

早期血清降钙素原对成人细菌性血流感染病原菌种属的鉴别价值

胡俊涛, 张潇菡, 刘静, 陈国芹, 曹凯, 赵亮* (河南科技大学附属许昌市中心医院, 河南 许昌 461000)

摘要: 目的 探讨早期降钙素原(procalcitonin, PCT)水平对成人革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的诊断意义以及对病原菌种属的鉴别价值。方法 抽取河南科技大学附属许昌市中心医院 2014 年 5 月—2019 年 4 月血培养结果阳性病例, 筛选出符合要求病历 460 份(革兰氏阴性菌 360 例, 革兰氏阳性菌 100 例); 分组记录患者抽取血培养前后<12 h 血清 PCT。采用受试者工作曲线(ROC 曲线)分析早期 PCT 水平对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的诊断意义; 并针对早期 PCT 水平对血流感染临床常见的革兰氏阴性菌 4 个种属病原菌和革兰氏阳性菌 4 个种属病原菌的鉴别价值进行比较。结果 革兰氏阴性菌组 PCT 水平[7.42(1.51~33.04)]显著高于革兰氏阳性菌组 PCT 水平[0.70(0.24~3.66)]。ROC 曲线下面积 0.749, $P<0.01$; 当以 $1.88 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为界点时, 对革兰氏阴性菌诊断的灵敏度为 73.3%, 特异性为 75.0%。在鉴别菌属价值方面: 革兰氏阴性菌中, 铜绿假单胞菌组 PCT 浓度水平显著高于大肠埃希菌组($P<0.01$)、肺炎克雷伯菌组($P<0.01$)和鲍曼不动杆菌组($P<0.01$); 革兰氏阳性菌中, 链球菌属组 PCT 浓度水平显著高于凝固酶阴性葡萄球菌组($P<0.05$), 其他各组之间无统计学差异。结论 血流感染患者早期 PCT 水平对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的诊断效果显著, 对病原菌种属的鉴别具有辅助作用。

关键词: 降钙素原; 血流感染; 鉴别价值; 病原菌种属; ROC 曲线

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)24-3080-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.24.016

引用本文: 胡俊涛, 张潇菡, 刘静, 等. 早期血清降钙素原对成人细菌性血流感染病原菌种属的鉴别价值[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(24): 3080-3084.

Identification Value of Early Procalcitonin Levels in Pathogenic Bacteria Species of Bacterial Bloodstream Infection in Adults

HU Juntao, ZHANG Xiaohan, LIU Jing, CHEN Guoqin, CAO Kai, ZHAO Liang* (Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore diagnostic significance of early procalcitonin(PCT) levels between gram-positive and gram-negative bacteria, as well as its identification value in pathogenic bacteria species. **METHODS** The positive cases of blood culture in the Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology between May 2014 and April 2019 were selected and 460 copies of the medical records were obtained after screening. Among them, 360 copies were gram-negative and 100 copies were gram-positive bacteria. Serum PCT levels (<12 h) before or after haemospasia for blood culture was recorded. A receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was used to discriminate gram-negative from gram-positive bloodstream infections. The diagnostic value of early PCT levels at clinical common gram-negative bacteria species and gram-positive bacteria species($n=4$ each) were compared. **RESULTS** PCT levels of gram-negative bacteria group[7.42(1.51~33.04)]was significantly higher than gram positive group[0.70(0.24~3.66)]. The area under the ROC curve was 0.749, $P<0.01$. When the cut-off for PCT was $1.88 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, the sensitivity and specificity of gram-negative bacteria infection was 73.3% and 75.0%, respectively. Among gram-negative bacteria, early PCT level of *Pseudomonas aeruginosa* group was significantly higher than *Escherichia coli* group($P<0.01$), *Klebsiella pneumoniae*($P<0.01$) and *Acinetobacter baumannii* group($P<0.01$). Among gram-positive bacteria, early PCT level of *Streptococcus* group was significantly higher than coagulase negative *Staphylococcus* group($P<0.05$). There was no statistical difference among other groups. **CONCLUSION** PCT level in early stage of bloodstream infection has significant effect on the diagnosis of gram-positive bacteria and gram-negative bacteria and plays a supporting role in identification for pathogenic bacteria species.

KEYWORDS: procalcitonin; bloodstream infection; identification value; pathogenic bacteria species; ROC curve

细菌性血流感染是细菌侵入血流而引起的严重全身性感染性疾病。在世界范围内, 尽管有抗菌药物和现代医学的不断发展, 血流感染患者的

病死率仍然高达 30%~60%^[1-2]。早期发现血流感染高危患者, 可能有助于进行迅速和适当的治疗性干预, 从而降低血流感染相关性发病率和死亡率^[3]。

基金项目: 许昌市科技攻关项目(20160213176)

作者简介: 胡俊涛, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0374)3353920
任药师 Tel: (0374)3353070 E-mail: syzh1513@sina.com

E-mail: hujuntao219@163.com

*通信作者: 赵亮, 男, 硕士, 副主

然而在临床中如何做到准确地评估血流感染患者，仍是具有挑战性的一项难题。在笔者所在课题组之前的研究中^[4]发现，当患者考虑可能为细菌性血流感染，降钙素原(procalcitonin, PCT)浓度水平以 $1.81 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为临界值时，可区分革兰阳性菌感染与革兰阴性菌感染。此类研究较多，虽然临界值有所差别，但鉴别价值结论基本一致。而对于血流感染患者在不同种属病原菌感染时，血清 PCT 浓度变化情况的研究不多，仍处于初级阶段。目前，这方面的国内外研究资料较少或研究方法存在问题。多数此类研究未对取样时间进行描述^[5-6]，或者取样时间在使用抗菌药物前，本研究选用入院后第 1 次血培养结果阳性前后 12 h 内进行 PCT 检测的病例作为研究对象。因为 PCT 的特点是稳定但半衰期短，所以只有感染早期的 PCT 对病原菌才具有诊断意义。本研究旨在探讨血流感染患者早期 PCT 水平与病原菌种属的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析许昌市中心医院 2014 年 5 月—2019 年 4 月血培养结果阳性病例，通过查询电子病历系统及实验室系统，依照纳入标准，以实验室系统导出的血培养阳性的病历号为索引，逐份记录病历中患者年龄、性别、PCT 水平等信息。筛选出符合要求病历 460 份。其中革兰氏阳性菌 100 例，革兰氏阴性菌 360 例，2 组患者在年龄、性别等方面无统计学差异。革兰氏阳性菌组中，共分为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌属及链球菌属 4 个亚组，各亚组在年龄、性别等方面也没有统计学差异；革兰氏阴性菌组中，共分为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌及铜绿假单胞菌 4 个亚组，各亚组年龄、性别等方面基线水平无统计学差异。结果见表 1。

1.2 纳入标准

①入院第 1 次血培养标本采集(双侧双瓶)且均为阳性；②血培养标本采集前后<12 h 内进行血清 PCT 检测(PCT>0.05 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为阳性结果)；③年龄>18 岁。

1.3 排除标准

血流感染前存在多发性创伤、大面积烧伤、大手术后<3 d、心功能Ⅲ级持续>1 周、肾移植后及严重肾功能不全、晚期实体肿瘤及血液系统疾病、胰腺炎及长时间应用抗菌药物(>7 d)。

表 1 各组患者一般资料

Tab. 1 Clinical data of patients in each groups

病原菌种类	年龄/岁	性别(男/女)
革兰氏阴性菌	64(IQR: 52~74)	165/195
大肠埃希菌	65(IQR: 53~75)	99/136
肺炎克雷伯菌	60(IQR: 52~70)	50/41
鲍曼不动杆菌	64(IQR: 46~75)	11/9
铜绿假单胞菌	64.5(IQR: 57.5~67.25)	5/9
革兰氏阳性菌	61.5(IQR: 51~70)	38/62
凝固酶阴性葡萄球菌属	61.15±17.14	9/23
金黄色葡萄球菌	56.63±15.57	14/13
肠球菌属	66.38±11.83	6/15
链球菌属	57.7±11.26	9/11

注：IQR—四分位距。

Note: IQR—interquartile range.

1.4 统计方法

将病历资料按照病原菌种属分类，分类变量采用 χ^2 检验。计量资料分析采用中位数(M)及四分位间距(QL~QU)表示集中和离散趋势，先进行正态分布检验，符合正态分布的数据采用 t 检验；不符合正态分布的采用非参数秩和检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对 PCT 的诊断意义用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线进行分析。多组之间采用 Kruskal-Wallis 单因素方差分析对连续变量进行多重比较。采用 SPSS 13.0 对数据进行统计分析，以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌 PCT 浓度水平的比较

革兰氏阴性菌血流感染患者早期 PCT 浓度水平(中位数)显著高于革兰氏阳性菌血流感染患者($P<0.01$)，结果见表 2。

表 2 各病原菌组 PCT 浓度

Tab. 2 PCT concentration in various pathogenic bacteria groups

病原菌种属	菌株数/株(%)	PCT 值(IQR)/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
革兰氏阴性菌	360(78.26)	7.42(1.51~33.04) ¹⁾
大肠埃希菌	235(51.09)	8.48(1.22~33.04) ²⁾
肺炎克雷伯菌	91(19.78)	6.93(1.90~35.7) ²⁾
鲍曼不动杆菌	20(4.35)	4.87(1.66~14.49) ²⁾
铜绿假单胞菌	14(3.04)	29.87(12.49~61.3)
革兰氏阳性菌	100(21.74)	0.70(0.24~3.66)
凝固酶阴性葡萄球菌属	32(6.96)	0.32(0.2~1.63) ³⁾
金黄色葡萄球菌	27(5.87)	0.89(0.135~2.16)
肠球菌属	21(4.56)	0.51(0.29~1.21)
链球菌属	20(4.35)	1.31(0.48~5.93)

注：与革兰氏阳性菌组相比，¹⁾ $P<0.01$ ；与铜绿假单胞菌组相比，²⁾ $P<0.01$ ；与链球菌属组相比，³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with gram-positive group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with *Pseudomonas aeruginosa* group, ²⁾ $P<0.01$; compared with *Streptococcus* group, ³⁾ $P<0.05$.

采用 ROC 曲线分析血流感染患者早期 PCT 浓度对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的诊断意义, 曲线下面积 (AUC) 为 0.749, $P < 0.01$ 。当以 $1.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为界点时, PCT 水平检测区分革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的敏感性为 70.0%, 特异性为 71.6%, 结果见图 1。

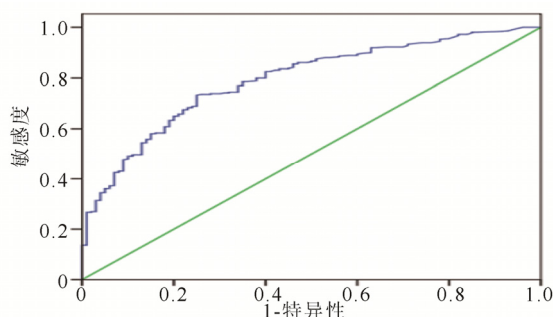


图 1 PCT 鉴别革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌血流感染的 ROC 曲线(曲线下面积: 0.749)

Fig. 1 ROC curve of PCT in differentiating between blood infections caused by gram-negative bacteria and gram-positive bacteria(area under the curve: 0.749)

2.2 不同病原菌种属 PCT 浓度水平比较

为了评估 PCT 浓度水平对各病原菌种属的鉴别意义, 笔者将各病原菌组 PCT 浓度水平进行了比较, 各病原菌组 PCT 浓度水平见图 2。结果显示, 革兰氏阴性菌中, 铜绿假单胞菌组 PCT 浓度水平显著高于大肠埃希菌组、肺炎克雷菌组及鲍曼不动杆菌组(P 均 <0.01), 其他各组之间无统计学差异。革兰氏阳性菌中, 链球菌属组 PCT 浓度水平显著高于凝固酶阴性葡萄球菌组($P < 0.05$)。其他各组之间无统计学差异, 见表 2。

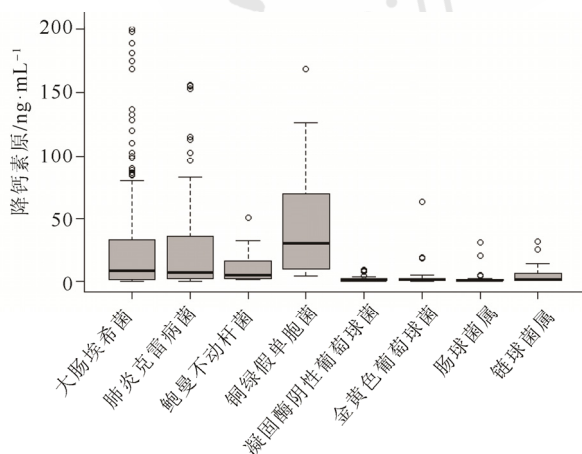


图 2 各病原菌种属 PCT 浓度水平

Fig. 2 PCT concentration in various pathogenic bacteria groups

3 讨论

近年来, 随着创伤性诊疗技术的广泛开展及广谱抗菌药物及激素的使用, 血流感染的发病率有逐年增高的趋势。血流感染病死率高, 且延长住院时间, 增加住院费用, 危害严重。因此, 血流感染的早期识别与初始抗感染治疗越来越受到人们的关注。一旦确诊严重脓毒症/脓毒性休克, 应尽早使用抗菌药物^[7]。对脓毒性休克患者而言, 每延迟 1 h 应用抗菌药物将增加病死率^[8-9]; 无论是否伴有休克, 严重脓毒症均应尽早应用抗菌药物^[10]。血培养检测可以为血流感染的诊断提供可靠依据, 但是血培养检测存在灵敏度低, 检测时间长, 标本采集时容易受到皮肤正常菌群的污染等缺点, 不利于血流感染患者的早期诊断及治疗; 而广谱抗菌药物初始抗感染的应用, 又会导致多重耐药、广泛耐药和全耐药菌株的出现和日益增多^[11]。目前, 耐药菌株问题已经成为公共卫生领域的严重问题^[12]。

PCT 作为一个相对可靠的血流感染诊断标志物^[13-14], 经过二十多年的发展, 其在细菌感染上诊断价值逐渐为临床医师认知和接受, 在帮助临床医师鉴别细菌、真菌或病毒感染中, 发挥了巨大的作用^[14]。Jeong^[15]等通过研究认为, PCT 水平相比于 CRP 可以更好地预测血培养的阳性率。最近的一些研究也证明了 PCT 水平可以有效地鉴别革兰阳性菌感染或者革兰阴性菌感染^[16-17]。笔者所在团队之前的研究显示当早期血清 PCT 浓度水平以 $1.81 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 作为临界值时, 对革兰氏阴性菌阳性预测值敏感性为 62.3%, 特异性为 71.4%^[4]。

在本研究中, 当以 $1.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为界点时, 早期初次 PCT 浓度水平鉴别革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的敏感性为 70.0%, 特异性为 71.6%。这与笔者所在团队之前的研究保持了较好的一致性。即当 PCT 浓度水平 $>1.88 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 患者感染革兰氏阴性菌的可能性较大, 当 PCT 浓度水平小于该值时, 患者感染革兰氏阳性菌的可能性更大。在患者出现疑似血流感染, 而血培养结果滞后或缺失, PCT 水平可以提供有效信息, 帮助医师选择适宜的治疗方案。

本研究又进一步探讨病原菌种属之间血清 PCT 浓度水平是否存在差异。目前, 国内外这方面的研究资料较少。革兰氏阴性菌中, 笔者对主要细菌大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆

菌、铜绿假单胞菌 PCT 浓度水平进行分析。其中,铜绿假单胞菌组 PCT 浓度水平显著高于大肠埃希菌组、肺炎克雷伯菌组和鲍曼不动杆菌组;大肠埃希菌组与肺炎克雷伯菌组、大肠埃希菌与鲍曼不动杆菌组、肺炎克雷伯菌组与鲍曼不动杆菌组之间 PCT 浓度水平比较均无明显差异。革兰氏阳性菌中,对主要细菌凝固酶阴性葡萄球菌属、金黄色葡萄球菌、肠球菌属及链球菌属 PCT 浓度水平进行分析。其中,链球菌属组 PCT 浓度水平显著高于凝固酶阴性葡萄球菌属组;凝固酶阴性葡萄球菌属与金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌属与肠球菌属、金黄色葡萄球菌与肠球菌属、金黄色葡萄球菌与链球菌属以及肠球菌属与链球菌属之间 PCT 浓度水平无统计学差异。与文献报道^[18]基本一致。韩小娟等^[5]研究结果显示大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌之间 PCT 浓度水平均存在显著性差异;酿脓链球菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌之间亦均存在显著性差异,这与本研究结果有所不同。分析其原因,可能与 PCT 样本采集时间不同有关。本研究采用的是早期 PCT 浓度水平,即入院后第 1 次血培养结果阳性前后 12 h 内进行 PCT 检测的病例,这是本研究区别于其他研究的关键所在。PCT 在体内的半衰期为 25~30 h,在有效的抗感染治疗开始的 72 h 内,每天较前一天下降 30%左右^[14],这也是判断抗感染初始治疗是否有效的标准。另一项回顾性研究显示^[19],革兰氏阴性菌中,包括大肠埃希菌组、鲍曼不动杆菌组、肺炎克雷伯菌组、铜绿假单胞菌组、洋葱伯克霍尔德菌组、阴沟肠杆菌组等 6 个种属,大肠埃希菌组、肺炎克雷伯菌组 PCT 浓度水平显著高于铜绿假单胞菌组,其他各组之间无显著性差异;革兰氏阳性菌中,包括表皮葡萄球菌组、金黄色葡萄球菌组、溶血葡萄球菌组、屎肠球菌组、粪肠球菌组、人葡萄球菌组等 6 个种属,金黄色葡萄球菌组、肠球菌属组 PCT 浓度水平显著高于溶血链球菌,其他各组之间无显著性差异。本研究显示革兰氏阴性菌中,铜绿假单胞菌组 PCT 浓度水平显著高于鲍曼不动杆菌组;革兰氏阳性菌中,链球菌属组 PCT 浓度水平显著高于凝固酶阴性葡萄球菌组。这可能与不同医院病原菌种属类别不同及样本数较少有关。

综上所述,本研究分别对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌以及它们各自的 4 个种属之间的早期

PCT 浓度水平进行了分析比较,发现早期 PCT 浓度水平对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的诊断效果显著。早期 PCT 浓度水平也有助于鉴别铜绿假单胞菌与大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌,链球菌和凝固酶阴性葡萄球菌所致的血流感染。同时,本研究也存在一些不足:①本研究回顾性单中心研究,可能存在不同医疗机构血流感染病原菌结构不同导致的结果差异,还需要大样本多中心的研究。②如果在患者分组中引入 APACH II、SOFA 等评分系统对患者病情严重程度进行评估,则更能解释在不同种属细菌感染下不同严重程度血流感染患者早期 PCT 的诊断价值,这也将是笔者所在课题组之后工作的重要内容。③由于样本量小,未比较临床少见菌引起的 PCT 水平。

REFERENCES

- [1] DOMBROVSKIY V Y, MARTIN A A, SUNDERRAM J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(5): 1244-1250.
- [2] ISKANDER K N, OSUCHOWSKI M F, STEARNS-KUROSAWA D J, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 1247-1288.
- [3] CZURA C J. "Merinoff symposium 2010: sepsis" -speaking with one voice [J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 2-3.
- [4] ZHAO L. Study on correlation between early serum procalcitonin and bacterial bloodstream infection [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 36(21): 1904-1907.
- [5] HAN X J, LUN R H, ZHANG X. Effect of serum procalcitonin on differential identification of pathogens causing bloodstream infections [J]. *Chin J Nosocomiol*(中华医院感染学杂志), 2017, 27(10): 2186-2189.
- [6] LIU L J, GUO Y F. The diagnostic value of serum procalcitonin level on pathogenic bacteria in patients with bloodstream infections [J]. *Genom Appl Biol*(基因组学与应用生物学), 2017, 36(4): 1331-1335.
- [7] KUMAR A, ROBERTS D, WOOD K E, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589-1596.
- [8] LEVY M M, DELLINGER R P, TOWNSEND S R, et al. The Surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(2): 222-231.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症-脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581.
- [10] FERRER R, ARTIGAS A, SUAREZ D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis [J]. *Indian J Veter Res*, 2009, 48(10): 1487-1488.
- [11] FALAGAS M E, KARAGEORGIOPOULOS D E. Pandrug resistance(PDR), extensive drug resistance(XDR), and multidrug resistance(MDR) among gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology [J]. *Clin Infect*

- Dis, 2008, 46(7): 1121-1122; author reply 1122.
- [12] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Surveillance Program, 2017 [J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2018, 18(3): 241-251.
- [13] VOULOUMANOU E K, PLESSA E, KARAGEORGOPOULOS D E, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(5): 747-762.
- [14] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
- [15] 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]. Clin Chim Acta, 2012, 413(21/22): 1731-1736.
- [16] WANG J, ZHUANG G H, NIU Y, et al. The clinical value of PCT levels in bacteria identification in ICU patients with bloodstream infection [J]. J Chin Physician(中国医师杂志), 2015, 17(9): 1369-1371, 1375.
- [17] BRODSKÁ H, MALÍČKOVÁ K, ADÁMKOVÁ V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis [J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3): 165-170.
- [18] LIANG J C, LIU J Y, XU J Z, et al. Significance of procalcitonin in differentiation of bacterial species causing bloodstream infection in patients with septicemia [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2018, 28(22): 54-58.
- [19] YAN S T, SUN L C, JIA H B, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria [J]. American J Emerg Med, 2017, 35(4): 579-583.
- 收稿日期: 2019-02-01
(本文责编: 李艳芳)