

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.019

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.1524.032.html(2019-03-04)

## C 反应蛋白与降钙素原联合评分系统在儿童侵袭性细菌性腹泻诊断中的价值\*

陈苗苗<sup>1,2</sup>, 吴成<sup>2</sup>, 王珺珺<sup>1△</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院儿科, 合肥 230022; 2. 安徽省儿童医院消化内科, 合肥 230051)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 C 反应蛋白(CRP)与降钙素原(PCT)联合评分系统在儿童侵袭性细菌性腹泻中的诊断价值。**方法** 选择 2016 年 8 月至 2017 年 8 月于安徽省儿童医院消化内科诊治的腹泻患儿 141 例, 其中侵袭性细菌性腹泻 72 例(观察组), 非细菌性腹泻 69 例(对照组)。检测两组患儿的 PCT、CRP 水平, 比较单一指标的诊断价值; 同时构建二分类 Logistic 回归分析, 分析两项指标与侵袭性细菌性腹泻的相关性, 并依据其参数和回归系数构建两项指标的联合评分系统。联合评分构建后, 通过对 3 项指标的 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度等数据进行比较, 验证联合评分系统的诊断价值。**结果** 两组患儿的年龄、性别等基线资料比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患儿中志贺菌感染 7 例(9.72%), 沙门菌感染 59 例(81.94%), 铜绿假单胞菌感染 2 例(2.78%), 大肠埃希菌感染 4 例(5.56%); CRP 和 PCT 水平均明显高于对照组( $P<0.05$ )。二分类 Logistic 回归分析证实, CRP、PCT 水平与侵袭性细菌性腹泻存在明显相关性( $P<0.05$ )。构建后的联合评分系统与 CRP 和 PCT 的 ROC 曲线进行比较, 联合评分、CRP 及 PCT 的 AUC 分别为 0.89、0.80 及 0.81, 联合评分明显大于 CRP 和 PCT( $P<0.05$ )。以约登指数最大为原则截取 3 项指标的诊断界值, 其中 CRP 的最佳诊断界值为 14.40 mg/L, PCT 为 1.24 ng/mL, 联合评分为 0.52; 以此计算 3 项指标的灵敏度和特异度, 联合评分的灵敏度、特异度均明显高于 CRP 和 PCT 指标( $P<0.05$ )。**结论** 在儿童侵袭性细菌性腹泻中, 血清 CRP 与 PCT 均有较好的诊断参考价值; 基于两项指标为参数构建的联合评分系统可进一步提高诊断准确性。

**[关键词]** 细菌性腹泻; 儿童; C 反应蛋白; 降钙素原; ROC 曲线; 联合诊断**[中图分类号]** R442.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1523-04

### Diagnostic value of joint score system based on C reactive protein and calcitonin parameter in children with invasive bacterial diarrhea\*

CHEN Miaomiao<sup>1,2</sup>, WU Cheng<sup>2</sup>, WANG Lili<sup>1△</sup>

(1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China; 2. Department of Gastroenterology, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, 230051, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic value of serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) joint score system in children with invasive bacterial diarrhea. **Methods** 141 cases of diarrhea children diagnosed and treated in the department of gastroenterology of Anhui Children's Hospital from August 2016 to August 2017 were selected, including 72 cases of invasive bacterial diarrhea (the observation group) and 69 cases of non-bacterial diarrhea (the control group). PCT and CRP levels in the two groups were detected, and the diagnostic value of a single index was compared. At the same time, binary Logistic regression analysis was constructed to analyze the correlation between the two indexes and invasive bacterial diarrhea, and a joint score system of the two indexes was constructed according to their parameters and regression coefficient. After the establishment of the joint score system, the diagnostic value was verified by comparing the three indexes; the area under the ROC curve, sensitivity, specificity and others. **Results** There was no significant difference in age, sex and other baseline data between the two groups ( $P>0.05$ ). Among the 72 cases of invasive bacterial diarrhea, 7 cases of Shigella infection (9.72%), 59 cases of Salmonella infection (81.94%), 2 cases of Pseudomonas aeruginosa (2.78%), and 4 cases of Escherichia coli (5.56%). The levels of CRP and PCT in the children with invasive bacterial diarrhea were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ).

\* 基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1508085MH174)。 作者简介:陈苗苗(1984—), 主治医师, 本科, 主要从事儿科学研究。

△ 通信作者, E-mail: wllwywz@163.com。

Binary Logistic regression analysis confirmed that there was a significant correlation between CRP, PCT levels and invasive bacterial diarrhea ( $P < 0.05$ ). The joint score was compared with the ROC curves of CRP and PCT, the joint score of AUC area respectively were 0.89, 0.80, 0.81. And the joint score was significantly greater than CRP and PCT, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The diagnostic boundary value of the three indexes was cut off with the maximum of the three indexes, of which the best diagnostic value: CRP was 14.4 mg/L, PCT was 1.24 ng/mL, and the joint score was 0.52, so as to calculate the sensitivity and specificity of the three indexes. Among them, the sensitivity and specificity of the joint score were significantly higher than those of CRP and PCT ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In children with invasive bacterial diarrhea, serum CRP and PCT have good reference value for the diagnosis, the joint score system based on the two indexes can further improve the accuracy of diagnosis.

**[Key words]** bacterial diarrhea; children; C-reactive protein; procalcitonin; ROC curve; combined diagnosis

腹泻是儿童的常见疾病,尤以细菌性腹泻为多,约占 30%<sup>[1]</sup>。大便培养是细菌性腹泻的诊断“金标准”,但其检查耗时较长,且阳性率不高,不利于尽早确诊、干预。因此,目前临床上主要依据患儿的血常规、大便性状、发热和腹痛等情况予以综合诊断<sup>[2]</sup>。但部分患儿属于不典型细菌性腹泻,并不具备典型症状和体征,需辅以其他实验室指标协助参考。其中,血清 C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)是鉴别细菌感染的常用检测方法,为进一步发挥二者在儿童侵袭性细菌性腹泻的诊断作用,本研究以 CRP 与 PCT 为参数构建了联合评分系统,并基于 2016 年 8 月至 2017 年 8 月收治的相关腹泻患儿进行临床对比验证,证实其诊断的准确性明显高于上述单一指标。现报告如下,以期为临床提供新的诊断途径。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2016 年 8 月至 2017 年 8 月于安徽省儿童医院消化内科诊治的 371 例腹泻患儿临床资料,均符合以下纳入条件:(1)患儿年龄在 1~5 岁;(2)大便次数增多、每日 3 次以上,大便性状为稀水便、糊状便或为黏液脓血便等;(3)其病程在 2 周内。排除标准:(1)合并其他部位的细菌、真菌感染,或寄生虫病;(2)肠道克罗恩病,溃疡性结肠炎等;(3)合并结核菌感染性腹泻;(4)细菌性腹泻的感染程度为轻度者;(5)近 2 周内有关抗生素应用史,或临床资料不完整。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究流程** 所有患儿均于入院时进行大便常规、细菌培养和血 PCT、CRP 检查,并参照其诊治情况制订“诊断金标准”,依据该标准自 371 例患儿中筛选出两组:侵袭性细菌性腹泻组(观察组)、非细菌性腹泻组(对照组)。实施以下步骤:(1)对两组患儿的血清 CRP 和 PCT 水平进行对比,观察两项指标的组间差异性;(2)若上述指标组间存在明显的统计学差异,则进一步构建二分类 Logistic 回归分析,依据相关性参数和回归系数构建联合评分系统;(3)联合评

分构建后,构建 ROC 曲线,比较三项指标的曲线下面积(AUC),并与 CRP、PCT 单一指标进行 ROC 曲线、诊断的灵敏度及特异度等比较,以验证联合评分系统是否存在明显的诊断优势。

**1.2.2 诊断金标准** 综合大便性状、细菌培养及预后等情况,制订以下诊断标准:大便常规、细菌培养阴性,并经非抗生素治疗后痊愈者,判定为非细菌性腹泻<sup>[3]</sup>;大便培养出侵袭性细菌,作为侵袭性细菌性腹泻的诊断标准<sup>[4]</sup>。371 例腹泻患儿中共筛选出侵袭性细菌性腹泻患儿 72 例(观察组),其中男 40 例,女 32 例;年龄( $20.33 \pm 7.12$ )个月;其白细胞指数均在  $10 \times 10^9/L$  以上,患儿有发热、腹泻和不同程度脱水等临床表现。非细菌性腹泻患儿 69 例作为对照组,其中男 41 例,女 28 例;年龄( $19.84 \pm 6.51$ )个月。其他类型 230 例,均予以剔除。观察组与对照组患儿的年龄、性别等基线资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2.3 CRP 及 PCT 水平检测** 血清 CRP 水平检测采用免疫透射比浊法,正常参考值范围为 0~5 mg/L,采用 MAGLUMI 4000 化学免疫分析仪测定;PCT 水平测定采用化学发光免疫夹心法,正常参考值范围为 0~0.50 ng/mL,采用西门子 ADVIA 2400 生化分析仪测定。

**1.3 统计学处理** 数据均采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布者以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。ROC 曲线的最佳诊断界值以约登指数最大原则获取<sup>[5]</sup>,AUC 的检验比较采用正态性  $Z$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 观察组患儿大便培养结果** 72 例患儿中志贺菌感染 7 例(9.72%),沙门菌感染 59 例(81.94%),铜绿假单胞菌感染 2 例(2.78%),大肠埃希菌感染 4 例(5.56%);中度感染 67 例,重度感染 5 例。

**2.2 两组患儿 CRP、PCT 水平比较** 观察组患儿的 CRP 水平和 PCT 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.3 联合评分系统的构建** CRP、PCT 水平与侵袭性细菌性腹泻存在明显相关性 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。依据表 2 中的 Logistic 回归分析参数与回归系数, 构建联合评分的公式为:  $\text{Logit}(\text{联合评分}) = -1.83 + 1.16 \times \text{PCT} + 0.05 \times \text{CRP}$ 。并通过转换公式:  $\text{联合评分} = \exp[\text{Logit}(\text{联合评分})] / \{1 + \exp[\text{Logit}(\text{联合评分})]\}$ , 从而计算出具体评分值。

表 1 两组患儿的 CRP 和 PCT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
观察组	72	25.91 ± 4.18	1.46 ± 0.39
对照组	69	4.09 ± 1.32	0.25 ± 0.08
t		41.422	25.264
P		0.000	0.000

表 2 CRP、PCT 水平与侵袭性细菌性腹泻相关性的二分类 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	OR	P	95%CI
CRP	0.05	1.05	<0.01	1.03~1.08
PCT	1.16	3.18	<0.01	1.96~5.16
常数项	-1.83	0.16	<0.01	

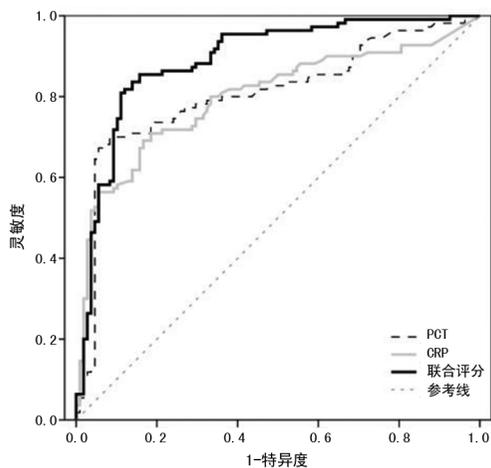


图 1 3 项诊断指标的 ROC 曲线图

表 3 3 项指标的的诊断评价指标

指标	AUC	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
CRP	0.80	0.52	67.20	85.10
PCT	0.81	0.57	74.80	82.30
联合评分	0.89	0.73	83.60	88.90

**2.4 联合评分的诊断价值** 构建 CRP、PCT 及联合评分系统的 ROC 曲线, 见图 1。其中, CRP 的 AUC 为 0.80 (95%CI: 0.75~0.87,  $P < 0.01$ ), PCT 的 AUC 为 0.81 (95%CI: 0.74~0.86,  $P < 0.01$ ), 而联

合评分的 AUC 为 0.89 (95%CI: 0.85~0.94,  $P < 0.01$ )。3 项指标的 AUC 比较, 联合评分的 AUC 均明显大于 CRP 或 PCT, 差异有统计学意义 ( $Z_{\text{CRP}} = 2.38, Z_{\text{PCT}} = 2.15, P < 0.05$ )。以约登指数最大为原则进行取值, 其中 CRP 的最佳诊断界值为 14.40 mg/L, PCT 为 1.24 ng/mL, 联合评分为 0.52。联合评分的灵敏度、特异度均明显高于 CRP 和 PCT 指标。3 项指标的诊断评价指标, 见表 3。

**3 讨论**

血清 CRP 和 PCT 均是临床诊断中的常用指标之一, 其中, CRP 为急性时相反应蛋白, 在机体受急性创伤与感染时, 血清水平可急剧升高, 一般在炎症开始数小时即可升高, 并于 48 h 内达到峰值<sup>[6]</sup>, 其水平值不受化放疗或激素类药物的影响, 因此在临床诊断中应用较多, 诸如心血管疾病、急性胰腺炎、肺炎和其他急性感染的诊断和鉴别诊断, 以及病程监测和预后判断等<sup>[7-9]</sup>。PCT 亦是一项反映炎症活跃程度的指标之一, 当自身免疫、过敏及病毒感染或轻度的全身细菌性感染时, PCT 并不会升高, 但在严重的细菌感染、脓毒症等患者的血清中可明显升高, 目前在新生儿败血症、脓毒症、呼吸系统感染和泌尿系感染等疾病的诊断中均有所应用<sup>[10-12]</sup>。本文纳入的 72 例侵袭性细菌性腹泻患儿, 患儿白细胞指数均在  $10 \times 10^9/L$  以上, 且有发热、腹泻和脱水等明显的相关症状, 中度感染 67 例, 重度感染 5 例, 故可排除轻度感染对 PCT 指标的干扰影响。在儿童细菌性腹泻中, 亦有较多学者证实了这两项指标的诊断价值<sup>[13-16]</sup>。但单项指标的诊断仍有一定程度的缺陷性。吴春芳等<sup>[17]</sup>认为, CRP 的鉴别诊断特异性较差, 并不能作为细菌或轮状病毒感染所致腹泻的独立指标; 梁霞等<sup>[18]</sup>则认为, 无论 PCT 和 CRP 均不能鉴别肠道病毒与普通型细菌性痢疾, 仅在中毒性细菌性痢疾的诊断中具有鉴别价值。此外, 上述文献均未就二者 ROC 曲线的 AUC 进行假设性检验和比较, 且未探讨两者联合诊断的应用价值。

本研究中, 作者基于两项指标的二分类 Logistic 回归分析构建了联合评分系统, 并同时构建了 ROC 曲线和灵敏度、特异度验证其诊断价值, 整个研究过程具有以下优点: (1) 联合评分系统并非单纯的两项指标联合检测, 而是基于 PCT、CRP 与本病的回归系数 ( $\beta$ ) 所构建, 基于两项指标的水平进行计算所得, 其相关性和科学性要明显高于前者; (2) 通过构建 ROC 曲线, 并对比联合评分与单项指标的 AUC, 从而客观地评价其诊断价值; (3) 以约登指数最大为原则, 截取了两项独立指标与联合评分的最佳诊断水平, 并以此计算得出了各自的灵敏度和特异度, 直观地比较了其诊断准确性。

由图 1 和表 3 可见, 联合评分的 AUC 为 0.89, 明显大于 CRP 的 0.80 和 PCT 的 0.81, 差异有统计学意

义( $Z_{CRP} = 2.38, Z_{PCT} = 2.15, P < 0.05$ )。一般而言,以 ROC 曲线下的 AUC  $> 0.90$  提示诊断准确性最佳,以  $0.70 \sim 0.90$  为诊断准确性良好, $0.50 \sim < 0.70$  则表示准确性较差。本研究中,CRP 和 PCT 的诊断准确性分别为  $0.80$  和  $0.81$ ,而联合评分为  $0.89$ ,提示其准确性已接近最佳。另外,联合评分的灵敏度为  $83.60\%$ 、特异度为  $88.90\%$ ,均明显优于 CRP 和 PCT 的各自水平,亦体现了联合评分的诊断价值更高。但在实际应用中,由于导致血清 CRP 和 PCT 升高的因素较多,例如重大手术或创伤、严重的心源性休克均可导致 PCT 升高,霍奇金淋巴瘤、肾病综合征和儿童克罗恩病均可导致 CRP 增高,因此,联合评分亦可受到上述因素影响。在实际诊断中,仍应以患儿的临床表现和体征、大便培养结果为主,予以综合判断,以免出现误诊。

本研究的不足之处:(1)仅基于一家医院收治的腹泻患儿开展研究,其样本量偏少,且地域性较强,故可能存在一定的偏倚性;(2)纳入的 72 例侵袭性细菌性腹泻患儿中,多数为沙门菌感染(59 例),而志贺菌(7 例)、铜绿假单胞菌(2 例)、大肠埃希菌(4 例)感染的样本数太少,尚未达到进一步分组的统计学要求,未能对不同感染源进行进一步分组研究。关于联合评分系统在不同类型侵袭性细菌感染患儿治疗中的指导价值,尚有待今后收集更多病例开展研究。

## 参考文献

- [1] ADAM M A, WANG J, ENAN K A, et al. Molecular Survey of viral and bacterial causes of childhood diarrhea in khartoum state, Sudan[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 112-118.
- [2] ZHOU Y, ZHU X, HOU H, et al. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 63-70.
- [3] COHEN R, RAYMOND J, GENDREL D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children [J]. *Arch Pediatr*, 2017, 24(12S): S26-29.
- [4] TICKELL K D, BRANDER R L, ATLAS H E, et al. Identification and management of *Shigella* infection in children with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(12): e1235-1248.
- [5] ZHU L C, XU L, HE W H, et al. A quick screening model for symptomatic bacterascites in cirrhosis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(4): 282-287.
- [6] BOYAPATI R, CHINTHALAPANI S, RAMISETTI A, et al. Association of pentraxin and high-sensitive C-reactive protein as inflammatory biomarkers in patients with chronic periodontitis and peripheral arterial disease[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2018, 22(2): 112-115.
- [7] SHADYAB A H, TERKELTAUB R, KOOPERBERG C, et al. Prospective associations of C-reactive protein (CRP) levels and CRP genetic risk scores with risk of total knee and hip replacement for osteoarthritis in a diverse cohort [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1038-1044.
- [8] LI C, SHOJI S, BEEBE J. Pharmacokinetics and C-reactive protein modelling of anti-IL-6 antibody (PF-04236921) in healthy volunteers and patients with autoimmune disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 2059-2074.
- [9] 黎村艳, 张晓, 陆建国, 等. 血清  $\gamma$  干扰素诱导蛋白 10 与 C 反应蛋白对儿童急性感染的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(9): 1083-1086.
- [10] LEVIN G, ROTTENSTREICH A. The role of procalcitonin in the diagnosis and management of infections in the field of obstetrics and gynecology [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(9): 1148-1158.
- [11] THOMAS-RÜDDEL D O, POIDINGER B, KOTT M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 128-139.
- [12] ISKANDAR A, ARTHAMIN M Z, INDRIANA K, et al. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 239(1): 1-11.
- [13] 何丽菊. C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A 及外周血白细胞计数、中性粒细胞比例对小儿急性感染性腹泻的鉴别诊断价值[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(6): 469-472.
- [14] 李静丹, 王晶, 宋智心, 等. 血清 C 反应蛋白水平在鉴别不同类型腹泻中的意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2016, 41(12): 1452-1454, 1458.
- [15] 宋俊, 方丽君. 血清降钙素原在儿童感染性腹泻鉴别诊断中的应用分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(9): 1232-1233.
- [16] 赵振平, 李海新, 陈巧英. 降钙素原和白细胞计数在感染性腹泻病鉴别诊断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(19): 2626-2627.
- [17] 吴春芳, 林养, 邓丽花. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在儿童感染性腹泻中的临床价值研究[J]. *实验与检验医学*, 2014, 32(3): 324-325, 349.
- [18] 梁霞, 石便峰. 降钙素原和 C 反应蛋白在感染性腹泻病的变化[J]. *河南预防医学杂志*, 2011, 22(3): 191-192.

(收稿日期: 2018-09-24 修回日期: 2019-01-08)