

• 论 著 •

重庆地区儿童降钙素原生物参考区间的建立

吉颖, 周星, 姜函, 陈琼, 李小强[△]

(重庆医科大学附属儿童医院检验科, 重庆 400014)

摘要:目的 建立适用于重庆地区儿童的降钙素原(PCT)生物参考区间。方法 招募 120 例健康儿童, 男 73 例、女 47 例, 年龄 0~16 岁, 采用深圳新产业生物医学工程股份有限公司 Maglumi2000 plus 型电化学发光法 PCT 检测系统及配套试剂盒检测血清 PCT 浓度。按照美国临床和实验室标准化协会 EP28-A3c 文件所规定的方法, 分析并确定 PCT 生物参考区间。结果 重庆地区健康儿童血清 PCT 水平呈偏态分布, 不同性别、年龄儿童 PCT 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 儿童 PCT 生物参考区间为 $PCT \leq 0.038 \mu\text{g/L}$ 。结论 实验室应根据自有检测系统建立适合的生物参考区间。儿童作为特殊人群, 更应单独建立相应的生物参考区间。

关键词:降钙素原; 生物参考区间; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1935-03

Establishment of biology reference interval of PCT in children in Chongqing

JI Ying, ZHOU Xing, JIANG Han, CHEN Qiong, LI Xiaoliang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Childrens Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To establish the biological reference interval of procalcitonin(PCT) applicable for children in Chongqing. **Methods** Serum PCT level were detected in 120 healthy children with age from 0 to 16 years, including 73 cases of male and 47cases of female children, by using by Maglumi2000 plus PCT analysis system. All data was evaluated according to EP28-A3c document to establish the biological reference interval. **Results** Data of PCT levels were with non-normal distribution, and without statistical difference between children of different ages and genders($P>0.05$). The biological reference interval of PCT was less than or equal to $0.038 \mu\text{g/L}$. **Conclusion** It might be important to establish a usefully biological reference interval in different laboratories with relative detection system, especially for children.

Key words:procalcitonin; biological reference interval; children

生物参考区间是根据一定数量参考个体某个项目参考值分布特征和临床使用要求, 选择合适统计方法进行归纳分析后, 最终确定的参考值上限和下限之间的范围, 是解释检验结果、分析检验信息的基本尺度和重要依据之一^[1-2]。由于受到种族、年龄、性别, 以及地区、环境等因素的影响, 相同项目在不同人群可能有不同的生物参考区间。此外, 不同检测系统也会造成生物参考区间差异。儿童处于生长发育的阶段, 与成人相比, 其生物参考区间也有所变异^[3]。本研究参考国际标准化委员会(ISO)15189 相关准则, 采用美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP28-A3c 文件推荐的方法及程序, 建立了适用于本地区儿童, 以及本实验室检测系统的降钙素原(PCT)生物参考区间, 旨在为合理利用 PCT 检测结果指导相关疾病诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 8 月, 于本院儿保科接受常规体检, 且体检结果证实为健康的儿童, 从中招募志愿参与本研究者 120 例, 年龄 0~16 岁, 男 73 例、女 47 例。所有参与者无发热、贫血、黄疸、体检结果异常, 无药物使用史, 无相关检查结果异常。本研究经医院医学伦理委员会批准并备案。入选儿童的合法监护人均签署临床研究同意书。

1.2 仪器与试剂 深圳新产业生物医学工程股份有限公司 Maglumi2000 plus 型电化学发光法 PCT 检测系统, 以及含检测试剂和质控品的配套试剂盒(批号: 068150610, 效期:

20160609)。全部检测操作严格参照仪器和试剂盒说明书。

1.3 方法

1.3.1 检测系统性能评价 按照 CLSI EP9-A2 文件, 完成检测系统批内精密性、批间精密性、重复性、回收率、线性范围、灵敏度、携带污染率等指标的分析, 评价检测系统性能是否符合临床使用要求^[4]。

1.3.2 建立生物参考区间 (1)标本采集与检测:按说明书的要求采集纳入对象静脉血, 并按前述方法检测血清 PCT 水平。(2)离群值判断:对检测结果进行离群值判断, 以疑似离群值和其相邻值的差值(D)除以检测结果全距(R), $D/R>1/3$ 判为离群值。若有 2 个或以上疑似离群值, 对最大疑似离群值如上作处理, 若 $D/R>1/3$, 剔除所有离群值; 若 $D/R<1/3$, 保留所有离群值。若有离群值被剔除, 用其他数据补充。(3)绘制频数分布图:对剔除离群值后的所有数据绘制频数分布图, 分析数据分布特征。若数据为正态分布, 以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算生物参考区间。若数据为偏态分布, 以单侧 95% 分位数, 计算生物参考区间。(4)分组:按照纳入对象的年龄、性别对数据进行初步分组, 以相应的统计学方法分析各组别均值之间的差异。如差异有统计学意义, 需要在保证每组样本为 120 例后, 重新计算生物参考区间。如差异无统计学意义, 则计算不分组生物参考区间。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和统计学分析。具体采用的统计学方法见结果。 $P<0.05$ 为比较差

异或分析参数有统计学意义。

2 结 果

2.1 检测系统性能评价 按照 EP9-A2 文件要求进行检测系统性能评价,结果显示,检测系统批内精密性、批间精密性、重复性、回收率、线性范围、灵敏度、携带污染率等性能指标均符合临床使用要求。

2.2 离群值判断 所有检测数据中,疑似最大离群值为 0.053 $\mu\text{g/L}$,以其计算 D/R 值为 0.140,小于 1/3,故保留所有检测数据。

2.3 频数分布图 对所有检测数据绘制频数分布图(见图 1),数据呈非正态分布。

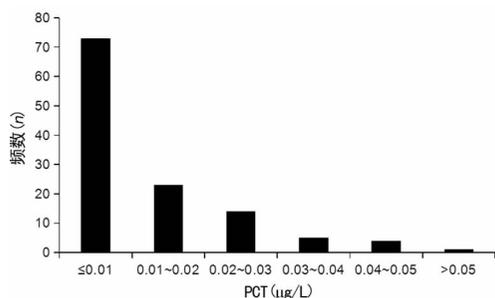


图 1 重庆地区健康儿童 PCT 检测数据频数分布图

2.4 分组差异判断 按照年龄对纳入对象进行分组,非参数秩和检验显示,不同年龄组间检测结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。重庆地区不同年龄健康儿童 PCT 检测结果见表 1,检测结果以均值(第一四分位数,第三四分位数),即 $M(Q1, Q3)$ 表示。男、女性健康儿童 PCT 检测结果分别为 0.01(0.01, 0.018) $\mu\text{g/L}$ 和 0.01(0.01, 0.017) $\mu\text{g/L}$,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 重庆地区不同年龄健康儿童 PCT 检测结果 [$M(Q1, Q3)$]

年龄(岁)	n	PCT($\mu\text{g/L}$)
0~1	18	0.01(0.010, 0.015)
>1~4	23	0.01(0.010, 0.020)
>4~6	28	0.01(0.010, 0.016)
>6~10	30	0.01(0.010, 0.016)
>10	21	0.01(0.010, 0.014)

2.5 生物参考区间 结合 120 例纳入对象 PCT 检测结果频数分布图及 PCT 临床意义,以 95%分位数为上限确定生物参考区间,即第 113 位数据为上限,建立本检测系统的儿童 PCT 生物参考区间为 $\text{PCT} \leq 0.038 \mu\text{g/L}$ 。

3 讨 论

生物固有的变异性影响实验室指标检测结果,因此生物参考区间并非固定范围^[5]。PCT 是公认的炎性反应标志物之一,与感染性疾病的关系已较为明确,尤其在细菌感染早期诊断、治疗及疗效评价等方面,具有重要应用价值^[6-7],对儿童细菌性感染性疾病也具有一定的预测作用,因此临床应用极为广泛^[8]。《医学实验室质量和能力认可准则》中明确要求“实验室应建立并定期评审生物参考区间”^[1]。CLSI EP28-A3c 文件也指出“利用健康参考个体样本测定和统计结果得到的生物参考区间是最可靠的”,并制定了自建生物参考区间的有效方法^[4]。

目前,国内多数实验室采用直接引用的方法确定 PCT 生

物参考区间,即 $\text{PCT} \leq 0.05 \mu\text{g/L}$ ^[7]。另有研究证实,无急性感染的血液透析患者 PCT 生物参考区间上限为 0.80 $\mu\text{g/L}$ ^[9]。但关于儿童 PCT 生物参考区间的建立或验证,尚无研究报道。本研究以 120 例健康儿童为样本,确定适用于重庆地区儿童的本实验室 PCT 生物参考区间为 $\text{PCT} \leq 0.038 \mu\text{g/L}$,且不同年龄和性别健康儿童 PCT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究证实,受生理因素影响,新生儿出生后 48 h 内, PCT 水平增高,30 h 内达到峰值,最高可达 21 $\mu\text{g/L}$,但平均值仅为 2 $\mu\text{g/L}$;3 d 后 PCT 水平下降,并维持稳定水平^[10-11]。本研究中,纳入对象年龄最小者为 7 个月,因此新生儿 PCT 生物参考区间有待进一步研究。

国内外学者普遍认为,PCT 水平达到 0.1 $\mu\text{g/L}$ 时,提示存在局部感染的可能性,但不建议使用抗菌药物;PCT 水平达到 0.25 $\mu\text{g/L}$ 时,可确认为细菌感染,建议使用抗菌药物;PCT 水平达到 0.5 $\mu\text{g/L}$ 时,如果可排除其他可能导致 PCT 升高的原因,提示发生全身性细菌性感染和脓毒症的可能性较高,要密切随访,并强烈建议使用抗菌药物;随着 PCT 水平进一步升高,提示感染性疾病的病情严重程度较高,应加强抗菌药物的使用;当 PCT 水平超过 2 $\mu\text{g/L}$ 时,提示严重脓毒症的发生,若 PCT 水平升高至 10 $\mu\text{g/L}$,说明发生感染性休克的可能性非常高^[12]。由此可见,建立 PCT 生物参考区间对疾病的诊治具有十分重要的意义。

考虑到 PCT 对抗菌药物治疗的指导意义,本研究的结果与通常采用的上限为 0.05 $\mu\text{g/L}$ 的生物参考区间没有本质区别;但儿童作为特殊人群,有必要建立不同检测项目的生物参考区间,本项研究填补了部分空缺,为更大范围地建立儿童生物参考区间奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02 医学实验室质量和能力认可准则[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2008.
- [2] Clinic and Laboratory Standard Institute. EP28-A3c Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline-third edition[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [3] 陈丽敏,郭明卫. 12~14 岁青少年血清碱性磷酸酶生物参考区间验证[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(11): 1577-1578.
- [4] Clinic and Laboratory Standard Institute. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved guideline-second edition[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2002.
- [5] Fraser CG. Inherent biological variation and reference values[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7): 758-764.
- [6] Dymicka-Piekarska V, Procalcitonin WA. Contemporary indicator of infection and inflammation[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2015, 69(10): 723-728.
- [7] Agnello L, Bellia C, Di GM, et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children[J]. Clin Biochem, 2016, 49(1/2): 47-50.

3 讨 论

本研究发现所分离的 12 种 MDROs 为较常见病原菌,均为全国范围内主要流行的 MDROs^[1]。多重耐药平均发生率为 25.12%,以大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌的多重耐药发生情况较为严峻。然而,无论是多重耐药分离株的构成比,还是多重耐药的发生率,大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和凝固酶阴性葡萄球菌均高居前 3 位;这 3 种菌不但容易发生多重耐药,而且标本检出的 MDROs 也占绝对优势。送检标本中以伤口分泌物及脓液和尿液标本的 MDROs 检出率较高。送检科室中以泌尿外科和妇产科 MDROs 检出率最多。说明现阶段院内 MDROs 以大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌流行为主,多分布在泌尿外科和妇产科。

在与广东其他地区对照分析中,曾庆洋等^[2]报道 MDROs 发生率为 30.7%,检出的主要 MDROs 为大肠埃希菌和铜绿假单胞菌,主要来源痰液标本,多分布在内分泌科和骨科(非 ICU)。熊燕等^[3]报道 MDROs 检出率为 8.1%,检出的主要 MDROs 为大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌等,主要来源的呼吸道标本。由此可见本区域 MDROs 发生率和标本检出率相对较低,MDROs 主要分布的临床科室、主要检出标本不一样,这可能与医院科室设置、区域性差异、抗菌药物使用规范性、调查时间差异等多方面因素有关。然而,在检出的高居前列 MDROs 种类大致相同,支持现阶段附近四周围区域均流行同样多重耐药菌属的看法。

院内住院患者尿培养多来自于泌尿外科,且 MDROs 分离率高。MDROs 高检出率与泌尿外科手术介入、长期留置尿管、住院时间等有关^[4],因此,应采取及时拔出各种侵入性导管,尽量缩短住院时间等防治措施。同样,由表 3 和表 4 可知,妇科各种创伤和术后并发感染的伤口分泌物及脓液送检率较高,且 MDROs 分离率高。创伤严重程度、创面污染、抗菌药物使用,以及基础疾病是创伤感染的重要危险因素^[5-6]。据文献^[7-8]报道妇产科患者主要发生术后感染、泌尿生殖道感染、呼吸道感染,相关危险因素包括年龄、体质量指数、贫血、糖尿病、侵入性操作、手术创伤等。因此,在合理使用抗菌药物,严格无菌操作,避免创面受污,控制基础病的同时,应密切监测高龄患者,纠正贫血,补充营养,减少侵入性操作,加强病房管理,基础护理,可降低并发感染风险。由此可知,虽然 MDROs 感染控制应结合 MDROs 不同的临床分布特点选择有针对性的感染控制措施,但基本上仍均以综合干预为防控策略^[9]。

持续 MDROs 监测与追踪有助于落实 MDROs 感染防控措施,并能有效减少 MDROs 医院感染的发生^[10-11]。实验室应

将之作为重点监控对象,持续密切观察其分布特点和耐药率变化,及时反馈给临床。

综上所述,现阶段院内 MDROs 以大肠埃希菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌流行为主。临床应结合上述具体的流行特点和临床分布情况制定有效的策略,加强对各种创伤和泌尿系统疾病患者等易感人群、泌尿外科和妇产科等高危科室的监控,遏制 MDROs 产生和传播。

虽然本调查分析在时间段上有一定代表性,但由于分析的 MDROs 数量较少,研究结论可靠性会受到一定影响,故今后将持续监测和积累更多数据,以确定更具体的流行特点,为控制感染提供更确切有效的依据。

参考文献

- [1] 陈美恋,贾会学,李六亿. 多重耐药菌感染监测及防控现状综述[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(8):571-576.
- [2] 曾庆洋,倪永圣,黄燕新,等. 医院多重耐药菌监测的调查研究[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(21):2497-2499.
- [3] 熊燕,张虹,陈炎添,等. 多重耐药菌感染的临床分析和耐药性监测[J]. 中国基层医药,2013,20(1):26-28.
- [4] Xiong Y, Zhang H, Chen YT, et al. Clinical analysis of multiply antimicrobial-resistant bacteria and monitoring of antimicrobial resistance[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2013,20(1):26-28.
- [5] 朱华云,彭胜. 泌尿系统感染病原菌调查及危险因素分析[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(28):7054.
- [6] 徐红云,刘春林,李宜铮,等. 伤口感染病原菌分布及耐药谱分析[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(11):1313-1316.
- [7] 孙海晨. 重视创伤感染的危险因素[J]. 创伤外科杂志,2014,16(5):479-480.
- [8] 牟宗梅,王凌燕,陈秀娟,等. 妇产科患者手术后医院感染因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(11):2797-2799.
- [9] 沙霞,彭湛,谭阿林. 妇产科患者医院感染分析与预防措施[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(11):2573-2575.
- [10] 黄勋,邓子德,倪语星,等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [11] 梁静,矫玲,宫庆月,等. 落实防控措施降低多重耐药菌医院感染率[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(2):114-116.

(收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-04-06)

(上接第 1936 页)

- [8] Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants[J]. JAMA Pediatrics, 2016,170(1):62-69.
- [9] Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, et al. Procalcitonin and inflammation in chronic hemodialysis[J]. Medicina, 2013,73(5):411-416.
- [10] Maire F, Héraud MC, Loriette Y, et al. The value of procalcitonin in neonatal infections[J]. Arch Pediatr, 1999,6

(5):503-509.

- [11] Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates[J]. Clin Infect Dis, 1998,26(3):664-672.
- [12] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.

(收稿日期:2017-04-12 修回日期:2017-06-18)