· 临床研究 ·

1 106 例血培养与血浆降钙素原结果分析

郑辉　夏大静

310058　杭州，浙江大学医学院公共卫生系，浙江大学医学院感染与免疫研究中心

（郑辉现在杭州市第一人民医院中心实验室工作）

通信作者：夏大静，Email：dxia@ zju. edu. cn

DOI：10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2016. 10. 018

Analysis on the rusults of blood culture and plasma levels of procalcitonin in 1 106 cases *Zheng Hui*, *Xia Dajing*

Central Laboratory of Hangzhou First People's Hospital, *Hangzhou* 310006, *China* (*Zheng H*); *Department of Plubic Health of Zhejiang University*, *Research Center of Infection and Immunity*, *Zhejiang University*, *Hangzhou* 310058, *China* (*Xia DJ*)

Corresponding author: *Xia Dajing*, *Email*: *dxia@ zju. edu. cn*

血流感染包括菌血症和败血症，是由于致病菌进入血液后生长繁殖并释放毒素和代谢产物，引起急性重症感染性疾病，其发病率和致死率都较高，危害极大。血培养一直以来是血流感染诊断的金标准，但培养耗时较长，至少需要 24 ~ 48 h，由于采样误差的关系，即使一次培养结果阴性也不能排除感染的可能，因此需要一种快速简便的检测方法帮助临床评估患者是否发生血流感染。降钙素原（procalcitonin，PCT）是降钙素的前体，在健康人的外周血中含量很低，当细菌感染时，血浆中的 PCT 会明显升高。本研究旨在通过回顾性分析 1 106 例住院患者血培养结果和血浆 PCT 水平，为临床应用 PCT 诊断血流感染时提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取杭州市第一人民医院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月的住院患者在同一时间采血送检血培养和 PCT 检测的临床报告，数据来源于各种原因住院的患者（已确诊感染患者和疑似感染患者），包括急诊 ICU 患者；同一患者 1 周内有 2 次以上血培养及 PCT 检测结果，只收集第 1 次的血培养及 PCT 检测结果，经筛选甄别后共收集数据 1 106 例。

1.2　研究方法

1.2.1　血培养　严格按照无菌操作采集患者静脉血 10 mL，分别注入厌氧和需氧血培养瓶各 5 mL，微生物室接收标本打印条形码、扫描登记、信息系统自动编号，将血培养瓶置入 BacT/Alert3D480 血培养仪。对仪器提示培养阳性结果的培养瓶，用无菌注射器抽取培养液，直接涂片，进行革兰染色，镜检，核实阳性的镜检结果以危急值的形式记录并在 5 min 内向临床医师报告。阳性培养液分别接种于血平板、中国蓝平板、厌氧血平板上，于 35 ℃培养，或接种于沙保罗平板 25 ℃培养。所培病原菌鉴定在法国梅里埃公司生产 Vitek Ⅱ微生物全自动鉴定；该仪器未鉴定出的细菌用德国 Bruker microflex LT 时间飞行质谱仪进行二次鉴定。

1.2.2　PCT 检测　血浆 PCT 的测定采用电化学发光法，使用德国产的罗氏 ROCHE E601 全自动免疫发光分析仪检测，使用罗氏公司原厂生产的 PCT 检测试剂盒；实验按要求进行批间定标和室内质控，质控品为伯乐液相免疫与蛋白质控品。使用试剂盒推荐的 PCT 阳性临界值：0. 5 μg/L 计算 PCT 阳性率。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 17. 0 统计软件进行统计分析。非正态分布数据用中位数（四分位数）［M（P25 ~ P75）］表示。各组间 PCT 值的差异比较采用 Mann-Whitney U 检验；统计结果 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义；绘制受试者工作特征曲线（ROC 曲线）评价血浆 PCT 水平鉴别血流感染致病菌种类的诊断性能，计算约登指数找出 Cutoff 值。

2　结果

2.1　一般情况比较

共有 1 106 例配对结果纳入本次研究，其中男性 704 例，女性 402 例，年龄为 8 ~ 97 岁，年龄（57. 30 ± 16. 57）岁；血培养结果阳性的有 507 例（53% 的来源于 ICU 病区）。血培养阳性结果中 G^+ 菌 296 例，构成比为 58. 38%，G^- 菌 141 例构成比为 27. 81%，真菌 17 例，构成比为 3. 35%。G^- 菌感染患者血浆 PCT 阳性率为 62. 41%，G^+ 菌感染患者血浆 PCT 阳性率为 36. 82%；真菌感染患者血浆 PCT 阳性率为 47. 06%；两种及两种以上细菌混合感染患者 PCT 阳性率最高，达到 98. 04%；血培养结果阴性样本 599 例，PCT 阳性率 4. 34%，低于血培养阳性病例；血培养阳性组与血培养阴性组比较 PCT 水平差异有统计学意义（U = 71 057. 5，P = 0. 000），混合感染组与 ESBL、MRSA 阳性组的比较 PCT 水平差异无统计学意义（U = 660. 5，P = 0. 307），混合感染组与 G^+ 细菌感染组比较 PCT 水平差异有统计学意义（U = 5 137. 5，P = 0. 001）。见表 1。

2.2　血培养阳性病例的细菌种类及 PCT 检测结果

507 例血培养阳性结果中，G^- 菌感染患者 PCT 水平为 0. 95（0. 28 ~ 7. 57）μg/L，阳性率为 62. 41%（88/141）；G^+ 菌感染患者 PCT 水平为 0. 26（0. 09 ~ 1. 18）μg/L，阳

性率为 36.82%（109/296）；真菌阳性结果中以白色念珠菌为主，其中 5 例为混合感染。G^-菌感染者 PCT 水平高于 G^+菌组，两者比较差异有统计学意义（$U=12\ 817.50$，$P=0.000$）；G^-细菌感染组与真菌感染组比较 PCT 水平差异无统计学意义（$U=901.00$，$P=0.095$）；G^+菌组与真菌感染组比较 PCT 水平差异无统计学意义（$U=2\ 398.50$，$P=0.060$）；G^+细菌检出率前 3 位为：表皮葡萄球菌，头状葡萄球菌头状亚种，人葡萄球菌人亚种。G^-细菌检出率前 3 位为：肺炎克雷伯菌，鲍曼不动杆菌，大肠埃希菌。G^+菌组 PCT 水平前 3 位的细菌为：鹑鸡肠球菌，金黄色葡萄球菌金黄亚种，屎肠球菌。G^-菌组 PCT 水平前 3 位的细菌为：鲍曼不动杆菌，大肠埃希菌，肺炎克雷伯菌。真菌感染组 PCT 水平前 3 位的真菌为：近平滑念珠菌，热带念珠菌，白色念珠菌，见表 2。

表 1 1106 例血培养结果与 PCT 检测结果

组别	例数	PCT μg/L，M（P25～P75）	PCT 阳性率 例数	PCT 阳性率 （%）
血培养阳性组	507	0.40（0.12～2.38）	234	46.15
革兰阳性	296	0.26（0.09～1.18）	109	36.82
革兰阴性	141	0.95（0.28～7.57）	88	62.41
厌氧菌	2	0.15（0.08～0.22）	0	-
混合细菌感染	51	0.73（0.17～4.11）	50	98.04
真菌感染	17	0.41（0.18～1.06）	8	47.06
ESBL 阳性	32	1.09（0.21～20.96）	20	62.5
MRSA 阳性	28	1.24（0.32～25.91）	19	67.86
血培养阴性组	599	0.11（0.06～0.21）	26	4.34

注：PCT ＞0.5μg/L，判断为阳性结果

2.3 血浆 PCT 水平鉴别诊断性能

对不同菌种血流感染患者的 ROC 曲线分析，当 Cutoff 值为 0.24 μg/L 时，血浆 PCT 水平区分 G^-与 G^+菌所致血流感染的灵敏度为 79.40 %，特异度为 48.40 %，ROC 曲线下面积为 0.69；当 Cutoff 值为 1.28 μg/L 时，血浆 PCT 水平区分 G^-菌与真菌所致血流感染的灵敏度为 45.40 %，特异度为 75.00 %，ROC 曲线下面积为 0.58；G^+菌与真菌的 ROC 曲线下面积 为 0.63，单一感染与混合感染的 ROC 曲线下面积为 0.59，见表 3。

3 讨论

一般情况下，人血浆 PCT 含量极低，约 0.002 5 μg/L，当发生系统性炎症反应综合征、脓毒症、创伤及急慢性肺炎时血浆 PCT 会显著升高[1-3]，因此 PCT 成为早期感染诊断的重要检测指标，且感染不同病原体时，血浆 PCT 的水平也不同[4]。

本研究结果表明血培养阳性组的 PCT 值明显高于血培养阴性组，提示 PCT 水平可以用于预测患者是否发生血流感染。以血浆 PCT ＞0.5 μg/L 为临界值，G^-细菌感染的 PCT 阳性率为 62.41%，G^+细菌为 36.82%，真菌感染 47.06%，混合感染时 PCT 阳性率高达 98.04%，混合感染的 PCT 阳性率明显高于单一类型感染（$U=5\ 137.5$，$P=0.001$），说明 PCT 水平与感染病原体种数存在相关性，合并多种病原体感染的患者可能原本病情较重，51 例混合感染患者样本 82.3%（42/51）来自 ICU 病房，病情重而复杂，易发生系统性炎症反应综合征、脓毒症等重症感染性疾病。使用同样的 PCT 临界值，王凯飞等[5]的研究报道为 PCT 阳性率在 G^-细菌为 86.6%，G^+细菌为 72.0%，真菌感染 75.7%，混合感染为 75.0%，细菌和真菌感染患者的 PCT 阳性率均明显高于本次研究的结果，可能与数据纳入范围有关，由于本次研究的部分患者在采集血培养之前临床已经凭经验使用广谱抗生素；与其研究结果一致的是，G^-细菌感染时的 PCT 水平高于 G^+细菌（$U=12\ 817.50$，$P=0.000$），这可能与革兰阴性细菌的内毒素有关[6]。真菌血流感染易侵犯深部组织，可引起深部真菌感染（deep

表 2 血培养阳性标本细菌种类及 PCT 检测结果

细菌名称	例数	PCT 值 M（P25～P75）μg/L	PCT 阳性 例数	PCT 阳性 阳性率（%）
革兰氏阳性菌				
表皮葡萄球菌	72	0.15（0.08～1.28）	25	34.72
头状葡萄球菌头状亚种	56	0.14（0.08～0.51）	15	26.79
人葡萄球菌人亚种	50	0.21（0.08～0.95）	17	34.00
溶血葡萄球菌	34	0.35（0.12～1.22）	14	41.18
金黄色葡萄球菌金黄亚种	26	0.83（0.22～6.15）	15	57.69
屎肠球菌	12	0.42（0.12～4.21）	6	50.00
草绿色链球菌，α-溶血	7	0.37（0.09～0.69）	2	28.57
粪肠球菌	6	0.33（0.17～0.63）	2	33.33
沃氏葡萄球菌	6	0.86（0.18～1.75）	3	50.00
鹑鸡肠球菌	4	3.65（1.05～10.14）	3	75.00
松鼠葡萄球菌松鼠亚种	4	0.24（0.07～0.46）	0	0.00
芽胞杆菌属	3	0.09（0.05～0.09）	0	0.00
耳葡萄球菌	3	0.39（0.19～1.14）	1	33.33
革兰阴性菌				
肺炎克雷伯菌	39	0.88（0.38～9.26）	25	64.10
鲍曼不动杆菌	34	2.21（0.46～6.71）	25	73.53
大肠埃希菌	26	1.34（0.18～29.66）	17	65.38
阴沟肠杆菌阴沟亚种	5	0.34（0.08～16.01）	2	40.00
铜绿假单胞菌	5	0.68（0.05～44.81）	3	60.00
洋葱伯克霍尔德菌	4	0.19（0.12～1.33）	1	25.00
粘质沙雷菌粘质亚种	4	4.01（0.25～9.57）	2	50.00
厌氧菌				
棒状双歧杆菌	1	0.22	0	-
腐生葡萄球菌腐生亚种	1	0.08	0	-
真菌				
白色念珠菌	5	0.41（0.23～0.83）	2	40.00
近平滑念珠菌	4	0.85（0.19～3.09）	3	75.00
热带念珠菌	4	0.53（0.21～9.05）	2	50.00
光滑念珠菌	3	0.35（0.15～90.09）	1	33.33
混合细菌感染	51	0.73（0.17～4.11）	50	98.04

表 3 血流感染患者 PCT 水平鉴别病原体种类的 ROC 结果

项目	Cutoff 值（μg/L）	AUC（95% CI）	敏感度（%）	特异度（%）
G^-与 G^+	0.24	0.69（0.64～0.74）	79.40	48.40
G^-与真菌	1.28	0.58（0.45～0.70）	45.40	75.00
G^+与真菌	0.16	0.63（0.52～0.74）	90.00	37.10
单一感染与混合感染	0.21	0.59（0.48～0.70）	90.00	37.10

fungal infection，DFI），DFI 的确诊患者病死率可高达 32.3%[7]，Petrikkos 等[8]发现，当 PCT 水平低于 5 μg/L 时，联合半乳糖甘露糖检测将提高 DFI 诊断水平。

机体在系统性炎症反应综合征、创伤、神经内分泌肿瘤等疾病时也可导致 PCT 水平升高[9-10]，这也是一些血培养阴性者 PCT 出现阳性结果的原因。本次研究中血培养阴性 T 阳性率有 4.34%，提示临床在使用 PCT 检测的阳性结果来诊断感染时，应考虑以上干扰因素。另外，由于血培养的阳性敏感率与血培养次数、采血量和采血时间等因素相关，血培养阴性并不能完全排除血流感染，当血培养阴性而 PCT 结果阳性时，可以结合临床症状及其他经典检测指标如：白细胞计数、中性粒细胞百分比，CRP 等项目综合判断。

本研究中血流感染 G^-菌患者 PCT 阳性率最高的是鲍曼不动杆菌，该菌具有较高的耐药性和克隆传播的能力，已公认成为我国院内感染的主要致病菌之一，也是导致社区获得性肺炎（CAP）的主要致病菌。在本研究中，血培养检测出鲍曼不动杆菌的患者的 PCT 水平 M（P_{25} ~ P_{75}）为 2.21（0.46 ~ 6.71）μg/L，明显高于其他 G^-菌。血流感染真菌患者 PCT 阳性率最高的是白色念珠菌，与其他研究报道[5]不一致，这可能与地区细菌流行病学差异有关。从血浆 PCT 水平鉴别诊断性能评价结果可以看出，血流感染时，血浆 PCT 水平鉴别病原体种类的 AUC 面积均低于 70%，因此，当临床上怀疑患者发生血流感染时，PCT 水平阳性结果不适用于预测病原体种类。

当 PCT 低于 0.25 μg/L 可以排除血流感染[11]。本研究中当 Cutoff 值为 0.25 μg/L 时，诊断血流感染特异度为 81.64 %，但灵敏度仅为 60.4 %，这可能与数据入选标准有关，本次入选的数据 53% 来源于 ICU 病区，可能已经接受过抗生素治疗。临床为排除血流感染可以结合临床其他指标判断并再次进行血培养，而当患者 PCT 高于 0.5 μg/L，即使血培养为阴性，也应考虑血流感染的可能。

参 考 文 献

[1] 谌宏军，刘丽丽，陈淼. 血浆降钙素原白细胞介素-6、C-反应蛋白白细胞联合 APACHE Ⅱ 评分对重症患者感染预后的评价［J］. 中国急救医学，2013，33（9）：774-778. DOI：10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2013. 9. 002.
Chen HJ，Liu LL，Chen M. Prognostic values of serum procalcitonin，interleukin-6，C-reactive protein，white blood cell combined with APACHE Ⅱ for the infectious patients of ICU［J］. Chin J Crit Care Med，2013，33（9）：774-778.

[2] 高红梅，路玲，王勇强，等. 对 116 例革兰阳性和阴性菌脓毒症患者临床特征及预后的分析［J］. 中国急救医学，2014，34（3）：197-202. DOI：10. 3969/j. issn. 1002-1949. 2014. 03. 002.
Gao HM，Lu L，Wang YQ，et al. Investigation of the clinical characteristics and prognosis of 116 Gram -positive and Gram -negative sepsi［J］. Chin J Crit Care Med，2014，34（3）：197-202.

[3] 沈芸乐，封启明. 血浆降钙素原在各种创伤诊断及治疗中的临床价值［J］. 中华急诊医学杂志，2014，23（5）：580-582. DOI：10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2014. 05. 029.
Shen YL，Feng QM. Clinical value of serum procalcitonin in the diagnosis and treatment of all kinds of trauma［J］. Chin J Emerg Med，2014，23（5）：580-582.

[4] 张守印，贺金荣，张双宅，等. PCT 早期鉴别诊断细菌和病毒感染及其在疾病控制中的应用［J］. 中国卫生检验杂志，2007，17（12）：2235-2237. DOI：10. 3969/ j. issn. 1004-8685. 2007. 12. 045.
Zhang SY，He JR，Zhang SZ，et al. Test of procalcitonin in serum as early distinguishing bacterial infection from viral infection and its application to control of infectious disease［J］. Chin J Health Lab Tec，2007，17（12）：2235-2237.

[5] 王凯飞，沈定霞，刘朝军. 血浆降钙素原定量检测与血培养结果的比较［J］. 中华检验医学杂志，2012，35（3）：243-246. DOI：10. 3760/cma. j. issn. 1009-9158. 2012. 03. 011.
Wang KF，Shen DX，Liu CJ，et al. Comparison of the results between quantitative procalcitouln detection and blood culture［J］. Chin J Lab Med，2012，35（3）：243-246.

[6] Augusta Zannoni，Massimo Giunti，et al. Chiara Bernardini，Procalcitonin gene expression after LPS stimulation in the porcine animal model［J］. Res Vet Sci. 2012，93（2）：921-927. DOI：10. 1016/j. rvsc. 2011. 09. 011.

[7] Sun Y，Meng F，Han M，et al. Epidemiology，management，and outcome of invasive fungal disease inpatients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China：a muhicenter pmspective observational study［J］. Biol Blood Marrow Transplant，2015，21（6）：1117-1126. DOI：10. 1016/j. bbmt. 2015. 03. 018.

[8] Petfikkos GL，Christofilopoulou AA，Tentoloufis NK，et a1. Value of measuring serum procalcitonin，C-reactive protein，and mannan antigens to distinguish fungal from bacterial infections［J］. Eur J Clin Microbiol Infect Dis，2005，24（4）：272-275. DOI：10. 1007/s10096-005-1312-z.

[9] Becker KL，Snider R，Nylon ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation：a harmful biomarker and a therapeutic target［J］. Br J Pharmaeol，2010，159：253-264. DOI：10. 1111/j. 1476-5381. 2009. 00433. x.

[10] Shaikh MM，Hermans LE，van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist´s repertoire A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections［J］. Rheumatology（Oxford），2015，54（2）：231-40. DOI：10. 1093/rheumatology/keu416.

[11] Suberviola B，Castellanos-Ortega A，González-Castro A，et al. Prognostic value of procalcitonin，C-reactive protein and leukocytes in septic shock［J］. Med Intensive，2012，36（3）：177-184. DOI：10. 1016/j. medin. 2011. 09. 008.

（收稿日期：2016-03-07）
（本文编辑：何小军）