

· 临床论著 ·

血清降钙素原和内毒素检测在老年下呼吸道感染病原诊断和疗效判断中的价值

施永新 宋卫青 李化会 郑旭

【摘要】目的 探讨降钙素原(PCT)和内毒素在老年下呼吸道感染病原诊断和疗效判断中的价值。**方法** 采用前瞻性研究方法,选取2012年1月至2013年12月本院老年下呼吸道感染细菌性感染者共150例为研究对象,其中革兰阴性菌(G^- 菌)感染100例和革兰阳性菌(G^+ 菌)感染50例,并选取非细菌感染50例作对照组。对入选患者的血清PCT、内毒素和C-反应蛋白(CRP)做动态检测;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估PCT和内毒素预测老年下呼吸道感染病原菌类型;并根据动态检测结果判定抗菌药物的疗效。**结果** G^- 菌感染者PCT和内毒素水平显著高于 G^+ 菌感染者。三组PCT和内毒素水平进行两两比较,差异均具有统计学意义($\chi^2 = 5.267, 6.875, P$ 均 < 0.05);PCT水平以3.03 ng/ml为截值区分 G^- 菌和 G^+ 菌感染老年患者的敏感度为91.67%,特异度为75.0%,曲线下面积为0.8924。内毒素水平以0.146 EU/ml为截值区分 G^- 菌和 G^+ 菌感染老年患者的敏感度为83.33%,特异度为90.0%,曲线下面积为0.8639;三组CRP水平差异无统计学意义。老年下呼吸道 G^- 菌感染者治疗前后PCT和CRP水平差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.245, 9.876, P$ 均 < 0.01)。内毒素水平差异无统计学意义($\chi^2 = 0.037, P > 0.05$)。**结论** PCT和内毒素在老年下呼吸道感染病原诊断中具有一定价值,二者联合检测可提高鉴别感染类型的特异度,并可根据其动态变化评估抗菌药物的疗效,进一步验证病原菌类型。

【关键词】 降钙素原; 内毒素; C-反应蛋白

Detection of serum procalcitonin and endotoxin in the pathogen diagnosis of elderly patients with lower respiratory tract infection and evaluation of therapeutic efficiency Shi Yongxin, Song Weiqing, Li Huahui, Zheng Xu. Clinical Laboratory, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Shi Yongxin, Email: lhs16878@tom.com

【Abstract】Objective To explore the value of procalcitonin (PCT) and endotoxin in pathogenic diagnosis of elderly patients with lower respiratory tract infection and evaluation of therapeutic efficiency. **Methods** Total of 150 elderly patients with lower respiratory tract infection were enrolled in this prospective study from January 2012 to December 2013, there were 100 cases with Gram negative (G^-) bacteria infection and 50 cases with Gram positive (G^+) bacteria infection, and 50 cases with non-bacteria infection were taken as control group. The levels of serum PCT, endotoxin and C-reaction protein (CRP) of the patients were dynamic detected, and the effect of PCT and endotoxin forecasting types of pathogenic bacteria in elderly patients with lower respiratory tract infections were accessed by operating characteristic curve (ROC). The antibiotic use were determined by the dynamic results the effects. **Results** The levels of endotoxin and PCT of G^- bacteria infection were higher than that of G^+ bacteria infection. The levels of PCT and endotoxin had significant difference between the three groups ($\chi^2 = 5.267, 6.875; P$ both < 0.05). According to ROC, PCT level at 3.03 ng/ml could distinguish G^- bacteria infection from G^+ bacteria infection with sensitivity of 91.67%, specificity of 75% and the area under the curve of 0.8924. Endotoxin at 0.146 EU/ml was used to distinguish G^- bacteria infection from G^+ bacteria infection with sensitivity of 83.33% and specificity of 79.17%, while area under the curve of 0.8806; the levels of CRP of three group were no significant differences. Levels of serum PCT and CRP significantly decreased in patients after treatment ($\chi^2 = 8.245, 9.876; P$ both < 0.01) and there was no significant difference of endotoxin between the two groups ($\chi^2 = 0.037$,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.026

作者单位: 266071 青岛市, 青岛市市立医院检验科

通讯作者: 施永新, Email: lhs16878@tom.com

$P > 0.05$). **Conclusions** The levels of PCT and endotoxin showed a significant correlation with the diagnosis of elderly patients with lower respiratory tract infection. PCT combined with endotoxin could increase specificity of the differential in elderly patients with lower respiratory tract infection, and in accordance with the dynamic assessment of antibiotic therapy, further validation of pathogenic bacteria types.

【Key words】 Procalcitonin; Endotoxin; C-reactive protein

老年患者由于免疫力低下易发生感染,且感染后的症状隐匿或临床表现常不典型,给临床早期诊断感染及时给予针对性的治疗等方面带来困难,另外,由于病原微生物变迁,耐药菌株不断出现,使感染成为严重危害老年人身体健康的主要疾病之一。近年来发现降钙素原(procalcitonin, PCT)和内毒素是具有高特异性和敏感性的新指标,本研究进行此前瞻性临床研究,旨在探讨血清降钙素原和内毒素在早期判断老年患者细菌感染类型及抗菌药物使用疗效中的价值,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 细菌感染组:2012年1月至2013年12月本院收治的老年下呼吸道细菌性感染者150例,其中男性95例,女性55例;年龄65~83岁,平均(74±9)岁;病原体鉴定革兰阴性杆菌100例,革兰阳性球菌50例。病种包括:肺部感染90例,慢性支气管炎伴感染42例,支气管扩张伴感染18例。

2. 非细菌感染组:同期本院收治的老年下呼吸道非细菌性感染者50例,其中男性33例,女性17例;年龄65~82岁,平均(73.5±8.5)岁。病种包括:支原体肺炎10例,衣原体肺炎5例,病毒性肺炎35例。感染均按照国家卫生部规定的“医院感染诊断标准(试行)”标准诊断,并依据辅助性检查及临床特征确诊。

二、检测指标及分析方法

患者入院采集外周静脉血,分别于抗感染治疗前及治疗后48~72 h取血。所有拟诊患者病原学培养送检时间和PCT等送检时间相差不超过12 h。同时收集患者的一般临床资料包括年龄、性别、基础疾病、体温和呼吸道症状;实验室检查资料包括外周血常规、C-反应蛋白、痰细菌培养、血培养和临床诊断、治疗以及预后等。

1. 血清PCT检测采用电化学发光分析法,仪器为罗氏Elecsys 2010,正常参考值<0.5 ng/ml;血清C-反应蛋白(CRP)检测采用免疫比浊法,仪器

为贝克曼Dxc800,正常参考值:0~5 mg/L;内毒素活性检测(EAA)采用动态浊度法试剂法,仪器为细菌内毒素分析仪BET-24A,正常参考值:0~0.035 EU/ml。

2. 血培养和痰标本培养:血液标本种于BECTEC9120全自动血液培养仪,所有标本根据需要进行分离培养,并在生物梅里埃VITEK-2全自动细菌鉴定仪上进行细菌菌种鉴定及药敏试验。以上检查均由指定的经验丰富的检验师操作。

三、统计学处理

绘制ROC曲线,并计算诊断老年下呼吸道感染类型的最佳临界值,以及诊断敏感度与特异度。采用SPSS 13.0软件进行统计分析。降钙素原、内毒素和C-反应蛋白测定为计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的比较采用成组设计资料的 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、下呼吸道细菌性感染老年患者病原学资料

本研究共纳入有效患者150例,各组患者在性别、年龄及感染来源等基线水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。革兰阴性菌100例次包括铜绿假单胞菌34株、肺炎克雷伯菌29株、大肠埃希菌16株、鲍曼不动杆菌14株、流感嗜血杆菌1株、阴沟肠杆菌4株、奇异变形杆菌2株;革兰阳性菌50例,其中肺炎链球菌16株、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌14株、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌13株和表皮葡萄球菌7株。

二、三组血清PCT、内毒素和CRP水平的比较

G⁻菌感染组较G⁺菌感染组和对照组PCT和内毒素水平显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),G⁺菌感染组较对照组PCT水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但内毒素水平仅G⁻菌感染组显著升高,与G⁺菌感染组和对照组无显著变化或轻度升高相比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组间CRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

三、G⁻菌组抗菌药物治疗48~72 h前后PCT、内毒素和CRP水平的变化及与7 d预后的关系

抗菌药物治疗后G⁻菌患者血清PCT和CRP水平均显著下降,与治疗前比较差异具有统计学意义($P < 0.01$);但治疗后的内毒素水平与治疗前比较无显著变化或有升高,差异无统计学意义($P > 0.05$);降钙素原下降幅度 $> 30\%$ 或其绝对值 $< 0.25 \text{ ng/ml}$ 时7 d预后良好,见表2。

四、不同菌种的PCT和内毒素水平的ROC曲线分析

分析ROC曲线发现PCT水平以 3.03 ng/ml 为截值区分G⁻菌和G⁺菌感染老年患者的敏感度为91.67%,特异度为75.0%,曲线下面积为0.8924;内毒素水平以 0.146 EU/ml 为截值区分G⁻菌和G⁺菌感染老年患者的敏感度为83.33%,特异度为90.0%,曲线下面积为0.8639;PCT和内毒素联合检测可提高老年患者感染类型的鉴别特异性。

讨 论

目前,临床常用CRP和WBC作为辅助诊断细菌性感染疾病的指标。由于老年人全身及局部的免疫反应能力下降,对感染及其他应激反应能力下降,部分老年患者的白细胞计数及分类指标变化不显著,不能提供有价值的信息,这不利于临床医生的早期正确诊断和治疗;CRP虽然比WBC敏感,但是除细菌感染外,病毒感染、心血管系统疾病及手术都可引起其升高,对感染性疾病的诊断缺乏特异性^[1-2]。感染的病原体较多,以细菌性感染最为常见,不同类型病原体对应的治疗方法不一致,因此,尽早确定病原体类型对老年下呼吸道感染的治疗有重要意义。呼吸道细菌感染主要分为G⁻菌和G⁺菌感染,早期抗菌药物的选择方向非常关键,如果选用不当会贻误病情。PCT和内毒素作为目前理

想的细菌感染标记物,在判断是否存在细菌感染、感染类型和疗效及感染预后判断方面有良好的应用前景^[3]。正常生理状态下,PCT由甲状腺C细胞产生,血清含量极低($< 0.1 \text{ ng/ml}$),当发生细菌感染和脓毒症等异常情况时,PCT水平显著升高^[4]。本研究表明,细菌感染早期PCT水平升高,且对不同感染类型的老年患者PCT升高程度不同,G⁻菌感染组PCT水平较G⁺菌感染组显著升高,对照组中PCT水平不升高,基于此特性PCT可用于早期区分细菌感染类型,有利于临床医生及时掌握病情合理用药。

细菌通过诱导机体炎症反应,然后由不同的信号途径释放各种细胞因子,从而导致血清PCT水平的升高^[5]。内毒素是细菌致病性的一个重要方面,通过诱导宿主多种细胞因子的合成和释放,激发机体一系列病理生理改变。内毒素即是革兰阴性杆菌细胞壁脂质A,当细菌死亡溶解后释放出来^[6]。G⁺菌的细胞壁无此成分作用。因此,G⁻菌在内毒素和细胞因子的双重影响诱导下使PCT的释放明显增加,从而导致PCT水平高于G⁺菌^[7]。本研究显示,G⁻菌感染组内毒素水平较G⁺菌感染组显著升高,差异具有统计学意义。PCT和内毒素联合检测有助于鉴别病原菌的类型,且对革兰阴性菌感染的阴性预测值较高,因此,可对抗菌药物的选择有一定指导意义。

PCT和内毒素水平的变化结合细菌学培养结果有可能为临床医师区分单纯细菌定植或细菌感染导致全身炎症反应提供鉴别诊断的依据^[8-9]。分析ROC曲线发现PCT水平以 3.03 ng/ml 为截值区分G⁻菌和G⁺菌感染老年患者的敏感度为91.67%,特异度为75.0%,曲线下面积为0.8924;内毒素水平以 0.146 EU/ml 为截值区分G⁻菌和G⁺菌感染老年患者的敏感度为83.33%,特异度为90.0%,曲线下面积为0.8639;PCT和内毒素联合检测可提高老年患者

表1 三组血清 PCT、内毒素和 CRP 的测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

感染类型	例数	PCT (ng/ml)	EAA (EU/ml)	CRP (mg/L)	t	P
G ⁻ 杆菌感染	100	2.93 ± 1.45	0.2174 ± 0.09	57.76 ± 10.25	5.267	$< 0.05^a$
G ⁺ 球菌感染	50	0.75 ± 0.12	0.0342 ± 0.007	42.22 ± 5.31	6.875	$< 0.05^b$
非细菌感染	50	0.24 ± 0.03	0.0134 ± 0.006	35.67 ± 9.56	1.036	$> 0.05^c$

注^a 各组间 PCT 水平的比较,^b 各组间内毒素水平的比较,^c 各组间 CRP 水平的比较

表2 100例G⁻菌感染老年患者治疗前后PCT、内毒素和CRP水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT (ng/ml)	内毒素 (EU/ml)	CRP (mg/ml)
治疗前	2.93 ± 1.45	0.22 ± 0.09	57.76 ± 10.25
治疗后	0.23 ± 0.12	0.18 ± 0.05	4.21 ± 1.54
t	8.245	0.037	9.876
P	< 0.01	> 0.05	< 0.01

感染类型的鉴别特异性。同时本研究也对G⁻菌感染组治疗前后患者血清PCT、CRP和内毒素进行对比,结果显示,有效的抗感染治疗后,患者血清PCT和CRP均显著降低,而治疗前后患者血清内毒素水平无明显变化,个别患者血清内毒素水平甚至显著升高,其原因可能与部分抗菌药物(例如头孢噻肟和头孢他啶等)杀灭细菌过程中促使细菌细胞壁释放内毒素增加有关^[10-12],因此,针对个体从内毒素水平升高的角度,也可评估抗菌药物的疗效,进一步验证病原菌类型。本研究表明,48~72 h内降钙素原下降幅度>30%或其绝对值<0.25 ng/ml提示预后良好;反之,降钙素原水平持续升高或其下降幅度<30%,提示抗菌药物治疗有误及预后不良,应及时调整该类药物的使用方案。

综上所述,通过检测血清PCT及内毒素水平可用于鉴别老年患者革兰阴性菌感染与革兰阳性菌感染及非细菌性感染,从而帮助临床早期诊断、正确使用抗菌药物。对老年患者血清PCT和CRP水平动态监测,有助于预测疾病转归并指导抗菌药物的合理使用。然而,本研究因样本量偏少,以及采血时间与起病时间的关系等混杂因素未能完全得到控制,可能对研究结果会产生一定的偏离。下一步应采用大样本的前瞻性随机对照试验研究明确此问题。

参考文献

- 1 刘怀平,张健东,丁贤,等.降钙素原等多项指标联合检测对老年患者抗细菌感染价值分析[J].中华老年医学杂志,2012,31(10):863-866.
- 2 张玉山.血清降钙素原对老年人感染性疾病的诊断价值[J].中国老年学杂志,2013,33(14):3460-3461.
- 3 方强,吴晓梁,苏群,等.血清前降钙素及内毒素水平与脓毒症的相关性分析[J].中华急诊医学杂志,2003,12(12):843-845.
- 4 Schuetz P, Litke A, Albrich WC, et al. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia[J]. Curr Opin Infect Dis, 2013,26(2):159-167.
- 5 Elson G, Dunn-sjogrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll-like receptors to the innate immune response to Gram negative and Gram positive bacteria[J]. Blood, 2007,109(4):1574-1583.
- 6 Hirata N, Yanaqawa Y, Satoh M, et al. Dendritic cell-derived TNF-alpha is responsible for development of IL-10 producing CD4⁺ T cell[J]. Cell Immunol, 2010,261(1):37-41.
- 7 Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of Gram-negative and Gram-positive infections in leukopenic rats[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2005,12(9):1085-1093.
- 8 陈圆强,曹华英,姚正国,等.血清降钙素原水平区分重症监护病房患者革兰阳性菌与革兰阴性菌感染的研究[J].中华医院感染学杂志,2009,19(15):1944-1946.
- 9 Lindstrom ST, Wong EK. Procalcitonin, a valuable biomarker assisting clinical decision-making in the management of community-acquired pneumonia[J]. Intern Med J, 2014,44(4):390-397.
- 10 张永一,郭昌星.抗生素诱导内毒素血症研究进展[J].中华全科医学,2008,6(12):1297-1298.
- 11 孙胜男,吕菁君,魏捷,等.脓毒症患者降钙素原浓度与病原学感染证据之间的相关性研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(10):1136-1141.
- 12 李志彬,司金春,丁战伟,等.血清降钙素原及急性生理与慢性健康评分II监测对感染性休克患者病情及预后的评估价值研究[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):52-55.

(收稿日期:2014-09-03)

(本文编辑:孙荣华)

施永新,宋卫青,李化会,等.血清降钙素原和内毒素检测在老年下呼吸道感染病原诊断和疗效判断中的价值[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(3):397-400.