

• 论 著 •

降钙素原在革兰阴性菌感染败血症中的早期诊断价值

陈凤萍, 刘 玲, 赵友云

(湖北省中医院检验科/湖北省中医药研究院, 湖北武汉 430074)

摘 要:**目的** 探讨降钙素原(PCT)在不同种类革兰阴性菌感染败血症早期是否存在差异,为临床医生制订早期抗菌治疗策略提供参考。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 5 月湖北省中医院入院 24 h 内进行血培养细菌鉴定和血清 PCT 检测的革兰阴性菌感染败血症患者为研究对象。比较血清 PCT 水平在各种细菌感染之间的差异,分析 PCT 区分肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症的诊断性能。**结果** 194 例单一革兰阴性菌感染败血症中,肠杆菌科细菌感染的 PCT 中位数为 6.87(3.89,14.18)ng/mL,非发酵菌感染的 PCT 中位数为 2.51(1.60,5.07)ng/mL,肠杆菌科细菌感染的 PCT 水平与非发酵菌感染的 PCT 水平之间差异有统计学意义($P<0.01$)。受试者工作特征曲线下面积为 0.738(95%CI:0.647~0.828)。当 PCT 临界值为 3.18 ng/mL 时,其早期鉴别肠杆菌科细菌与非发酵菌感染败血症的灵敏度为 83.1%,特异度为 65.0%。**结论** 血清 PCT 水平与感染细菌种类有关,其对早期鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症有较好的临床应用价值。

关键词:降钙素原; 革兰阴性菌; 血流感染; 败血症; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.022

中图法分类号:R515.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2020)09-1112-04

文献标识码:A

Early diagnosis value of procalcitonin in septicemia caused by Gram-negative bacteria infection

CHEN Fengping, LIU Ling, ZHAO Youyun

(Department of Clinical Laboratory, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074, China)

Abstract: Objective To explore the difference of procalcitonin (PCT) in the early stage of septicemia caused by different kinds of Gram-negative bacteria, so as to provide reference for clinicians to formulate early antibacterial treatment strategies. **Methods** From January 2017 to May 2019, patients with septicemia infected by Gram-negative bacteria from Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the study objects. The difference of serum PCT level among various bacterial infections was compared, and the diagnostic performance of PCT to distinguish septicemia caused by Enterobacteriaceae and non-Fermentative bacteria was analyzed. **Results** In 194 cases of septicemia caused by single Gram-negative bacteria, the median value of PCT of Enterobacteriaceae was 6.87(3.89,14.18)ng/mL, that of non-Fermentative bacteria was 2.51(1.60,5.07)ng/mL, and the difference between the PCT of Enterobacteriaceae and that of non-Fermentative bacteria was statistically significant ($P<0.01$). The area under the working characteristic curve was 0.738 (95%CI:0.647—0.828). When PCT cut off value was 3.18 ng/mL, the sensitivity and specificity of early identification of septicemia caused by Enterobacteriaceae and non-Fermentative bacteria were 83.1% and 65.0%, respectively. **Conclusion** The level of PCT in serum is related to the type of infection bacteria, which has a good clinical value in early identification of septicemia caused by Enterobacteriaceae and non-Fermentative bacteria.

Key words: procalcitonin; Gram-negative bacteria; bloodstream infection; septicemia; early diagnosis

降钙素原(PCT)是机体对细菌内毒素和宿主炎症细胞因子应答产生的^[1]。众所周知,革兰阳性菌、革兰阴性菌或真菌激活不同的 Toll 样受体信号通路,

导致产生不同的促炎症细胞因子最终刺激 PCT 释放,提示不同的病原体可能导致不同水平的 PCT,而革兰阴性菌感染时的 PCT 水平通常更高^[2-4]。这个

作者简介:陈凤萍,女,主管医师,主要从事临床检验诊断和临床微生物学研究。

本文引用格式:陈凤萍,刘玲,赵友云.降钙素原在革兰阴性菌感染败血症中的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(9):1112-1115.

问题可能与血流感染有特别的关联,在血流感染中,PCT 可以帮助临床医生制订对患者结局至关重要的最适当的早期治疗方案^[5]。事实上,不恰当的初始抗菌治疗是革兰阴性菌血流感染患者不良结局的独立危险因素^[6-7]。本研究旨在探讨早期革兰阴性菌感染败血症中,PCT 在不同种类革兰阴性菌感染间是否存在差异,以期为临床医生制订早期抗菌治疗策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2019 年 5 月于湖北省中医院被确诊为革兰阴性菌感染败血症的患者为研究对象。研究对象的纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)进行血培养检测前未使用抗菌药物;(3)在入院 24 h 内同时进行血培养细菌鉴定和血清 PCT 水平检测;(4)血培养结果至少 1 次为革兰阴性菌阳性;(5)符合败血症的诊断标准^[8]。每例患者只考虑抗菌药物使用前第 1 次采集的血培养和 PCT 检测结果。如果同一患者经历了 2 次或 2 次以上的败血症,只考虑第 1 次的检测结果。本研究经湖北省中医院伦理委员会审批并获得所有研究对象的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 血培养标本采集与检测 所有患者均在入院 24 h 内、使用抗菌药物之前严格无菌消毒后采集血培养及血清 PCT 标本。血培养采用 BacT/ALERT 3D 全自动血培养仪及配套的血培养瓶(法国梅里埃公司)进行检测;细菌鉴定采用 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统(法国梅里埃公司)。所有操作均按照第 4 版《全国临床检验操作规程》^[9]进行。

1.2.2 血清 PCT 检测 采用 Cobas e411 电化学发光仪及其配套的 PCT 检测试剂盒(瑞士罗氏公司)检测血清 PCT 水平。

1.3 病原菌鉴定 根据以下条件,血培养检测到的微生物被认为是临床相关的病原菌:(1)通过 2 组或多组血培养鉴定的微生物,由临床医生报告为败血症的病因;(2)同一患者在同一感染期间,仅有一组血培养检测到的微生物与从疑似感染病灶采集的样本培养结果一致;(3)仅在一组血培养中检测到的微生物,属于患者感染性疾病病原菌中的一种;(4)根据临床、仪器和实验室数据,一组血培养检测到的微生物,由临床医生最终诊断报告为败血症发生的病因。

1.4 统计学处理 使用 SPSS17.0 软件分析所有统计数据。计量资料以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 PCT 的诊断性能。

2 结 果

2.1 基本资料 整个研究共纳入 195 例患者,其中

男性 109 例,发病中位年龄为 66(54,73)岁;女性 86 例,发病中位年龄为 65(55,77)岁。血培养共检出 196 株革兰阴性病原菌。除从 1 例女性患者血培养中同时检出大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 2 种病原菌外,其他均为单一革兰阴性菌感染败血症(99.5%)患者。

194 例单一革兰阴性菌感染败血症患者中,居前 5 位的病原菌是大肠埃希菌(50.0%)、肺炎克雷伯菌(19.6%)、铜绿假单胞菌(9.3%)、鲍曼不动杆菌(7.2%)和黏质沙雷菌(5.2%)。见表 1。

表 1 单一革兰阴性菌感染败血症患者中分离出的病原菌与其相对应的 PCT 水平 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$

细菌种类	样本数(<i>n</i>)	PCT 水平
肠杆菌科	154	
大肠埃希菌	97	6.29(3.66,12.08)
肺炎克雷伯菌	38	12.04(5.33,26.72)
黏质沙雷菌	10	3.51(1.44,4.89)
产气肠杆菌	3	15.96(13.87,22.65)
阴沟肠杆菌	2	11.86(5.65,18.07)
弗劳地枸橼酸杆菌	2	8.36(6.60,10.12)
摩根摩根菌	2	2.71(1.91,3.50)
非发酵菌	40	
铜绿假单胞菌	18	2.06(1.57,2.94)
鲍曼不动杆菌	14	2.54(1.27,5.32)
嗜麦芽窄食单胞菌	6	3.90(1.93,41.51)
木糖氧化无色杆菌	2	10.03(9.43,10.62)

2.2 肠杆菌科细菌和非发酵菌感染的 PCT 水平比较 统计分析显示,在革兰阴性菌感染败血症中,肠杆菌科细菌感染的 PCT 水平高于非发酵菌感染的 PCT 水平,两者之间差异有统计学意义($Z=-4.63, P<0.01$)。见表 2。

表 2 肠杆菌科细菌和非发酵菌感染的 PCT 水平 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$

组别	样本数(<i>n</i>)	PCT 水平
肠杆菌科	154	6.87(3.89,14.18)
非发酵菌	40	2.51(1.60,5.07)

2.3 不同种类革兰阴性菌感染的 PCT 水平比较 分别对前 5 位革兰阴性菌感染的 PCT 水平进行两两比较,结果显示大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌、黏质沙雷菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌感染的 PCT 水平之间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肺炎克雷伯菌与黏质沙雷菌、铜绿假单胞菌及鲍曼不动杆菌感染的 PCT 水平之间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。其他细菌感染的 PCT 水平之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 前 5 位革兰阴性菌感染的 PCT 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]		
组别	样本数(<i>n</i>)	PCT 水平
大肠埃希菌	97	6.29(3.66, 12.08)
肺炎克雷伯菌	38	12.04(5.33, 26.72)
黏质沙雷菌	10	3.51(1.44, 4.89)
铜绿假单胞菌	18	2.06(1.57, 2.94)
鲍曼不动杆菌	14	2.54(1.27, 5.32)

2.4 PCT 早期诊断肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症的评价 应用 PCT 鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症,在单一革兰阴性菌感染败血症中进行 ROC 曲线分析。结果显示,ROC 曲线下面积为 0.738(95%CI:0.647~0.828),见图 1。当 PCT 临界值为 3.18 ng/mL 时,其鉴别诊断两者的灵敏度为 83.1%,特异度为 65.0%,阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为 90.3%、52.0%和 80.4%。

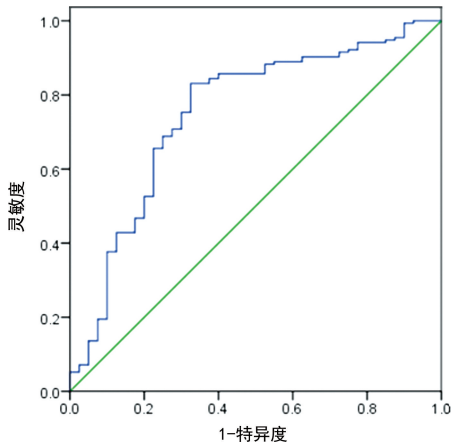


图 1 PCT 早期鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症的 ROC 曲线

3 讨 论

PCT 的高水平表达与全身细菌感染和疾病严重程度密切相关,其产生的机制可能可以用不同的革兰阳性菌和革兰阴性菌与在宿主细胞的相互作用来解释^[2,10]。革兰阴性菌激活 TLR4 途径^[11],导致产生不同的炎症细胞因子,如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子,最终刺激降钙素 mRNA 的普通转录和全身多个组织中 PCT 的释放。PCT 释放后 2~6 h 就能在血液中检测到,峰值出现在 6~24 h,其作为早期血流感染诊断的指标,具有重要的价值,已广泛应用于临床。血流感染时,即使告知医生患者血培养中存在革兰阴性杆菌,也必须等待 24~48 h 进行菌种鉴定。而在抗菌药物耐药的非发酵革兰阴性菌(如铜绿假单胞菌)引起的血流感染中,不适当的初始抗菌治疗与不良结果密切相关^[6-7]。

本研究是在革兰阴性菌感染败血症患者中,在其

发病早期初次采集血培养标本的同时采血进行 PCT 检测。研究发现革兰阴性菌败血症以单一病原菌感染为主(99.5%)。194 例单一革兰阴性菌感染败血症患者中,居前 5 位的病原菌分别是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和黏质沙雷菌,这与付虎等^[12]报道在革兰阴性菌感染脓毒血症早期,其感染的前 3 位病原菌分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌基本一致。本研究采用电化学发光仪及其配套的试剂检测血清 PCT 水平,结果准确可靠^[13]。统计分析显示,肠杆菌科细菌感染的 PCT 水平明显高于非发酵菌感染的 PCT 水平($P<0.01$),这提示革兰阴性菌感染败血症早期出现高水平 PCT 肠杆菌科细菌感染的可能性大。在单一肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症中进行 ROC 曲线分析,其曲线下面积为 0.738;当 PCT 临界值为 3.18 ng/mL 时,其灵敏度为 83.1%,特异度为 65.0%,阳性预测值、阴性预测值和准确度分别为 90.3%、52.0%和 80.4%,这与 LELI 等^[14]研究中当 PCT 临界值为 3.1 ng/mL 时其鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌血流感染的灵敏度为 90%,特异度为 46%,阳性预测值为 91%,阴性预测值为 43%基本一致;提示本研究对鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌感染败血症有较好的临床应用价值。本研究还发现,不同种类的革兰阴性菌感染败血症 PCT 水平也不同,相较于黏质沙雷菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌感染引起的 PCT 水平升高更明显,其中肺炎克雷伯菌感染引起的 PCT 水平最高($P<0.05$)。LELI 等^[14]研究发现,相较于非发酵菌,肠杆菌科感染引起 PCT 升高的程度更高。闫圣涛等^[15]研究也发现,革兰阴性菌感染脓毒症患者的 PCT 水平可能与感染细菌种类相关。而梁杰昌等^[16]研究发现,PCT 对鉴别革兰阴性菌组内各种细菌引起的血流感染无临床意义,这些差异可能与研究对象、病原菌种类及样本量的差异等有关。PCT 对少见的细菌感染败血症的意义还不能作出结论。本研究尚存在一定的局限性。研究对象的选择还需进一步完善。事实上 PCT 的影响因素有很多,本研究虽然排除了近期移植、恶性肿瘤、重症胰腺炎、自身免疫性疾病等因素,但败血症症状发作和采样之间的时间间隔是不可控的,不能排除一些低 PCT 水平可能是由于早期采样造成的,因此,尚存在一定的局限性。

4 结 论

综上所述,本研究采用电化学发光法检测血清 PCT 水平,结果准确可靠。研究结果提示在革兰阴性菌感染败血症中,早期 PCT 水平与感染细菌种类有关;其测定对早期鉴别肠杆菌科细菌和非发酵菌感染

败血症有较好的临床应用价值,有助于临床医生早期诊断并为制订早期抗菌治疗策略提供参考。然而,它预测不同微生物感染的效用还有待进一步研究。

参考文献

- [1] SIMON L, GAUVIN F, AMRE D K, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2): 206-217.
- [2] KUMAR S, INGLE H, PRASAD D V R, et al. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors[J]. Crit Rev Microbiol, 2013, 39(3): 229-246.
- [3] GUO S Y, ZHOU Y, HU Q F, et al. Procalcitonin is a marker of Gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J]. Am J Med Sci, 2015, 349(6): 499-504.
- [4] 陈炜, 牛素平, 臧学峰, 等. 早期联合测定炎症因子对不同病原菌血流感染的鉴别诊断价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(4): 369-373.
- [5] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [6] KANG C I, KIM S H, PARK W B, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(2): 760-766.
- [7] MICEK S T, WELCH E C, KHAN J, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in se-

- vere sepsis associated with gram-negative bacteremia[J]. J Hosp Med, 2011, 6(7): 405-410.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 629-631.
- [10] CHO S Y, CHOI J H. Biomarkers of sepsis[J]. Infect Chemother, 2014, 46(1): 1-12.
- [11] POLTORAK A, HE X, SMIRNOVA I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene[J]. Science, 1998, 282(5396): 2085-2088.
- [12] 付虎, 周小平, 刘星, 等. 降钙素原对脓毒血症早期诊断价值的回顾性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4): 508-510.
- [13] 杨丹, 叶志成, 徐锦. 两种检测降钙素原方法的比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 588-590.
- [14] LELI C, FERRANTI M, MORETTI A, et al. Procalcitonin levels in gram-positive, Gram-negative, and fungal bloodstream infections[J]. Disease Markers, 2015, 2015: 701480.
- [15] 闫圣涛, 贾红兵, 杨建萍, 等. 降钙素原在革兰阴性菌感染脓毒症诊断中的临床价值[J]. 中国急诊医学杂志, 2017, 26(3): 291-296.
- [16] 梁杰昌, 刘金玉, 许景钊, 等. 降钙素原在败血症患者中鉴别血流感染细菌种类的意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(22): 54-58.

(收稿日期: 2019-09-25 修回日期: 2020-01-23)

(上接第 1111 页)

- [6] 俞小梅, 王喜丰, 张静, 等. 丁苯酞注射液及丁苯酞胶囊治疗急性脑梗死患者的临床疗效对比[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2921-2924.
- [7] LI M, RANSOHOFF R M. Multiple roles of chemokine CXCL12 in the central nervous system: a migration from immunology to neurobiology[J]. Prog Neurobiol, 2018, 2(2): 116-131.
- [8] 张春阳. 急性缺血性卒中患者溶栓前后 PTX3 变化及其与疗效和预后相关性研究[D]. 上海: 海军军医大学, 2018.
- [9] 王金成, 姜立刚, 李海平, 等. 急性脑梗死患者血清正五聚体蛋白 3、C 反应蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志 2018, 38(1): 120-122.
- [10] 刘盼月, 段淑荣, 曹国娟, 等. 脑梗死后 HIF-1 α 及下游因子 VEGF、SDF-1 对神经干细胞作用的研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(6): 120-122.
- [11] DIAO Y, CUI F, YAN S, et al. Nerve growth factor promotes angiogenesis and skeletal muscle fiber remodeling in a murine model of hindlimb ischemia [J]. Chin Med J

- (Engl), 2016, 129(3): 313-319.
- [12] YANG J, LIU H, LIU X. VEGF promotes angiogenesis and functional recovery in stroke rats[J]. J Invest Surg, 2017, 3(3): 149-155.
- [13] SHYU W C, LIN S Z, YEN P S, et al. Stromal cell-derived factor-1 α promotes neuroprotection, angiogenesis, and mobilization/homing of bone marrow-derived cells in stroke rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 324(2): 834-849.
- [14] SONG S, PARK J T, YOUNG N A J, et al. Early expressions of hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor increase the neuronal plasticity of activated endogenous neural stem cells after focal cerebral ischemia[J]. Neur Regenerat Res, 2018, 38(1): 120-122.
- [15] MAO L, HUANG M, CHEN S, et al. Endogenous endothelial progenitor cells participate in neovascularization via CXCR4/SDF-1 axis and improve outcome after stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 5(5): 460-468.

(收稿日期: 2019-10-02 修回日期: 2020-01-06)