

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0054-05

## 降钙素原在败血症患者中鉴别血流感染 细菌种类的意义\*

梁杰昌<sup>1</sup>, 刘金玉<sup>2</sup>, 许景钊<sup>3</sup>, 叶燕崧<sup>1</sup>, 梁玉珊<sup>1</sup>, 李婉媚<sup>1</sup>, 何振辉<sup>3</sup>

(1. 广东省佛山市三水区人民医院 检验科, 广东 佛山 528100; 2. 广东省佛山市三水区人民医院 肿瘤科, 广东 佛山 528100; 3. 佛山科学技术学院口腔医学院 医学检验系, 广东 佛山 528000)

**摘要:** **目的** 探讨血清降钙素原 (PCT) 水平对鉴别败血症患者血流感染细菌种类的临床应用价值。**方法** 选取 2014 年 7 月-2016 年 6 月广东省佛山市三水区人民医院入院第 1 天检测血清 PCT 水平、白细胞及 C 反应蛋白 (CRP) 水平的败血症患者为研究对象。比较血清 PCT 水平在各种细菌血流感染患者之间的差异, 并同时采用受试者工作曲线 (ROC) 判断 PCT、CRP 区分革兰阴性 (G<sup>-</sup>) 菌和革兰阳性 (G<sup>+</sup>) 菌血流感染的诊断性能。**结果** 纳入有效细菌血流感染败血症患者 339 例: G<sup>-</sup> 菌感染组 226 例, G<sup>+</sup> 菌感染组 113 例, 两组 PCT 水平中位数分别为 8.03 (1.37 ~ 36.05) ng/ml 和 0.63 (0.22 ~ 4.68) ng/ml, 两组间 PCT 水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。G<sup>-</sup> 菌组内各种主要阴性菌感染患者血清 PCT 水平比较总体差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); G<sup>+</sup> 菌组内各种主要阳性菌感染患者血清 PCT 水平比较总体差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 界值设定为 2 ng/ml 时, 血清 PCT 水平区分 G<sup>-</sup> 与 G<sup>+</sup> 菌所致血流感染的敏感性为 71.2%, 特异性为 64.6%; 鉴别 G<sup>-</sup> 与 G<sup>+</sup> 菌的 ROC 曲线下面积为 72.1 ( $P < 0.05$ )。**结论** 血清 PCT 对鉴别 G<sup>-</sup> 菌与 G<sup>+</sup> 菌引起的血流感染患者有较好的临床应用意义; PCT 对鉴别 G<sup>-</sup> 菌组内各种阴性菌引起血流感染无临床意义, 可以用于鉴别链球菌或金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌引起的血流感染。

**关键词:** 降钙素原; 血流感染; 细菌种类; 血培养; 败血症

**中图分类号:** R446.6

**文献标识码:** A

## Significance of procalcitonin in differentiation of bacterial species causing bloodstream infection in patients with septicemia\*

Jie-chang Liang<sup>1</sup>, Jin-yu Liu<sup>2</sup>, Jing-zhao Xu<sup>3</sup>, Yan-song Ye<sup>1</sup>, Yu-shan Liang<sup>1</sup>, Wan-mei Li<sup>1</sup>, Zhen-hui He<sup>3</sup>  
(1. Clinical Laboratory, 2. Department of Oncology, Foshan Sanshui District People's Hospital, Foshan, Guangdong 528100, China; 3. Department of Laboratory Medicine, School of Stomatology, Foshan University, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract: Objective** To study the clinical values of procalcitonin (PCT) level in identifying the species of bacteria causing bloodstream infection in patients with septicemia. **Methods** All the patients with septicemia admitted into our hospital from July 2014 to June 2016 were the objects of this study. And on the 1st day their serum PCT level, WBC and CRP level were tested. During the study, the differences of serum PCT levels were compared among the patients with septicemia caused by different bacteria. At the same time the receiver operating curve (ROC) was used to study the diagnostic efficiency of PCT and CRP in differentiation of bloodstream infections caused by Gram-negative (G<sup>-</sup>) bacteria and Gram-positive (G<sup>+</sup>) bacteria. **Results** In this study, there were 339 cases of bacterial

收稿日期: 2018-02-10

\* 基金项目: 2015 年广东省佛山市医学类科技攻关项目 (No: 2015AB001185); 2017 年度广东省省级大学生创新创业训练计划项目 (No: 201711847069)

bloodstream infection, including 226 cases with G<sup>-</sup> bacterial infections and 113 cases with G<sup>+</sup> bacterial infections. The median PCT levels of the G<sup>-</sup> group and the G<sup>+</sup> group were 8.03 (1.37-36.05) ng/ml and 0.63 (0.22-4.68) ng/ml, the difference of serum PCT levels between the two groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). In the G<sup>-</sup> group, there were no significant differences in serum PCT levels among the patients with different major G<sup>-</sup> bacterial infections ( $P > 0.05$ ). The differences of serum PCT levels among the patients with different major G<sup>+</sup> bacterial infections from G<sup>+</sup> group had statistical significance ( $P < 0.05$ ). When the cutoff value was set to 2 ng/ml, the sensitivity of serum PCT level on distinguishing bloodstream infections caused by G<sup>-</sup> and G<sup>+</sup> bacteria was 71.2% and the specificity was 64.6%. The area under ROC to distinguish G<sup>-</sup> and G<sup>+</sup> bacteria was 72.1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Serum PCT level has good clinic application value in distinguishing bloodstream infections caused by G<sup>-</sup> bacteria and G<sup>+</sup> bacteria. Serum PCT level has no clinic application value in distinguishing bloodstream infections caused by different G<sup>-</sup> bacteria. However, PCT level can distinguish the bloodstream infections caused by *Streptococcus* or *Staphylococcus aureus* from those caused by coagulase negative *Staphylococci*.

**Keywords:** procalcitonin; bloodstream infection; bacterial species; blood culture; septicemia

由于近年来广谱抗生素、激素的广泛应用, 侵入创伤性诊疗技术的广泛开展以及恶性肿瘤放化疗患者的不断增加, 败血症的发病率有逐年增高趋势<sup>[1]</sup>, 及时诊断和治疗是减少败血症并发症和病死率的基本手段。其中对感染细菌种类的早识别并及时指导合理用药尤为重要。血清降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 作为血流感染疾病早期诊断的指标, 已被广泛应用于临床。目前, 对于败血症患者血流不同种类细菌感染时血清 PCT、C 反应蛋白 (CRP) 等指标变化情况研究不多, 仍处于研究阶段初期。本研究通过分析 2014 年 7 月 -2016 年 6 月广东省佛山市三水区人民医院收治的败血症患者不同种类细菌血流感染中血清 PCT 浓度的变化差异, 探讨血清 PCT 对不同种类细菌血流感染鉴别的临床意义, 以期为临床及时合理的抗生素治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 7 月 -2016 年 6 月本院收治的血培养阳性的败血症患者 339 例为研究对象。其中, 男性 190 例, 女 149 例; 年龄最小的为新生儿 (1 岁以内人群定义为 0 岁), 年龄最大为 97 岁。所有患者均在入院第 1 天 24 h 内同时作血培养、血常规、血清 PCT 和 CRP 检测, 且血培养病原菌排除污染菌并为单一菌株。排除的污染菌以凝固酶阴性葡萄球菌为主, 参照刘洋等<sup>[2]</sup>报道的标准进行筛选, 结果发现凝固酶阴性葡萄球菌和阳性杆菌污染率达 38.9%。然后, 依据血液培养鉴定结果将败血症病例分组, 其中革兰阴性 (G<sup>-</sup>) 菌败血症组 226 例, 革兰阳性 (G<sup>+</sup>) 菌败血症组 113 例, 两组性别和年龄等一般资料比较差异无统计学意

义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 仪器与设备

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), VITEK2-compact 全自动微生物分析系统 (法国梅里埃公司), Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪和配套试剂 (瑞士罗氏公司), Cobas c701 全自动生化分析仪和配套试剂 (瑞士罗氏公司)。

### 1.3 方法

所有研究对象均在入院当日、使用抗菌药物之前, 严格无菌消毒静脉采血 5 ~ 10 ml 注入血培养瓶, 同时采集乙二胺四乙酸 (EDTA-K2) 抗凝血管 2 ml 1 支, 干燥管 3 ml 1 支, 分别行血常规、血清 PCT 及 CRP 的检测。血培养采用 BacT/ALERT 3D 全自动血培养仪及配套的血培养瓶检测; 细菌鉴定采用 VITEK2-compact 全自动微生物分析系统。PCT 采用 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪和配套试剂检测; CRP 应用免疫透射比浊法, 采用 Cobas c701 全自动生化分析仪和配套试剂检测。一切操作严格按照对应检验标准操作规程进行。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 所有数据均进行正态性检验, 各组测定数据呈偏态分布, 非正态分布的计量资料以中位数  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 两组间比较采用成组设计的秩和检验 (Mann-Whitney  $U$  检验), 组间阳性率比较采用四格表  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 败血症血流感染细菌分布和 PCT 测定结果

入选 339 例败血症血流感染细菌中, 其中  $G^+$  菌 113 例 (33.3%),  $G^-$  菌 226 例 (66.7%)。菌株构成比大小依次为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌金黄色葡萄球菌等。致血清 PCT 浓度水平较高的菌种为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、非发酵菌 (鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌) 等革兰阴性菌; 其次为链球菌、金黄色葡萄球菌, 致血清 PCT 浓度较低的菌种为凝固酶阴性葡萄球菌、阳性杆菌等。

革兰阳性菌组内各种细菌引起的血流感染患者 PCT 水平比较总体差异有统计学意义 ( $H=14.091, P=0.003$ ); 革兰阴性菌组内各种细菌引起的血流感染患者 PCT 水平比较总体差异无统计学意义 ( $H=2.223, P=0.528$ )。凝固酶阴性葡萄球菌血流感染患者与金黄色葡萄球菌血流感染患者比较, PCT 水平差异有统计学意义 ( $Z=-2.882, P=0.004$ ); 凝固酶阴性葡萄球菌血流感染患者与链球菌血流感染患者比较, PCT 水平差异有统计学意义 ( $Z=-2.939, P=0.003$ ); 金黄色葡萄球菌血流感染患者与其他阳性菌 ( $G^+$  杆) 血流感染患者比较, PCT 水平差异有统计学意义 ( $Z=-1.995, P=0.046$ ); 链球菌血流感染患者与其他阳性菌 ( $G^+$  杆) 血流感染患者比较, PCT 水平差异有统计学意义 ( $Z=-2.074, P=0.038$ )。见表 1。

### 2.2 $G^+$ 菌和 $G^-$ 菌在 PCT 不同水平的分布

两组 PCT 水平差异有统计学意义 ( $\chi^2=51.348, P=0.000$ ), 即在  $G^+$  菌血流感染组中 PCT 水平低 ( $PCT \leq 0.5 \text{ ng/ml}$ ) 的病例较多, 而在  $G^-$  菌血流感染组中 PCT 水平高 ( $PCT \geq 2 \text{ ng/ml}$ ) 的病例较多。当界值设定为  $2 \text{ ng/ml}$  时, 血清 PCT 水平区分  $G^-$  与  $G^+$  菌所致血流感染的敏感性为 71.2%, 特异性为 64.6%。见表 2。

### 2.3 PCT、CRP 浓度水平在 $G^-$ 组和 $G^+$ 组中的比较

PCT 浓度在  $G^-$  菌血流感染组、 $G^+$  菌血流感染组中位数分别为 8.03 (1.37 ~ 36.05)  $\text{ng/ml}$  和 0.63 (0.22 ~ 4.68)  $\text{ng/ml}$ , 两组 PCT 浓度比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组 CRP 浓度比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 PCT、CRP 对 $G^-$ 菌和 $G^+$ 菌血流感染鉴别效能 ROC 曲线分析

PCT、CRP 对败血症  $G^-$  菌血流感染与  $G^+$  菌血流感染鉴别性能的 ROC 曲线分析, 曲线下面积 (AUC) 分别是 0.721 (0.661, 0.782)、0.632 (0.568, 0.697), 显示 PCT 有较好鉴别性能, 优于 CRP。见附图。

表 1 339 例败血症血流感染细菌分布和 PCT 测定结果

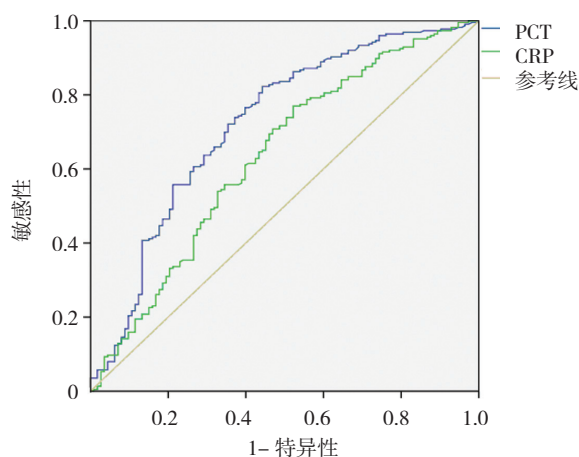
细菌种类	株数 例 (%)	PCT/[ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
革兰阳性菌		
凝固酶阴性葡萄球菌	45 (13.3)	0.33 (0.15, 0.66)
链球菌	35 (10.3)	2.61 (0.29, 15.80)
金黄色葡萄球菌	20 (5.9)	1.82 (0.59, 9.61)
其他阳性菌( $G^+$ 杆等)	13 (3.8)	0.48 (0.25, 1.50)
革兰阴性菌		
大肠埃希氏菌	122 (36.0)	8.14 (1.72, 40.26)
肺炎克雷伯氏菌	49 (14.5)	9.31 (2.13, 35.95)
非发酵菌(铜绿、鲍曼等)	25 (7.4)	4.58 (0.28, 26.30)
其他阴性菌	30 (8.8)	5.49 (1.04, 37.73)

表 2  $G^+$  组和  $G^-$  组在 PCT 不同水平的分布 [ng/ml, 例 (%) ]

组别	PCT		
	$\geq 2$	0.5 ~ 2.0	$\leq 0.5$
$G^+$ 菌 ( $n=113$ )	40 (35.4)	19 (16.8)	54 (47.8)
$G^-$ 菌 ( $n=226$ )	161 (71.2)	34 (15.0)	31 (13.7)
$\chi^2$ 值	51.348		
$P$ 值	0.000		

表 3 PCT、CRP 浓度水平在  $G^+$  组和  $G^-$  组中的比较 M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)

组别	PCT/ (ng/ml)	CRP/ (mg/L)
$G^+$ 菌 ( $n=113$ )	0.63 (0.22, 4.68)	56.3 (11.28, 136.76)
$G^-$ 菌 ( $n=226$ )	8.03 (1.37, 36.05)	102.24 (51.87, 159.05)
$Z$ 值	-6.644	-3.978
$P$ 值	0.000	0.000



附图 PCT、CRP 对  $G^-$  菌与  $G^+$  菌血流感染鉴别效能 ROC 曲线分析

### 3 讨论

本院近 2 年血培养阳性率为 6.2%，低于卫健委全国细菌耐药监测网近几年的统计数据，当剔除新生儿和儿科患者后，阳性率达到 9.8%，这与吴芳芳等<sup>[3]</sup>报道的一致。败血症患者血液分离的细菌中， $G^+$  菌占 33.3%， $G^-$  菌占 66.6%，与许俊华等<sup>[4]</sup>报道的（ $G^+$  菌占 47.46%）略有不同，这可能与本研究剔除了大量污染的凝固酶阴性葡萄球菌和阳性杆菌有关，本研究参照刘洋等<sup>[2]</sup>报道的标准进行筛选，发现血培养凝固酶阴性葡萄球菌和阳性杆菌污染率达 38.9%，主要发生在新生儿和儿科患者。究其原因，主要是新生儿与儿童在采血液标本时不配合，采血困难，有效的消毒得不到保证，从而污染了皮肤和环境的革兰阳性菌，这就要求临床严格把握血培养送检的临床指征，采血人员要不断提高抽血技术，严格把好消毒关，防止污染的发生。

资料显示，近几年本院败血症患者血流感染以大肠埃希菌（占 36%）为代表的阴性杆菌为主，而且在临床上阴性杆菌感染的败血症患者病情比阳性菌感染的更为严重<sup>[5]</sup>，所以有必要在败血症早期识别血流感染细菌的种类，以便临床及时地使用有效抗生素治疗，对改善预后、降低病死率显得十分重要。

血培养是公认的分离鉴别细菌、诊断败血症的金标准，但是血培养存在细菌检出需要时间较长，敏感性低的缺点，容易延误了诊断和治疗，在败血症早期不能很好满足临床及时诊治要求。PCT 作为早期血流感染诊断的指标，具有重要的价值<sup>[6]</sup>，已广泛应用于

临床。PCT 是人类降钙素的前体物质，生理状态下，血清 PCT 主要是甲状腺滤泡旁细胞低水平表达分泌的无激素活性的前肽物质，含 116 个氨基酸的蛋白质。一般情况下，血清 PCT 含量极低<sup>[7]</sup>，当败血症细菌侵入机体后，可诱导全身各种组织器官的巨噬细胞、单核细胞等多种细胞 CALC-I 表达和 PCT 连续性释放<sup>[8]</sup>，全身细菌感染后 2 h 即可检测到，6 h 急剧上升并在 6 ~ 24 h 维持高水平，稳定性好，因此 PCT 是一项具有较高诊断价值、成熟常用的全身感染性生物指标<sup>[9-10]</sup>。

本研究中， $G^-$  菌感染的败血症患者血 PCT、CRP 水平明显高于  $G^+$  菌感染的患者，与 CHARLES 等<sup>[11]</sup>在脓毒症试验观察的结果相符，分析原因可能与菌体成分或代谢产物不同有关： $G^-$  菌细胞壁主要含内毒素脂多糖，而  $G^+$  菌细胞壁主要由外毒素肽聚糖组成。有学者研究发现<sup>[12]</sup>，当细菌内、外毒素侵入机体后，将会与免疫细胞表面的不同 Toll 样受体结合，促使免疫细胞不同程度地分泌 PCT、CRP 等炎症介质，导致内毒素诱发产生的 PCT、CRP 水平明显高于外毒素。另本研究通过 PCT、CRP 对败血症  $G^-$  菌血流感染组（226 例）与  $G^+$  菌血流感染组（113 例）鉴别性能的 ROC 曲线分析，曲线下面积（AUC）分别是 0.721 和 0.632，表明血 PCT、CRP 水平的测定有助于早期快速鉴别  $G^-$  菌及  $G^+$  菌所致的血流感染，PCT 优于 CRP。

本研究进一步对  $G^-$  菌组内各种细菌感染的败血症患者血清 PCT 水平进行比较，发现血清 PCT 水平对  $G^-$  菌组内的各种革兰阴性细菌引起血流感染无鉴别意义。而对  $G^+$  菌组内各种细菌感染血清 PCT 水平进行比较，发现血清 PCT 水平的测定有助于鉴别链球菌或金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌所致的血流感染。原因可能与细菌的代谢产物、致病性不同有关。链球菌、金黄色葡萄球菌产生诸如各种侵袭性酶和多种毒素等致病因子，致病力强，凝固酶阴性葡萄球菌致病力相对弱，具体病理机制有待进一步研究探讨。

本研究还显示，当败血症患者 PCT 水平低（ $PCT \leq 0.5 \text{ ng/ml}$ ）时，感染细菌以  $G^+$  菌为主；当败血症患者 PCT 水平高（ $PCT \geq 2 \text{ ng/ml}$ ）时，感染细菌以  $G^-$  菌为主，这与文献报道<sup>[13]</sup>一致。有文章报道当患者血 PCT 浓度在 10 ng/ml 以上时，基本可以确定是  $G^-$  菌感染<sup>[14]</sup>。

总之，血 PCT 水平测定有助于快速鉴别  $G^-$  菌与  $G^+$  菌所致的血流感染，PCT 水平也可以用于鉴别链球菌或金黄色葡萄球菌与凝固酶阴性葡萄球菌的血流感染，弥补了血培养耗时、容易受标本采集时机及抗

生素应用等影响的不足,有助于临床医生早期诊断及合理应用抗生素,从而减少医疗资源的浪费和细菌耐药的发生<sup>[15]</sup>,值得临床应用推广。

#### 参 考 文 献:

- [1] MAGILL S S, EDWARDS J R, BAMBERG W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(13): 1198-1208.
- [2] 刘洋, 万腊根, 余阳, 等. 血清降钙素原对凝固酶阴性葡萄球菌血流感染鉴别诊断的价值 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(3): 185-189.
- [3] 吴芳芳, 许纹, 杨乐园. 2418 例血培养病原菌分布及耐药性分析 [J]. *检验医学*, 2015, 30(2): 163-166.
- [4] 许俊华, 王琳娜, 王宏伟, 等. 血清降钙素原对血流感染患者病原菌的鉴别诊断价值 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(5): 852-854.
- [5] KAUR K, MAHAJAN R, TANWAR A. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2013, 3(2): 77-83.
- [6] YAN L, LIAO P, XU L L, et al. Usefulness of procalcitonin in elderly patients with bacterial infection[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 139-142.
- [7] 王凯飞, 沈定霞, 刘朝军, 等. 血清降钙素原定量检测与血培养结果的比较 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(3): 243-246.
- [8] 李振华, 陆学东. 降钙素原及其在微生物检测中的应用 [J]. *实用医技杂志*, 2005, 13(1): 140-143.
- [9] 王露霞, 曾海燕, 胡塔, 等. 血清降钙素原定量检测对血培养预测价值的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(6): 1227-1229.
- [10] 黄新文, 王晋鹏, 李海林, 等. 血清 C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(27): 2106-2109.
- [11] CHARLES P E, LADOIRE S, AHO S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(3): 38-45.
- [12] 张丽, 侯毅翰, 张民伟, 等. 降钙素原在血流感染中的临床应用分析 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15(6): 603-605.
- [13] 王建, 庄国华, 牛野, 等. 血清降钙素原对 ICU 血流感染患者菌种鉴别中的应用研究 [J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(9): 1369-1371.
- [14] 唐跃华, 李伟强, 杨小兰, 等. 血清降钙素原和 C 反应蛋白及中性粒细胞百分比区分革兰阳性与阴性细菌血流感染的价值 [J]. *广东医学*, 2013, 34(15): 2350-2352.
- [15] 季一娟, 巢益群. 降钙素原指导抗生素策略对脓毒症患者抗菌药物使用的效果评价 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(9): 118-123.

(张西倩 编辑)