405 8, 3.440 0 mg/L, 2083.90 ng/mL respectively. Their sensitivities were 0.775, 0.875 and 0.656 respectively, specificities were 0.825, 0.525 and 0.629 respectively, LR+ were 4.43, 1.84 and 1.77 respectively, LR- were 0.27, 0.24 and 0.55 respectively, PV+ were 0.898 6, 0.823 5 and 0.750 0 respectively and PV- were 0.647 1, 0.714 3 and 0.511 6 respectively. The sensitivity and specificity of combined detection of PCT, CRP and DD were 0.422 and 0.971. **Conclusion** PCT, CRP and DD have important value for the early diagnosis of bloodstream infection of ICU patients and their combined detection can improve the specificity of diagnosis.

Key words: procalcitonin; C reactive protein; D-dimer; blood culture; bloodstream infection

重症监护室(ICU)患者是感染的高危人群,血流感染是其死亡原因之一,早期诊断血流感染,对于及时给予针对性治疗,降低病死率具有重要意义。血培养是公认的诊断血流感染的金标准,但其检测需时较长,且标本采集过程中容易受到污染,对血流感染的早期诊断有一定的局限性^[1]。近年来降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、D-二聚体(DD)作为炎症标志物被用于临床^[2-3],但单独用于早期诊断血流感染仍有一定缺

陷。本研究通过联合检测ICU患者PCT、CRP和DD的水平,探讨其在血流感染早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2014年1月1日至2015年6月30日ICU入院初期患者239例,其中男127例,女112例,年龄16~93岁,用药前采集静脉血同时进行血培养和PCT、CRP和DD检测,根据血培养结果分为血培养阳性(BC阳性)组159

* 基金项目:广东省中山市社会公益科研项目(医疗卫生)(2016B11110)。

作者简介:李建芳,男,副主任检验技师,主要从事免疫学和微生物学检验研究。

例和血培养阴性(BC 阴性)组 80 例。

1.2 方法 患者入院初期用药前采集静脉血同时进行血培养和 PCT、CRP 和 DD 检测。PCT 和 DD 检测采用免疫荧光分析技术,使用法国生物梅里埃公司生产的 mini VIDAS 免疫荧光分析仪及其配套试剂检测。CRP 采用胶乳增强免疫比浊法,使用日立 7180 全自动生化分析仪和广州科方生物技术有限公司生产试剂检测。血培养使用 BD 公司生产的 BACTEC 9120 全自动血培养仪和配套血培养瓶,细菌鉴定使用 BD 公司 phoenix 100 细菌鉴定仪和配套鉴定板。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以中位数(M)表示,组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用受试者工作特征(ROC)曲线分析,计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度、95%可信区间(95%CI),确定 Cut-off 值。

2 结果

2.1 两组 PCT、CRP 和 DD 检测结果分析 BC 阳性组 PCT、CRP 和 DD 水平均显著高于 BC 阴性组,差异有统计学意义

($P < 0.01$),见表 1。

2.2 ROC 曲线分析和 Cut-off 值的确定 用 ROC 曲线分析,分别计算各项的 AUC 和 95%CI,以约登指数最大的诊断界点作为最佳临界点(cut-off 值)。然后计算其敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值,见表 2、图 1。

2.3 PCT、CRP 和 DD 联合检测结果分析 以 PCT、CRP 和 DD 的检测值分别为 0.405 0 ng/mL、3.440 0 mg/L 和 2 083.90 ng/mL 作最佳诊断界点,按照不同的组合方式,分别计算它们的敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值。见表 3。

表 1 两组 PCT、CRP 和 DD 检测结果中位数比较

组别	n	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	DD(ng/mL)
BC 阳性组	159	0.60*	33.33*	2 785.70*
BC 阴性组	80	0.09	2.28	1 625.00

注:与 BC 阴性组比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 PCT、CRP 和 DD 对血流感染早期诊断的作用评价

指标	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值	Cut-off 值
PCT	0.852	0.772~0.933	0.775	0.825	0.600	4.43	0.27	0.898 6	0.647 1	0.405 0 ng/mL
CRP	0.715	0.615~0.815	0.875	0.525	0.400	1.84	0.24	0.823 5	0.714 3	3.440 0 mg/L
DD	0.643	0.526~0.760	0.656	0.629	0.285	1.77	0.55	0.750 0	0.511 6	2 083.90 ng/mL

表 3 PCT、CRP 和 DD 联合检测在血流感染早期诊断中的评价

指标	敏感度	特异度	约登指数	阳性似然比	阴性似然比	阳性预测值	阴性预测值
PCT+CRP	0.675	0.925	0.600	9.00	0.35	0.947 4	0.587 3
PCT+DD	0.484	0.879	0.363	4.00	0.59	0.885 7	0.467 7
CRP+DD	0.571	0.857	0.428	3.99	0.50	0.878 0	0.526 3
PCT+CRP+DD	0.422	0.971	0.393	14.55	0.60	0.964 3	0.478 9

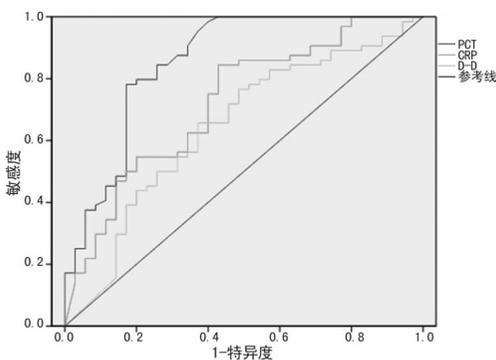


图 1 PCT、CRP 和 DD 的 ROC 曲线

3 讨论

PCT 来自定位于第 11 号染色体上 11p15.4 的单拷贝基因。转录后在甲状腺滤泡旁细胞粗面内质网内翻译成降钙素原前体,包括 N 端 84 个氨基酸、活性降钙素和降钙蛋白 3 个部分。降钙素原前体在内源多肽酶作用下剪掉 nPro-CT 端单一序列,生成 116 个氨基酸的 PCT,相对分子质量约为 13×10^3 。PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质,不会降解为降钙素,不受体内激素水平的影响,稳定性好,半衰期为 25~30 h^[4]。PCT 在健康个体中的浓度非常低($< 0.1 \mu\text{g/L}$)^[5],在细菌感染后 2 h 即可检测到,6 h 急剧上升,6~24 h 维持

稳定^[6-7]。

CRP 是一种能与肺炎链球菌细胞壁 C 多糖结合形成复合物的急性时相反应蛋白,半衰期为 19 h,由肝脏合成,是相对分子质量为 115×10^3 的五聚体。CRP 在急性心肌梗死、创伤、感染、炎症、外科手术和肿瘤浸润时显著升高,是一个极灵敏的非特异性指标,可以用于监测多种疾病。健康人 CRP 水平很低,当细菌感染、组织损伤后几小时内分泌增加,24~48 h 达高峰^[8]。

DD 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的纤溶过程标记物,来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,是凝血功能紊乱的早期灵敏指标,其水平升高提示体内血液处于高凝状态或有继发纤溶的存在。目前认为凝血纤溶系统功能障碍在炎症发生、发展进程中起重要作用。有研究表明炎症因素是导致血清 DD 升高的主要因素^[9]。

本研究结果显示,BC 阳性组 PCT、CRP 和 DD 水平均高于 BC 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 PCT、CRP 和 DD 均可用于 ICU 患者血流感染的早期诊断。利用 ROC 曲线分析,结果显示 PCT、CRP 和 DD 的 AUC 分别为 0.852、0.715 和 0.643,提示 PCT 对 ICU 患者血流感染的早期诊断价值高于 CRP 和 DD,三者的敏感度分别为 0.775、0.875 和 0.656,特异度分别为 0.825、0.525 和 0.629。因此 PCT 是早期诊断

细菌感染的理想指标^[10-11]。由于 3 个指标的特异度都不是很高(分别为 0.825、0.525 和 0.629),因此单独用于早期诊断血流感染仍有一定缺陷。为了提高对 ICU 患者血流感染早期诊断的特异度,本研究通过 3 个指标不同组合方式联合检测,发现特异度有较大的提高,尤其是三者联合检测更突出。当同时满足 PCT \geq 0.405 0 ng/mL、CRP \geq 3.440 0 mg/L 和 DD \geq 2 083.90 ng/mL 时,其诊断的特异度为 0.971,阳性似然比为 14.55,阳性预测值为 0.964 3。与汤瑾等^[12]报道的 PCT $>$ 0.307 ng/mL 且 CRP $>$ 48.35 ng/mL 能提高血流感染诊断的敏感性,PCT $>$ 0.307 ng/mL 或 CRP $>$ 48.35 ng/mL 能提高血流感染诊断的特异性的研究结论不一致。

综上所述,PCT、CRP 和 DD 联合检测在早期诊断 ICU 患者血流感染中,具有较高的敏感性和特异性,对临床及早诊治、挽救生命具有重要的临床意义。本文仅局限于 ICU 患者血流感染早期临床诊断的研究,未作疗效方面的观察,因此未对 3 个指标进行动态监测,这有待于进一步研究。

参考文献

[1] Schultz MJ, Determann RM. PCT and Strem-1: the markers of infection in critically ill patients[J]. Med Sci Monit, 2008, 4(12): RA241-RA247.
 [2] Marshall JC, Reinhart K, International SF. Biomarkers of sepsis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(7): 2290-2298.
 [3] Snijders D, Schoorl M, Et A. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(5): 436-441.
 [4] 刘息平, 芦嘉, 陈雪琴. 血清降钙素原在危重患者细菌感染

染检测中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 10(3): 29-31.
 [5] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature[J]. Crit Care, 2006, 10(5): R145.
 [6] 吴熙, 于学忠. 降钙素原[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2): 231-235.
 [7] 张涛, 周虹, 王用金, 等. 降钙素原在急诊抗感染中的诊断意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(5): 556-558.
 [8] 白春洋, 魏丹丹. 颅内感染患儿脑脊液中肿瘤坏死因子- α 及 C-反应蛋白水平的检测及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(9): 1274-1275.
 [9] 齐英征, 多力坤·木扎帕尔. 降钙素原和 D-二聚体对全身炎症反应综合征患儿病情预后的判断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 384-388.
 [10] Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection[J]. Braz J Infect Dis, 2010, 14(3): 252-255.
 [11] 张宗新. 降钙素原在细菌感染性疾病诊断中的应用探讨[J]. 检验医学, 2006, 21(2): 117-119.
 [12] 汤瑾, 许静, 王坚疆, 等. 降钙素原联合 C 反应蛋白检测在血流感染早期临床诊断的应用[J]. 检验医学, 2013, 28(8): 662-665.

(收稿日期: 2016-01-17 修回日期: 2016-03-18)

(上接第 1945 页)

随访的对象,为探讨宫颈癌筛查的手段提供更合理的建议。

在 386 例 HPV 阳性人群中,单一型别 HPV 感染居前四位的是 HPV52、58、16、18 型,共 269 例,占 69.7%(269/386),4 种亚型单一感染例数分别为 134、60、51、24 例,HPV52、58 亚型的感染例数明显高于 HPV16、18 型,这与国内其地方报道 HPV16 型感染最多不符,这可能与 HPV 区域性感染不—有关;其对应 HPV L1 阳性表达率分别为 53.3%、28.9%、12.2%、5.6%。HPV52、58 型感染者中 HPV L1 阳性率明显高于 HPV16、18 型。HPV16、18 型导致宫颈恶性病变的倾向高于 HPV52、58 型,这与国内报道相符^[8]。

综上所述,HPV L1 检测联合 LCT 和 HPV 分型不仅能了解机体 HPV 的感染状态,还能了解机体的免疫状态。HPV L1 的阳性率都随病变级别的增加而呈下降趋势,提示 HPV L1 的表达有重要的预测价值;而且检测宫颈病变脱落细胞中 HPV L1 蛋白不需重新取材,可直接在 LCT 涂片上染色,操作简单,敏感性高,稳定性好,有望成为预测宫颈病变程度及恶性进展趋势的生物学标志物。

参考文献

[1] 郎景和. 妇科手术笔记[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2001.
 [2] Nobbenuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a

prospective study[J]. Lancet, 1999, 354(9172): 20-25.
 [3] Mehlhorn G, Obermann E, Negri G, et al. HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study[J]. Mod Pathol, 2013, 26(7): 967-974.
 [4] Xiao W, Bian ML, Ma L, et al. Immunochemical analysis of human papillomavirus L1 capsid protein in Liquid-Based cytology samples from cervical lesions[J]. Acta Cytol, 2010, 54(5): 661-667.
 [5] Forcier M, Musacchio N. An overview of human papillomavirus infection for the dermatologist: disease, diagnosis, management, and prevention [J]. Dermatol Ther, 2010, 23(5): 458-476.
 [6] Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, et al. Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA[J]. Acta Cytol, 2003, 47(2): 124-128.
 [7] 张佳立, 郜红艺, 张江宇, 等. 宫颈液基细胞 HPV L1 壳蛋白表达的临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(6): 456-459.
 [8] 彭雅亚, 许淑媛, 金霞, 等. 宫颈上皮内瘤变和宫颈癌与 HPV16、18 关系的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(1): 48-49.

(收稿日期: 2016-01-20 修回日期: 2016-04-11)