DOI:10.16016/j.1000-5404.201605081

评价 PCT、PLT、CRP、ESR 和 WBC 对川崎病的诊断价值

吴立强[1],陈建平[2],何念海[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院儿科[1];710065 西安,西安雁塔天佑儿童医院[2])

[摘要] **目的** 评价 5 种实验诊断指标——降钙素原(procalcitonin,PCT)、血小板计数(blood platelet,PLT)、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)和白细胞计数(white blood cell count,WBC)及其联合试验在川崎病临床诊断中的价值。**方法** 从 2014 年 3 月至 2016 年 2 月在西南医院儿科住院部及门诊就诊怀疑川崎病的所有儿童中,选取均检测 PCT、PLT、CRP、ESR 和 WBC 的儿童 161 例,以临床标准(临床症状及 B 超结果)作为金标准最终确诊 92 例为川崎病组(包括不完全川崎病和不典型川崎病),69 例为疑似川崎病但最终排除川崎病诊断的其他疾病。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),确定诊断截断点。**结果** 诊断截断点分别是 PCT:0.25 ng/mL,CRP:8.04 mg/L,ESR:35 mm/h,PLT:330×10^9/L,WBC:15.0×10^9/L。5 种检验方法 ROC 曲线下面积分别是 PCT:0.766,CRP:0.727,ESR:0.699,PLT:0.702,WBC:0.660。检验的灵敏度、特异度、正确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比,PCT + ESR + PLT 平行试验分别是 96.7%、30.4%、68.3%、65.0%、87.5%、1.33、0.19,PCT + ESR + PLT 系列试验分别是 19.6%、95.7%、52.2%、85.7%、50.8%、4.01、0.86。**结论** PCT 和 CRP 的特异度、灵敏度、正确率、阴性预测值、阳性预测值接近,且优于 ESR、PLT 和 WBC,PCT + ESR + PLT 联合试验对川崎病的诊断意义较大。

[关键词] 川崎病;诊断;降钙素原;C 反应蛋白;红细胞沉降率;血小板计数;白细胞计数
[中图法分类号] R446.11; R725.512 [文献标志码] A

Diagnostic values of procalcitonin, platelet, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count for Kawasaki disease

Wu Liqiang[1], Chen Jianping[2], He Nianhai[1] ([1]Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Protect Enfant Hospital Xi'an, Xi'an, Shaanxi Province, 710065, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the diagnostic values of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood platelet (PLT) and white blood cell count (WBC) for Kawasaki disease. **Methods** A total of 161 children suspected to Kawasaki disease admitted in our hospital from March 2014 to February 2016 were enrolled in this study. They were examined for the levels of PCT, CRP, ESR, PLT and WBC. With the clinical symptoms and B ultrasound examination as the golden standard, 92 cases of the 161 children (incomplete and atypical Kawasaki disease) were confirmed having Kawasaki disease, and the other 69 cases were excluded. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to determine the diagnostic cut-off values. **Results** The cut-off point was 0.25 ng/mL for PCT, 8.04 mg/L for CRP, 35 mm/h for ESR, 330×10^9/L for PLT, and 15.0×10^9/L for WBC. The areas under ROC curves of PCT, PLT, CRP, ESR and WBC were 0.766, 0.727, 0.699, 0.702, 0.702 and 0.660 respectively in the Kawasaki disease diagnostic tests. The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio of parallel tests of PCT + ESR +

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30600686)
[通信作者] 何念海,E-mail:henianhai@vip.sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160926.0917.002.html

PLT were 96.7%, 30.4%, 68.3%, 65.0%, 87.5%, 1.33 and 0.19, respectively, and those of serial tests of PCT + ESR + PLT were 19.6%, 95.7%, 52.2%, 85.7%, 50.8%, 4.01 and 0.86, respectively in the diagnosis of Kawasaki disease. **Conclusion** The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values of PCT are closely related to those of CRP, and are better to those of ESR, PLT and WBC. The combined detection of PCT + ESR + PLT is of important value in the diagnosis of Kawasaki disease.

[**Key words**] Kawasaki disease; diagnostic tests; procalcitonin; C-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; blood platelets; leukocyte count

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (30600686). Corresponding author: He Nianhai, E-mail:henianhai@vip.sina.com

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymhnode syndrome, MCLS)是一种儿童急性发热性出疹性疾病,5岁以下小儿多见。该病以全身性血管炎为基本病理改变,主要侵犯中、小血管,以冠状动脉损害最为严重,由于其发病率逐年增高,在一些西方国家以及我国已经取代风湿热成为儿童后天性心脏病的主要病因[1]。目前真正的病因及发病机制仍不清楚,有报道与基因、感染和免疫等因素有关,最近甚至有科学家报道导致川崎病的原因可能是来自我国西北地区农作物中的细菌或真菌,大风刮起这种来自谷物毒素,通过风进行长距离扩散到韩国或日本[2]。鉴于川崎病病因未明,其引起的心脏损害严重,故早期诊断和早期治疗就显得尤为重要。川崎病本质是血管炎性疾病,全身炎性指标,如降钙素原(procalcitonin,PCT)、急性期C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、白细胞计数(white blood cell count,WBC)和凝血指标——血小板计数(blood platelet,PLT)在临床中最常被应用。此次研究以我院就诊患儿中出现发热、皮疹、结膜炎、淋巴结肿大等症状的儿童为研究对象,检测血PCT、PLT、CRP、ESR和WBC水平,并以B超和临床症状作为金标准进行对比,以探讨5种检验方法及联合试验在川崎病中的诊断价值,根据实验数据制定5种检验方法的诊断截断点,为川崎病实现早期临床诊断提供参考,为早期治提供依据,从而避免出现心脏病变等严重并发症。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例均来自2014年3月至2016年2月在第三军医大学西南医院儿科住院部及门诊,以发热、皮疹、结膜炎、淋巴结肿大等症状来就诊的儿童,门诊或入院诊断川崎病或疑是川崎病者,其中检测PCT、PLT、CRP、ESR和WBC的患儿161例。选择161例中以临床标准(临床症状和B超检测结果)诊断川崎病的92例川崎病患儿作为川崎病组,其中男性52例,女性40例,平均年龄2.6岁。对照组是69名疑是川崎病但最终不能诊断为川崎病的儿童(按临床诊断标准),包括:麻疹、猩红热、风疹、幼儿急疹、肠道病毒感染、重度脓毒症等病毒、细菌感染性疾病及其他风湿免疫性疾病。其中女性31例,男性38例,平均年龄2.5岁。所有入选病例均得到患儿家长的书面同意及第三军医大学西南医院伦理委员会的批准。

1.2 临床诊断标准(金标准)

川崎病纳入标准:完全型川崎病、不完全川崎病和不典型川崎病。完全型川崎病的诊断标准参考儿科学教材[3],不完全川崎病和不典型川崎病诊断参考川崎病诊断和治疗新进展文献[4]。排除标准:有川崎病病史,器质性心脏病及心、肺、肾或其他系统慢性病史。

1.3 指标检测

采用EDTA抗凝采血管,采集外周静脉血2 mL用来检测相关指标,PCT检测采用ELISA法(酶联免疫吸附试验)。经典的魏氏法检测ESR,全自动血液分析仪(Sysmex XS-8ooi)检测WBC和PLT。两组5种检查结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.4 诊断截断点的选择

以假阳性率(1-特异性)为横坐标,以真阳性率(灵敏度)为纵坐标绘制外周血PCT、CRP、ESR、PLT和WBC的ROC曲线。曲线下面积的大小可以用来评价诊断试验准确度的高低,曲线下面积在0.5~0.7提示诊断价值较低,大于0.9提示诊断价值较高,在0.7~0.9提示诊断价值中等[5]。

诊断截断点界值的确定常用"尤登指数",即敏感性+特异性-1,该指数值的最大值处就是最佳的界值,即曲线弯曲处。根据诊断截断点的确定,计算5种检查方法的平行试验(并联试验)和系列试验(串联试

验)。平行试验,即同时做几项诊断试验,只要有一项阳性,即认定为阳性。与单项试验相比,平行试验不仅可以提高灵敏度和阴性预测值,还可以减少漏诊;系列试验,即依次做几项试验,是否做下一步试验要根据上一个试验结果来决定,在与平行试验不同每一项试验均为阳性时,最后才能为阳性,可以提高特异度、阳性预测值,减少误诊。

1.5　统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,利用非参数法绘制外周血 PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 5 种检验方法的 ROC 曲线,计数资料统计采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。根据试验结果直接计算、绘制的 ROC 曲线是经验 ROC 曲线,其曲线下面积与秩和检验中的 Mann-Whitney 统计量相等。

2　结果

2.1　ROC 曲线及诊断截断点结果

分别以 PCT:0.25 ng/mL、CRP:8.04 mg/L、ESR:35 mm/h、PLT:330×10^9/L、WBC:15.0×10^9/L 作为川崎病的诊断标准。其曲线下面积(图1):PCT 为 0.766(95% *CI*,0.692 ~ 0.840),CRP 为 0.727(95% *CI*,0.647 ~ 0.808),ESR 为 0.699(95% *CI*,0.618 ~ 0.779),PLT 为 0.702(95% *CI*,0.622 ~ 0.781),WBC 为 0.660(95% *CI*,0.575 ~ 0.744)。5种检验方法中,PCT 对川崎病的诊断价值最高,CRP 和 PLT 其次,ESR 和 WBC 较低。按照川崎病的诊断标准得到金标准与 PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 的比较(表 1)。PCT、CRP 和 ESR 检验的阳性率高,PLT 和 WBC 检验的阳性率较低,5 种检验方法与对照组相比,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

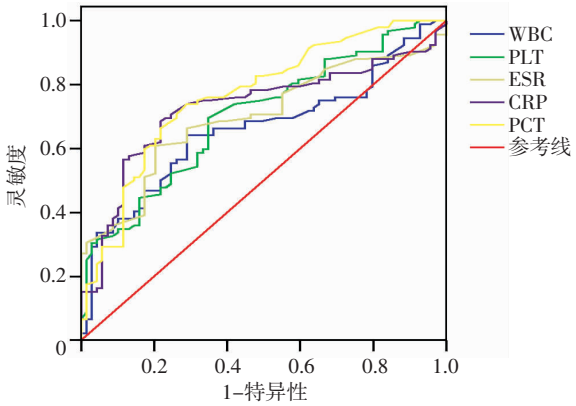


图 1　PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 的 ROC 曲线

2.2　5 种检测方法及其联合试验结果

检验的灵敏度、特异度、正确率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比,PCT + ESR + PLT 平行试验分别是 96.7%、30.4%、68.3%、65.0%、87.5%、1.33、0.19;PCT + ESR + PLT 系列试验分别是 19.6%、95.7%、52.2%、85.7%、50.8%、4.01、0.86(表 2、3)。

表 1　金标准与 PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 检测阳性率的比较(例)

组别	*n*	PCT		CRP		ESR		PLT		WBC	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
川崎病组	92	76	16	61	31	63	29	34	58	31	61
对照组	69	33	36	15	54	26	43	11	58	6	63
χ^2 值		21.82		31.42		15.13		8.65		13.92	
P 值		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	

表 2　PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 检验结果评价(%)

检验方法	灵敏度	特异度	正确率	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
PCT	82.6	72.2	71.3	69.7	69.2	1.73	0.33
CRP	76.3	78.3	71.4	80.3	63.5	3.06	0.43
ESR	68.5	62.3	65.8	70.8	59.7	1.82	0.51
PLT	57.0	64.1	57.1	75.6	50.0	3.09	1.00
WBC	53.7	71.3	58.4	83.8	50.8	3.88	0.73

表 3 PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 联合试验结果评价(%)

试验方法	灵敏度	特异度	正确率	阳性预测值	阴性预测值	阳性似然比	阴性似然比
PCT + CRP 平行试验	89.1	40.6	68.3	66.7	73.7	1.52	0.24
PCT + ESR 平行试验	94.6	33.3	68.3	65.4	82.1	1.42	0.16
CRP + ESR 平行试验	91.3	55.1	75.8	73.0	82.6	1.95	0.23
PCT + ESR + PLT 平行试验	96.7	30.4	68.3	65.0	87.5	1.33	0.19
CRP + ESR + PLT + WBC 平行试验	94.6	44.9	73.3	69.6	86.1	1.69	0.22
PCT + CRP 系列试验	58.7	89.9	72.0	88.5	62.0	6.50	0.48
PCT + ESR 系列试验	56.5	81.2	67.1	80.0	58.3	2.94	0.55
CRP + ESR 系列试验	43.5	85.5	61.5	80.0	53.2	3.00	0.66
PCT + ESR + PLT 系列试验	19.6	95.7	52.2	85.7	50.8	4.01	0.86
CRP + ESR + PLT + WBC 系列试验	15.2	94.2	49.1	77.8	45.5	2.26	0.96

3 讨论

由于川崎病发病机制及病因还未明确,缺乏特异性的病原学依据,对广大临床医师做出早期诊断和及时治疗避免心脏损害等严重并发症提出考验。外周血 PCT、CRP、ESR、PLT 和 WBC 在川崎病诊断中的临床意义逐渐得到广大医务工作者的认可,然而它们之间诊断价值的大小比较,鲜见报道。我们对近年来在我院确诊的川崎病病例进行总结回顾,依据当时检测结果进行统计分析,比较这 5 种检测方法的诊断价值,为川崎病的早期诊断提供参考。

目前对于川崎病的实验室检测主要分为两类,一类是具有相对的特异性,但还处于实验室研究阶段,尚未进入临床指南和临床应用,包括:尿乳酸脱氢酶、血清高密度脂蛋白、脑利钠肽、平均血小板质量和基质金属蛋白酶-9 等指标;一类是常规炎性指标(WBC、PCT、CRP、ESR)和 D-二聚体、PLT 等凝血状态指标,这些指标虽然特异性不是很高,但临床应用广泛,对临床实践的指导意义更大。本研究正是基于这一点,分析常见的 5 种检测方法对儿童川崎病的诊断价值,为其尽早诊断提供参考。WBC 虽然灵敏度不高,但简单易操作,本研究得出其曲线下面积 0.660,诊断截断点是 15.0×10^9/L。与吴鹏等[6]的研究结果(WBC 诊断截断点为 10.57×10^9/L)差异较大,其主要原因可能是其选择对照组不规范有关,根据诊断试验准确性研究报告规范——STARD 介绍[7],诊断试验对照组应为疑是川崎病但不能诊断为川崎病的儿童,而吴鹏等[6]的研究选取 65 例健康儿童作为对照组进行诊断试验研究可能欠妥。PLT 在疾病第 1 周变化不大,第 2 到 3 周升高并达到高峰,所以对于病程超过 1 周,并伴 PLT 升高,提示川崎病的诊断价值较大,邓永超等[8]在探讨血小板相关检测对儿童川崎病早期诊断中的价值中得出,PLT 等指标在川崎病儿童中与对照组相比有统计学差异,并且根据 ROC 曲线下面积得出 PLT 对川崎病有诊断价值,与本研究结果一致。

PCT 是由 116 氨基酸组成无激素活性的降钙素前肽物质,正常情况下含量极低,PCT < 0.05 ng/mL,但在细菌感染等炎症反应的急性期可在数小时内迅速升高[9]。随着近年来 PCT 在临床中应用逐渐广泛,人们发现除了细菌感染,在自身免疫性疾病如川崎病、类风湿性关节炎及应激创伤中也有升高[10]。PCT 水平的变化某种程度上可以反映川崎病患者炎症情况,早期检测 PCT 水平有助于川崎病早期诊断[11]。李鹏等[12]研究发现 PCT 对川崎病患者冠脉损害有一定的阴性预测价值。CRP 是与肺炎链球菌的荚膜 C-多糖发生反应的一种蛋白质,是临床常用的炎症指标,在炎症性疾病发病的数小时就升高,48 h 可达到高峰。Yoshikawa 等[13]指出在预测川崎病严重程度方面,PCT 优于 CRP。夏琨等[14]对于川崎病的研究也发现,PCT 不仅可以作为冠状动脉损害指标,其在川崎病的诊断中也有重要意义,但未做相关诊断价值的研究比较。

本研究发现 PCT 在川崎病诊断方面较其他 4 种检验方法 ROC 曲线下面积都高,在联合试验时,本研究选择 PCT + ESR + PLT 联合试验进行分析。PCT + ESR + PLT 平行试验灵敏度最高,达到 96.7%,且 PCT + ESR + PLT 系列试验特异度最高,达到 95.7%,两者之间可以互为补充,PCT 检测优于 CRP 检测,临床可以直接选择 PCT 检测,没有必要做相似的重复检测,为患者减轻经济负担,提高临床诊断效率;血常规由于受到太多因素的影响,特异性不高,故未进行联合分析;血沉

是一种非特异性试验,其在联合试验中发挥其总体评价的优势;血小板因在后期有一定的特异性,所以也在本联合分析之列。本研究对这5种检测方法进行比较及联合试验分析,结果表明PCT+ESR+PLT联合分析对川崎病的诊断意义较大,可为实现川崎病早诊断早治疗提供参考,从而避免严重并发症的产生。

参考文献:

[1] 焦富勇.川崎病[M].北京:人民卫生出版社,2014.

[2] Rodó X, Curcoll R, Robinson M, *et al*. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(22): 7952-7957. DOI: 10.1073/pnas.1400380111

[3] 沈晓明. 儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:186-187.

[4] 余艳萍,阿布来提·阿不都哈尔. 川崎病诊断与治疗新进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(4):566-570.

[5] 宋花玲,贺佳,虞慧婷,等. 应用ROC曲线下面积对两相关诊断试验进行评价和比较[J]. 第二军医大学学报,2006,27(5):562-563.

[6] 吴鹏,罗兰,杨游,等. 超敏C反应蛋白等指标在川崎病的动态变化和临床诊断价值[J]. 微循环学杂志,2015(4):61-63.

[7] 诊断试验准确性研究报告规范——STARD介绍[J].第三军医大学学报,2014,36(12):2.

[8] 邓永超,唐喜春,杨娟,等. 平均血小板质量在儿童川崎病早期诊断中的价值[C]// 中国中西医结合学会.第一次全国中西医结合检验医学学术会议暨中国中西医结合学会检验医学专业委员会成立大会论文汇编.北京:2014.

[9] Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 547818. DOI: 10.1155/2014/547818

[10] Buhaescu I, Yood R A, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases: where are we now?[J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 40(2): 176-183. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004

[11] 邱红,邱海燕,张若松,等. 川崎病患儿血清降钙素原、白细胞介素-6和D-D二聚体检测的临床意义[J].儿科药学杂志,2015,21(6):6-8. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2015.06.003

[12] 李鹏,周忠蜀. 血清降钙素原对川崎病患者冠状动脉损害的预测价值[J].中国医药导报,2015(17):88-91.

[13] Yoshikawa H, Nomura Y, Masuda K, *et al*. Serum procalcitonin value is useful for predicting severity of Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2012, 31(5): 523-525. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182463879

[14] 夏琨,张敏,尹薇,等. 血清降钙素原和前白蛋白在川崎病中的检测及临床价值[J]. 中国妇幼保健,2015(19):3210-3213.

(**收稿**:2016-05-17;**修回**:2016-08-06)

(编辑 黄 超)