

• 论 著 •

降钙素原和白细胞介素-6 水平在细菌性血流感染鉴别诊断中的价值

袁凯旋¹, 邓彩凤², 叶 龙¹, 赵 越¹, 凌 勇¹

1. 广东省人民医院/广东省医学科学院检验科, 广东广州 510080; 2. 梅州市人民医院病理科, 广东梅州 514031

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)水平对鉴别革兰阳性(G^+)菌、革兰阴性(G^-)菌血流感染的价值。方法 将 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于广东省人民医院治疗的血流感染患者 195 例纳入研究, 其中 G^- 菌感染者 90 例作为 G^- 组, G^+ 菌感染者 105 例作为 G^+ 组。另外, 选取同期就诊的非血流感染者 100 例作为对照组。回顾性分析上述人群的 PCT 和 IL-6 检测结果, 比较这两项指标在 G^- 组、 G^+ 组、对照组间的差异。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析 PCT 和 IL-6 的诊断效能。结果 195 例血流感染患者中, G^- 菌感染 90 例(占 46.15%)、 G^+ 菌感染 105 例(占 53.85%), G^- 组、 G^+ 组、对照组 PCT 水平中位数分别为 4.2、0.8、0.1 pg/mL, IL-6 水平中位数分别为 247.9、47.0、11.9 ng/mL, 各组间 PCT 和 IL-6 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-6 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.723, 诊断界值为 105.9 ng/mL, 灵敏度为 73.6%, 特异度为 65.3%; PCT 的 AUC 为 0.652, 诊断界值为 0.255 pg/mL, 灵敏度 68.1%, 特异度 57.4%。结论 PCT 和 IL-6 水平变化在 G^+ 菌、 G^- 菌血流感染的诊断中有一定的临床参考价值。

关键词:降钙素原; 白细胞介素-6; 革兰阳性菌; 革兰阴性菌; 血流感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.04.019

中图法分类号:

文章编号:1673-4130(2021)04-0469-04

文献标志码:A

The significance of procalcitonin and interleukin-6 levels in differential diagnosis of bacterial bloodstream infection

YUAN Kaixuan¹, DENG Caifeng², YE Long¹, ZHAO Yue¹, LING Yong¹

1. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. Department of Pathology, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 510431, China

Abstract: Objective To investigate the value of serum procalcitonin(PCT) and interleukin-6(IL-6) levels in differentiating gram positive (G^+) bacteria and gram negative (G^-) bacteria bloodstream infection. **Methods** A total of 195 patients with bloodstream infection who were treated in Guangdong Provincial People's Hospital from December 2017 to December 2019 were enrolled in the study, including 90 patients with G^- bacteria infection as G^- group and 105 patients with G^+ bacteria infection as G^+ group. In addition, 100 patients without bloodstream infection during the same period were enrolled as the control group. The results of PCT and IL-6 tests were analyzed retrospectively, and compared among G^- group, G^+ group and control group. The diagnostic efficacy of PCT and IL-6 were analyzed by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** In the 195 patients with bloodstream infection, 90 cases (46.15%) were infected by G^- bacteria and 105 cases (53.85%) were infected by G^+ bacteria. The median levels of PCT in G^- , G^+ and control groups were 4.2, 0.8 and 0.1 pg/mL, and IL-6 were 247.9, 47.0 and 11.9 ng/mL, respectively. There were significant differences in the levels of PCT and IL-6 among the three groups($P < 0.05$). The area under the curve(AUC) of IL-6 was 0.723, the diagnostic cut-off value was 105.9 ng/mL, the sensitivity was 73.6%, the specificity was 65.3%; the AUC of PCT was 0.652, the diagnostic cut-off value was 0.255 pg/mL, the sensitivity was 68.1%, the specificity was 57.4%. **Conclusion** The changes of PCT and IL-6 levels have certain reference value in the diagnosis of G^+ bacteria and G^- bacteria bloodstream infection.

Key words: procalcitonin; interleukin-6; gram-positive bacteria; gram-negative bacteria; bloodstream infection

作者简介:袁凯旋,男,技师,主要从事临床微生物检验方面的研究。

本文引用格式:袁凯旋,邓彩凤,叶龙,等.降钙素原和白细胞介素-6 水平在细菌性血流感染鉴别诊断中的价值[J].国际检验医学杂志, 2021,42(4):469-472.

目前血培养仍是血流感染诊断的金标准,但耗时长,容易耽误患者的最佳治疗时间,处于感染初期的患者常过度使用抗菌药物,导致越来越多的耐药菌出现^[1]。国内学者发现,血清炎性指标水平与血流感染的病原菌种类存在一定关联,且能较好地用于病情严重程度判断,对早期临床治疗方案的制订有一定参考价值^[2]。国外有研究已经证明白细胞介素(IL)-6和降钙素原(PCT)是可靠的、安全的检测指标,用于指导治疗可大大缩短抗菌药物治疗的时间,IL-6和PCT在预测细菌血流感染方面,具有与IL-8、C-反应蛋白相当,甚至更好的诊断效能^[3]。本研究检测了不同类型细菌感染性疾病患者的PCT和IL-6水平,旨在探讨其在早期感染性疾病鉴别诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 12 月至 2019 年 12 月于广东省人民医院治疗的血流感染患者 195 例,男 130 例、女 65 例,年龄 18~96 岁、平均(61.5±20.7)岁,纳入条件:2 次或 2 次以上血培养均分离得到同一菌种。血流感染诊断根据 1992 年美国胸科医师协会(ACCP)和美国危重病学会(SCCM)共同会议发布的标准进行:体温<36℃或>38℃、心率>90 次/分、呼吸>20 次/分或肺泡二氧化碳分压<4.3 kPa、白细胞计数>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L 或中性粒杆状核细胞百分比>10.0%。符合以上标准≥2 条者,诊断为血流感染^[4]。上述人群中,革兰阴性(G⁻)菌感染者 90 例作为 G⁻ 组,男 61 例、女 29 例,年龄(64.3±20.7)岁;革兰阳性(G⁺)菌感染者 105 例作为 G⁺ 组,男 69 例、女 36 例,年龄(58.5±20.6)岁。血培养标本采集当天同时检测血清 IL-6 和 PCT 水平,若患者 1 周内 有 2 次及以上检测,只记录第 1 次检测的结果。选取同期就诊的非血流感染者 100 例作为对照组,排除肝功能异常、患血液系统疾病、妊娠、新生儿、手术或外伤、免疫功能异常、患神经系统肿瘤者,男 67 例、女 33 例,年龄 15~99 岁、平均(54.7±19.3)岁。各组间年龄及性别构成比较,差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采用生物梅里埃公司 Bact/Alert 3D 型血培养仪、BD 公司血培养仪和生物梅里埃公司 VITEK-2 Compact 全自动微生物分析仪、VITEK MS 微生物质谱检测系统对静脉血标本进行细菌培养和鉴定。采用生物梅里埃公司 VIDAS 全自动免疫分析仪检测 PCT,严格按 PCT 测定试剂盒(酶联免疫荧光法)说明书进行操作,检测范围为 0.05~200.00 ng/mL,检测限为 0.05 ng/mL。用罗氏公司 Cobas E601 型全自动电化学发光免疫分析系统检测 IL-6。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或非参数秩和检验。采用受试者

工作特征(ROC)曲线确定最佳诊断界值,分析诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布 195 例血流感染患者中,G⁻ 菌感染 90 例(占 46.15%),以肺炎克雷伯菌为主,占 13.85%(27/195);G⁺ 菌感染 105 例(占 53.85%),以凝固酶阴性葡萄球菌为主,占 18.46%(36/195)。血流感染患者检出病原菌类型的分布及构成比见表 1。

表 1 血流感染患者病原菌分布及构成比(%)

分组及病原菌类型	<i>n</i>	构成比(%)
G ⁻ 组	90	46.15
肺炎克雷伯菌	27	13.85
大肠埃希菌	25	12.82
铜绿假单胞菌	8	4.10
嗜麦芽寡养单胞菌	6	3.08
洋葱伯克霍尔德氏菌	5	2.56
鲍曼氏不动杆菌	7	3.59
其他	12	6.15
G ⁺ 组	105	53.85
金黄色葡萄球菌	29	14.87
凝固酶阴性葡萄球菌	36	18.46
链球菌属	22	11.28
屎肠球菌	6	3.08
粪肠球菌	4	2.05
其他	8	4.11

2.2 PCT 和 IL-6 水平的比较 G⁻ 组、G⁺ 组及对照组 PCT 水平中位数分别为 4.2、0.8 和 0.1 pg/mL,IL-6 水平中位数分别为 247.9、47.0 和 11.9 ng/mL;G⁻ 组、G⁺ 组 PCT 和 IL-6 水平均高于对照组($P<0.05$),G⁻ 组 PCT 和 IL-6 水平均高于 G⁺ 组($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同类型病原菌的血流感染患者血清 PCT、IL-6 水平的比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组及病原菌类型	<i>n</i>	PCT(pg/mL)	IL-6(ng/mL)
G ⁻ 组	90	4.2(0.6~19.3)* [△]	247.9(87.5~1 283.0)* [△]
肺炎克雷伯菌	27	8.5(3.8~35.0)	264.9(58.7~941)
大肠埃希菌	25	3.2(0.5~17.4)	184.3(70.7~549.3)
铜绿假单胞菌	8	3.9(0.6~41.8)	378.4(268.5~496.9)
嗜麦芽寡养单胞菌	6	0.7(0.3~10.3)	1 088.7(37.0~2994.0)
洋葱伯克霍尔德氏菌	5	1.1(0.6~2.7)	205.4(107.4~248.3)
鲍曼氏不动杆菌	7	5.8(1.0~9.1)	656.6(270.2~5001)
其他	12	2.9(0.4~4.9)	140.4(39.8~837.75)
G ⁺ 组	105	0.8(0.2~7.1)*	47.0(17.6~192.4)*
金黄色葡萄球菌	29	0.5(0.2~7.9)	74.8(25.0~719.0)
凝固酶阴性葡萄球菌	36	0.7(0.2~2.0)	29.0(17.5~158.1)

续表 2 不同类型病原菌的血流感染患者血清 PCT、IL-6 水平的比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组及病原菌类型	n	PCT(pg/mL)	IL-6(ng/mL)
链球菌属	22	0.3(0.1~3.3)	17.4(9.0~59.9)
屎肠球菌	6	5.5(5.0~18.1)	56.9(35.2~1230.7)
粪肠球菌	4	0.4(0.3~1.6)	47.0(40.3~83.35)
其他	8	2.9(0.6~5.9)	256.8(250.4~437.7)
对照组	100	0.1(0.04~0.3)	11.9(6.3~18.6)

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 G^+ 组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 3 PCT 和 IL-6 用于鉴别 G^- 菌和 G^+ 菌感染的 ROC 曲线分析

检验变量	AUC	诊断界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值	阴性预测值	约登指数
IL-6	0.723	105.9 ng/mL	0.652~0.795	73.6	65.3	0.65	0.71	0.389
PCT	0.652	0.255 pg/mL	0.575~0.729	68.1	57.4	0.54	0.57	0.255

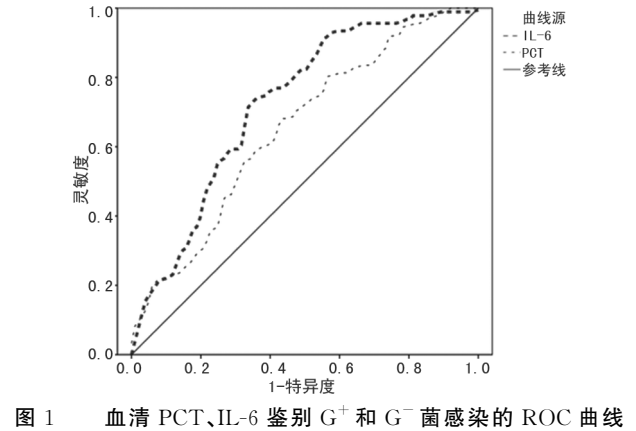


图 1 血清 PCT、IL-6 鉴别 G^+ 和 G^- 菌感染的 ROC 曲线

3 讨 论

血流感染是指病原菌在血液循环中生长繁殖,产生毒素和其他代谢产物所引起的急性全身性感染,是引起死亡的主要原因。目前全球每年脓毒血症患者超过 1 900 万例,无论哪一个国家和地区,血流感染的发病率和病死率都呈逐年升高趋势^[5-6]。目前在各大医院,血培养仍是血流感染诊断的参考方法,但该方法耗时长且灵敏度低,早期的抗菌药物治疗往往针对性不足。目前,对广谱抗菌药物有耐药性的病原体是一个值得关注的问题,采用可靠且方便检测的生物标志物对细菌感染进行早期诊断和个体化目标疗法,不仅可以降低耐药性菌株形成的风险,还可以降低治疗成本和避免因长期使用广谱抗菌药物治疗带来的临床不良反应^[7]。

PCT 是含有 116 个氨基酸的蛋白质,相对分子质量为 13×10^3 ,正常生理状态下只由甲状腺 C 细胞合成^[8],在健康人血液循环中只有非常低水平的 PCT,当有严重细菌、真菌、多器官衰竭时 PCT 水平显著上升。PCT 一般在严重细菌感染后 2~4 h 水平升高,6 h 达高峰,半衰期为 20~24 h,而在病毒感染、自身免疫性疾病等情况下不升高或轻度升高^[9],因此,PCT

2.3 PCT 和 IL-6 鉴别 G^- 菌和 G^+ 菌感染的 ROC 曲线分析 IL-6 用于区分 G^- 菌与 G^+ 菌所致血流感染的诊断界值为 105.9 ng/mL 时,曲线下面积(AUC)为 0.723,灵敏度和特异度分别为 73.6%和 65.3%,此时约登指数最大。PCT 用于区分 G^- 菌与 G^+ 菌所致血流感染的诊断界值为 0.255 pg/mL 时,AUC 为 0.652,灵敏度和特异度分别为 68.1%和 57.4%,此时约登指数最大。提示 PCT 和 IL-6 对 G^+ 和 G^- 菌感染的鉴别有一定作用,见表 3、图 1。

是反映全身炎症的严重程度及治疗效果的指标,广泛用于感染性疾病的鉴别诊断,并可指导抗菌药物的使用^[10]。

IL-6 是一种功能广泛的细胞炎性因子,是近年新发现有助于细菌感染诊断的早期标志物之一,IL-6 水平还可反映患者的病情变化^[11]。 G^- 菌的内毒素是 IL-6 合成和释放的诱导剂,血浆中 IL-6 的水平与疾病的发展和预后有较好的相关性。普通感染时 IL-6 的水平变化很小,只有在重症感染时才有明显升高。IL-6 一般在细菌感染后 1~2 h 迅速升高,4~6 h 达高峰,并可维持 8~24 h^[12]。

本研究中, G^- 菌感染 90 例(占 46.15%),以肺炎克雷伯菌为主; G^+ 菌感染 105 例(占 53.85%),以凝固酶阴性葡萄球菌为主。 G^- 组、 G^+ 组 PCT 和 IL-6 水平明显高于对照组, G^- 组明显高于 G^+ 组,与 TAVARES 等^[13] 的研究一致。BRUNO 等^[14] 报道,PCT 是一种潜在的可靠生物标志物,可用于鉴别菌血症与非菌血症,本研究也表明 PCT 可以用于血流感染的诊断。ROC 曲线显示,IL-6 鉴别 G^+ 和 G^- 菌血流感染的 AUC 为 0.723,诊断界值为 105.9 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 73.6%和 65.3%。PCT 鉴别 G^+ 和 G^- 菌血流感染的 AUC 为 0.652,诊断界值为 0.255 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 68.1%和 57.4%。提示两者对 G^+ 和 G^- 菌感染的鉴别有一定作用。

本研究中亦发现部分患者血培养阴性而 PCT 水平较高。可能原因:PCT 水平升高除与感染相关外,亦与创伤、神经内分泌肿瘤等多种因素相关;同时血培养结果也受采血量、采血时间、培养次数等因素影响,从出现“真感染”而血培养“假阴性”的情况。所以出现血培养阴性但感染指标高水平时,还应结合临床症状及其他检测做出判定^[15]。

综上所述, G^+ 和 G^- 组 PCT 和 IL-6 水平明显高

于对照组,而且 G⁻组这两项指标水平高于 G⁺组。提示 PCT 和 IL-6 水平与致病菌类型有关,可用于 G⁺和 G⁻菌感染的鉴别和血流感染的早期诊断,从而指导临床抗菌药物的使用,从而降低病死率。但本研究作为回顾性研究,纳入患者例数较少,分析的感染性指标较少,下一步将扩大样本量,并进行深入、细化、前瞻性的研究,对更多细菌性血流感染的早期炎症指标进行分析,以完善本研究的结论。

参考文献

[1] 吴文娟. 血流感染的快速诊断:从病原到宿主的整体策略[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2015, 3(2): 68-71.

[2] 郗颖,曾佳,翟连臣. 炎症指标联合检测在诊断不同病原菌血流感染中的临床价值[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(9), 1136-1138.

[3] VAN DER GALIEN H T, LOEFFEN E A H, MI EDE-MA K G E, et al. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(11): 3819-3826

[4] 颜瑶,徐进步,伏广浩,等. 血清降钙素原在终末期肾病合并细菌性脓毒症患者中的诊断价值[J]. 广东医学, 2018, 39(11):1674-1677.

[5] 凌利芬,陆学东,汤一苇. 血流感染的实验室诊断进展研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(14):2234-2240.

[6] 时宇,董瑾,李少增,等. 血清白细胞介素-6 检测对血流感染诊断价值的探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(11):1246-1250.

[7] 杜斌. 重症感染:准确诊断是规范抗生素治疗的前提[J/CD]. 中华重症医学电子杂志, 2015, 1(1):39-41.

[8] LUO X, CHEN S, ZHANG J, et al. Procalcitonin as a marker of Gram-negative bloodstream infections in he-

matological patients with febrile neutropenia[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(10):2441-2448.

[9] KUMAR N, DAYAL R, SINGH P, et al. A comparative evaluation of presepsin with procalcitonin and CRP in diagnosing neonatal sepsis[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(2):177-179.

[10] 朱美英,曹鄂洪. 降钙素原的检测和应用:《感染相关生物标志物临床意义解读专家共识》解读[J]. 上海医药, 2018, 39(1):14-18.

[11] BENNERMO M, HELD C, STEMME S, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases[J]. Clin Chem, 2004, 50(11):2136-2140.

[12] REWA O, MUSCEDERE J, REYNOLDS S, et al. Coagula-se-negative Staphylococcus, catheter-related, blood-stream infections and their association with acute phase markers of inflammation in the intensive care unit:an ob-servational study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2012, 23(4):204-208.

[13] TAVARES E, MALDONADO R, OJEDA M L, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-posi-tive infections in leukopenic rats[J]. Clin Diagn Lab Im-munol, 2005, 12(9):1085-1093.

[14] BRUNO B, BUSCA A, VALLERO S, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(6):543-550.

[15] 杜利国,杨志清,许喜喜. 外周血不同感染性指标在血流细菌感染早期诊断价值的研究[J]. 中华临床感染病杂-志, 2017, 10(3):194-198.

(收稿日期:2020-04-10 修回日期:2020-09-27)

(上接第 468 页)

[14] BAI G, ZHENG W, MA W. Identification and functional analysis of a core gene module associated with hepatitis C virus-induced human hepatocellular carcinoma progres-sion[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5):6815-6824.

[15] SU Q, LV X, YE Z, et al. The mechanism of miR-142-3p in coronary microembolization-induced myocardiac injury via regulating target gene IRAK-1[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(2):61.

[16] ZHONG X, GAO W, WU R, et al. Dendritic cell exo-some-shuttled miRNA146a regulates exosome-induced endothelial cell inflammation by inhibiting IRAK-1: A feedback control mechanism[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(6): 5315-5323.

[17] LI H N, ZHAO X, ZHA Y J, et al. miR146a5p suppresses ATPbinding cassette subfamily G member 1 dysregula-tion in patients with refractory mycoplasma pneumoniae via interleukin 1 receptorassociated kinase 1 downregula-tion[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(6): 2003-2014.

[18] 周丽华,方家敏,徐慧,等. 早期胃癌病人血清 CypB 改变及其辅助诊断价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(7): 946-948.

[19] 刘云云,王玉欣,赵成光,等. 靛胭脂染色内镜在早期胃癌诊断中临床价值[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(8):871-872.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-10-10)