

## 降钙素原在非肺部感染性脓毒症早期筛查诊断中的效能分析\*

张 静,何发明,钮柏琳<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院急诊与重症医学科,重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 探讨降钙素原(PCT)在非肺部感染性脓毒症早期筛查诊断中的效能。**方法** 选取 2019 年 1—6 月于该院重症监护室住院治疗的疑似感染或确诊感染患者 132 例,根据 Sepsis 3.0 分为脓毒症组( $n=85$  例)和非脓毒症组( $n=47$ ),收集所有患者入院 24 h 的白细胞计数(WBC)、PCT 水平、乳酸(Lac)水平、qSOFA 评分、中性粒细胞绝对值(N#)、淋巴细胞绝对值(L#)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLCR),通过单因素、多因素 logistic 回归及工作特征曲线(ROC)综合分析上述指标在非肺部感染性脓毒症中的早期诊断价值。**结果** PCT 诊断效能高于 NLCR、Lac 和 qSOFA 评分( $P<0.05$ ),其曲线下面积(AUC)为 0.92(95%CI: 0.865~0.975)。PCT $\geq 1.95$  ng/mL 时,诊断的灵敏度为 81.50%,特异度为 91.18%。**结论** PCT 可作为早期筛查诊断非肺部感染性脓毒症的指标之一,当 PCT $\geq 1.95$  ng/mL 时,需高度警惕非肺部感染性脓毒症的发生。

**[关键词]** 脓毒症;降钙素原;乳酸;筛查诊断

**[中图法分类号]** R631

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0044-05

## Efficiency of procalcitonin for early screening and diagnosis of nonpulmonary infectious sepsis\*

ZHANG Jing, HE Faming, NIU Bailin<sup>△</sup>

(Department of Emergency and Intensive Care Medicine, the First Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore efficiency of procalcitonin (PCT) for early screening and diagnosis of nonpulmonary infectious sepsis. **Methods** A total of 132 patients with suspected or confirmed infection who were hospitalized in the ICU from January to June 2019 were selected. According to Sepsis 3.0 criteria, the patients were further divided into the sepsis group ( $n=85$ ) and the non-sepsis group ( $n=47$ ). White blood cell (WBC) count, PCT, lactic acid (Lac), quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), neutrophil count (N#), lymphocyte count (L#) and neutrophil-lymphocyte count ratio (NLCR) were recorded within 24 hours after admission. The diagnostic performances of the above biomarkers were compared using univariate and multivariate logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC). **Results** The diagnostic efficacy of PCT was more significant than those of NLCR, Lac and qSOFA ( $P<0.05$ ), with an area under the curve (AUC) value of 0.92 (95%CI: 0.865—0.975). When the PCT $\geq 1.95$  ng/mL, the sensitivity and specificity were 81.50% and 91.18% respectively. **Conclusion** PCT can be used as one of the indicators for early screening and diagnosis of nonpulmonary infectious sepsis. When PCT $\geq 1.95$  ng/mL, high vigilance is required for nonpulmonary infectious sepsis.

**[Key words]** sepsis; procalcitonin; lactic acid; screening diagnosis

脓毒症每年新发病例约 3 000 万,其中死亡人数超过 600 万,已成为重症监护室(ICU)患者主要的死因<sup>[1-2]</sup>。新版脓毒症诊断标准将其定义为可疑感染的

基础上出现脏器功能障碍,即序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)大于或等于 2 分(Sepsis 3.0)<sup>[3]</sup>。由于 Sepsis 3.0 涉及的检测指标相对复杂,以致其难以在急

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM019);蛇牌学院重症医学科学研究基金(2017001);重庆医科大学附属第一医院培育基金(PYJJ2017-26,2018PYJJ-05)。 作者简介:张静(1994—),医师,硕士,主要从事重症感染与免疫方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail: nberlin@126.com。

诊、门诊广泛应用<sup>[4]</sup>。此外,新的定义推出了 qSOFA 作为门诊快速筛查工具,但 qSOFA 的低效能一直是学界争论的焦点<sup>[5]</sup>。目前在临床实践中,血培养仍是诊断脓毒症的重要手段,但血培养耗时较长,培养结果阴性率较高,可导致脓毒症的诊断延迟和漏诊<sup>[6]</sup>。因此,临床急需一个指标用于脓毒症的早期筛查,以便于脓毒症的早期诊断和及时治疗,从而改善其预后。

研究发现,与肺部感染相比,腹腔及泌尿道感染患者更容易快速出现严重脓毒症或脓毒症休克<sup>[7]</sup>,其延迟诊断所致的并发症及临床后果更加严重。故本研究重点关注非肺部感染性脓毒症的早期筛查。近年来,降钙素原(PCT)作为一个临床广泛开展的感染检测指标,在许多研究中体现出了它对感染严重程度及预后判断的有效性,如 RUAN 等<sup>[8]</sup>研究发现 PCT 诊断脓毒症的曲线下面积(AUC)约 0.9,灵敏度约 85%。本研究旨在探讨 PCT 在非肺部感染性脓毒症早期筛查诊断中的确切效能,以期为其早期筛查诊断提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2019 年 1—6 月于本院重症监护室住院治疗的感染或疑似感染患者,根据 Sepsis 3.0 诊断标准分为非脓毒症组和脓毒症组。纳入标准:疑似或确诊感染的患者;排除标准:肺部感染、血液系统疾病、长期服用激素及免疫抑制剂者、资料不全者。收集所有病例的基本信息如年龄、性别、感染部位、SOFA 评分及 qSOFA 评分,并收集入院 24 h 内的白细胞计数(WBC)、淋巴细胞绝对值(L#)、中性粒细胞绝对值(N#)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLCR)、PCT 及乳酸(Lac)水平。

### 1.2 方法

采集所有患者入院 24 h 内的静脉血(血常规及 PCT 检测)和动脉血(乳酸检测),利用日本 Sysmex XN-9000 进行血常规检测,德国罗氏电化学发光法检测 PCT 水平,美国 Gem Premier 3000 检测乳酸水平。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0 和 Medcalc19.0 进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。利用单因素和多因素 logistic 回归分析各项指标在脓毒症早期筛查诊断中的作用,并绘制工作特征曲线(ROC),获取 AUC 和各项指标最佳截断值、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料及相关指标的比较

本研究共收集病例 176 例,排除 44 例(肺部感染

24 例,血液系统疾病 9 例、长期使用激素及免疫抑制剂 7 例、资料不全 4 例)。其余病例按照 Sepsis 3.0 分为脓毒症组( $n=85$ )和非脓毒症组( $n=47$ )。脓毒症组男 47 例,女 38 例,平均年龄( $55 \pm 8$ )岁;非脓毒症组男 20 例,女 27 例,平均年龄( $51 \pm 14$ )岁。两组之间性别、年龄及感染部位差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。将 WBC、NLRC、PCT、Lac 及 qSOFA 评分进行 *t* 检验分析,结果显示,脓毒症组的 WBC、NLRC、PCT、Lac 及 qSOFA 评分均高于非脓毒症组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 脓毒症组与非脓毒症组基线资料比较

项目	脓毒症组	非脓毒症组	$\chi^2/F$	<i>P</i>
性别( <i>n</i> )				
男	47	20	1.966	0.161
女	38	27		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	55 ± 8	51 ± 14	17.209	0.990
感染部位( <i>n</i> )				
腹部	36	16	2.713	0.438
泌尿系	17	12		
皮肤及软组织	9	6		
多个部位	3	0		

表 2 脓毒症组和非脓毒症组的 WBC、NLRC、PCT、Lac 及 qSOFA 比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	脓毒症组	非脓毒症组	<i>P</i>
NLRC	28.07 ± 25.04	9.19 ± 10.56	<0.001
WBC( $\times 10^9/L$ )	12.35 ± 7.99	9.63 ± 4.70	0.036
PCT(ng/mL)	42.15 ± 55.84	1.58 ± 5.48	<0.001
Lac(mmol/L)	3.79 ± 3.96	1.12 ± 0.41	<0.001
qSOFA	1.20 ± 0.64	0.91 ± 0.71	0.047

### 2.2 logistic 回归分析

将 WBC、NLRC、PCT 及 Lac 进行单因素 logistic 回归分析,结果显示上述指标均有统计学意义( $P < 0.05$ ),再进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 WBC 和 qSOFA 评分无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余指标有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.3 ROC 曲线

将 NLRC、PCT、Lac 及 qSOFA 评分进行 ROC 曲线分析,结果显示 PCT 的曲线下面积为 0.92,95% CI:0.865~0.975,见图 1。再计算上述各项指标的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。当 PCT 最佳截断值为 1.95 ng/mL 时,灵敏度为 81.50%,特异度为 91.18%,阳性预测值为 94.6%,阴性预测值为 72.1%,见表 4。

表 3 脓毒症诊断相关指标的单因素和多因素 logistic 回归分析

项目	单因素 OR(95%CI)	P	多因素 OR(95%CI)	P
NLCR	1.11(1.051~1.173)	<0.001	1.1(1.006~1.202)	0.037
WBC( $\times 10^9/L$ )	1.071(0.993~1.155)	0.077	—	0.160
PCT(ng/mL)	1.188(1.032~1.368)	0.017	1.101(1.001~1.211)	0.047
Lac(mmol/L)	7.302(2.582~20.654)	<0.001	3.053(1.118~8.341)	0.029
qSOFA	1.94(1.008~3.734)	0.047	—	0.985

—:无数据。

表 4 脓毒症早期诊断相关指标的特征

项目	AUC (95%CI)	cut-off 值	灵敏度(%) (95%CI)	特异度(%) (95%CI)	阳性预测值(%) (95%CI)	阴性预测值(%) (95%CI)
NLCR	0.823(0.733~0.913)	11.86	78.46(66.5~87.7)	88.24(72.5~96.7)	92.7(83.4~97.0)	68.2(57.06~77.6)
PCT(ng/mL)	0.920(0.865~0.975)	1.95	81.50(70.0~90.1)	91.18(76.3~98.1)	94.6(85.6~98.1)	72.1(60.5~81.3)
Lac(mmol/L)	0.854(0.782~0.926)	1.7	64.60(51.8~76.1)	91.18(76.3~98.1)	93.3(82.4~97.7)	57.4(48.8~65.5)
qSOFA $\geq 2$	0.606(0.503~0.703)	—	29.23(18.6~41.8)	79.41(62.1~91.3)	73.1(55.9~85.3)	37.0(31.8~42.5)

—:无数据。

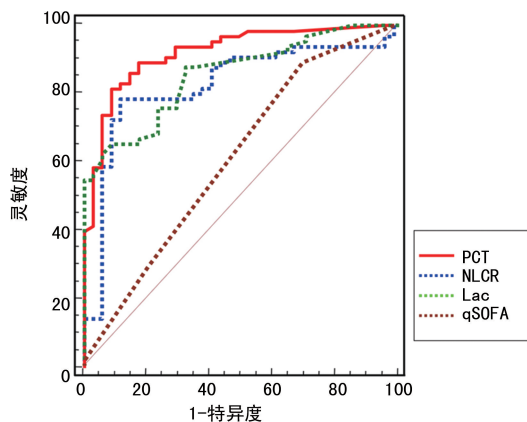


图 1 ROC 曲线

### 3 讨论

尽早诊断和及时、有效的干预是改善脓毒症预后的关键<sup>[4]</sup>,故脓毒症的早期筛查尤为重要。本研究探讨了目前常用指标如 WBC、NLCR、PCT、Lac 及 qSOFA 在非肺部感染性脓毒症早期筛查诊断中的作用,结果显示,与其他指标相比,PCT 在非肺部感染性脓毒症中具有更高的筛查诊断效能。

PCT 作为一种炎症标志物,被广泛用于诊断感染和指导抗生素治疗<sup>[9]</sup>。健康人群中,PCT 水平通常低于 0.1 ng/mL。但是机体处于感染状态时,在促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)刺激下,PCT 水平明显上升。在病毒感染和炎症反应中,PCT 水平升高到 1.5 ng/mL,在细菌感染中则可高达正常水平的 10 万倍,而且 PCT 在感染后 3~6 h 即可升高,6~8 h 达峰值。因此,PCT 在早期感染诊断中发挥重要作用<sup>[10-12]</sup>。同时,怀疑或确诊脓毒症的患者中,利用 PCT 进行筛查可缩短抗生素使用时间,从而优化治疗<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,PCT 在非肺部

感染性脓毒症中的早期筛查诊断价值均优于其他指标,其曲线下面积为 0.920,当最佳截断(cut-off)值为 1.95 ng/mL 时,灵敏度为 81.50%(95%CI:70.0~90.1),特异度为 91.18%(95%CI:76.3~98.1),阳性预测值为 94.6%(95%CI:85.6~98.1)。故 PCT 可作为非肺部感染性脓毒症的早期筛查诊断指标之一。

qSOFA 作为脓毒症的筛查指标,具有快速、简单和无创的特点。但目前较多研究发现,qSOFA 用于筛查脓毒症的效能较低,甚至低于 SIRS 标准<sup>[14-15]</sup>。WILLIAMS 等<sup>[16]</sup>研究发现,qSOFA 评分大于或等于 2 在脓毒症筛查中的灵敏度仅为 29.7%。在本研究中,qSOFA 的多因素 logistic 回归分析结果无统计学意义,鉴于 qSOFA 是临床上常用的脓毒症筛查指标,本研究仍进行了 ROC 曲线分析,其结果显示曲线下面积仅为 0.606,当 qSOFA 评分大于或等于 2 时,诊断脓毒症的灵敏度为 29.23%,与其他研究结果基本一致,可见 qSOFA 作为脓毒症的早期筛查指标的效能并不令人满意。

WBC 是临床常用炎症指标之一。较多研究表明,WBC 诊断脓毒症的灵敏度和特异度均较低。GUCYETMEZ 等<sup>[17]</sup>研究发现脓毒症组的 WBC 水平低于非脓毒症组,但差异无统计学意义。ZHANG 等<sup>[18]</sup>研究发现,与 PCT 或 CRP 相比,WBC 诊断脓毒症的曲线下面积为 0.6,同时 WBC 在脓毒症与非脓毒症之间无明显差异。本研究也发现,脓毒症组的 WBC 水平高于非脓毒症组,但单因素 logistic 回归分析结果无统计学意义,因此 WBC 不适用于脓毒症的早期筛查诊断。

感染和应激可引起中性粒细胞计数增加和淋巴细胞计数减少,中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(NLCR)越来越受到临床研究者的关注<sup>[19]</sup>。但是本研究发现 NLCR 在非肺部感染性脓毒症早期诊断中的效能低于 PCT。MARTINS 等<sup>[20]</sup>研究发现,当 NLCR 的最佳截断值大于 5 时,预测脓毒症的特异度极低。而 PANTZARIS 等<sup>[21]</sup>却提出 NLCR 不能作为诊断脓毒症的敏感标记物,因为该数值的升高也与创伤、手术、胰腺炎、心脏病和风湿病相关。同时,BO-RAN 等<sup>[22]</sup>研究发现,与 PCT、Lac 及 CRP 相比,NLCR 与脓毒症的相关性明显较弱。故 NLCR 在脓毒症诊断中的临床应用需进一步的研究。

脓毒症早期即可出现微循环障碍,而乳酸作为微循环障碍的指标之一<sup>[23]</sup>,被认为是脓症患者初始评估的重要组成部分,但 SOFA 评分标准已排除了乳酸,即乳酸水平高于 4 mmol/L 不再作为器官功能障碍的标准之一<sup>[3]</sup>。本研究发现,乳酸用于诊断脓毒症的灵敏度偏低。目前,乳酸更多的是用于急诊感染患者、其他非感染性疾病如心脏骤停,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),创伤等患者的病情危险分层和脓毒症的死亡预测<sup>[24]</sup>。因此,乳酸更适用于脓毒症的预后评估。

综上所述,PCT 有助于非肺部感染性脓毒症的早期筛查诊断,当临床医生怀疑患者存在非肺源性感染,且 PCT 大于 cut-off 值(1.95 ng/mL)时,需高度怀疑脓毒症,从而为下一步的诊治提供依据。本研究存在一些局限性,首先样本量偏少,相关结论尚需更大样本量的多中心研究进一步验证;同时本研究为回顾性分析,如能进行前瞻性研究则结论可能更具有代表性。

## 参考文献

- [1] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):414-417.
- [2] DELANO M J, WARD P A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. *Immunol Rev*, 2016, 274(1):330-353.
- [3] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *Jama*, 2016, 315(8):801-810.
- [4] SARTELLI M, KLUGER Y, ANSALONI L, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions[J]. *World J Emerg surg*, 2018, 13:6.
- [5] ASKIM A, MOSER F, GUSTAD L T, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality—a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 25(1):56.
- [6] ZBOROMYRSKA Y, CILLONIZ C, COBOS-TR IGUEROS N, et al. Evaluation of the Magicplex™ sepsis real-time test for the rapid diagnosis of bloodstream infections in adults [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:56.
- [7] SZABO B G, KISS R, LENART K S, et al. Clinical and microbiological characteristics and outcomes of community-acquired sepsis among adults: a single center, 1-year retrospective observational cohort study from hungary[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):584.
- [8] RUAN L, CHEN G Y, LIU Z, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Crit Care (London, England)*, 2018, 22(1):316.
- [9] TAYLOR R, JONES A, KELLY S, et al. A review of the value of procalcitonin as a marker of infection[J]. *Cureus*, 2017, 9(4):e1148.
- [10] LARSEN F F, PETERSEN J A. Novel biomarkers for sepsis: a narrative review[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 45:46-50.
- [11] MEMAR M Y, VARSHOCHI M, SHOKOUHI B, et al. Procalcitonin: the marker of pediatric bacterial infection[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:936-943.
- [12] THOMAS-RUDEL 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 (London, England)*, 2018, 22(1):128.
- [13] IANKOVA I, THOMPSON-LEDUC P, KIRSON N Y, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5):691-698.
- [14] TUSGUL S, CARRON P N, YERSIN B, et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and

- sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2017, 25(1):108.
- [15] VILLEGAS N, MOORE L J. Sepsis screening: current evidence and available tools[J]. *Surg Infect*, 2018, 19(2):126-130.
- [16] WILLIAMS J M, GREENSLADE J H, MCKENZIE J V, et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ed patients with infection[J]. *Chest*, 2017, 151(3):586-596.
- [17] GUCYETMEZ B, ATALAN H K. C-reactive protein and hemogram parameters for the non-sepsis systemic inflammatory response syndrome and sepsis: what do they mean? [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148699.
- [18] ZHANG H, WANG X, ZHANG Q, et al. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1):173.
- [19] PATEL P, WALBORN A, RONDINA M, et al. Markers of inflammation and infection in sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1076029619843338.
- [20] MARTINS E C, SILVEIRA L D F, VIEGAS K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31(1):64-70.
- [21] PANTZARIS N D, PLATANAKI C, PIERRAKO C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio relation to sepsis severity scores and inflammatory biomarkers in patients with community-acquired pneumonia: a case series[J]. *J Transl Int Med*, 2018, 6(1):43-46.
- [22] BORAN O F, YAZAR F M, BORAN M, et al. The pre-septic period and inflammatory markers in the prediction of the course of sepsis[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:3531-3539.
- [23] ZHAI X, YANG Z, ZHENG G, et al. Lactate as a potential biomarker of sepsis in a rat cecal ligation and puncture model[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:8352727.
- [24] OEDORF K, DAY D E, LIOR Y, et al. Serum lactate predicts adverse outcomes in emergency department patients with and without infection[J]. *West J Emerg Med*, 2017, 18(2):258-266.

(收稿日期:2020-02-25 修回日期:2020-07-30)

(上接第 43 页)

- [19] 崔敏,张真路,王纯,等. 868 例感染性心内膜炎感染部位与病原菌分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2010, 39(3):427-428.
- [20] YEW H S, MURDOCH D R. Global trends in infective endocarditis epidemiology [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2012, 14(4):367-372.
- [21] 贾明理,毕静,唐明,等. 感染性心内膜炎患者血管栓塞的相关因素分析[J]. *临床内科杂志*, 2015, 32(6):386-388.
- [22] 王珊,朱光发. 血培养阳性感染性心内膜炎患者的临床特点及预后影响因素[J]. *中国医药*, 2018, 13(2):182-185.
- [23] 梁峰,胡大一,沈珠军,等. 2015 年欧洲心脏病学会关于感染性心内膜炎诊断及治疗指南的解读[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(2):160-166.
- [24] MURDOCH D R, COREY G R, HOEN B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(5):463-473.
- [25] 吴伟春,王浩,赵星,等. 超声心动图对感染性心内膜炎患者的赘生物及其他常见并发症的研究[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2011, 8(3):558-563.
- [26] 梁富翔,宋兵,刘瑞生,等. 早期手术治疗感染性心内膜炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(8):938-944.

(收稿日期:2020-04-28 修回日期:2020-09-21)