

监测血清降钙素原水平以优化慢性阻塞性肺疾病的抗感染治疗策略

李蔚 陈果 曹晓红

【摘要】 目的 探讨血清降钙素原(PCT)水平在优化慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)抗感染治疗策略中的意义。方法 选取2010年1月~2011年6月本院住院的老年AECOPD患者共63例,随机分为常规治疗组($n=31$)和PCT指导治疗组($n=32$)。常规治疗组根据患者临床症状和病情变化决定抗菌药物的使用,而PCT指导组患者根据血清PCT浓度决定抗菌药物的使用。观察两组患者的临床有效率、住院病死率、住院时间、住院总费用、抗菌药物疗程、抗菌药物费用、二重感染率以及半年随访期间AECOPD的发生率。结果 常规治疗组和PCT指导治疗组在临床有效率(80.6% vs 81.3%)、住院病死率(6.5% vs 6.3%)、半年随访期间AECOPD的发生率(29.0% vs 31.3%)等方面差异均无统计学意义($P>0.05$);而PCT治疗组患者在住院总费用(9 973元 vs 8 243元)、抗菌药物疗程(14.8 d vs 8.5 d)、抗菌药物费用(6547元 vs 4897元)及二重感染率(29.0% vs 6.3%)等方面均显著低于常规治疗组($P<0.05$)。结论 老年AECOPD患者在PCT指导下使用抗菌药物,能减少抗菌药物使用量,降低住院费用,降低二重感染的发生率。

【关键词】 降钙素原;慢性阻塞性肺疾病;抗菌药物

Monitoring serum procalcitonin levels to optimize the application of antibiotics in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases LI Wei, CHEN Guo, CAO Xiao-hong. Cadre Wards, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China

Corresponding author: LI Wei, Email: liwei02876@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of serum procalcitonin (PCT) in optimizing anti-infection therapies in elderly patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Sixty-three hospitalized patients with AECOPD from January 2010 to June 2011 were randomly assigned into two groups: standard therapy group ($n=31$) and PCT-guided group ($n=32$). Patients in standard therapy group received antibiotics according to clinical symptoms, while patients in PCT-guided group received antibiotics according to serum PCT levels. The items of clinical efficacy, hospital mortality, length of hospitalization, costs of hospitalization and antibiotics, period of antibiotics treatment, rates of superinfection and exacerbation within 0.5 year were observed and compared between two groups. **Results** Among patients in this study, the difference in clinical efficacy (80.6% vs 81.3%), hospital mortality (6.5% vs 6.3%), or rate of exacerbation within 0.5 year (29.0% vs 31.3%), were not statistically significant between standard therapy group and PCT-guided group ($P>0.05$). While costs of hospitalization (9973 vs 8 243 yuan) and antibiotics (6 547 vs 4 897 yuan), antibiotics treatment duration (14.8 days vs 8.5 days) and rate of superinfection (29.0% vs 6.3%) in PCT-guided group were significantly lower than that in standard therapy group ($P<0.05$). **Conclusions** Serum PCT level could be used to optimize the anti-infection therapies in elderly patients with AECOPD, which may reduce antibiotic usage, hospitalization expenses and superinfection risks.

【Key words】 Procalcitonin; Chronic obstructive pulmonary disease; Antibiotics

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.017

作者单位:610072 成都市,四川省医学科学院·四川省人民医院干部医疗科

通讯作者:李蔚,Email:liwei02876@163.com

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病, 具有较高的患病率和病死率^[1]。气流阻塞的严重程度和急性加重的频率密切相关, COPD 反复急性加重可导致患者肺功能大幅下降, 严重影响患者的生活质量, 并导致患者反复住院, 造成巨大经济负担。慢性阻塞性肺疾病急性发作 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 老年患者常需住院治疗, 临床医生很难对发病初期的 AECOPD 患者的病因做出准确判断, 其抗菌药物治疗也无定论。临床经验提示, 多数 AECOPD 并非由细菌感染引起, 但 85% 以上的患者却接受抗菌药物治疗^[2]。可见, AECOPD 治疗中普遍存在抗菌药物滥用的情况, 这不仅导致了严重的细菌耐药, 而且还浪费了大量的医药资源。降钙素原 (procalcitonin, PCT) 作为降钙素 (calcitonin, CT) 前体, 在健康人血清中含量极低, 但新近发现其血清水平的升高与细菌感染密切相关, 在鉴别细菌性呼吸道感染中具有较高临床应用价值^[3-6]。本研究旨在探讨 PCT 水平监测在优化和指导 AECOPD 老年患者抗感染治疗时机中的作用, 以期临床合理使用抗菌药物提供一定的参考。

资料与方法

一、研究对象

选取 2010 年 1 月 ~ 2011 年 6 月本院干部医疗科收治住院的 63 例 AECOPD 老年患者, 其中男性 51 例, 女性 12 例, 年龄 69 ~ 90 岁, 平均年龄 (78 ± 11) 岁, COPD 和 AECOPD 临床诊断符合 2007 版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[7]。患者凡具有下列任何一项则被排除: 近期有外伤手术史; 近 2 周有抗菌药物使用史, 病程超过 7 d; 胸片证实为肺炎; 合并其他慢性呼吸系统疾病; 存在呼吸系统之外的部位存在细菌感染; 合并肺性脑病需机械通气; 合并慢性炎症、肿瘤、严重免疫功能抑制以及脏器功能不全等。

二、研究设计

入选病例随机分为两组, 即常规治疗组 31 例, PCT 指导治疗组 32 例。所用患者均给予相同的支持对症治疗, 包括吸氧、解痉平喘、化痰止咳、营养支持、纠正电解质紊乱和酸碱失衡等。常规治疗组由主治医师根据患者临床症状和病情变化决定抗菌药物的使用时机, 而 PCT 组则分别于入院后第 1、第 7 和第 10 天检测 PCT 水平, 根据 PCT 浓度及其变化决定抗菌药物的使用时机: PCT ≥ 0.25 g/L 时则使用抗菌药物; 当 PCT < 0.25 g/L 时则停用抗菌药物^[8]。

三、观察指标

入院后查血常规, C-反应蛋白 (CRP)、血清 PCT (免疫荧光法)、血气分析 (PaO₂ 和 PaCO₂ 分压) 和肺功能 (FEV₁% 预计值), 并送痰及呼吸道分泌物作细菌培养。观察两组患者的治疗有效率、住院病死率、住院时间、住院费用、抗菌药物疗程、抗菌药物费用、二重感染率以及半年随访期间 AECOPD 发生率。临床有效率根据我国卫生部 1993 年颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》判断, 目前治疗效果可分为痊愈、显效、进步和无效 4 类, 其中痊愈和显效均可被认为是有效。

四、统计学处理

应用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者的基线特征

如表 1 所示, 两组患者的基线人口学和临床特征基本相似, 年龄、性别、病程、FEV₁%、WBC、CRP、PaO₂ 和 PaCO₂ 分压等差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 1 两组患者的一般资料

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女, 例)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	FEV ₁ % 预计值 ($\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	31	80.4 ± 5.3	25/6	20.8 ± 8.5	38.2 ± 7.1
PCT 指导治疗组	32	79.2 ± 6.4	26/6	21.0 ± 5.5	38.5 ± 7.5
统计量		<i>t</i> = 0.809	χ^2 = 0.004	<i>t</i> = 0.111	<i>t</i> = 0.163
<i>P</i>		0.422	0.951	0.912	0.871
组别	例数	WBC (× 10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
常规治疗组	31	11.1 ± 2.4	11.3 ± 5.0	61.1 ± 11.9	49.6 ± 11.6
PCT 指导治疗组	32	11.3 ± 2.3	10.3 ± 5.1	59.8 ± 12.5	50.2 ± 11.0
<i>t</i>		0.338	0.786	0.423	0.211
<i>P</i>		0.737	0.435	0.674	0.834

二、两组患者的病原学判定

本组病例共培养标本 56 例(常规治疗组和 PCT 指导治疗组分别为 26 和 30 例),分离出病原菌 20 株,细菌学总阳性率 35.7%。其中常规组痰细菌学阳性率为 34.6% (9/26), PCT 组 36.7% (11/30),两组病原菌分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。本组病例中,无论常规治疗组患者还是 PCT 指导治疗组患者,排名前 3 位的病原菌株均依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌。

三、两组患者的临床结果

常规治疗组和 PCT 指导治疗组分别有 18 例 (58.1%) 和 19 例 (59.4%) 静脉使用了糖皮质激素,差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规治疗组患者的临床有效率为 80.6%,住院病死率为 6.5%,住院时间平均为 23.6 d,住院总费用和抗菌药物费用中位数分别为 9 973 元和 6 547 元,抗菌药物疗程平均为 14.8 d,二重感染率和随访期间 AECOPD 发生率均为 29%; PCT 指导治疗组的临床有效率为 81.3%,住院病死率为 6.3%,平均住院时间为 21.5 d,住院总费用和抗菌药物费中位数分别为 8 249 元和 4 897 元,抗菌药物疗程平均为 8.5 d,二重感染率和随访期间 AECOPD 发生率分别为 6.3% 和 31.3%。两组患者临床有效率、住院病死率、住院时间和半年随访 AECOPD 发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);而 PCT 指导治疗组患者的平均住院总费用、抗菌药物疗程、抗菌药物费用及二重感染率均显著低于常规治疗组($P < 0.05$),见表 2。

讨 论

呼吸道感染性疾病患者长期持续使用抗菌药物会导致细菌耐药性增加、药物毒性和不良反应发生

增加以及医疗资源的大量浪费等问题,因此合理使用抗菌药物至关重要。资料显示,对由细菌感染引起的 AECOPD 患者,使用抗菌药物进行抗感染治疗具有积极的作用,不仅可迅速缓解患者临床症状,促进患者康复,缩短急性加重病程和住院时间,而且能降低气道内的细菌负荷,延缓下一次急性加重,进而有效降低 AECOPD 的病死率和致残率^[9]。对并非由细菌感染引起的 AECOPD 患者,避免或缩短抗菌药物的使用疗程也具有重要意义,如可减少患者总治疗费用,降低细菌耐药发生的风险。可见,合理使用抗菌药物是影响 AECOPD 患者预后和预防细菌耐药发生的一个重要因素。

目前,临床医生如果单纯依靠患者的病史、临床症状和体征、血常规检查及影像学表现等资料,难以正确判断呼吸道感染的病原学类型及确定抗菌药物治疗的时机和疗程;此外,老年患者的免疫功能低下、临床表现不典型、细菌培养耗时较长且阳性率低等因素亦影响了临床医生对 AECOPD 病因的准确判断。而这些因素均可能导致抗感染治疗偏差,因此,目前迫切需要一种敏感而特异的生物学指标来更好地指导临床医生合理使用抗菌药物^[10]。

PCT 是降钙素的前体,是由 116 个氨基酸残基组成的糖蛋白,无降钙素样的激素活性。自 1993 年首次报道血清 PCT 水平与细菌感染有关以来^[11],目前多认为 PCT 是细菌感染和脓毒血症的良好标记物^[12-14]。有研究显示,PCT 水平上升程度与细菌感染严重程度呈正比^[4],当感染控制后血清中 PCT 水平亦会随之下降。可见,PCT 浓度的持续增加在一定程度上反映细菌感染的不断加重。目前认为,下呼吸道感染患者中,当血清 PCT $> 0.25 \mu\text{g/L}$ 时往往

表 2 两组患者的临床治疗结果

组别	例数	临床有效率 [例(%)]	住院病死率 [例(%)]	住院时间 ^a (d, $\bar{x} \pm s$)	住院总费用 ^b (元)
常规治疗组	31	25 (80.6)	2 (6.5)	23.6 \pm 5.7	9973 (5374 ~ 14992)
PCT 指导治疗组	32	26 (81.3)	2 (6.3)	21.5 \pm 4.5	8249 (4117 ~ 13467)
统计量		$\chi^2 = 0.004$	$\chi^2 = 0.001$	$t = 1.693$	$U = 5.161$
<i>P</i>		0.951	0.974	0.106	0.000

组别	例数	抗菌药物疗程 ^a (d, $\bar{x} \pm s$)	抗菌药物费用 ^b (元)	二重感染率 [例(%)]	随访期间 AECOPD 发生率 [例(%)]
常规治疗组	31	14.8 \pm 2.3	6547 (2545 ~ 10257)	9 (29.0)	9 (29.0)
PCT 指导治疗组	32	8.5 \pm 2.0	4897 (1987 ~ 8780)	2 (6.3)	10 (31.3)
统计量		$t = 11.598$	$U = 4.635$	$\chi^2 = 5.671$	$\chi^2 = 0.037$
<i>P</i>		0.000	0.000	0.017	0.848

注:^a 表示:数值表示为 $\bar{x} \pm s$; ^b 表示:数值表示为中位数(四分位间距)

提示有细菌感染,故可根据 PCT 水平来指导抗菌药物应用^[6,8,13-14]。本研究结果不仅提示可根据 PCT 浓度及其动态变化来决定抗菌药物的应用时机,而且还确定了 PCT 浓度阈值为 0.25 g/L。此外,本研究采用动态监测 PCT 水平变化来判断 AECOPD 治疗过程中的炎症控制情况,不仅使部分 AECOPD 老年患者避免了长久使用抗菌药物、缩短了抗菌药物疗程、降低了抗菌药物及住院费用,而且显著降低了二重感染率。

有研究显示,抗菌药物治疗 AECOPD 患者的疗效与其疗程关系不十分密切^[15]。本组病例中,根据血清 PCT 水平指导 AECOPD 老年患者使用抗菌药物后,临床有效率、住院病死率、住院时间以及半年随访 AECOPD 发生率等指标在两组间的分布无显著差异,结果进一步提示抗感染疗程长短对患者的疗效和短期预后影响不大,与既往观点基本一致。此外,在本研究 PCT 指导治疗组患者并未因为及早停用抗菌药物而导致不良事件的发生,相反却避免了二重感染的机会。据此笔者认为,PCT 是一项可定量的客观指标,能够及时反映患者自身病情变化,对于指导抗菌药物的使用指征、评估疗效、更换或终止抗菌药物、缩短不必要的抗菌药物暴露时间具有参考价值。值得一提的是,AECOPD 患者通常年龄较大、有较多基础疾病、咳嗽反射减弱,临床医师通过检测血清 PCT 浓度可较为准确有效地判断 AECOPD 老年患者细菌感染情况,从而指导抗菌药物的合理使用;通过动态监测血清 PCT 水平变化并根据检测结果指导抗菌药物的使用,可在不增加疾病的不良进程或者不良预后的前提下,进一步合理优化抗菌药物的使用,实现患者的短程抗感染治疗,减少耐药菌的产生和降低可能出现的抗菌药物相关不良反应的发生率。故在 AECOPD 老年患者中使用 PCT 指导和优化抗菌药物治疗策略具有良好的可行性和安全性,可将 PCT 作为抗菌药物管理的有效工具。

当然,PCT 仅是一项实验室检查指标,最终的临床决策需要临床医生根据症状、体征、辅助检查等综合判断而得出。同时,由于本研究纳入病例较少,得出的结论可能存在一定局限性,故目前尚需开展大样本量临床研究,以便对 PCT 指导抗菌药物治疗策略开展更为科学的评价,使 PCT 在呼吸系统领域得到更安全、更充分的应用。

李蔚,陈果,曹晓红. 监测血清降钙素原水平以优化慢性阻塞性肺疾病的抗感染治疗策略[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志:电子版,2013,7(1):78-81.

参 考 文 献

- 1 Zachariades AG, Zachariadou T, Adamide T, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Cyprus: a population-based study. *COPD*, 2012, 9(3):259-267.
- 2 Lindenaer PK, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 2006, 144(12):894-903.
- 3 Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*, 2008, 168(18):2000-2007.
- 4 姜源. 降钙素原早期评估细菌感染严重程度的应用研究. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(5):333-335.
- 5 武夏. 血清降钙素原测定对合理应用抗生素治疗 AECOPD 的作用. *临床肺科杂志*, 2012, 17(4):654-655.
- 6 常春, 姚婉贞, 陈亚红, 等. 血清降钙素原对慢性阻塞性肺疾病加重期患者下呼吸道细菌感染的诊断价值. *北京大学学报(医学版)*, 2006, 38(4):389-392.
- 7 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版). *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1):8-17.
- 8 Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363(9409):600-607.
- 9 Sialer S, Adamantia L, Guerrero M, et al. Relation between chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics. *Curr Infect Dis Rep*, 2012, 14(3):300-307.
- 10 Christ-Crain M, Maller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*, 2007, 30(3):556-573.
- 11 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341(8844):515-518.
- 12 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*, 2008, 36(3):941-952.
- 13 刘昆洋. 血清降钙素原测定对指导 AECOPD 抗菌治疗价值. *中国社区医师:医学专业*, 2012, 14(9):267.
- 14 刘建成, 和明丽, 丁奇龙. 血清降钙素原检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗的指导意义. *中国医药指南*, 2011, (23):21-23.
- 15 El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*, 2008, 63(5):415-422.

(收稿日期:2012-07-31)

(本文编辑:孙荣华)