

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220928.0836.002.html\(2022-09-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220928.0836.002.html(2022-09-28))

降钙素原在血液恶性肿瘤患者合并血流感染中的临床应用价值*

汪晶¹, 陈东阳¹, 张砾丹¹, 张加敏¹, 熊艺颖¹, 张晓兵², 张红宾^{1△}
(重庆医科大学附属第一医院:1. 血液内科;2. 微生物室 400016)

[摘要] **目的** 本研究主要探讨降钙素原(PCT)在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中的临床应用价值及其影响因素。**方法** 收集2013年1月至2020年8月该院血液内科住院治疗的270例血液恶性肿瘤合并血流感染的患者的临床资料,回顾性分析患者PCT水平的影响因素,采用SPSS25.0软件非参数检验行单因素分析,进一步使用多元线性回归进行多因素分析,建立ROC曲线计算曲线下面积(AUC),评价诊断效能,同时计算最佳临界(cut-off)值。**结果** 在单因素分析中,年龄、是否化疗、不同菌种、不同临床症状显著影响患者PCT值,进一步行多因素分析提示革兰阴性(G^-)菌、伴休克血压症状与患者PCT水平增高显著独立相关。诊断效能方面,在不同菌种中 G^- 菌PCT的AUC(AUC=0.64)最大,诊断效能明显优于革兰阳性(G^+)菌(AUC=0.5)及真菌(AUC=0.56),差异有统计学意义($P<0.001$)。在不同粒细胞数分组中,各组PCT的AUC值均接近0.5,诊断效能不佳,且各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究中PCT在不同的菌种组、粒细胞数目组中的AUC及灵敏度整体均不高(AUC值最大为 G^- 菌的0.64,灵敏度最高为 G^- 菌的76%)。**结论** 在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中, G^- 菌、伴休克血压患者的PCT水平升高,同时PCT在 G^- 菌感染中的诊断效能最优。可能受粒细胞数减少的影响,PCT在血液恶性肿瘤患者中的总体诊断效能有一定下降。

[关键词] 降钙素原;血流感染;血液恶性肿瘤;诊断

[中图分类号] R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3890-05

Clinical application value of procalcitonin in patients with hematologic malignant tumor complicating bloodstream infection*

WANG Jing¹, CHEN Dongyang¹, ZHANG Lidan¹, ZHANG Jiamin¹, XIONG Yiyi¹,
ZHANG Xiaobing², ZHANG Hongbin^{1△}

(1. Department of Hematology; 2. Microbiology Room, First Affiliated Hospital of
Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical application value of procalcitonin (PCT) in the patients with hematological malignant tumor complicating bloodstream infection and its influencing factors analysis. **Methods** The clinical data of 270 patients with hematological malignant tumor complicating bloodstream infection hospitalized in the hematology department of this hospital from January 2013 to August 2020 were collected. The influencing factors of PCT levels in the patients were retrospectively analyzed. The SPSS25.0 non-parametric test was adopted to conduct the univariate analysis. Then the multiple linear regression was further used to conduct the multivariate analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was established to calculate the area under the curve (AUC) and optimal cut-off value for evaluating the diagnostic efficiency. **Results** In the univariate analysis, the age, chemotherapy, bacterial species and different clinical symptoms significantly affected the PCT value of the patients, further the multivariate analysis showed that Gram-negative (G^-) bacteria, complicating shock blood pressure symptom had significantly independent correlation with the increase of PCT level. In terms of diagnostic efficiency, the AUC (AUC=0.64) of PCT in the G^- bacteria group was the largest among different bacterial species, and its diagnostic efficiency was significantly better than that of Gram-positive (G^+) bacteria (AUC=0.5) and fungi (AUC=0.56), the difference was statistically significant ($P<0.001$). In different granulocytes number groups, the AUC value of PCT in each group all was close to 0.5, and the diagnostic efficiency was poor, moreover the differences among various groups had no statistical significance ($P>0.05$). In this study, AUC and sensitivity in different bacterial species groups

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82000173);重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0256)。 作者简介:汪晶(1985-),硕士,主治医师,主要从事血液疾病的临床工作。 △ 通信作者, E-mail: usamake@163.com。

and granulocytes number groups were not high on the whole [the AUC value was maximum in G⁻ bacteria(0.64), and the sensitivity was the highest in G⁻ bacteria (76%)]. **Conclusion** In the patients with hematological malignant tumor complicating bloodstream infection, the PCT level in the patients with G⁻ bacteria or complicating shock blood pressure is significantly higher, meanwhile the diagnostic efficiency of PCT is the best in G⁻ bacterial infection. The overall diagnostic efficiency of PCT in the patients with hematological malignant tumor may be decreased possibly due to the decrease of granulocytes number.

[Key words] procalcitonin; blood stream infection; hematological malignancy; diagnosis

血液恶性肿瘤患者因化疗引起免疫功能低下、粒细胞缺乏、胃肠黏膜屏障破坏、中心静脉置管等,导致血流性感染发生率增高,陈少桢等^[1] 研究报道血液恶性肿瘤血培养检出率高达 23.4%,因血流感染导致的死亡率可高达 37%~38%^[2-3],合并多脏器功能衰竭的患者病死率甚至高达 87%^[4],早期识别血流性感染并对其进行针对性抗感染治疗对患者预后至关重要。血培养是血流感染的诊断金标准,但其培养周期长,阳性率低,而血液恶性肿瘤患者因免疫缺陷导致血流感染极易早期加重,甚至其早期死亡率可高达 19.5%^[5],故临床医师需依赖快速的较特异的感染生物学指标指导早期抗生素的使用。目前国内外大量研究证实降钙素原(procalcitonin, PCT)在血流性感染中有较好的诊断效能^[6-8],除可用于血流感染的早期监测外,在鉴别革兰阳性(G⁺)与革兰阴性(G⁻)菌血流感染中亦有一定参考价值^[9-10],但由于血液恶性肿瘤患者的特殊性,尤其在合并粒细胞减少时,PCT 的临床诊断价值是否有所不同,目前相关的研究较少,本研究旨在分析 PCT 在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中的诊断价值及影响因素,为临床评估恶性血液肿瘤合并血流感染提供早期的实验室数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2013 年 1 月至 2020 年 8 月本院血液内科住院的血液恶性肿瘤合并血流感染患者 270 例,纳入的所有患者均符合 2017 年世界卫生组织(WHO)修订的《淋巴瘤造血系统肿瘤分类及其诊断标准解读》及《美国感染性疾病协会关于血液恶性肿瘤和血流感染的诊断标准》。根据 WHO 年龄分组,<60 岁为青中年组,≥60 岁为老年组。根据中性粒细胞绝对值分为粒细胞正常组、粒细胞减少组、粒细胞缺乏组,具体标准如下:中性粒细胞绝对值>2.0×10⁹/L 为粒细胞正常,中性粒细胞绝对值在(0.5~2.0)×10⁹/L 为粒细胞减少,中性粒细胞绝对值<0.5×10⁹/L 为粒细胞缺乏。休克血压:收缩压小于 90 mm Hg。

1.2 方法

记录患者的年龄、疾病类型、性别、是否化疗、中性粒细胞数目、临床症状,同时记录外周血血培养的具体菌种,血培养测定采用法国生物梅里埃全自动血液培养检测仪及配套试剂。送检血培养同一天送检 PCT, PCT 检测试剂购自瑞士罗氏诊断试剂公司,检测仪器为罗氏 E170(电化学发光定量法)。仪器操作

均严格按照标准化操作程序进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件分析数据,本研究计量资料为非正态分布,计量资料采用中位数和四分位间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,使用非参数检验进行统计,组间两两比较采用非参数检验的 Mann-Whitney 检验,多组间比较采用非参数检验的 Kruskal-Wallis 检验,同时对单因素分析差异有统计学意义的自变量采用多元线性回归做多因素分析,单个自变量为分类变量且水平大于 2 时需设置哑变量转换。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线法确定灵敏度、特异度、最佳临界值(cut-off 值),以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者主要临床特征

血液恶性肿瘤合并血流感染患者 270 例,男女比例为 1.3 : 1.0,以小于 60 岁患者居多(n=203),同时白血病患者占 71%(n=192),76% 患者行化疗(n=206),80% 患者为粒细胞缺乏(n=217),同时血流感染中菌种仍以 G⁻ 菌为主(n=155),其中肠杆菌科的大肠埃希菌仍为血液科血流感染发生率最高的 G⁻ 菌,其次为肺炎克雷伯菌,G⁺ 菌中以葡萄球菌为首,其次为链球菌。血流感染时临床症状上均有发热,伴休克血压患者占比 5%。见表 1。

表 1 患者的主要临床特征

临床特征	例数和占比 [n(%)]	临床特征	例数和占比 [n(%)]
性别		临床症状	
男	155(57)	发热	207(77)
女	115(43)	发热伴寒战	48(18)
年龄		发热伴休克血压	15(5)
<60 岁	203(75)	G ⁺ 菌	92(34)
≥60 岁	67(25)	葡萄球菌	68(74)
疾病类型		链球菌	18(20)
白血病	192(71)	肠球菌	6(6)
淋巴瘤	48(18)	G ⁻ 菌	155(57)
MM	16(6)	大肠埃希菌	77(50)
MDS	14(5)	肺炎克雷伯菌	37(24)
是否化疗		铜绿假单胞菌	18(12)
是	206(76)	其他	23(14)
否	64(24)	真菌	23(9)
中性粒细胞数			
<0.5×10 ⁹ /L	217(80)		
(0.5~2.0)×10 ⁹ /L	15(6)		
>2.0×10 ⁹ /L	38(14)		

MM:多发性骨髓瘤;MDS:骨髓增生异常综合征。

2.2 单因素分析

在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中,中位 PCT 值在不同性别、中性粒细胞数目、疾病类型中差异无统计学意义($P>0.05$),中位 PCT 值在不同年龄、菌种临床症状及是否化疗中比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 PCT 水平在不同年龄、性别、菌种、中性粒细胞、临床症状、疾病类型是否化疗中的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

项目	n	中位 PCT 值	P
性别			0.794
男	155	0.35(0.14, 1.64)	
女	115	0.28(0.12, 2.23)	
年龄			<0.001
<60 岁	203	0.26(0.12, 0.93)	
≥60 岁	67	0.97(0.18, 6.98)	
是否化疗			0.002
是	206	0.26(0.12, 1.36)	
否	64	0.63(0.21, 4.57)	
菌种			0.028
G ⁺ 菌	92	0.22(0.09, 0.65)	
G ⁻ 菌	155	0.46(0.17, 4.07)	
真菌	23	0.23(0.06, 0.58)	
中性粒细胞			>0.05
<0.5×10 ⁹ /L	217	0.30(0.14, 1.52)	
(0.5~2.0)×10 ⁹ /L	15	0.18(0.06, 0.94)	
>2.0×10 ⁹ /L	38	0.49(0.13, 4.89)	
临床症状			0.001
发热	207	0.30(0.12, 1.41)	
发热伴寒战	48	0.21(0.14, 1.47)	
发热伴休克血压	15	9.79(1.25, 45.79)	
疾病类型			>0.05
白血病	192	0.33(0.13, 1.46)	
淋巴瘤	48	0.42(0.23, 3.48)	
MM	16	0.36(0.08, 0.57)	
MDS	14	0.16(0.08, 0.29)	

2.3 多因素分析

对单因素分析中差异有统计学意义的年龄、化疗、菌种及临床症状进一步用多元线性回归行多因素分析,对自变量为分类变量且水平大于 2 的菌种和临床症状需先行哑变量转换,菌种以 G⁻ 菌为参照组设置哑变量,症状以伴休克血压为参照组设置哑变量,结果显示不同菌种、临床症状对 PCT 水平有显著独立影响,且均为负向影响,G⁻ 菌对比真菌及 G⁺ 菌更容易引起 PCT 增高($P=0.049, 0.020$),发热伴休克血压患者的 PCT 值显著高于单一发热及发热伴寒颤的患者($P<0.001, P<0.001$),而年龄、是否化疗与 PCT 水平无明显相关性($P=0.052, 0.662$)。见表 3。

2.4 PCT 在不同菌种、中性粒细胞数目中的诊断效能评价

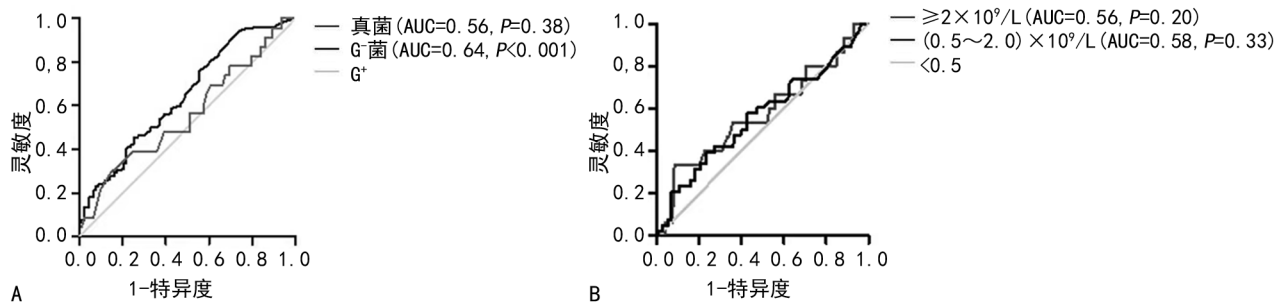
PCT 在不同菌种中的 ROC AUC 显示 G⁻ 菌(AUC=0.64, $P<0.001$),真菌(AUC=0.56, $P=0.38$),G⁺ 菌(AUC=0.5),PCT 在 G⁻ 菌中的诊断效能优于真菌和 G⁺ 菌。在 G⁻ 菌组中 PCT 临界值为 0.165 ng/mL 时,灵敏度为 76.00%,特异度为 44.6%,在真菌组临界值为 0.065 ng/mL,灵敏度为 30.4%,特异度为 84.8%。PCT 在不同粒细胞数分组中的 ROC AUC 显示,中性粒细胞数目>2×10⁹/L(AUC=0.56, $P=0.20$),中性粒细胞数在(0.5~2.0)×10⁹/L(AUC=0.58, $P=0.33$),中性粒细胞<0.5×10⁹/L(AUC=0.5),组间比较无统计学差异。在中性粒细胞数目>2×10⁹/L 组中 PCT 临界值为 1.65 ng/mL 时,灵敏度为 39.5%,特异度为 76.5%,在中性粒细胞数在(0.5~2.0)×10⁹/L 组中 PCT 临界值为 0.065 ng/mL 时,灵敏度为 33.3%,特异度为 91.7%。见表 4、图 1。

表 3 PCT 水平与年龄、化疗、菌种、临床症状的相关性分析

变量	B	SE	β	t	P	95%CI
常量	20.523	3.815		5.379	<0.001	(13.010, 28.035)
菌种						
G ⁺ 菌	-4.588	1.962	-0.139	-2.338	0.020	(-8.452, -0.724)
真菌	-6.676	3.370	-0.119	-1.981	0.049	(-13.313, -0.040)
G ⁻ 菌	0					
临床症状						
单一发热	-15.105	3.337	-0.423	-4.526	<0.001	(-21.677, -8.534)
伴寒战	-15.606	3.890	-0.378	-4.012	<0.001	(-23.265, -7.948)
伴休克	0					
年龄	4.298	2.205	0.119	1.949	0.052	(-0.044, 8.639)
是否化疗	-0.975	2.227	-0.026	-0.438	0.662	(-5.360, 3.410)

表 4 PCT 在不同菌种、中性粒细胞数中的诊断效能评价

诊断效能	AUC	95%CI	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
G ⁻ 菌	0.64	0.569~0.712	<0.001	0.165	76.0	44.6
真菌	0.56	0.422~0.740	0.380	0.065	30.4	84.8
(0.5~2.0)×10 ⁹ /L	0.58	0.411~0.740	0.330	0.065	33.3	91.7
>2.0×10 ⁹ /L	0.56	0.459~0.669	0.280	1.650	39.5	76.5



A: 不同菌种; B: 不同中性粒细胞数。

图 1 PCT 在不同菌种、中性粒细胞数目的 ROC AUC 分析

3 讨 论

PCT 为降钙素的前体,是由甲状腺 C 细胞产生的无激素活性的糖蛋白,同时有研究表明 PCT 还存在于单个核细胞、T 细胞、B 细胞和粒细胞,脂多糖(LPS)及其他多种前炎症因子能促进 PCT mRNA 表达^[11]。在正常生理情况下,血浆 PCT 水平低于 0.05 ng/mL,细菌感染时水平会增高,2001 年国际脓毒症会议已将 PCT 作为脓毒症的诊断指标之一^[12-13]。但目前 PCT 对血液恶性肿瘤合并血流感染的研究尚不多见,尤其在合并粒细胞减少中的研究较少,因此本研究主要探讨 PCT 在血液恶性肿瘤合并血流感染中的临床应用。

本研究单因素分析结果显示,血液恶性肿瘤合并血流感染患者中不同疾病、性别、粒细胞数目均对 PCT 值无显著的影响。在是否化疗、不同年龄中比较显示未行化疗、>60 岁的患者 PCT 值更高,分析考虑未行化疗和老年患者白细胞数相对更高,已知 PCT 还存在于白细胞中,可能白细胞高增加了 PCT 的生成。单因素组间分析还显示不同菌种、不同临床症状的患者 PCT 水平存在差异。

进一步对单因素分析有意义的年龄、是否化疗、菌种、临床症状多个自变量采用多元线性回归模型分析,结果显示在单因素分析中是否有意义的化疗、年龄与 PCT 无明显相关性,CARNINO 等^[14]的研究显示 PCT 在化疗后中性粒细胞减少的感染患者中不受年龄、治疗方案的影响,本研究支持此项结论。多因素分析仍然显示不同菌种、临床症状与 PCT 水平存在显著独立相关,G⁻ 菌对比真菌及 G⁺ 菌更易引起 PCT 值的增高,这一结果与前期多项相关研究^[15-16] 的报道相符,原因可能为 G⁻ 菌分泌内毒素和细胞因子抑制 PCT 分解成降钙素,使大量 PCT 入血导致^[17]。同时研究分析显示发热伴休克血压患者 PCT 值较单一发热、发热伴寒战患者显著增高(中位 PCT 9.79 ng/mL, P<0.001),高水平的 PCT 值仍能反映感染的严重程度,国内有研究表明在急性白血病合并血流感染时感染性休克的发生率随着 PCT 水平增高而逐渐增高,PCT 水平的增高与感染的严重程度呈正相关^[18],且 PCT≥10 ng/mL 感染性休克发生率达最大值,与本研究结果一致,需要临床医生高度重视警惕。

在诊断效能分析方面,G⁻ 菌 PCT 的 AUC 最大

(AUC=0.64),对比真菌、G⁺ 菌差异有统计学意义 (P<0.001),PCT 在 G⁻ 菌中诊断效能最优。本研究根据中性粒细胞数目进行分组,结果显示各组 AUC 值相近且差异无统计学意义 (P>0.05),似乎中性粒细胞数目并未影响 PCT 的 AUC 值,但该研究中不同中性粒细胞数目组中的样本量差异较大,且未进行不同中性粒细胞数的界限值分组对比,可能影响分析结果。该研究还显示不同的菌种、不同中性粒细胞数目的 ROC AUC 均不高(AUC 值最大为 G⁻ 菌组的 0.64),我们已知白细胞是 PCT 生产的重要来源之一,由白细胞释放的炎症细胞因子促使实质细胞产生 PCT,本研究中 86% 患者为中性粒细胞缺乏和中性粒细胞减少,所以分析考虑粒细胞减少影响 PCT 的产生,从而降低 PCT 的诊断效能。HOEBOER 等^[19] 的 1 项系统性回顾和 meta 分析显示免疫缺陷或者中性粒细胞减少会使 ROC AUC 减少(AUC=0.71),另一项研究也显示在中性粒细胞减少伴发热菌血症组的 ROC AUC(AUC=0.624)比非粒细胞减少伴发热菌血症组(AUC=0.757)更低^[20],均与本研究结果相符,同时由于本研究中 80% 患者为严重中性粒细胞减少(<0.5×10⁹/L),导致该研究中整体的 ROC AUC 值较前期研究中的 ROC AUC 值更进一步降低。在前期的 2 项研究中还提示在中性粒细胞减少或者免疫缺陷中 PCT 的灵敏度降低^[19-20],另外 SVAIDI 等^[21] 研究也证实严重中性粒细胞减少会降低 PCT 的灵敏度及特异度,本研究也显示由于大部分患者中性粒细胞严重减少,导致各组的灵敏度均较低。为了获得更好的灵敏度及特异度,本研究中的 cut-off 值更进一步降低,大部分分组中的 cut-off 值均低于前期 2 项研究^[21-22] 中的数值(cut-off 值为 0.5 ng/mL),MIKULA 等^[22] 研究也表示免疫缺陷患者脓毒血症时下调 PCT 水平的阈值可以获得更好的灵敏度和特异度,本研究也支持这一发现。

综上所述,在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中,G⁻ 菌、发热伴休克血压患者的 PCT 水平显著升高,同时 PCT 在 G⁻ 菌感染中的诊断效能最优,可能受中性粒细胞数减少的影响,PCT 在血液恶性肿瘤合并血流感染患者中的总体诊断效能有一定下降。

参考文献

[1] 陈少桢,林康呢,肖敏,等. 血液恶性肿瘤化疗后

- 血流感染的病原菌分布及耐药情况分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(11): 951-955.
- [2] 杨祖耀, 詹思延, 王波, 等. 中国血流感染住院病死率的系统评价和 meta 分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(3): 304-307.
- [3] 田磊, 王继军, 景红梅, 等. 恶性血液病患者合并血流感染的临床和病原学特征[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 504-508.
- [4] 李莎莎, 孙爱华, 杜欣, 等. 血液病房医院感染的发生及处理[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1235-1236.
- [5] METAN G, DEMIRASLAN H, KAYNAR L G et al. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia; a retrospective analysis of 154 cases[J]. *Braz J Infect Dis*, 2013, 17(2): 143-149.
- [6] 杜利国, 杨志清, 许喜喜. 外周血不同感染性指标在血流细菌感染早期诊断价值的研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2017, 10(3): 194-198.
- [7] 彭胡, 王春燕, 邱厚兵, 等. 不同感染性指标对血流感染患者的早期诊断效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 321-324.
- [8] YUNUS I, FASIH A, WANG Y Z, The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0206527.
- [9] 潘亚萍, 沈继录, 徐元宏, 等. 不同感染性指标在血流感染早期诊断中的应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5): 571-577.
- [10] CHARLES P E, LADOIRE S, AHO S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria [J]. *BioMed Central*, 2008, 8: 38.
- [11] RUSSWURM S, WIEDERHOLD M, OBERHOFFER M, et al. Procalcitonin as monocytic marker for early diagnosis in septic abortion [J]. *Geburtshilfe Neonatol*, 2000, 204(1): 34-38.
- [12] LEVY M M, FINK M P, MARSHLL J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [13] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 321-324.
- [14] CARNINO L, BETTETO S, LOIACONO M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(4): 611-615.
- [15] LUO X F, CHEN S Z, ZHANG J X, et al. Procalcitonin as a marker of gram-negative blood stream infections in hematological patients with febrile neutropenia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60: 2441-2448.
- [16] THOMAS-RUDEL D O, POIDINGER B, KO TT 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.
- [17] TAVARES E, MALDONADO R, OJEDA M L et al. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(9): 1085-1093.
- [18] 顾闰夏, 魏辉, 王迎, 等. 降钙素原对合并细菌血流感染急性白血病患者感染转归的预测价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 671-677.
- [19] HOEBER S H, VAN DER GEEST P J, NIEBOER D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia; a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(5): 474-481.
- [20] YANG M, CHOI S J, LEE J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225765.
- [21] SVAIDI M, HIRBER J, LANTHALER A I, et al. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients[J]. *Br J Haematol*, 2001, 115(1): 53-57.
- [22] MIKULA T, CIANCIARA J, WIERCINSKA-DRAPALO A. Is there any influence of immune deficit on procalcitonin results? [J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(12): 1194-1197.