

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.035

血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值

杨 辉 罗 倩 陈君灏 杨 森 张 珏[△]

(上海中医药大学附属曙光医院检验科 上海 200021)

摘要 目的:探究血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及内毒素在革兰阳性(G+)杆菌与革兰阴性(G-)球菌血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值。**方法:**回顾性分析 2010 年 5 月~2015 年 5 月期间我院收治确诊的细菌性血流感染所致脓毒症患者 123 例,测定其血清 PCT、CRP 及内毒素水平,通过受试者工作特征曲线(ROC)曲线探究三者对细菌性血流感染所致脓毒症的评估价值。**结果:**血培养结果显示,35 例患者感染 G+ 菌,88 例患者感染 G- 菌;G- 菌组患者血清 PCT、CRP 及内毒素水平均显著高于 G+ 菌组($P<0.05$);且 G+ 菌组、G- 菌组及所有细菌组患者血清 PCT、CRP、内毒素间均呈正相关关系($P<0.05$);ROC 曲线显示,血清 PCT、CRP 和内毒素诊断 G+ 菌血流感染所致脓毒症患者的截断值分别为 1.58 $\mu\text{g/L}$ 、95.25 mg/L 与 16.71 ng/L ,其灵敏度和特异度分别为 (65.92%, 88.37%)、(67.39%, 84.38%) 与 (56.34%, 78.93%), 诊断 G- 菌血流感染所致脓毒症患者的截断值分别为 2.45 $\mu\text{g/L}$ 、79.45 mg/L 与 15.54 ng/L ,其灵敏度和特异度分别为 (78.73%, 97.13%)、(68.89%, 92.38%) 与 (65.39%, 95.33%)。**结论:**检测血清 PCT、CRP、内毒素水平有利于鉴别 G- 菌和 G+ 菌血流感染所致脓毒症患者,且敏感度、特异度均较高,可用于早期诊断细菌性血流感染所致脓毒症。

关键词:脓毒症;血流感染;降钙素原;C 反应蛋白;内毒素

中图分类号:R631 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-338-04

Early Diagnostic Value of Serum PCT, CRP and Endotoxin in Patients with Sepsis Induced by Bacterial Bloodstream Infection

YANG Hui, LUO Qian, CHEN Jun-hao, YANG Sen, ZHANG Jue[△]

(Department of Laboratory Medicine, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the early diagnostic value of serum procalcitonin(PCT),C reactive protein(CRP)and endotoxin in patients with sepsis induced by gram positive (G+)and gram negative (G-)bacteria bloodstream infection. **Methods:** Retrospectively analyzed 123 cases of patients diagnosed with sepsis induced by bacterial bloodstream infection in our hospital from May 2010 to May 2015, detected their serum PCT, CRP and endotoxin levels, and analyzed the evaluation value of these three indexes for sepsis induced by bacterial bloodstream infection by receiver-operating characteristic curve (ROC). **Results:** Bacterial etiology training results showed that 35 patients infected with G+ bacteria and 88 patients infected with G- bacteria;The serum PCT, CRP and endotoxin levels in G-group were significant higher than G+group ($P<0.05$); The serum PCT,CRP and endotoxin levels was positive correlated with each other among G+ group, G- group and all bacteria group; ROC curves showed that the cutoff value of serum PCT, CRP and endotoxin for diagnosis of patients with sepsis induced by G+ bacteria bloodstream infection were 1.58 $\mu\text{g/L}$, 95.25 mg/L and 16.71 ng/L , and their sensitivity and specificity were (65.92%, 88.37%), (67.39%, 84.38%) and (56.34%, 78.93%) respectively; and the cutoff value for diagnosis of patients with sepsis induced by G- bacteria bloodstream infection were 2.45 $\mu\text{g/L}$, 79.45 mg/L and 15.54 ng/L , their sensitivity and specificity were(78.73%, 97.13%), (68.89%, 92.38%) and (65.39%, 95.33%) respectively. **Conclusion:** Detecting the serum PCT, CRP and endotoxin levels is helpful to identify patients with sepsis induced by G+ or G- bacteria bloodstream infection, with high sensitivity and specificity, which can be used in the early diagnosis of sepsis induced by bacterial bloodstream infection.

Key words: Sepsis; Bloodstream infection; PCT; CRP; Endotoxin

Chinese Library Classification(CLC): R631 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-338-04

作者简介:杨辉(1986-),男,本科,初级检验师,从事临床检验诊断学方面的研究,E-mail:154473083@qq.com

[△]通讯作者:张珏(1965-),女,本科,主任技师,从事临床微生物检验方面的研究,E-mail:zhangjue425@hotmail.com

(收稿日期:2016-04-14 接受日期:2016-04-30)

前言

细菌性血流感染致脓毒症是指病原菌侵袭人体血液后大量繁殖并释放各种毒素,引起机体一系列病理变化和炎症反应^[1]。临床 ICU 病房大部分患者合并细菌感染,引起患者发生脓毒症或脓毒性休克,而血流感染对患者带来的影响最为严重,危及患者生命^[2]。目前细菌培养是诊断细菌性血流感染的"金标准",但由于患者病情危急,而细菌培养存在采样复杂、诊断时间长及阳性率低等缺陷,使得该方法在临床及时、准确诊断患者病情上存在困难^[3]。因此,探究准确、及时诊断细菌性血流感染的实验室指标,在临床实践中具有十分重要的意义。国外研究显示,血液炎症因子在早期诊断细菌性血流感染方面具有重要作用^[4]。因此,本研究选择我院 ICU 病房收治确诊为细菌性血流感染致脓毒症者为研究对象,探究血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及内毒素在革兰阳性(G+)杆菌与革兰阴性(G-)球菌血流感染所致脓毒症的早期诊断价值,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法选择我院 2010 年 5 月~2015 年 5 月期间 ICU 病房收治确诊为脓毒症者为研究对象。纳入排除标准:(1)纳入标准:①所有病例诊断标准符合 2008 年国际脓毒症诊断标准^[5];②所有病例均进行血培养及炎症因子检测,且血培养为阳性患者;③所有收集病例临床资料完整,本研究所有操作均符合医学伦理学道德。(2)排除标准:①合并急性、慢性感染者;②合并自身免疫系统疾病及恶性肿瘤者;③入住 ICU 病房时间低于 24 h 者。经纳入排除标准共纳入细菌性血流感染所致脓毒症病例 123 例,其中男 85 例,女 38 例;年龄 30~79 岁,平均年龄(69.39±13.27)岁;病情严重程度:脓毒症

患者 36 例,严重脓毒症患者 58 例,脓毒性休克患者 29 例;感染细菌种类:鲍曼不动杆菌 25 例,大肠埃希菌 20 例,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 19 例,铜绿假单胞菌 19 例,肺炎克雷伯杆菌 16 例,洋葱伯克霍尔德菌 10 例,粪、屎肠球菌 8 例及表皮葡萄球菌 6 例。

1.2 研究方法

患者纳入研究 6h 内抽取空腹静脉血 5 mL,注入普管及 EDTA 抗凝管中,室温静置 0.5-1 h 后 3000rpm 离心 5 min 取血清及血浆,并于 2 h 内分别在罗氏 E601 电化学发光分析仪及 Beckman Immage800 特定蛋白分析仪及 MB-80 微生物快速动态检测系统上检测分析血清 PCT、CRP 及内毒素水平;使用 BACTECTM9120 全自动血培养仪对患者血样进行细菌培养,使用 VITEK II 微生物全自动鉴定仪对血培养病原菌菌种进行鉴定。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,而非正态分布资料用中位数(四分位间距)表示,采用 Wilcoxon 检验;各组间计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关,采用受试者工作特征曲线(Receiver-operating characteristic curve,ROC)曲线评价血清 PCT、CRP 及内毒素对预测细菌性血流感染所致脓毒症的临界值,敏感性及其特异性, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 G+ 菌与 G- 菌血流感染脓毒症患者的炎症因子水平比较

细菌培养结果显示,123 例脓症患者中有 35 例感染 G+ 菌,88 例感染 G- 菌;其中,G- 菌组患者血清 PCT、CRP 及内毒素水平均高于 G+ 菌组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 G+ 菌与 G- 菌血流感染脓毒症患者的炎症因子水平比较

Table 1 Comparison of the level of inflammatory factor between G+ bacteria and G- bacteria group in Bloodstream infections in patients with sepsis

Groups	N	PCT(μ g/L)	CRP(mg/L)	Endotoxin(ng/L)
G+ bacteria group	35	1.02(0.27,2.65)	75.39±32.83	5.21(4.11,6.34)
G- bacteria group	88	5.08(0.87,16.73)	113.23±43.82	17.38(7.94,25.39)
Z/t		5.885	7.632	6.091
P		0.000	0.000	0.000

2.2 G+ 菌与 G- 菌血流感染脓症患者炎症因子之间的相关性

G+ 菌血流感染所致脓症患者、G- 菌血流感染脓症患者

者及所有细菌性血流感染脓症患者血清 PCT 与 CRP 和内毒素、CRP 与内毒素间均呈正相关关系($P < 0.05$),见表 2。

表 2 G+ 菌与 G- 菌血流感染脓症患者炎症因子之间的相关性

Table 2 The relevance of inflammatory factor between G+ bacteria and G- bacteria in Bloodstream infections in patients with sepsis

Groups	PCT and CRP		PCT and endotoxin		CRP and endotoxin	
	r	P	r	P	r	P
G+ bacteria group	0.631	0.000	0.512	0.011	0.681	0.000
G- bacteria group	0.683	0.000	0.883	0.000	0.693	0.004
All groups	0.563	0.007	0.709	0.000	0.631	0.000

2.3 各组炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者早期诊断效果评价

2.3.1 血清 PCT、CRPP 和内毒素水平预测 G+ 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线

表 3 三项指标预测 G+ 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线
Table 3 ROC curve for predicting G+ bacterial bloodstream infection in sepsis by three indexes

Projects	Area under curve	Critical value	Susceptibility(%)	Specificity(%)	Youden index
PCT (μg/L)	0.814	1.58	65.92	88.37	0.5429
CRP (mg/L)	0.824	95.25	67.39	84.38	0.5177
Endotoxin (ng/L)	0.671	16.71	56.34	78.93	0.3527

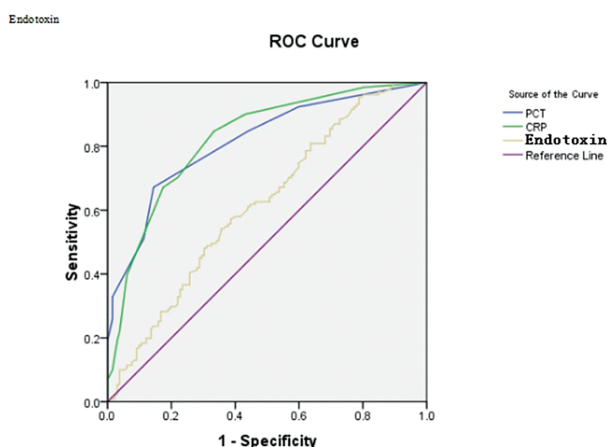


图 1 血清 PCT、CRPP 和内毒素水平预测 G+ 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线
Fig. 1 Prediction of serum PCT, CRPP and endotoxin levels in patients with sepsis induced by G+ bacterial bloodstream infection: a ROC curve

2.3.2 各种炎症因子预测 G- 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线

对患者血清 PCT、CRPP 和内毒素预测患者 G- 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线生存状况显示, 三项指标预测患者 G- 菌血流感染所致脓毒症的截断值分别为 2.45 μg/L、79.45 mg/L 与 15.54 ng/L, 且特异性、敏感性、及曲线下面积均较高, 见表 4、图 2。

3 讨论

当病原菌侵袭人体血液后进行大量繁殖并释放各种毒素, 引起全身性炎症反应, 严重者出现严重脓毒症或脓毒性休克^[6,7]。研究显示, 细菌性血流感染导致脓毒症患者病情发展迅速、病死率高, 其发生、发展与机体炎症、感染、免疫及凝血功能系统的改变存在相关^[8]。对细菌性血流感染所致脓毒症患者进行早期诊断及病情评估, 有利于降低患者脓毒性休克、甚至死亡的发生^[9,10]。目前, 血培养是诊断血流感染的“金标准”, 但存在耗时较长、阳性检出率低等缺点, 不能及时准确的诊断患者

者 G+ 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线生存状况显示, 三项指标预测患者 G+ 菌血流感染所致脓毒症的截断值分别为 1.58 μg/L、95.25 mg/L 与 16.71 ng/L, 且特异性、敏感性、及曲线下面积均较高, 见表 3、图 1。

病情, 常延误最佳治疗时机, 因此, 其在临床早期诊断上的应用价值不高。研究显示^[11,12], 血清 PCT、CRP 及内毒素水平在临床细菌性感染和病毒性感染的诊断及鉴别诊断中具有一定的临床价值。因此, 本研究探究血清 PCT、CRP 及内毒素在革兰阳性(G+) 杆菌与革兰阴性(G-) 球菌血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值。

既往研究显示^[13-14], 机体炎症指标的变化在反应 G+ 菌和 G- 菌血流感染的病理改变上具有重要的临床意义, 尤其金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌引起的血流感染患者, 早期诊断并给于治疗患者的病死率明显低于较晚确诊患者。本研究显示, G- 菌组患者血清 PCT、CRP 及内毒素均高于 G+ 菌组, 差异均有统计学意义 (P<0.05), 说明血清炎症水平的高低可以鉴别两类细菌的感染情况, 为临床治疗提供依据。相关性分析显示, 血清 PCT、CRP 和内毒素三项指标间均存在正相关关系, 尤其在 G- 菌血流感染所致脓毒症组反映更为明显, 说明细菌性血流感染所致脓毒症患者体内血清 PCT 水平与内毒素及机体炎症反应间存在密切关系。

PCT 主要由甲状腺 C 细胞生成, 健康者血清 PCT 水平较低, 当机体发生细菌性感染时, 血清 PCT 水平会显著升高, 且 PCT 水平与患者疾病程度呈现正相关关系, 被认为是临床细菌性感染疾病的一个有效诊断指标^[15]。本研究显示, 血清 PCT 诊断 G- 细菌性血流感染的最佳诊断的临界值为 2.45 μg/L, 特异度为 78.73%, 敏感度为 93.13%, ROC 曲线下面积 0.891, 而诊断血清 G+ 细菌性血流感染的最佳诊断的临界值为 1.58 μg/L, 特异度为 65.92%, 敏感度为 88.37%, ROC 曲线下面积 0.814, 说明血清 PCT 能够准确鉴别细菌性血流感染所致脓毒症, 且对 G- 菌血流感染的临床诊断价值较高, 与既往研究一致^[16,17]。CRP 是肝脏中合成的非特异性急性炎症标志物之一, 目前临床采用 CRP 水平区分患者是否存在全身炎症反应综合征, 是反映低水平炎症的灵敏指标。本研究结果显示, CRP 诊断血清 G- 细菌性血流感染的最佳诊断的临界值为 79.45 mg/L, 其特异度为 68.89%, 敏感度为 92.38%, ROC 曲线下面积 0.814, 而诊断

表 4 三项指标预测 G- 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线
Table 4 ROC curve of sepsis induced by G- bacterial bloodstream infection in three indexes

Projects	Area under curve	Critical value	Susceptibility(%)	Specificity(%)	Youden index
PCT (μg/L)	0.891	2.45	78.73	97.13	0.7586
CRP (mg/L)	0.814	79.45	68.89	92.38	0.6127
Endotoxin (ng/L)	0.781	15.54	65.39	95.33	0.6072

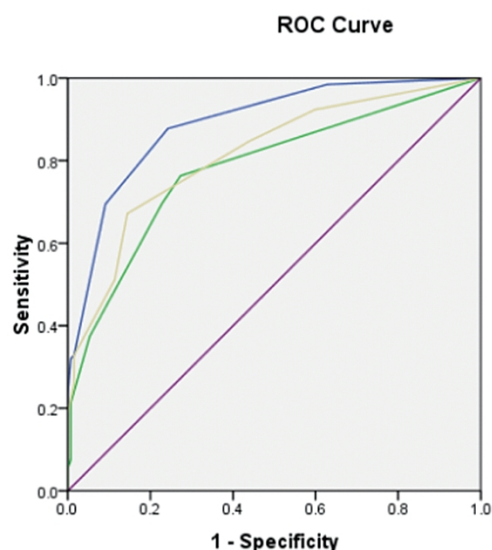


图2 血清 PCT、CRPP 和内毒素水平预测 G- 菌血流感染所致脓毒症的 ROC 曲线

Fig. 2 Prediction of serum PCT, CRPP and endotoxin levels in patients with sepsis induced by G- bacterial bloodstream infection: a ROC curve

血清 G+ 细菌性血流感染的最佳诊断的临界值为 95.25 mg/L, 其特异度为 67.39%, 敏感度为 84.38%, ROC 曲线下面积 0.824, 说明血清 CRP 水平在预测细菌性血流感染所致脓毒症上具有一定的临床价值, 且对 G- 菌血流感染的临床诊断价值较高。此外, 内毒素能够诱导诱导机体内炎症介质的产生发挥毒性作用^[18], 本研究结果显示, 血清内毒素水平在诊断 G+ 细菌性血流感染的最佳临界值为 16.71 ng/L, 其特异度为 56.34%, 敏感度为 78.93%, ROC 曲线下面积 0.671, 在诊断 G- 细菌性血流感染的最佳临界值为 15.54 ng/L, 其特异度为 65.39%, 敏感度为 95.33%, ROC 曲线下面积 0.781, 其特异度、敏感度及曲线下面积均较高, 说明机体血清内毒素水平在预测细菌性血流感染所致脓毒症上具有一定的临床诊断价值。

血清 PCT、CRP 及内毒素等炎症因子水平在体外检测快捷、方便, 能够克服血培养检测结果滞后等缺点^[19,20]。但临床血培养检测及药敏试验在临床诊断细菌性血流感染中的价值是不可完全替代的。因此, 临床应将血清炎症因子的监测结果与血培养的监测结果相结合, 提高细菌性血流感染所致脓症患者临床早期诊断效率及准确性。检测血清 PCT、CRP、内毒素水平有利于鉴别 G- 菌和 G+ 菌血流感染所致脓症患者, 且敏感度、特异度均较高, 可用于早期诊断细菌性血流感染所致脓毒症。

参考文献 (References)

- [1] Maeda M, Takuma T, Seki H, et al. Effect of interventions by an antimicrobial stewardship team on clinical course and economic outcome in patients with bloodstream infection [J]. J Infect Chemother, 2016, 22(2): 90-95
- [2] Wallace MC, Macy DL. Reduction of Central Line-Associated Bloodstream Infection Rates in Patients in the Adult Intensive Care Unit[J]. J Infus Nurs, 2016, 39(1): 47-55
- [3] Moore MS, McCarroll MG, McCann CD, et al. Direct Screening of Blood by PCR and Pyrosequencing for a 16S rRNA Gene Target from Emergency Department and Intensive Care Unit Patients Being Evaluated for Bloodstream Infection [J]. J Clin Microbiol, 2016, 54(1): 99-105

- [4] Kip MM, Kusters R, IJzerman MJ, et al. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis [J]. J Med Econ, 2015, 18(11): 944-953
- [5] Conley SB. Central Line-Associated Bloodstream Infection Prevention: Standardizing Practice Focused on Evidence-Based Guidelines[J]. Clin J Oncol Nurs, 2016, 20(1): 23-26
- [6] Pérez-García A, Landecho MF, Beunza JJ, et al. Enterococcal bloodstream infection. Design and validation of a mortality prediction rule[J]. Int J Clin Pract, 2016, 70(2): 147-155
- [7] Garcarena CD, McHale TM, Watkin RL, et al. Coordinated Molecular Cross-Talk between Staphylococcus aureus, Endothelial Cells and Platelets in Bloodstream Infection[J]. Pathogens, 2015, 4(4): 869-882
- [8] Duane TM, Kikhia RM, Wolfe LG, et al. Understanding Gram-negative Central Line-Associated Blood Stream Infection in a Surgical Trauma ICU[J]. Am Surg, 2015, 81(8): 816-819
- [9] Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, et al. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(2): 70-76
- [10] Korytny A, Riesenberger K, Saidel-Odes L, et al. Bloodstream infections caused by multi-drug resistant Proteus mirabilis: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance [J]. Infect Dis(Lond), 2016, 48(6): 428-431
- [11] Kontula KS, Skogberg K, Ollgren J, et al. Early deaths in bloodstream infections: a population-based case series [J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(5): 379-385
- [12] Thompson ND, Wise M, Belflower R, et al. Evaluation of Manual and Automated Bloodstream Infection Surveillance in Outpatient Dialysis Centers [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2016, 37(4): 472-474
- [13] Akcay I, Okoh AK, Yalav O, et al. The prognostic value of procalcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a single-center prospective study [J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014, 20(5): 343-352
- [14] Osthoff M, Sidler JA, Lakatos B, et al. Low-Dose Acetylsalicylic Acid Treatment and Impact on Short-Term Mortality in Staphylococcus aureus Bloodstream Infection: A Propensity Score-Matched Cohort Study[J]. Crit Care Med, 2016, 20(5): 44(4): 773-781
- [15] Adamik B, Smiechowicz J, Jakubczyk D, et al. Elevated Serum PCT in Septic Shock With Endotoxemia Is Associated With a Higher Mortality Rate[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(27): e1085
- [16] Fu Y, Chen J, Cai B, et al. The use of PCT, CRP, IL-6 and SAA in critically ill patients for an early distinction between candidemia and Gram positive/negative bacteremia[J]. J Infect, 2012, 64(4): 438-440
- [17] Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, et al. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(11): 1945-1952
- [18] Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis [J]. Virulence, 2014, 5(1): 154-160
- [19] Palmiere C, Augsburger M. Endocan measurement for the postmortem diagnosis of sepsis[J]. Leg Med(Tokyo), 2014, 16(1): 1-7
- [20] Anand D, Das S, Ray S, et al. Interrelationship between procalcitonin and organ failure in sepsis [J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(1): 93-96