临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001170

菌血症患者细菌感染程度与血清 PCT、hs-CRP 水平变化研究

郑 超，乔陈财，陈 奕，唐红军，罗洪清，傅光敏，蒋 梅
（重庆市红十字会医院/江北区人民医院，重庆 400020）

【摘 要】目的：探讨血清降钙素原（procalcitonin，PCT）、超敏 C 反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）水平诊断细菌感染特异性，探讨其作为判断细菌感染严重程度及抗生素治疗敏感性指标的可行性。**方法**：选取 2013 年 7 月至 2015 年 7 月入院的患者为研究对象，其中实验室血培养结果为阴性无细菌感染对照组（A 组）20 例，实验室行血培养确诊为细菌感染者 120 例，将确诊病例分为局部细菌感染组（B 组）40 例，细菌感染性 SIRS 组（C 组）40 例；脓毒血症组（D 组）40 例。各细菌感染病例均使用抗生素，治疗前均检测血清 PCT、hs-CRP 水平，治疗 24 h、4 d、7 d 后，再次检测 PCT、hs-CRP 水平，进行方差分析和 ROC 曲线分析。**结果**：单因素方差分析显示，4 组患者 PCT 和 hs-CRP 水平差异具有统计学意义（F=22.27，P=0.000；F=132.20，P=0.000）；采用 SNK 法进行多重比较显示，对于 PCT，B、C、D 组细菌感染患者水平均高于 A 组（P=0.000），而 3 个感染组之间差异无统计学意义（P>0.05）；对于 hs-CRP，A、B、C、D 4 个组两两之间水平差异均具有统计学意义（P=0.000）。在使用抗菌药物治疗之前，脓毒血症患者的血清 PCT 水平显著升高，在细菌感染被成功控制后，患者的血清 PCT 水平迅速下降，达到正常水平，而 CRP 的下降水平较慢（P<0.05）。血清 PCT 检测对细菌感染性疾病的诊断特异性（87.02%）及敏感性（80.98%）均高于 hs-CRP，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**：血清 PCT、hs-CRP 水平诊断细菌感染特异性，作为细菌感染严重程度及抗生素治疗敏感性指标的可行性高，对临床具有指导意义，值得临床推广。

【关键词】降钙素原；细菌感染；超敏 C 反应蛋白
【中图分类号】R446.6 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2016-03-04

Bacteremia in patients with bacterial infection and changes in serum PCT and hs-CRP levels

Zheng Chao，Qiao Chencai，Chen Yi，Tang Hongjun，Luo Hongqing，Fu Guangmin，Jiang Mei
(Chongqing Red Cross Hospital/People's Hospital of Jiangbei District)

【Abstract】*Objective*：To investigate the specificity of serum procalcitonin(PCT)，high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) levels in the diagnosis of bacterial infection，and to explore the feasibility of taking them as index for judging the bacterial infection severity and antibiotic sensitivity. ***Methods***：Hospital patients from July 2013 to July 2015 were selected as the research objects. Patients with negative results from laboratory blood culture and no bacterial infection were taken as control group(group A，20 cases). A total of 120 patients had lab blood culture and were confirmed to be bacterial infection，including local bacterial infection group(group B，40 cases)，bacterial infection SIRS group(group C，40 cases) and sepsis group(group D，40 cases). Antibiotics was used in each bacterial infections. Serum PCT，hs-CRP levels before the treatment and 24 hours，4 days，7 days after treatment were detected. Analysis of variance and ROC curve analysis were performed. ***Results***：Single factor analysis of variance showed that there were statistically significant differences in PCT and hs-CRP levels among four groups(F=22.27，P=0.000；F=132.20，P=0.000). SNK method was used to do multiple comparison and the results showed that the PCT level was higher in group B，group C，group D than in group A(P=0.000)，and there was no statistically significant difference between three infection groups(P>0.05). There were statistically significant differences in hs-CRP level among A，B，C，D four groups(P=0.000). Before the use of antimicrobial drugs treatment，the serum PCT level of patients with sepsis was significantly increased；after the bacterial infection being successfully con-

作者介绍：郑 超，Email：zc740513@163.com，
研究方向：颅脑损伤、脑血管疾病、危重症疾病方向。
通信作者：蒋 梅，Email：643601531@qq.com。
基金项目：重庆市卫计委资助项目（编号：20142160）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170105.1624.002.html (2017-01-05)

trolled, the patient's serum PCT level was decreased rapidly, reaching normal levels, while CRP level was declined slowly ($P<0.05$). The specificity(87.02%) and sensitivity(80.98%) of serum PCT in the diagnosis of bacterial infectious diseases were higher than those of hs-CRP, with statistically significant differences ($P<0.05$). ***Conclusion***: Serum PCT and hs-CRP levels have high specificity in the diagnosis of bacterial infections and have high feasibility as index for judging bacteria infection severity and antibiotics sensitivity, therefore worth clinical promotion.

【Key words】procalcitonin; bacterial infection; high sensitivity C-reactive protein

脓毒血症是由于感染而引起的全身炎症反应，大多伴有器官功能病变，严重者可导致脓毒休克，是引发肺炎的主要诱因[1]。甲状腺 C 细胞合成分泌产生降钙素原(procalcitonin, PCT)，是一种降钙素的前体，脓毒血症发生时，PCT 多存在于外周。肝脏应激反应产生反应蛋白超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)，在细菌感染以及肿瘤等情况下血内含量迅速增加[2]。近年大量研究显示，PCT 以及 hs-CRP 水平与细菌感染患者病情程度以及预后评价具有相关性[3]，为此，本文探讨血清 PCT、hs-CRP 水平诊断细菌感染特异性，判断其作为判断细菌感染严重程度及抗生素治疗敏感性指标的可行性，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 7 月至 2015 年 7 月入院的实验室确诊为无感染者 20 例(对照组，A 组)，其中男性 11 例，女性 9 例，年龄 17~78(60.78 ± 3.09)岁；细菌感染者 120 例(实验组)，其中：①局部细菌感染组 40 例(B 组)，男性 24 例，女性 16 例，年龄 19~80(63.45 ± 2.65)岁；②细菌感染性 SIRS 组 40 例(C 组)，男性 23 例，女性 17 例，年龄 19~79(62.91 ± 3.11)岁；③脓毒血症组 40 例(D 组)，男性 26 例，女性 14 例，年龄 19~76(59.92 ± 3.23)岁，组间患者的年龄阶段和男女性别比例，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本指标采集与监测 对照组患者在体检时测量血清 PCT(法国生物梅里埃公司 Minividas 全自动免疫荧光分析仪)、CRP(日立 7180 自动生化分析仪)的水平，所有患者在入院治疗前、抗菌药物使用 24 h、4 d、7 d 后分别检测 PCT 与 hs-CRP 的水平。PCT 采用一步免疫测定夹心法与最终荧光检测法(ELFA)进行检测，正常值参考范围为 0~0.05 ng/mL，阳性为>0.05 ng/mL。hs-CRP 的水平采用免疫比浊法定量，正常值参考范围为 0~5 mg/L，阳性为>5 mg/L。

1.2.2 PCT 的检测原理 固相吸管作为移液装置与固定相，在有碱性磷酸酶标记的抗降钙素原抗体的孔中装入样品，使固定于固相吸管内壁中的免疫球蛋白与抗原结合，并使结合物呈夹层状，将未能结合的化合物于清洗过程中冲洗掉，连续进行 2 次检测。每次检测时，42 甲基伞形酮酰磷酸酯(底物)于固相吸管中进行循环进出，底物被结合物催化形成荧光产物(42 甲基伞形酮)，在 450 nm 处检测产物荧光性。

1.2.3 纳入标准 ①患者住院时体温≥38 ℃；②患者从发热至入院时间≤48 h；③患者的临床资料完整。

1.2.4 排除标准 ①3 d 内有烧伤或者创伤史；②合并小细胞肺癌患者或甲状腺髓细胞癌；③不愿配合医生治疗的患者。

1.2.5 抗生素治疗临床疗效评价 根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》[5]，治愈(clinical cured)：经过一段时间治疗，细菌感染患者初始症状、体征均已消失或体征完全恢复正常，影像学和实验室检查等非微生物学指标处于正常区间；临床无效(clinical failed)：经过一段时间治疗，细菌感染患者初始症状、体征持续或不完全消失或恶化；或者产生了本疾病其他症状或体征。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK 法。对于重复测量所获得的计量资料采用重复测量数据的方差分析进行处理，如果不满足球形分布假设，进行自由度调整。计数资料以百分数表示，采用卡方检验。应用 ROC 曲线判断特异性及敏感性。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 4 组患者于治疗前 PCT、hs-CRP 水平的对比分析

单因素方差分析显示，4 组患者 PCT 和 hs-CRP 水平差异具有统计学意义($F=22.27$, $P=0.000$; $F=132.20$, $P=0.000$)；采用 SNK 法进行多重比较显示，对于 PCT，B、C、D 组细菌感染患者水平均高于 A 组($P=0.000$)，而 3 个感染组之间差异无统计学意义($P>0.05$)；对于 hsCRP，A、B、C、D 4 个组两两之间水平差异均具有统计学意义($P=0.000$)。见表 1。

表 1 4 组患者于治疗前 PCT、hs-CRP 水平的对比分析

Tab.1 Comparison of PCT, hs-CRP levels in four groups of patients

组别	例数	PCT（ng/mL）	hs-CRP（mg/L）
A 组	20	0.44 ± 0.21	8.39 ± 3.23[b]
B 组	40	1.56 ± 0.61[a]	34.57 ± 20.11[b]
C 组	40	4.00 ± 0.23[a]	73.87 ± 15.03[b]
D 组	40	6.08 ± 1.01[a]	85.99 ± 18.78[b]
F 值		22.270	132.200
P 值		0.000	0.000

注：a，与 A 组对比，$P<0.001$；b：两两之间比较，$P<0.001$

2.2 脓毒血症组患者血清 PCT、hs-CRP 治疗前后水平的变化分析

通过重复测量方差分析，PCT 水平随时间点变化差异具有统计学意义，呈明显下降趋势（$F=947.59$，$P=0.000$）；hs-CRP 水平随时间点变化差异也具有统计学意义，呈明显下降趋势（$F=767.55$，$P=0.000$）。见表 2。

表 2 脓毒血症组患者血清 PCT、hs-CRP 治疗前后水平的变化分析（$\bar{x}\pm s$，$n=40$）

Tab.2 Analysis of serum PCT and hs-CRP levels in sepsis patients before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，$n=40$）

项目		PCT（ng/mL）	hs-CRP（mg/L）
治疗前		48.12 ± 11.21	85.99 ± 18.78
使用抗菌药物	24 h	40.29 ± 6.89	88.23 ± 16.71
	4 d	7.52 ± 2.34	66.78 ± 10.02
	7 d	1.01 ± 0.47	38.23 ± 7.70
F 值		947.590	767.550
P 值		0.000	0.000

2.3 血清 PCT、hs-CRP 细菌感染性疾病特异性与敏感性的分析

脓毒血症组和细菌感染性 SIRS 组患者血清 PCT、hs-CRP 诊断的特异性与敏感性对比分析结果见表 3、4，血清 PCT 检测对细菌感染性疾病的诊断特异性及敏感性均高于 hs-CRP，差异有统计学意义（$P<0.05$）。脓毒血症组和细菌感染性 SIRS 组患者进行比较，所以只有 80 例。

表 3 血清 PCT、hs-CRP 细菌感染性疾病特异性与敏感性的分析（$n=80$）

Tab.3 Specificity and sensitivity of serum PCT and hs-CRP bacterial infectious diseases（$n=80$）

项目	敏感性		特异性	
	例数	敏感率（%）	例数	敏感率（%）
PCT	76	95.0	80	100
hs-CRP	64	80.0	58	72.5
χ^2 值	8.229		25.507	
P 值	0.004		0.000	

表 4 PCT、hs-CRP 水平曲线下面积、敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值

Tab.4 ROC curve, specificity, sensitivity, positive and negative predictive values of serum PCT and hs-CRP

项目	PCT（μg/L）	Hs-CRP（mg/L）
ROC 曲线下面积	0.867	0.746
敏感度（%）	80.98	79.91
特异度（%）	87.02	65.23
阳性预测值（+LR）	27.91	11.98
阴性预测值（-LR）	0.15	0.31

注：实验后，与对照组比较，$P<0.05$

3 讨 论

近年来，我国严重感染、感染性休克等感染致多器官衰竭患者病死率可达 30%~70%，其发病率、耐药性以及病死率正逐年增高，疾病的诊断和预后引起了社会各界的关注[6]。其中早期诊断和干预是减少细菌感染引起一系列疾病的重要措施，实验室检查以及细菌学检查尤为关键，有助于后期及早诊治、确定诊疗计划。

1991 年脓毒血症明确定义为感染所致的全身炎症反应（systemic inflammatory response，SIR），还首次提出“全身炎症反应”的概念：①SIRS：体温>38 ℃或<36 ℃；心率>9 次/min；呼吸频率>20 次/min 或过度通气致 $PaCO_2$<32 mmHg；白细胞计数>12 000/μL 或<4 000/μL。但 SIRS 标志的特异性太低，2001 年 5 个学术机构（世界危重病医学协会、欧洲危重病协会、美国胸科医师学会、美国胸科学会、外科感染学）在华盛顿举行了一次国际会议，制定了一个脓毒症诊断标准。其中，在炎症指标中增加了 C 反应蛋白和前降钙素两项。可见 PCT 及 C 反应蛋白对诊断早期脓毒血症的诊断具有重要意义。国内外大量研究表明，PCT 在全身炎症反应中具有创新性诊断价值[7-8]。本文表 1 结果显示，治疗前脓毒血症组的 PCT 及 hs-CRP 水平高于其他组，且脓毒血症组中血清 PCT 明显高于细菌感染性 SIRS 组、局部细菌感染组和对照组，反映了 PCT 对早期鉴别诊断脓毒血症的重要性，而且其方便快捷的应用可弥补细菌培养及影像学的滞后性。

2016 年，《美国医学会杂志》发布了脓毒血症新

诊断标准。通过对脓毒血症的不断认识，发现脓毒血症的预后和器官衰竭程度有直接关系，故新标准以器官衰竭为核心，采用序贯性器官衰竭量表（SOFA）进行诊断。多项研究显示，PCT 水平与 SOFA 评分具有显著相关性[9-10]。其水平越高，预后越差。也有研究发现初始 PCT 水平与晚期结局并不相关，而与 PCT 相关下降程度有关。表 1 显示细菌感染患者的 PCT 与 hs-CRP 水平均高于对照组，并且随着脓毒血症病情恶化患者的 PCT、hs-CRP 水平均有升高；在使用抗菌药物进行治疗之前，脓毒血症患者的血清PCT 水平显著升高。表 2 显示在细菌感染被成功控制后，患者的血清 PCT 迅速下降，达到正常水平，而 hs-CRP 下降水平较慢，且两组比较具有统计学意义。该项研究提示 PCT 是脓毒血症预后的重要观察指标。

同时，本研究结果表明 PCT 的敏感性及特异性高于 hs-CRP，反映了 PCT 对感染性与非感染性鉴别诊断有一定的应用价值[11-12]。

综上所述，PCT 对脓毒血症的早期诊断、预后有重要的临床应用价值，作为细菌感染严重程度及抗生素治疗敏感性指标的可行性高。本研究尚存在以下不足：①本次研究是一项单中心研究，纳入病例数较少；②对患者随访的时间较短。因此，还有待于完善设计的大样本研究分析确定。

参 考 文 献

[1] 张纯萍，张彩虹，张天花，等. 临床药师参与糖尿病肾病伴脓毒血症治疗[J]. 中南药学，2015，13(1)：95-98.

[2] 朱秋蕾. 降钙素原和超敏 C 反应蛋白检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期的意义[J]. 中国医药科学，2015，5(8)：151-152.

[3] Lindvig KP，Henriksen DP，Nielsen SL，et al. How do bacteremia patients present to the emergency department and what is the diagnostic validity of the clinical parameters；temperature，C-reactive protein and systemic inflammatory response syndrome[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med，2014，22：39.

[4] 誉秀华. 降钙素原与 C-反应蛋白联合检测在重症细菌感染诊断及疗效观察中的意义[J]. 医学理论与实践，2014，27(23)：3191-3192.

[5] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志，2014，13(9)：844-856.

[6] 许中超，李土龙，叶天平. 集束化治疗在感染性休克患者中的应用效果[J]. 现代医药卫生，2014，10(1)：1529-1530.

[7] Dellinger RP，Levy MM，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.

[8] Meynaar IA，Droog W，Batstra M，et al. In critically Ill patients，serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP，IL-6，or LBP[J]. Crit Care Res Pract，2011，2011：594645.

[9] Boskabadi H，MaamouriG，Tavakol Afshari J，et al. Evaluation of serum interleukins-6，8 and 10 levels as diagonosis markers of neonatal infection and possibility of mortality[J]. Iran J Basic Med Sci，2013，16(12)：1232-1237.

[10] Hegazy MA，OmarAS，Samir N，et al. Amalgamation of procalctionin，C-reactive protein，and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival[J]. Anesth Essays Res，2014，8(3)：296-301.

[11] Hoenigl M，Raggam RB，Wagner J，et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor(suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Clin Biochem，2013，46(3)：225-229.

[12] Jeong S，Park Y，Cho Y，et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture[J]. Clinica Chimica Acta，2012，413(21-22)：1731-1736.

（责任编辑：冉明会）