

降钙素原在念珠菌血流感染中的辅助诊断价值

唐洪影 岳娜 田彬 李静 徐海茹 蔡鲜 胡志东

【摘要】目的 探讨血清降钙素原 (procalcitonin, PCT) 在念珠菌血流感染患者中的临床应用价值。**方法** 采用回顾性研究, 对天津医科大学总医院共 783 例同时送检血液培养和血清 PCT 检测住院患者的结果进行分析, 结合其临床资料, 对血流感染念珠菌及细菌患者病例进行单因素及 logistic 多因素回归分析, 血培养结果各组间 PCT 差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 并且根据受试者工作曲线 (ROC) 判断 PCT 的诊断性能。**结果** 510 例血培养阴性患者 PCT 水平为 0.21 (0.06, 1.02) ng/mL, 121 例念珠菌感染和 152 例细菌血流感染患者 PCT 水平分别为 1.15 (0.38, 6.85) ng/mL 和 2.34 (0.77, 15.12) ng/mL, 三组间 PCT 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。根据 ROC 曲线, 界值为 0.355 ng/mL 时血清 PCT 诊断血流感染念珠菌的灵敏度为 76.9%, 特异度为 60.8%, 曲线下面积为 0.726 ($P < 0.01$)。**结论** 血清 PCT 水平对念珠菌血流感染有一定的辅助诊断价值。对于存在发生念珠菌血症相关因素的危重患者, 应结合其临床症状、PCT 等实验室检测指标, 及时有效地给予抗真菌治疗。

【关键词】 降钙素原; 血培养; 念珠菌; 血流感染

Diagnostic value of procalcitonin detection in *Candida* bloodstream infection Tang Hongying, Yue Na, Tian Bin, Li Jing, Xu Hairu, Cai Xian, Hu Zhidong
Department of Laboratory Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China
Corresponding author: Hu Zhidong, Email: huzhidong27@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical application value of serum procalcitonin (PCT) in patients with *Candida* bloodstream infection. **Methods** The data of 783 hospitalized patients of Tianjin Medical University General Hospital including blood culture and serum PCT test were retrospectively analyzed, and the medical records of patients with *Candida* or bacterial bloodstream infection were evaluated by univariate and multivariate logistic regression analysis. The comparison of PCT value were carried out among the different blood culture groups using the Mann-Whitney *U* test. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the diagnostic performance of the PCT. **Results** The PCT was 0.21 (0.06, 1.02) ng/mL in the 510 patients with negative blood culture, but in 121 patients with *Candida* infection and 152 patients with bacteria infections, the PCT levels were 1.15 (0.38, 6.85) ng/mL and 2.34 (0.77, 15.12) ng/mL, respectively. There were statistically significant differences in PCT levels among three groups ($P < 0.05$). According to ROC, when the value of PCT was 0.355 ng/mL, the sensitivity was 76.9%, and the specificity was 60.8% with 0.726 area under the curve (AUC) ($P < 0.01$) for the identification of *Candida* infection by blood cultures. **Conclusions** Serum PCT levels have a certain diagnostic value for *Candida* bloodstream infection. In critically ill patients with factors associated with candidemia, the combination of clinical symptoms with PCT as an adjuvant diagnostic marker and other laboratory findings can be used to make a prompt and effective initiation of antifungal therapy.

【Key words】 Procalcitonin; Blood culture; *Candida*; Blood stream infection

念珠菌血症 (candidemia) 是由念珠菌引起的侵袭性血流感染, 随着大剂量广谱抗生素和抗肿瘤药物的长期应用、有创诊疗技术的广泛开展以及感染艾滋病等免疫低下患者的不断增多, 其发病率和致死率明显升高。血培养是诊断侵袭性血流感染的金标准, 但其灵敏度低, 周期长, 有研究表明其对念珠菌血症的漏检率高达 50%^[1]。降钙素原 (PCT) 是降钙素的前体, 正常情况下其在外周血中含量很低, 在细菌脂多糖和细胞因子的诱导下释放增加, 其作为血流感染诊断治疗和预后的血清学标志物得到越来越广泛的关注^[2]。目前 PCT 对侵袭性血流感染的研究较少, 关于其在念珠菌血症的诊断价值尚存争议^[2-3]。本研究旨在探讨 PCT 水平在念珠菌血流感染患者中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取 2013 年 6 月至 2017 年 6 月天津医科大学总医院同时送检血液培养和血清 PCT 检测住院患者 783 例, 其中血培养阴性患者 510 例。念珠菌组纳入标准符合《侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》规定的确诊标准。共收集有效血培养念珠菌阳性 121 例 (念珠菌组), 男性 75 例, 女性 46 例, 年龄 (70.3±18.7) 岁; 选择同期细菌血流感染阳性患者 152 例 (细菌组), 男性 86 例, 女性 66 例, 年龄 (63.4±21.9) 岁。排除标准: 急性外伤、大面积烧伤、急性心肌梗死、有甲状腺癌及肺小细胞癌病史及病例资料严重缺失的患者^[4]。对两组患者的基础疾病, 住院时间及病死率等临床资料进行比较。

1.2 检测方法

1.2.1 血培养 使用抗菌药物前无菌采集血液标本送检, 将血培养瓶置于美国 BD Bactec™FX 血培养仪中, 血培养瓶报阳者进行革兰染色镜检, 根据其形态学特点将一级血培养结果报告临床, 再转种到血琼脂平皿或沙氏平皿上, 取单个纯培养菌落于法国梅里埃 VITEK-2 COMPACT 全自动微生物鉴定分析仪上进行菌种鉴定。

1.2.2 PCT 所有患者 PCT 与血培养送检时间间隔在 24 h 内, 结合一步免疫测定夹心法和最终酶联免疫荧光法 (ELFA) 原理, 应用法国梅里埃全自动 VIDAS 荧光免疫分析仪及专用配套试剂盒对 PCT 进行检测, 检出限为 0.05 ng/mL, 推荐阳性临

界值为 0.5 ng/mL。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 绘图采用软件 GraphPad prism 5.0。正态分布计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 偏态分布计量资料用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 多组间比较采用 Kruskal-wallis 检验, 并通过 Whisker 箱图显示各组 PCT 检测结果。PCT 的截断值及诊断性能采用 ROC 曲线进行分析。通过单因素和多因素 logistic 回归分析计算念珠菌血流感染相关因素的 OR 值和 95%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料结果比较

念珠菌与细菌血流感染组患者在性别组成上相似, 两组患者的血液病、2 型糖尿病、急性胰腺炎及脓毒症等基础疾病患病率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。和细菌血流感染患者相比, 念珠菌血症患者平均年龄较大, 且入住重症监护病房 (ICU) 的危重症患者居多 (均 $P < 0.01$)。念珠菌感染组罹患肺部感染、呼吸衰竭、慢性肾功能不全等基础疾病, 接受有创诊疗包括机械通气、尿管、中心静脉插管以及近 3 个月内实施手术的患者较细菌血流感染组多, 其他相关因素如全胃肠外营养, 血液标本采集前使用免疫抑制剂及广谱抗生素, 住院时间超过 4 周和感染病死率的差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

多因素 logistic 回归分析显示, 入住 ICU ($OR = 6.904, 95\%CI: 3.298 \sim 14.452$)、机械通气 ($OR = 9.253, 95\%CI: 3.406 \sim 25.138$)、全胃肠外营养 ($OR = 4.706, 95\%CI: 1.948 \sim 11.367$)、应用免疫抑制剂 ($OR = 2.420, 95\%CI: 1.205 \sim 4.863$) 及广谱抗生素 ($OR = 6.475, 95\%CI: 1.182 \sim 35.470$) 是患者罹患念珠菌血症的独立影响因素 (均 $P < 0.05$)。

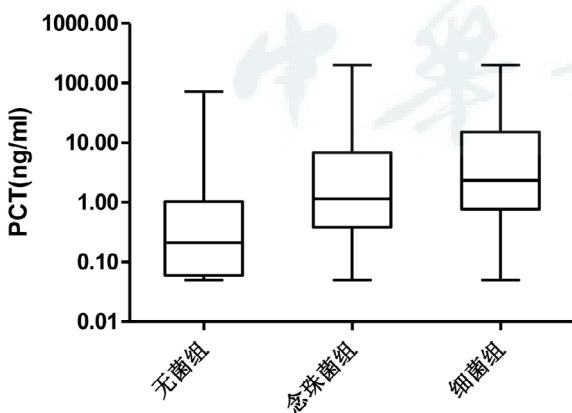
2.2 患者血培养及 PCT 检测结果

783 例患者中血培养阴性 510 例, PCT 为 0.21 (0.06, 1.02) ng/mL。念珠菌血流感染 121 例, PCT 为 1.15 (0.38, 6.85) ng/mL。细菌血流感染 152 例, PCT 为 2.34 (0.77, 15.12) ng/mL。所有入选患者血培养阳性 273 例, 其中 PCT > 0.5 ng/mL 共 209 例, 所占比例为 76.6% (209/273), 见表 2。

采用 Kruskal-wallis 检验方法, 对表 2 中的三组 PCT 定量检测结果进行分析, 得出 $\chi^2=156.583$, $P<0.01$, 三组间 PCT 水平差异有统计学意义。平均秩次为细菌感染组为 555.11, 念珠菌感染组为 493.18, 无菌组为 319.38; 对念珠菌感染组和细菌感染组进行 Mann-Whitney U 检验, 得 $U=7491.0$, $P=0.009$, 差异有统计学意义, 即细菌感染组 PCT 水平明显高于念珠菌感染组; 对念珠菌感染组和无菌组进行 Mann-Whitney U 检验, 得 $U=16907.5$,

表 1 念珠菌血症与细菌血流感染患者的临床资料 (例,%)
Table 1 Clinical variables of patients with *Candida* spp. and bacterial blood stream infection (case,%)

指标	念珠菌组	细菌组	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	70.3±18.7	63.4±21.9	-2.755	0.006
男性	75 (62.0)	86 (56.6)	0.813	0.367
是否入住 ICU	97 (80.2)	65 (42.8)	39.061	0.000
基础疾病				
血液病	21 (17.4)	18 (11.8)	1.672	0.196
2 型糖尿病	39 (32.2)	41 (27.0)	0.899	0.343
急性胰腺炎	4 (3.3)	4 (2.6)	0.001	0.974
肺部感染	87 (71.9)	84 (55.3)	7.969	0.005
呼吸衰竭	67 (55.4)	47 (30.9)	16.561	0.000
慢性肾功能不全	57 (47.1)	51 (33.6)	5.177	0.023
脓毒症	53 (43.8)	55 (36.2)	1.635	0.201
中心静脉插管	47 (38.8)	28 (18.4)	14.101	0.000
尿管	109 (90.1)	96 (63.2)	26.112	0.000
机械通气	93 (76.9)	38 (25.0)	72.592	0.000
手术 (3 个月内)	87 (71.9)	63 (41.4)	25.239	0.000
胃肠外营养	105 (86.8)	61 (40.1)	61.506	0.000
免疫抑制剂	82 (67.8)	53 (34.9)	29.173	0.000
广谱抗生素	119 (98.3)	115 (75.7)	28.324	0.000
住院超过 4 周	71 (58.7)	62 (40.8)	8.629	0.003
病死率	35 (28.9)	28 (18.4)	4.188	0.041



图中上下两条线段表示最大值和最小值, 箱图的上方和下方表示 P_{75} 和 P_{25} 四分位, 中间的线段为中位数

图 1 783 例患者血培养及 PCT 检测结果的箱图

Fig 1 Whisker box-plot distribution of procalcitonin values according to the results of blood cultures of 783 patients

$P<0.01$, 差异有统计学意义 (表 2, 图 1)。

2.3 121 例念珠菌血流感染患者 PCT 检测结果

121 例患者念珠菌血流感染阳性且为单一菌株, 其中近平滑念珠菌 (*C.parapsilosis*) 70 例, 占念珠菌感染的 57.9%, 其次为白色念珠菌 (*C.albicans*) 21 例, 热带念珠菌 (*C.tropicalis*) 和光滑念珠菌 (*C.glabrata*) 均为 7 例, 其他非白念珠菌 (*non-albicans,NAC*) 共 16 例。念珠菌血症患者中 PCT 阳性 85 例, 阳性比例为 70.25%, 见表 3。

2.4 念珠菌血症患者 PCT 水平 ROC 曲线

曲线下面积 (AUC) 为 0.726 (95%CI: 0.677 ~ 0.775)。根据 ROC 曲线得到的最佳临界值为 0.355 ng/mL, 此时 PCT 诊断念珠菌血症的灵敏度为 76.86%, 特异度为 60.78%, 约登指数为 0.376。见图 2。

3 讨论

念珠菌是引起侵袭性血流感染和深部组织感染的最常见致病菌, 是导致危重症患者死亡的重要原因之一。血培养作为血流感染诊断的金标准, 由于其自身的局限性不能及时向临床提供诊疗信息。近年来, 一些新的血清学诊断方法, 包括血浆 1,3- β -D- 葡聚糖检测 (G 试验)、曲霉半乳甘露聚糖抗原测定 (GM 试验) 以及念珠菌芽管 (CAGT) 抗体试验等应用于临床感染的早期诊断, 但具有较

表 2 783 例患者血培养及 PCT 检测结果

Table 2 The results of blood culture and PCT in 783 patients

组别	例数	PCT ^a (ng/mL)	PCT 阳性 (例, %)
细菌组	152	2.34 (0.77, 15.12)	124 (81.58)
念珠菌组	121	1.15 (0.38, 6.85)	85 (70.25)
阴性组	510	0.21 (0.06, 1.02)	175 (34.31)

注: ^aPCT 值为中位数水平, 括号内为四分位间距

表 3 121 例血流感染念珠菌种类与 PCT 定量结果

Table 3 The category of *Candida* spp. and the results of PCT in 121 patients with candidemia

菌种	例数	PCT ^a [M (P_{25} , P_{75}) ng/mL]	PCT 阳性 (例, %)
近平滑念珠菌	70	1.04 (0.37, 6.03)	46 (65.71)
白色念珠菌	21	1.60 (0.33, 5.71)	16 (76.19)
无名念珠菌	8	1.68 (0.39, 5.26)	6 (75.00)
热带念珠菌	7	3.01 (1.09, 41.64)	6 (85.71)
光滑念珠菌	7	1.02 (0.58, 17.86)	6 (85.71)
光滑球拟念珠菌	6	1.16 (0.16, 65.55)	4 (66.67)
溶脂念珠菌	1	13.56 ^b	1 (100.0)
角膜念珠菌	1	0.09 ^b	0 (0.00)
合计	121	1.15 (0.38, 6.85)	85 (70.25)

注: ^aPCT 值为中位数水平, 括号内为四分位间距; ^b 表示只有一株菌, 未注明范围

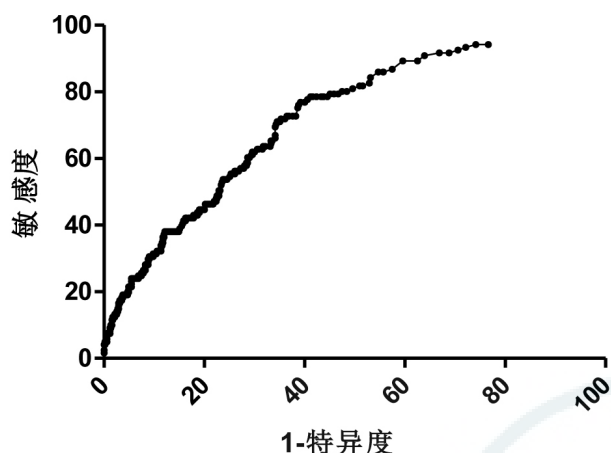


图2 PCT 检测念珠菌血症的 ROC 曲线

Fig 2 Receiver-operating-characteristic (ROC) curve of procalcitonin for the identification of candidemia

高的假阳性率^[5]。PCT 是由 116 个氨基酸组成的多肽，在脂多糖和细胞因子的作用下释放增加，而在病毒感染时浓度降低^[6-7]。目前 PCT 已广泛应用于细菌感染的早期诊断及预后评估中，但其在鉴别念珠菌与细菌血流感染应用中的相关报道较少，本研究旨在探讨降钙素原在念珠菌血流感染中的辅助诊断价值。

纳入的 273 例血流感染阳性患者中，念珠菌感染者 121 例，细菌感染患者 152 例。念珠菌中白色念珠菌 21 例，非白念珠菌包括近平滑念珠菌、光滑念珠菌及热带念珠菌的比例较高。在欧洲等国家，近平滑念珠菌是非白念珠菌中最常见的致病菌（约占真菌感染的 27.7%）^[8]，与本研究结果相符。致病菌种由白念到非白念的转变可能与抗真菌药物的普及与侵袭性操作的增加有关^[9]。分析结果显示，念珠菌血症患者的血清 PCT 水平明显低于细菌血流感染患者，念珠菌血流感染患者 PCT 的 ROC 曲线结果表明，当阈值设定为 0.355 ng/mL 时血清 PCT 诊断血流感染念珠菌的灵敏度为 76.9%，特异度为 60.8%，意大利 Pieralli 等^[2] 对非 ICU 脓毒症患者 PCT 鉴别诊断念珠菌血症与细菌血流感染的阈值报道为 2.5 ng/mL，诊断的阴性预测值达到 98.3%，相应灵敏度、特异度分别为 78.3%、72%，且 PCT 小于 2.5 ng/mL 是念珠菌血症的独立相关因素， $OR=8.57$ (95% $CI:3.09\sim23.70$, $P<0.01$)，本研究中 80.2% 念珠菌血症患者来自 ICU，与细菌感染组相比，PCT 水平差异也有统计学意义 ($P<0.01$)。

提示对于不同人群以及致病菌引起的血流感染应制定相应的参考值范围。

本研究中念珠菌血症的患者 PCT 水平低于细菌血流感染者，可能是由于真菌感染释放类型和强度有别于革兰阴性杆菌或革兰阳性菌所诱发的细胞因子以及其他促炎性细胞因子^[10-11]，且念珠菌感染患者对感染因子免疫应答功能受损，即临床特征为“虚弱表型”^[12]。与细菌血流感染的患者相比，念珠菌血症患者平均年龄较大，且入住 ICU 的危重症患者及罹患肺部感染、呼吸衰竭、慢性肾功能不全等基础疾病居多，全胃肠外营养，使用免疫抑制剂及广谱抗生素，接受有创诊疗及住院时间长等因素差异有统计学意义，念珠菌血症也是在疾病病程后期较为常见。

综上所述，念珠菌是引起真菌血流感染最主要的致病菌，其中又以近平滑念珠菌居多。念珠菌血症患者 PCT 水平以轻度升高为主，较细菌血流感染患者峰值低，可用于区分真菌及细菌感染^[13]，Martini 等^[14] 对比念珠菌血症、脓毒血症及混合感染三组患者发现，PCT 持续低水平重症患者易发生念珠菌血症，即血清 PCT 水平对念珠菌血流感染有一定的辅助诊断价值。对于存在发生念珠菌血症相关因素的患者，若其 PCT 水平在灰色浓度间起伏且不小于 0.355 ng/mL，结合其临床症状及血培养、G 试验等实验室检测指标，鉴别诊断是否有念珠菌血流感染，并及时给予有效地经验性抗真菌治疗。

然而，本研究是回顾性病例对照研究，无法对感染患者的 PCT 水平进行动态监测，以致无法控制其检测时间和疾病病程等混杂因素的影响；PCT 可以鉴别念珠菌和细菌血流感染，但不能用于区别真菌感染和定植菌^[15]；由于侵袭性血流感染的患者较少，需较长时间进行大样本前瞻性队列研究来进一步分析 PCT 在念珠菌血症早期诊断及预后评估中的应用价值。

参考文献

- [1] Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(9):1284-1292. DOI: 10.1093/cid/cit006.
- [2] Pieralli F, Corbo L, Torrigiani A, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating *Candida*, and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit[J]. Intern

- Emerg Med, 2017, 12(5):629-635. DOI:10.1007/s11739-017-1627-7.
- [3] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis[J]. Clin Exp Med, 2013, 13(3):165-170. DOI: 10.1007/s10238-012-0191-8.
- [4] 赵倩, 谢月群, 张涛, 等. 降钙素原对脓毒症患者病情及预后的临床价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(7):937-943. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.019.
- [5] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(s7):19-37. DOI: 10.1111/1469-0691.12039.
- [6] Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(7): 2325-2329. DOI:10.1128/JCM.00655-10.
- [7] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844):515-518. DOI:10.1016/0140-6736(93)90277-N.
- [8] Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, et al. Candida bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY antimicrobial surveillance program, 2008-2009[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2):561-566. DOI: 10.1128/AAC.01079-10.
- [9] 王昊, 吴大玮, 韩辉, 等. 白念珠菌与非白念珠菌血流感染危险因素、抗菌药物应用及预后比较 [J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(8):474-478. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.08.006.
- [10] 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 Diag Lab Immunol, 2005, 12(9):1085-1093. DOI: 10.1128/CDLI.12.9.1085-1093.2005.
- [11] Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1715-1721. DOI: 10.1097/01.CCM.0000134404.63292.71.
- [12] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. JAMA, 2011, 306(23):2594-605. DOI: 10.1001/jama.2011.1829.
- [13] 金卫, 张晓燕, 杜江, 等. 危重病科念珠菌血症 23 例临床分析 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(11):1218-1221. DOI:10.3969/J.ISSN.1004-583x.2016.11.014.
- [14] Martini A, Gottin L, Menestrina N, et al. Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia[J]. J Infect, 2010, 60(6):425-430. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.03.003.
- [15] Dou YH, Du JK, Liu HL, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(4):464-469. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.023.

(收稿日期: 2017-06-21)

(本文编辑: 郑辛甜)

读者 · 作者 · 编者

《中华急诊医学杂志》关于“网络非法组稿”、“快速发表”、“网上投稿”的严正申明

近日许多专家、作者收到所谓本刊工作人员(某某编辑)的电邮,声称可提供快速发表通道。

本刊在此严正声明如下:

(1) 本刊编辑人员如下:沈惠云、张斯龙、邵菊芳、何小军、郑辛甜,没有所谓的外联编辑;

(2) 本刊不接受电子邮件投稿。所有论文通过中华急诊网(www.cem.org.cn)在线提交;

(3) 所有投稿论文编辑部只收取专家审稿费(50元),只有决定正式录用的稿件,我刊才会根据中国科协关于版面费的规定收取相应的费用;

(4) 我刊所有的稿件处理流程,严格按照中华医学会的相关规定执行“三审五定”程序,只针对国家自然科学基金等重大项目成果开辟“快速通道”;

(5) 不法分子利用互联网进行诈骗的形式多样,希望广大作者提高警惕并依法维护自身利益。

这些年,《中华急诊医学杂志》在大家的帮助下进步很快,我们感谢广大专家、作者、读者的关心、爱护,我们亦将勤恳、踏实工作,也欢迎大家的监督、帮助。

《中华急诊医学杂志》编辑部