

• 临床研究 •

降钙素原和 C 反应蛋白在重症病房脓毒血症患者早期诊断中的应用价值

厦门大学附属中山医院临床输血科 (厦门 361004) 廖悦婷 杨芳年 王小燕¹ 郭玉嵩²

【摘要】 目的 探讨降钙素原 (PCT) 和 C 反应蛋白 (CRP) 在重症病房脓毒血症患者早期诊断中的应用价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月我院 ICU 收治的 165 例脓毒血症患者, 分析病原菌的分布, 比较革兰阴性菌感染者和革兰阳性菌感染者的临床指标差异, 分析各临床指标对区分革兰阴性菌感染者和革兰阳性菌感染者的灵敏度和特异度以及相互间的相关性。数据采用 GraphPad 软件进行显著性差异和 ROC 曲线分析, Spearman 秩相关法进行相关性分析。**结果** 165 例患者共检出 212 株病原菌, 革兰阴性菌占 48.59%, 革兰阳性菌占 42.45%, 真菌占 8.96%; 绝大部分患者的 PCT 和 CRP 水平均高于正常范围, PCT、CRP 水平在革兰阴性感染组和革兰阳性感染组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且两者呈正相关 ($r > 0.3$), 革兰阴性菌感染者的 PCT 和 CRP 平均水平显著高于革兰阳性菌感染者; PCT 水平高于 (28.42 ± 38.87) ng/mL 时感染革兰阴性菌概率高, 同时, CRP 水平高于 (148.29 ± 91.45) mg/L 时感染菌较可能为常见的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌或鲍曼不动杆菌的其中一种。**结论** PCT 和 CRP 对脓毒血症的早期诊断具有重要价值, 高水平的 PCT 和 CRP 有助于临床医生对疑似脓毒血症患者进行及时决策并指导抗菌药物的合理使用。

【关键词】 降钙素原; C 反应蛋白; 脓毒血症; 病原菌; 革兰阴性菌; 革兰阳性菌

【中图分类号】 R446.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)03-0019-04

Application value of procalcitonin and C-reactive protein in the early diagnosis of sepsis patients in intensive care unit

LIAO Yueting, YANG Fangnian, WANG Xiaoyan, GUO Yusong. Department of Blood Transfusion, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in the early diagnosis of patients with sepsis in intensive care unit (ICU). **Methods** A total of 165 patients with sepsis admitted to our hospital from January 2020 to February 2022 were enrolled, the clinical parameters between the patients with Gram-negative bacteria and those with Gram-positive bacteria were compared, and the correlation between various clinical parameters was evaluated. The data were analyzed by using GraphPad software for ROC curves and significant difference analysis and Spearman method for correlation analysis. **Results** A total of 212 pathogenic bacteria were detected in 165 patients; 48.59% were Gram-negative bacteria, 42.45% were Gram-positive bacteria, and 8.96% were fungi; the levels of PCT and CRP in the vast majority of patients were abnormally high, and the levels of PCT and CRP were significantly different between the Gram-negative group and the Gram-positive group ($P < 0.05$), and the levels of PCT and CRP were positively correlated ($r > 0.3$). The mean levels of PCT and CRP in patients with Gram-negative bacteria were significantly higher than those with Gram-positive bacteria. When PCT level was higher than (28.42 ± 38.87) ng/mL, the probability of infection with Gram-negative bacteria was high. And at the same time, when the CRP level was higher than (148.29 ± 91.45) mg/L, the infected bacteria might be one of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* or *Acinetobacter baumannii*. **Conclusion** PCT and CRP may be used for diagnosis of sepsis. A high level of PCT and CRP can help clinicians make timely decisions to use antibiotics appropriately in patients with suspected sepsis.

【Key words】 procalcitonin; C-reactive protein; sepsis; pathogens; Gram-negative bacteria; Gram-positive bacteria

脓毒血症是机体受到严重感染而引起的全身性炎症反应综合征, 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的常见疾病^[1]。目前病原菌培养是脓毒血症患者诊断的金标准, 但病原菌培养需要时间长, 结果经常出现假阴性或者漏检^[2-3], 一方面受制于传统的培养基和培养方法而无法培养出难培养

菌, 另一方面若患者同时感染两种或者两种以上的菌, 只能培养出优势菌, 真正引起严重感染的病原菌则检测不到。脓毒血症患者病情进展迅速, 死亡率^[4]。因此, 对脓毒血症患者的病情进行快速准确的判断并及时采取有效的治疗极为重要。已有报道表明降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和 C 反应

1 厦门大学附属中山医院药学部; 2 通信作者, Email: ysguo_xmdoc@hotmail.com

蛋白 (C-reactive protein, CRP) 检测在早期脓毒血症患者的诊断和性质判断中有重大意义^[5]。本研究通过回顾本院 ICU 脓毒血症患者感染的病原菌分布及其临床指标,明确 PCT 和 CRP 作为细菌感染的早期标志物,为脓毒血症患者的早期诊断和抗感染治疗提供依据,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选取厦门大学附属中山医院 2020 年 1 月至 2022 年 2 月 ICU 收治的 165 例脓毒血症患者,男 122 例,女 43 例,年龄 24~94 (67.4±16.3) 岁,对其静脉血进行病原菌培养。入选标准:1) 所有患者的脓毒血症诊断标准依据《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)》;2) 所有患者均具有完备的临床资料;3) 患者在同一次住院时间内连续几次送检且检出同一种病原菌,选择第一次检出的病原菌做统计;4) 患者同一次住院几次送检,检出不同种病原菌,按照患者采样送检时的对应临床指标进行统计分析。排除标准:1) 患者在重症病发入住时间小于 24 h;2) 检出病原菌但怀疑标本污染的患者 (双套血培养中单瓶分离出)。

1.2 方法与试剂:根据临床症状,对发热 ≥ 38.5 °C 的患者抽取静脉血标本进行病原菌培养,同时测定血常规、PCT 和 CRP 等指标。病原菌的分离鉴定按《全国临床检验操作规程》进行分离培养;血常规采用血液全自动分析仪 (希斯美康, XE9000) 测定;CRP 采用全自动生化分析仪 (贝克曼, AU5800) 通过增强胶乳比浊法测定,检测试剂盒由贝克曼公司提供;PCT 采用全自动电发光仪 (罗氏, E-601) 全定量检测,检测试剂盒由罗氏提供,检测下限为 0.02 ng/mL,上限为 100 ng/mL,超过 100 ng/mL 取值 100 ng/mL。

1.3 统计学方法:采用 GraphPad 软件对数据进行显著性差异分析和 ROC 曲线分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Spearman 秩相关法对数据进行相关性分析, $r > 0.3$ 表示有显著相关性。

2 结果

2.1 病原菌构成:165 例脓毒血症患者共分离出了 212 株病原菌,其中革兰阴性菌 (G^-) 103 株 (48.59%),革兰阳性菌 (G^+) 90 株 (42.45%),真菌 (F) 19 株 (8.96%)。具体分布见表 1。

2.2 G^- 感染者和 G^+ 感染者的临床指标差异分析:对 G^- 感染者和 G^+ 感染者的 PCT、CRP、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT)、白细胞 (WBC)、中性

表 1 感染病原菌分布及构成比

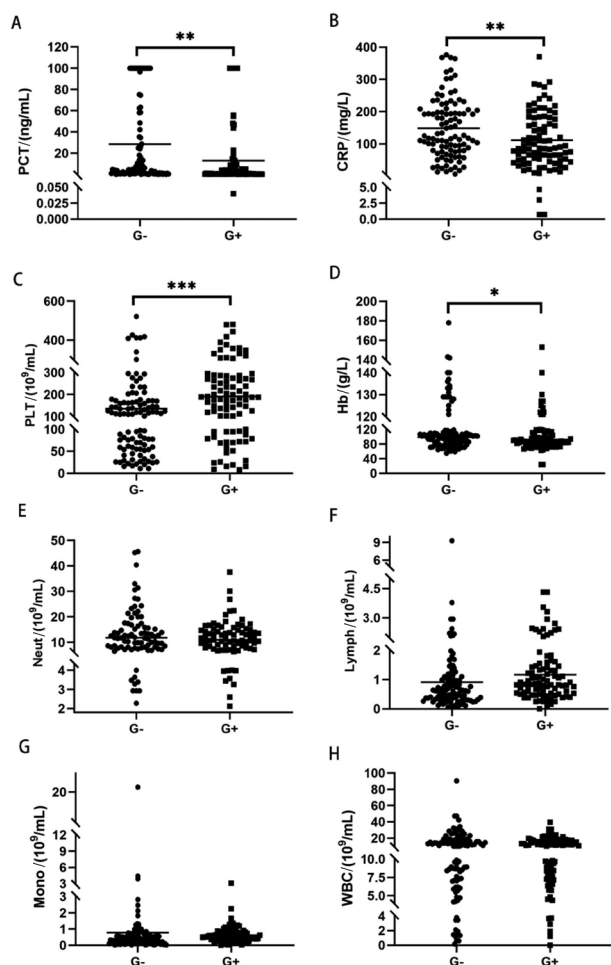
病原菌	株数	构成比/%
革兰阴性菌 (G^-)	103	48.59
肺炎克雷伯菌	32	15.09
大肠埃希菌	27	12.73
鲍曼不动杆菌	11	5.19
铜绿假单胞菌	6	2.83
阴沟肠杆菌	5	2.36
其他	22	10.38
革兰阳性菌 (G^+)	90	42.45
头状葡萄球菌	22	10.38
表皮葡萄球菌	14	6.60
人葡萄球菌	10	4.72
金黄色葡萄球菌	9	4.24
屎肠球菌	6	2.83
粪肠球菌	5	2.36
其他	24	11.32
真菌 (F)	19	8.96
合计	212	100.00

粒细胞 (Neut)、淋巴细胞 (Lymph) 和单核细胞 (Mono) 的临床指标进行分析。如图 1 所示, PCT、CRP、PLT 和 Hb 水平在两组中差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中绝大部分患者的 PCT 水平均大于 0.05 ng/mL (正常范围 0.00~0.05 ng/mL), CRP 水平均大于 5 mg/L (正常范围 0~5 mg/L)。值得注意的是, G^- 感染者的 PCT 和 CRP 水平分别为 (28.42±38.87) ng/mL 和 (148.29±91.45) mg/L, 显著高于 G^+ 感染者的 (12.94±27.95) ng/mL 和 (111.08±81.87) mg/L。见图 1。

2.3 PCT 和 CRP 在 G^- 感染组和 G^+ 感染组与各临床指标的相关性分析:将 G^- 感染组 ($n=103$) 和 G^+ 感染组 ($n=90$) PCT、CRP 与各临床指标进行相关性分析,结果表明,两组数据的 PCT 和 CRP 之间具有显著的相关性 ($r > 0.3$),且呈正相关,如表 2 所示。

表 2 PCT 和 CRP 与各临床指标相关性 (r 值)

指标	PCT		CRP	
	G^-	G^+	G^-	G^+
PCT	1	1	0.452	0.572
CRP	0.452	0.572	1	1
血红蛋白	0.277	0.099	0.202	0.066
血小板	-0.288	-0.332	-0.103	-0.083
白细胞	-0.017	-0.039	-0.107	-0.047
中性粒细胞	-0.098	-0.026	-0.184	-0.006
淋巴细胞	-0.397	-0.390	-0.333	-0.292
单核细胞	-0.299	-0.311	-0.095	-0.224



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 1 G^- 和 G^+ 感染者临床指标数据分布及比较

2.4 PCT 和 CRP 在 G^- 感染组和 G^+ 感染组与各临床指标的 ROC 曲线分析: 将 G^- 感染组和 G^+ 感染组 PCT、CRP 与各临床指标进行 ROC 曲线分析, 其中 PCT 水平诊断 G^- 感染组和 G^+ 感染组的 AUC 最大是 0.667 9, 其敏感度 53.33%, 特异度为 71.84%; CRP 水平诊断两者的 AUC 最大是 0.636 5, 其敏感度 53.33%, 特异度为 71.29%。结果表明, PCT 和 CRP 在诊断区分 G^- 感染组和 G^+ 感染组的灵敏度和特异度上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 如图 2 所示。

3 讨论

脓毒血症是指由细菌、真菌、病毒等微生物入侵机体引起的宿主反应失调并导致危及生命的器官功能障碍, 病死率为 17%~33%, 且呈逐年上升趋势^[6]。已有报道表明, 革兰阴性菌感染的比例最大, 革兰阳性菌次之, 真菌最小^[7-9]。本研究与其报道一致, 脓毒血症感染菌占比为革兰阴性菌 48.59%, 革兰阳性菌 42.45%, 真菌 8.96%, 但

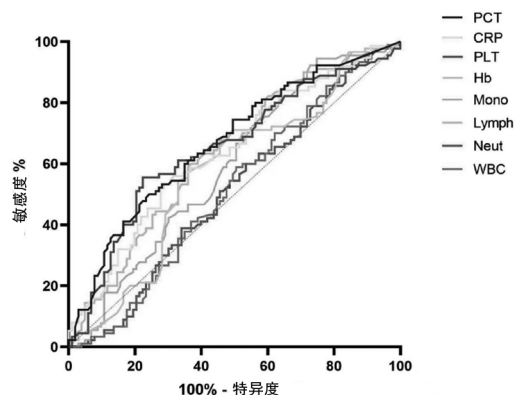


图 2 各临床指标诊断 G^- 和 G^+ 患者的 ROC 曲线

由于地域差异, 分离的病原菌菌种占比不同^[10], 本院常见的 3 种革兰阴性菌依次为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和鲍曼不动杆菌, 革兰阳性菌依次为头状葡萄球菌、表皮葡萄球菌和人葡萄球菌。鉴于脓毒血症患者病情进展快速, 对疑似脓毒血症的患者, 应立即启动经验性抗菌治疗, 因此寻找可靠的早期诊断脓毒血症的指标具有重要意义。

PCT 是由 116 个氨基酸组成的蛋白质, 半衰期约为 30 h, 稳定性好, 易于检测, 在健康人中血清 PCT 水平很低, 通常不超过 0.05 ng/mL^[11]。细菌感染时, 宿主炎症应答产生的促炎因子诱导甲状腺以外的组织 (如肝脏、肺、肠道等) 合成 PCT, 从而导致血清浓度显著升高; 病毒感染时, 机体释放的 γ 干扰素可抑制 PCT 的产生。因此, PCT 是细菌感染较为特异的炎症标志物^[12-13]。CRP 是一种急性时相蛋白质, 主要由肝脏合成。当患者发生急性感染、慢性炎症反应、急性创伤、急性手术、烧伤或者病毒性感染时, 体内 CRP 均会升高, 目前已被广泛用于感染性疾病的早期诊断, 但特异性较差^[14-15]。本研究显示绝大部分脓毒血症患者 PCT 和 CRP 水平高于正常范围, 且革兰阴性菌感染者 PCT 和 CRP 水平显著高于革兰阳性菌感染者, 这与信淑珍等^[16]的研究结果一致。PCT 水平差异的原因革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖导致促炎因子大量释放诱导合成^[17], 而 CRP 水平差异的原因目前尚不明确, 需进一步研究。同时, 本研究发现 PCT 和 CRP 水平呈正相关。因此, PCT 和 CRP 水平联合诊断对发病初期评估脓毒血症患者的病情具有一定的价值。

2020 年《降钙素原指导抗菌药物临床合理应用专家共识》指出, 高水平 PCT (尤其 >10 ng/mL 时) 提示革兰阴性菌感染可能性更高, 本院的数据统计分析得出 PCT 水平高于 (28.42 ± 38.27) ng/

mL 时感染革兰阴性菌的概率较高,同时 CRP 水平高于 (148.29 ± 91.45) mg/L 时感染菌较可能为常见的肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌或鲍曼不动杆菌的其中一种。但我们在分析具体的病例中发现,个别感染革兰阳性菌的患者 PCT 水平也很高,其原因可能为革兰阳性、革兰阴性菌或者真菌的混合感染,以及个体差异情况存在。统计分析显示 PCT 水平低于 (12.94 ± 27.95) ng/mL、CRP 低于 (111.08 ± 81.87) mg/L 时,感染革兰阳性菌和革兰阴性菌的差异不明显,ROC 曲线也说明 PCT 和 CRP 在区分革兰阳性菌感染组和革兰阴性菌感染组的灵敏度和特异度方面差异不明显,所以这个判定只能辅助临床对高水平的 PCT 和 CRP 疑似脓毒血症患者进行及时决策并指导抗菌药物的合理使用,而对于 PCT 和 CRP 水平超出正常范围的疑似患者,医生还需结合其临床表现给予经验用药。

综上所述,PCT 和 CRP 对 ICU 脓毒血症患者的早期诊断和评估具有重要的应用价值。

参考文献

- [1] Morello L G, Dalla-Costa L M, Fontana R M, et al. Assessment of clinical and epidemiological characteristics of patients with and without sepsis in intensive care units of a tertiary hospital [J]. Einstein (Sao Paulo), 2019, 17 (2): eAO4476.
- [2] Long Y, Zhang Y, Gong Y, et al. Diagnosis of sepsis with cell-free DNA by next-generation sequencing technology in ICU patients [J]. Arch Med Res, 2016, 47 (5): 365-371.
- [3] 朱逸敏, 张文宏. 二代测序在脓毒血症患者病原学诊断中的应用 [J]. 微生物与感染, 2018, 13 (2): 97-101.
- [4] Liu V X, Fielding-Singh V, Greene J D, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196 (7): 856-863.
- [5] Fraunberger P, Wang Y, Holler E, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever [J]. 2006, 26 (1): 10-12.
- [6] 孙啸宇, 陆宗庆, 张金, 等.《拯救脓毒症运动: 脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南 (2021)》摘译与解读 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (6): 8.
- [7] 黄承照, 周广裕. 60 例 ICU 室患者脓毒症病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国医药科学, 2017, 7 (19): 4.
- [8] 王晶, 马娟, 范云, 等. 2015~2017 年陕西省人民医院临床血流感染病原菌的分布及耐药性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (4): 87-90, 95.
- [9] 邸师红, 马倩, 代超, 等. 重症监护病房脓毒症患者病原学分布及死亡高危因素分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (3): 141-145.
- [10] 张曼佳. 2017~2019 年某院脓毒血症患者原菌菌种鉴定及药敏试验结果分析 [J]. 中国当代医药, 2021, 28 (17): 199-202.
- [11] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17 (6): 593-601.
- [12] Linscheid P, Seboek D, Nylen E S, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue [J]. Endocrinology, 2003, 144 (12): 5578-5584.
- [13] 桂水清, 冯永文, 吴明, 等. C-反应蛋白与降钙素原对重症监护病房老年患者感染的监测 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 244-245.
- [14] Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis [J]. Intensive Care Med, 2002, 28 (3): 235-243.
- [15] 黄新文, 王晋鹏, 李海林. 血清 C-反应蛋白与降钙素原水平对细菌性脓毒症的诊断价值 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (27): 2106-2109.
- [16] 信淑珍, 王爱琴, 李燕燕, 等. 脓毒血症患者炎症因子水平与疾病严重程度的关系分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (16): 3616-3618.
- [17] Liu H H, Zhang M W, Guo J B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria [J]. Ir J Med Sci, 2017, 186 (1): 207-212.

• 临床研究 •

银杏叶片联合多奈哌齐对血管性痴呆患者认知功能、血液流变学及血清相关指标的影响

福建省龙岩人民医院神经内科 (龙岩 364000) 沈德驹 李简书 邹超宁

【摘要】目的 探究银杏叶片联合多奈哌齐对血管性痴呆患者认知功能、血液流变学及血清相关指标的影响。**方法** 选择我院收治的血管性痴呆患者 94 例, 随机分为对照组和观察组, 每组各 47 例。对照组予以多奈哌齐进行治疗, 观察组联合银杏叶片治疗, 均持续治疗 3 个月。比较两组认知功能、血液流变学、血清相关指标、安全性。**结果** 对比两组治疗前认