

C反应蛋白及降钙素原在小儿脓毒症血流感染及其他部位感染性疾病中的诊断价值

李玖军 张涛

(中国医科大学附属盛京医院 PICU, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 评估入住 PICU 6 h 内血清 CRP 及 PCT 水平在脓毒症血流感染及其他部位感染患儿临床诊断中的价值。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2012 年 1 月期间,中国医科大学附属盛京医院 PICU 收治的 30 名明确诊断 SIRS 患儿,脓毒症血流感染及脓毒症其他部位感染患儿各 15 名,收集入住 6 h 内的血清 CRP、PCT 及 D-二聚体含量资料,进行差异性比较并通过 ROC 曲线分析其诊断价值。结果 脓毒症血流感染组患儿的血清 CRP 及 PCT 水平较脓毒症其他部位感染组显著升高 ($P < 0.05$),而血清 D-二聚体水平在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血清 PCT 水平较 CRP 水平在诊断与鉴别脓毒症血流感染与其他部位感染性疾病方面有明显优势, PCT < 2 ng/mL 时诊断脓毒症血流感染可能性不大(阴性预测值: 100%), PCT > 10 ng/mL 时诊断脓毒症血流感染具有较高的可信度(阳性预测值: 77%)。结论 入院 6 h 内的血清 PCT 水平较 CRP 水平在早期鉴别入住 PICU 脓毒症血流感染与其他部位感染患儿具有更好的诊断价值;当血清 PCT 水平 > 10 ng/mL 时,脓毒症血流感染的诊断可能性较大。

[中国当代儿科杂志 2013, 15(3): 212-215]

[关键词] 脓毒症; 血流感染; C 反应蛋白; 降钙素原; 儿童

Diagnostic value of serum CRP and procalcitonin levels in children with bloodstream infection-associated sepsis and septic infection at other sites

LI Jiu-Jun, ZHANG Tao. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: lij@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of measuring serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels, within 6 hours after admission to the pediatric intensive care unit (PICU) in children with bloodstream infection (BSI)-associated sepsis and septic infection at other sites. **Methods** A retrospective analysis was performed on 30 children with a confirmed diagnosis of systemic inflammatory response syndrome who were admitted to the Shengjing Hospital of China Medical University between January 2010 and January 2012. Clinical data on serum CRP, PCT and D-dimer levels were collected within 6 hours after admission. The diagnostic values of the indices were determined by comparative analysis. **Results** Serum CRP and PCT levels in children with BSI-associated sepsis were significantly higher than in children with septic infection at other sites ($P < 0.05$), but there was no significant difference in serum D-dimer levels between the two groups ($P > 0.05$). Serum PCT level was superior to serum CRP level in distinguishing children with BSI-associated sepsis from those with septic infection at other sites. Serum PCT level could not realistically be used for diagnosing BSI-associated sepsis when it was less than 2 ng/mL (negative predictive value: 100%), but could be reliably used when it was more than 10 ng/mL (positive predictive value: 77%). **Conclusions** Serum PCT level is superior to serum CRP level in distinguishing children with BSI-associated sepsis from those with septic infection at other sites within 6 hours after admission to the PICU. Serum PCT level has a better diagnostic value for BSI-associated sepsis when it is more than 10 ng/mL.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3): 212-215]

Key words: Sepsis; Bloodstream infection; C-reactive protein; Procalcitonin; Child

儿科危重症中,脓毒症血流感染(脓毒血症)因其死亡率高及预后不良一直受到儿科工作者的高度重视^[1-2]。脓毒血症及其他部位感染的鉴别诊断,有助于临床医学早期干预,改善预后。除了血细菌培

养,目前应用比较广泛、临床参考价值较高的指标有血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)及 D-二聚体等^[3]。其中 PCT 在近年来的研究中越来越受到重视,有研究表

[收稿日期]2012-08-29; [修回日期]2012-10-24

[基金项目]辽宁省自然科学基金(20092099); 辽宁省教育厅基金(2009A782)。

[通信作者]李玖军,男,博士,教授。

明 PCT 对于鉴别诊断重度脓毒症及脓毒性休克疾病具有重要意义^[4-6]。本研究通过回顾性分析已诊断明确的小儿脓毒症血流感染与其他部位感染患儿的临床资料,观察比较其在入住儿科重症监护病房 (pediatric intensive care unit, PICU) 6 h 内的 CRP、D-二聚体及 PCT 指标,进行诊断试验评价及 ROC 分析,在入住 PICU 的早期对以上两种疾病进行一定程度的鉴别,可在临床诊断、治疗及预后评价中起到一定的借鉴作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本次单中心回顾性病例研究选取了 2010 年 1 月至 2012 年 1 月期间入住中国医科大学附属盛京医院 PICU 病房且诊断明确的 30 名全身炎症反应综合征 (SIRS) 患儿。SIRS 及感染的诊断标准参照于 2005 年国际儿科脓毒症会议的诊断标准^[7]: (1) SIRS: 至少出现下列四项标准中的两项,其中一项必须包括体温或白细胞计数异常: ①中心温度 > 38.5℃ 或 < 36℃。②心动过速,平均心率 > 同龄组正常值 2 个标准差以上(无外界刺激、慢性药物或疼痛刺激)。③平均呼吸频率 > 各年龄组正常值 2 个标准差以上;或因急性病程需机械通气(无神经肌肉疾病也与全身麻醉无关)。④白细胞计数升高或下降(非继发于化疗的白细胞减少症);或未成熟嗜中性粒细胞 > 10%。(2) 感染: 存在任何病原体引起的可疑或已证实(阳性培养、组织染色或 PCR) 的感染或与感染高度相关的临床综合征。感染证据包括临床体检、X 线摄片或实验室的阳性结果(如正常无菌液体出现白细胞、内脏穿孔、胸片示持续性肺炎、瘀斑或紫癜样皮疹、爆发性紫癜)。

1.2 研究方法

1.2.1 实验数据的采集 所有入住 PICU 疑似感染的患儿,在入院 6 h 内即完善 CRP、PCT 及 D-二聚体等化验检查,收集选定患儿的以上三项检查结果,进行差异性比较、诊断评价及 ROC 分析。

1.2.2 实验室检测 所有患儿血清 CRP、PCT 及

D-二聚体水平均在我院检验科统一检测,其中血清 PCT 水平应用 VIDAS 机器检测,试剂盒应用其自带的 VIDAS BRAHMS PCT 检测;目前在鉴别诊断脓毒症与非脓毒症疾病方面,关于 PCT 的临界值并没有统一意见,但大部分学者选择 2 ng/mL 左右为临界值^[5]。本研究所有入选患儿均为 SIRS 患儿,故选择了一个较大的临界值 10 ng/mL 来进行比较。血清 CRP 水平应用 Immage 800 检测,试剂盒采用 Immage immunochemistry systems; 选取临床上应用较多的 50 mg/L 作为临界值。血清 D-二聚体水平应用 ACL TOP 检测,试剂盒采用 Hemosll factor diluent。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 11.5 统计软件对数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,否则采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用等级资料(频数表资料)的秩和检验;计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。比较 CRP 及 PCT 诊断价值时,分别比较其敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,并描计各自的 ROC 曲线。

2 结果

2.1 两组患儿基本情况比较

经过严格的筛选,共 30 名患儿入选本次研究,其中 15 名为脓毒症血流感染患儿(诊断为肺炎链球菌菌血症 8 例,金葡菌菌血症 1 例,凝固酶阴性葡萄球菌菌血症 1 例, A 组、B 组溶血性链球菌菌血症各 1 例,肺炎克雷伯杆菌菌血症 2 例,鸡葡萄球菌菌血症 1 例); 15 名为脓毒症其他部位感染患儿(颌面部皮肤蜂窝组织炎 8 例,化脓性扁桃体炎 3 例,胸壁皮肤蜂窝组织炎 1 例,腰背部、右臀部皮肤蜂窝组织炎 1 例,左眼睑、左手部脓肿 1 例,左足部皮肤蜂窝组织炎 1 例)。脓毒症血流感染组患儿的病情严重程度(机械通气人数和死亡人数)明显高于脓毒症其他部位感染组 (*P* < 0.05),但两组患儿间的年龄及住院时间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患儿基本情况比较

组别	例数	年龄[月,中位数 (四分位间距)]	机械通气人数 [例(%)]	死亡人数 [例(%)]	住院时间[d,中位数 (四分位间距)]
脓毒症血流感染组	15	13(2~84)	9(60)	3(20)	14(1~66)
脓毒症其他部位感染组	15	15(2~144)	0(0)	0(0)	12(4~34)
χ^2 值/(<i>Z</i>) 值		(0.096)	12.857	3.333	(1.233)
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.2 两组患儿 CRP、PCT 及 D-二聚体比较

脓毒症血流感染组血清 CRP 及 PCT 水平较脓毒症其他部位感染组明显升高,差异具有统计学意义

($P < 0.05$),而血清 D-二聚体水平在两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 入住 PICU 6 h 内血清 CRP、PCT 及 D-二聚体水平 [中位数(四分位间距)]

组别	例数	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	D-二聚体($\mu\text{g/L}$)
脓毒症血流感染	15	177(4.31 ~ 430)	38.46(6.41 ~ 147.46)	1040(212 ~ 10882)
脓毒症其他部位感染	15	114(10.2 ~ 202)	0.64(0.07 ~ 116)	617(92 ~ 3811)
Z 值		2.481	2.387	1.405
P 值		0.019	0.024	0.171

2.3 PCT 和 CRP 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值比较

PCT 在临界值 2 ng/mL 及 10 ng/mL,CRP 在临界值 50 mg/L 的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值如表3所示。其中血清 PCT 较 CRP 水平在鉴别诊断脓毒症血流感染与脓毒症其他部位感染上有明显的优势,PCT < 2 ng/mL 时诊断脓毒症血流感染可能性小(阴性预测值:100%),PCT > 10 ng/mL 时诊断脓毒症血流感染具有较高的可信度(阳性预测值:77%)。PCT(10 ng/mL)在诊断脓毒症血流感染及其他部位感染的 ROC 曲线下面积明显大于 CRP (50 mg/L) ROC 曲线下面积,见图1。

表3 入住 PICU 6 h 内血清 CRP 及 PCT 指标在各自标记物临界值上的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值 (%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CRP(临界值 50 mg/L)	87	33	57	71
PCT(临界值 2 ng/mL)	100	53	68	100
PCT(临界值 10 ng/mL)	67	80	77	71

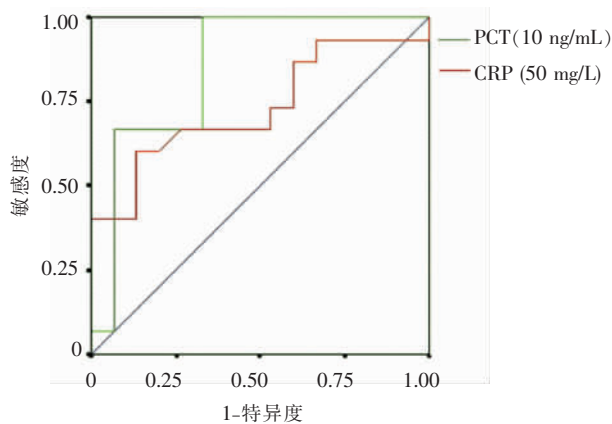


图1 入住 PICU 6 h 内血清 CRP(临界值 50 mg/L) 和 PCT(临界值 10 ng/mL) 的 ROC 曲线

3 讨论

CRP 是目前临床上应用较为成熟、广泛的生物标记物,它在感染及机体出现炎症损伤时可以明显增高,在炎症刺激的 4 ~ 6 h 内,血清 CRP 水平可因细胞因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α) 刺激而明显升高,在 36 ~ 50 h 左右达到最高峰,半衰期约 4 ~ 7 h。但单纯的血清 CRP 水平在鉴别诊断细菌、病毒、支原体、衣原体感染以及非感染炎症性疾病(如烧伤、创伤、器官移植、风湿免疫疾病、结缔组织病)中缺乏特异性^[8]。故临床上目前往往联合其他生物标记物进行诊断评价。在本研究中,单纯血清 CRP 水平在鉴别儿童脓毒症血流感染及其他部位感染方面,当 CRP 指标 > 50 mg/L 时,其阳性预测值仅为 57%,且 ROC 曲线下面积也只有 0.60,因此,对于以上两种疾病的鉴别诊断参考意义不大。

PCT 是一种由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,分子量大约为 13000,是降钙素(calcitonin, CT) 的前肽物,无降钙素样的激素活性,其分子由降钙素、下钙素和一个含 57 个氨基酸的 N-末端残基组成^[9]。健康人的 PCT 浓度 < 0.1 $\mu\text{g/L}$,但是在感染后 3 h 内 PCT 水平即可增高,随后 PCT 水平快速升高,6 ~ 12 h 后到达顶峰,在 48 h 内保持较高水平,2 ~ 3 d 后恢复正常,半衰期大约 20 ~ 24 h,严重全身感染者血清 PCT 在 24 h 内可以升高至 100 $\mu\text{g/L}$ 以上^[10]。目前在鉴别诊断脓毒症与非脓毒症疾病方面,关于 PCT 的临界值并没有统一意见,但大部分学者选择 2 ng/mL 左右为临界值。本研究所有入选患儿均为 SIRS 患儿,故选择了一个较大的临界值 10 ng/mL 来进行比较,观察 PCT 是否在该临界值上能够较好地鉴别诊断儿童脓毒症血流感染与其他部位感染性疾病。从研究结果来看,当 PCT > 10 ng/mL 时,脓毒症诊断具有较高的可信度,其阳性预测值为 77%。

D-二聚体是纤维蛋白在纤溶酶分解代谢下的一种产物。当有些疾病导致机体纤维蛋白产生及代谢功能紊乱时,血清D-二聚体水平可明显升高。这些疾病包括肺栓塞、深静脉血栓、肿瘤、白血病、重症感染、创伤、手术后状态、DIC、妊娠、镰状细胞性贫血、充血性心力衰竭以及慢性肝衰竭等。目前研究已经证实血清D-二聚体水平可以预测静脉血栓,但是血清D-二聚体水平与其他疾病的关系仍不是非常清楚^[11-12]。本研究同时将两组患儿入住PICU病房6h内的D-二聚体水平进行了统计分析,发现脓毒症血流感染组患儿血清D-二聚体水平明显高于其他部位感染组,但两组之间差异无统计学意义。这可能与两组患儿均有SIRS表现有关,也可能与病例数较少有关,需要进一步的研究。

在本次单中心回顾性病例研究中,PCT在10 ng/mL时ROC曲线下面积明显大于CRP在50 mg/L时曲线下面积;提示血清PCT水平较血清CRP水平在鉴别诊断脓毒症血流感染与其他部位感染中具有更大的价值及意义。在入住PICU病房6h内,当PCT水平<2 ng/mL时,可以基本除外脓毒症血流感染诊断的可能(阴性预测值100%),而当PCT>10 ng/mL时,诊断脓毒症血流感染则具有较高的可能性(阳性预测值77%)。在比较阳性预测值及阴性预测值时,PCT似乎在除外脓毒症血症方面明显优于诊断脓毒症血症方面。

综上所述,当临床上遇到有明确感染患儿时,如果其各项临床指标,包括白细胞水平等均符合SIRS诊断标准时,我们往往要借助于生物标记物对疾病进行评估以期早期发现并及时处理脓毒症,以防病情恶化,进而转变为重度脓毒症,尤其是当血清PCT水平明显增高时(>10 ng/mL),要警惕脓毒症血流感染,或进展为脓毒性休克、多脏器功能衰竭,应对此类患儿给予恰当、有效的抗菌素治疗,并在综合支持治疗基础上给予强效抗菌素,及时控制感染,以降低脓毒症血症的病死率。且在鉴别脓毒症血流感染及其他部位感染患儿时,入院6h内的血清PCT水平

较CRP水平具有更好的诊断价值。当PCT水平>10 ng/mL时,脓毒症血流感染的诊断可能性较大。

[参 考 文 献]

- [1] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock [J]. *Critical Care Med*, 2006, 34(6): 1589-1596.
- [2] Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis [J]. *Minerva Anestesiol*, 2006, 72(1-2): 69-80.
- [3] Stephen W Standage, Hector R Wong. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2011, 9(1): 71-79.
- [4] Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [J]. *Critical Care*, 2004, 8(4): 234-242.
- [5] Twan A. Meynaar, Wouter Droog, Manou Batstra. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP [J]. *Crit Care Res Pract*, 2011, 5(15): 1-6.
- [6] 范江花, 祝益民, 张新萍. 脓毒症患儿低蛋白血症与CRP及PCT的相关性 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(11): 870-873.
- [7] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 1-8.
- [8] Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent. Sepsis biomarkers: a review [J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R15.
- [9] Slavakis A, Papadimas J. Procalcitonin: does it play a role in male reproduction [J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(6): 1227-1228.
- [10] Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization [J]. *J Investig Med*, 1997, 45(9): 552-560.
- [11] Morii T, Mochizuki K, Tajima T, Ichimura S, Satomi K. D-dimer levels as a prognostic factor for determining oncological outcomes in musculoskeletal sarcoma [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011, 12: 250-256.
- [12] Arslan S, Ugurlu S, Bulut G, Akkurt I. The association between plasma D-dimer levels and community-acquired pneumonia [J]. *Clinics*, 2010, 65(6): 593-597.

(本文编辑:周勇)