

• 论 著 •

降钙素原和 C 反应蛋白在恶性肿瘤合并发热患者早期诊断中的临床应用

常炳庆¹, 张超彦², 任欣¹, 于洪远³, 汪晓¹, 刘春艳¹, 王玉¹, 李爽¹, 李超¹, 黄新春¹
(北京航天总医院; 1 血液科; 2. 职业病科; 3. 检验科, 北京 100076)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)在恶性肿瘤合并发热患者早期诊断中的临床应用价值。方法 回顾 2019 年 7—12 月该院恶性肿瘤合并发热的住院患者临床资料, 选取发热 24 h 内检测 PCT、CRP 的患者共 208 例作为研究对象, 根据病原学、影像学、症状、体征、治疗效果等将其分为感染患者 178 例和非感染患者 30 例。采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。结果 (1)感染患者 PCT 阳性率(67.4%)及 CRP 阳性率(91.6%)均高于非感染患者的 10.0%和 46.4%, 差异均有统计学意义($P<0.05$); (2)PCT 及 CRP 双阳性、单阳性、双阴性患者的感染率依次为 98.2%、81.3%、36.4%, 双阳性患者的感染率明显高于单阳性, 单阳性又明显高于双阴性, 差异均有统计学意义($P<0.05$); (3)PCT、CRP 阳性患者的感染率分别为 97.6%、92.2%, 均明显高于阴性患者(68.2%、48.3%), 差异均有统计学意义($P<0.05$), 阳性患者的感染风险分别是阴性患者的 18.6 倍、12.6 倍; (4)PCT、CRP 阳性率与感染率有一致性, 但吻合度不高(Kappa 系数=0.326、0.445; $P<0.05$)。结论 恶性肿瘤合并发热患者早期检测 PCT 和 CRP 呈阳性, 尤其是 PCT 阳性或二者均阳性, 提示有感染性发热; 但阴性结果不能完全排除感染, 需要综合分析, 谨慎诊断。

关键词:恶性肿瘤; 发热; 降钙素原; C 反应蛋白; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.026

中图法分类号:R730.43

文章编号:1673-4130(2020)21-2672-04

文献标识码:A

Clinical application of procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of malignant tumor with fever

CHANG Bingqing¹, ZHANG Chaoyan², REN Xin¹, YU Hongyuan³, WANG Xiao¹,
LIU Chunyan¹, WANG Yu¹, LI Shuang¹, LI Chao¹, HUANG Xinchun¹

(1. Department of Hematology; 2. Department of Occupational Medicine;

3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) in the early diagnosis of malignant tumor with fever. **Methods** The clinical data of the inpatients with malignant tumor complicated with fever in the hospital from July to December 2019 was reviewed. A total of 208 patients whose PCT and CRP levels were detected within 24 h of fever were selected as the study objects, and they were divided into 178 infected patients and 30 non-infected patients according to etiology, imaging, symptoms, signs and treatment effect. SPSS17.0 software was used for statistical analysis. **Results** The positive rates of PCT and CRP in the infected patients were higher than those in the non-infected patients (67.4% vs. 10.0%, 91.6% vs. 46.4%, $P<0.05$). The infection rates of PCT and CRP in double-positive, single-positive and double-negative patients were 98.2%, 81.3% and 36.4%, respectively. The infection rates of double-positive patients were higher than those in single-positive patients, and single-positive patients were higher than double-negative patients, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The infection rates of PCT and CRP positive patients were 97.6% and 92.2%, respectively, which were higher than those in negative patients (68.2% and 48.3%, $P<0.05$), and the risks of infection in positive patients were 18.6 and 12.6 times higher than those in negative patients. The positive rates of PCT and CRP were consistent with the infection rates, but the coincidence degree was not high (Kappa=0.326 and 0.445, $P<0.05$). **Conclusion** The positive test results, especially when PCT is positive or PCT and CRP are both positive, indicating infectious fever. However, the negative results cannot exclude infection completely, which requires comprehensive analysis and careful diagnosis.

作者简介:常炳庆,男,副主任医师,主要从事血液系统疾病研究。

本文引用格式:常炳庆,张超彦,任欣,等.降钙素原和 C 反应蛋白在恶性肿瘤合并发热患者早期诊断中的临床应用[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(21):2672-2675.

Key words: malignant tumor; fever; procalcitonin; C reactive protein; infection

发热是恶性肿瘤患者比较常见的临床表现,感染所致的发热是不明原因发热最常见的病因^[1]。恶性肿瘤患者因免疫功能受损,感染的发生率及感染相关病死率均较高^[2]。同时,肿瘤释放细胞因子所致肿瘤性发热、输注药物及血液制品所致的发热在临床上也十分常见。对于发热病因的鉴别直接影响治疗的选择,不合理用药或诊断错误,会导致药物滥用或治疗延误等问题,因此,恶性肿瘤合并发热患者早期诊断显得尤其重要。多项研究显示,降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)在肿瘤患者感染诊断中具有重要价值^[3-8],但也有其局限性,需综合判断。本文通过对208例恶性肿瘤患者发热早期的PCT、CRP检测结果及感染诊断进行回顾性分析,探讨上述检测指标在诊断中的应用价值,为临床医生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年7—12月在本院住院的恶性肿瘤伴发热24 h内检测PCT、CRP的208例患者作为研究对象,其中行PCT检测208例,CRP检测195例。

1.2 检测仪器 采用VIDAS30全自动免疫分析仪以酶联免疫法检测PCT水平,PCT≥0.25 ng/L为阳性。采用i16000生化分析仪以免疫比浊法检测CRP水平,CRP≥10.0 mg/L为阳性。

1.3 方法 所有患者均在首次发热(腋下温度>

37.5℃)24 h内抽取静脉血5 mL进行检测,同时收集年龄、性别、肿瘤部位、感染部位及感染诊断等资料。根据患者症状、体征、实验室检查、影像学检查、病原学检查及治疗效果等信息,将其分为感染患者和非感染患者。感染患者均符合中华人民共和国卫生部颁发的《医院感染诊断标准》^[9];非感染患者包括肿瘤性发热、输注血液制品及药物等所引起的发热等。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以M(P₂₅~P₇₅)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用χ²检验、Kappa检验;相关性分析采用Pearson相关。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染患者和非感染患者基本情况比较 208例患者中男119例,女89例,年龄25~92岁,平均(68.6±14.2)岁,其中感染患者178例,非感染患者30例,感染率为85.6%;感染患者与非感染患者性别构成比较,差异无统计学意义(χ²=1.592,P=0.207),感染患者与非感染患者年龄、肿瘤构成及PCT、CRP水平比较,差异均有统计学意义(t=2.051,P=0.042;χ²=12.749,P=0.005;t=2.544,P=0.012;t=8.570,P<0.001),见表1。各类肿瘤患者感染部位人数统计见表2。

表1 感染患者和非感染患者一般临床特征比较[n(%)/ $\bar{x}\pm s$]

组别	n	男性	女性	年龄(岁)	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)
感染患者	178	105(59.0)	73(41.0)	69.4±13.8	0.43(0.21~1.22)	63.40(26.30~125.90)
非感染患者	30	14(46.7)	16(53.3)	63.7±16.1	0.09(0.06~0.16)	9.45(2.43~25.33)

组别	n	呼吸系统	消化系统	血液淋巴系统	泌尿系统	神经系统	妇科	其他
感染患者	178	47(26.4)	68(38.2)	31(17.4)	11(6.2)	6(3.4)	10(5.6)	5(2.8)
非感染患者	30	4(13.3)	12(40.0)	1(3.3)	2(6.7)	9(30.0)	0(0.0)	2(6.7)

表2 各类肿瘤患者感染部位人数统计(n)

肿瘤	n	肺部	消化 系统	血液 淋巴系统	泌尿 系统	皮肤 软组织
呼吸系统	47	46	0	0	1	0
消化系统	68	32	24	4	8	0
血液淋巴系统	31	28	0	0	2	1
泌尿系统	11	9	0	0	2	0
神经系统	6	4	0	0	2	0
妇科	10	4	3	0	1	2
其他	5	1	2	1	0	1
合计	178	124	29	5	16	4

2.2 PCT、CRP检测结果与感染情况分析 感染患者PCT、CRP阳性率分别为67.4%(120/178)、91.6%(153/167),非感染患者PCT、CRP阳性率分别为10.0%(3/30)、46.4%(13/28),感染患者PCT、CRP阳性率均明显高于非感染患者,差异均有统计学意义(P<0.05)。PCT、CRP阳性患者感染率均明显高于阴性患者,差异均有统计学意义[χ²=35.022,P<0.001,OR(95%CI):18.621(5.425~63.916);χ²=35.190,P<0.001,OR(95%CI):12.610(5.013~31.723)],阳性患者的感染风险分别是阴性患者的18.6倍、12.6倍,见表3。配对χ²检验及一致性检验显示,PCT阳性率为59.1%(123/208),

CRP 阳性率为 85.1％(166/195),与感染率 85.6％(178/208、167/195)比较,均存在一致性,吻合度较低(Kappa 系数分别为 0.326、0.445, $P<0.05$),其中神经系统肿瘤的吻合度较高(Kappa 系数分别为 0.545、0.720),见表 4。195 例患者同时进行 PCT 和 CRP 检测,其中 PCT 和 CRP 双阳性 109 例,单阳性 64 例,双阴性 22 例,其感染率依次为 98.2％、81.3％、36.4％,差异均有统计学意义($\chi^2=49.889,P=0.001$),双阳性感染率明显高于单阳性,差异有统计学意义($\chi^2=15.512,P<0.001$),单阳性感染率明显高于双阴性,差异有统计学意义($\chi^2=15.639,P<0.001$)。在单阳性的 64 例患者中,CRP 阳性 57 例(89.1％),PCT 阳性 7 例(10.9％)。PCT 阴性 85 例,其中感染患者 58 例,PCT 水平为(0.16±0.07)ng/L,非感染患者 27 例,PCT 水平为(0.10±0.06)ng/L,二者差异有统计

学意义($P<0.001$)。CRP 阴性 29 例,其中感染患者 14 例,CRP 水平为(4.5±2.7)mg/L,非感染患者 15 例,CRP 水平为(4.1±3.6)mg/L,二者差异无统计学意义($P=0.733$)。

表 3 PCT、CRP 检测结果感染率比较			
检测项目	<i>n</i>	感染例数(<i>n</i>)	感染率(%)
PCT			
阳性	123	120	97.6
阴性	85	58	68.2
合计	208	178	85.6
CRP			
阳性	166	153	92.2
阴性	29	14	48.3
合计	195	167	85.6

表 4 各类肿瘤发热患者感染率与 PCT 及 CRP 的阳性率一致性比较[%(<i>n</i> / <i>n</i>)]					
肿瘤	感染	PCT 阳性	CRP 阳性	Kappa1	Kappa2
呼吸系统	92.2(47/51)	60.8(31/51)	91.5(43/47)	0.137	0.453 *
消化系统	85.0(68/80)	66.2(53/80)	88.2(67/76)	0.450 *	0.310 *
血液淋巴系统	96.9(31/32)	56.2(18/32)	85.7(24/28)	0.080	0.061
泌尿系统	84.6(11/13)	61.5(8/13)	69.2(9/13)	0.085	0.581 *
神经系统	40.0(6/15)	20.0(3/15)	57.1(8/14)	0.545 *	0.720 *
其他	88.2(15/17)	58.8(10/17)	88.2(15/17)	0.320	0.433
合计	85.6(178/208)	59.1(123/208)	85.1(166/195)	0.326 *	0.445 *

注:Kappa1 为感染率与 PCT 阳性率的比较系数,Kappa2 为感染率与 CRP 阳性率的比较系数;* 表示一致性检验 $P<0.05$ 。

3 讨 论

由于恶性肿瘤患者发热时影响因素较多,且发热早期感染病灶的临床表现往往不明显,临床上需要简单快速的检验手段对发热的病因进行早期鉴别,并指导治疗^[10-13]。目前,PCT 及 CRP 是临床上常用的感染相关评估指标,多项研究显示,PCT、CRP 是细菌或真菌感染的有效观察指标^[14-15]。PCT 在健康人血清中水平极低,感染后会在 6~24 h 达到峰值,感染及炎症缓解后 PCT 水平迅速下降^[16];CRP 是一种非特异但敏感的炎症标志物,感染或损伤后 6~12 h 迅速升高,48 h 达到高峰^[17-19]。本研究通过回顾性分析显示,208 例恶性肿瘤患者在发热 24 h 内测定 PCT,195 例患者测定 CRP,检测阳性患者的感染率高达 97.6％、92.2％,均明显高于阴性患者,阳性患者感染风险明显升高;PCT 及 CRP 均阳性的患者感染率高达 98.2％。因此,恶性肿瘤患者出现发热时应早期检测 PCT 和 CRP,若结果呈阳性,尤其是 PCT 呈阳性或二者均呈阳性时,应考虑感染所致的发热,应结合临床表现积极行抗感染治疗,同时进一步完善检查明确感染部位及病原菌。

对于 PCT、CRP 检测结果正常的患者需要综合分析。本研究进行的一致性检验显示,PCT、CRP 阳性率与感染率有一致性,但其吻合度较低(Kappa 系数 <0.7),PCT 阴性患者感染率为 68.2％,CRP 阴性患者感染率为 48.3％,PCT 和 CRP 双阴性患者感染率为 36.4％。PCT 阴性患者 PCT 均值接近 0.2 ng/L,明显高于阴性非感染患者的测定值,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,临床上对 PCT 接近 0.2 ng/L 的患者,仍需高度警惕感染的存在,对于 PCT、CRP 双阴性的患者,不能完全排除感染的可能,应密切观察临床表现结合其他辅助检查结果,综合分析,防止漏诊。

在恶性肿瘤患者发热时早期进行 PCT 和 CRP 检测,对诊断及治疗具有初步的指导价值,仍需结合临床表现及其他检查结果综合判断。由于本文的研究对象存在一定局限性,如年龄、患者数量、肿瘤构成、PCT 及 CRP 的测定次数等因素的影响,其结果和结论还有待进一步补充和完善。

4 结 论

恶性肿瘤合并发热患者早期检测 PCT 和 CRP

对初步诊断有一定的辅助作用,检测结果呈阳性,尤其 PCT 阳性或 PCT 和 CRP 双阳性时,提示感染所致发热的可能性较大,应考虑积极抗感染治疗;但阴性结果不能完全排除感染,需要综合分析,谨慎诊断。

参考文献

[1] 雷小莉,杨志刚,马希涛.成人不明原因发热临床特点的回顾性分析[J].医药论坛杂志,2018,39(1):28-31.

[2] 祁永梅.西宁地区急诊肿瘤晚期患者感染病原菌特点及炎性指标变化研究[J].河北医药,2020,42(1):137-139.

[3] 刘平平,郑力,张浩,等. PCT 和 C-反应蛋白在恶性肿瘤合并感染的早期诊断价值[J].浙江临床医学,2014,16(9):1373-1384.

[4] 叶倩,陈燕,罗玲清,等.血清降钙素原及 C 反应蛋白在鉴别肿瘤患者发热原因中的价值[J].国际检验医学杂志,2014,35(19):2604-2606.

[5] 田春秀,郑文灿.降钙素原在感染热与肿瘤热鉴别诊断中的临床应用[J].中国医药科学,2020,10(5):252-254.

[6] 何国强,张和平,党元娜.血清降钙素原检测在恶性肿瘤患者感染诊断中的应用评价[J].中华医院感染学杂志,2015,25(14):3135-3137.

[7] 张亮,吴振安,付慧哲.血清降钙素原检测在恶性肿瘤患者感染诊断中的应用价值[J].现代中西医结合杂志,2017,26(28):3152-3153.

[8] 苏翔宇,程璐,邓雨霞,等.血清 PCT 水平预测成人恶性肿瘤粒细胞缺乏性发热伴感染的荟萃分析[J].山东医药,2013,53(21):78-80.

[9] 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.

[10] DEMIRKAYA M, TUGCU D, AKACY A, et al. Adrenomedullin-a new marker in febrile neutropenia: comparison

with CRP and procalcitonin[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 32(7):482-489.

[11] 郭志华,张美星,李艺,等.降钙素原局限性变废为宝[J].临床荟萃,2020,35(2):181-184.

[12] LAUTZ A J, DZIORNY A C, DENSON A R, et al. Value of procalcitonin measurement for early evidence of severe bacterial infections in the pediatric intensive care unit[J]. *J Pediatr*, 2016, 179:74-81.

[13] 徐妍君,杨尹默.降钙素原在腹腔感染诊治中应用的现状与进展[J].中华外科杂志,2019,57(8):638-640.

[14] 李睿,任然,熊大迁.多种检测指标对血液恶性肿瘤合并深部真菌感染患者的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2017,9(2):73-76.

[15] 成少华,李晋峰,成小花,等. C 反应蛋白降钙素原对合并发热的恶性肿瘤患者的价值探讨[J].山西医药杂志,2019,48(18):2237-2238.

[16] BASSETTI M, RUSSO A, RIGHI E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(2):99-105.

[17] 赵芳,王欢,迪丽娜孜·阿布来提,等.恶性血液肿瘤患者化疗后粒缺期合并感染患者超敏 C 反应蛋白、降钙素原水平研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(3):317-320.

[18] 胡昊昀,周磊,高翔,等. C 反应蛋白在肿瘤患者感染的诊断和病情监测中的价值[J].检验医学,2016,31(4):253-257.

[19] 石岩,刘大为.降钙素原在全身性感染诊治中的研究进展[J].中华内科杂志,2011,50(5):444-446.

(收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-06-15)

(上接第 2671 页)

[22] FURUSYO N, KOGA T, AI M, et al. Utility of glycated albumin for the diagnosis of diabetes mellitus in a Japanese population study: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS) [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(12):3028-3036.

[23] IKEZAKI H, FURUSYO N, IHARA T, et al. Glycated albumin as a diagnostic tool for diabetes in a general Japanese population[J]. *Metabolism*, 2015, 64(6):698-705.

[24] HSU P, AI M, KANDA E, et al. A comparison of glycated albumin and glycosylated hemoglobin for the screening of diabetes mellitus in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1):327-333.

[25] PAN J, LI Q, ZHANG L, et al. Serum glycated albumin predicts the progression of diabetic retinopathy: a five

year retrospective longitudinal study[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(6):772-778.

[26] HIRAMATSU Y, SHIMIZU I, OMORI Y, et al. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy[J]. *J Endocrinol*, 2012, 59(2):145-151.

[27] 中国糖尿病学会.中国血糖监测临床应用指南(2011 年版)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2011,91(10):656-666.

[28] HE H, LV R, LI S, et al. Reference intervals and factors contributing to serum glycated albumin levels in west China[J]. *Clini Lab*, 2014, 60(1):119-124.

(收稿日期:2020-01-07 修回日期:2020-06-10)