

血培养联合降钙素原测定是诊断脓毒血症的最佳组合

张秀珍

(卫生部北京医院, 北京 100730)

关键词: 血培养; 降钙素原; 脓毒血症

美国疾病预防控制中心 (CDC) 2005 年报道败血症是第 10 位引起死亡的原因。败血症是严重、常见的感染, 在肺部、腹腔和尿道原发感染中发生率分别约为 36%、19% 和 13%^[1]。一旦血液中出现细菌, 3 min 即可到达每一个器官。如不能及时治疗, 在不同的病程中死亡率大不相同。当在炎症综合征时死亡率仅为 7%, 如果不能及时获得正确的治疗, 将从炎症综合征发展到败血症、脓毒血症、严重脓毒血症和脓毒血症休克, 死亡率将上升到 48%。全球平均每 3 秒钟就有 1 例患者死于脓毒血症, 全世界有 (2 000~3 000) 万人经受脓毒血症的痛苦, 其中有 600 万是婴儿和儿童。由此可见, 快速早期分层诊断是降低脓毒血症死亡率的重要步骤。

1 降钙素原 (PCT) 测定作为细菌性脓毒血症的生物标志获得广泛的共识

美国重症医学学院和美国传染病学会 2008 年更新指南 2 级建议, PCT 分层诊

断感染性脓毒血症的推荐标准为: 全身炎症反应综合征 0.6~2.0 ng/mL; 重症脓毒症 2~10 ng/mL, 感染性休克 10 ng/mL。2012 年美国危重病医学会在国际拯救脓毒症指南中首次将 PCT 纳入改善脓毒症诊断、抗菌药物管理流程的参考指标之一。欧洲对脓毒症初期诊断建议, 如果 PCT > 2 ng/mL, 那么其脓毒症的原因是细菌性的可能性大于病毒。中国急症专家共识: PCT 与感染和脓毒症的相关性很好, 经过 20 年的研究和实践, 已经被推荐用于细菌感染性脓毒症的诊断、分层治疗监测和预后评估^[2]。

2 PCT 用于脓毒症诊断体现了最完善的标志物功能

在实验诊断领域几乎不存在完美无缺的试验, 同样, PCT 也不是最完美的细菌感染的标志物, 但相对而言是目前最佳的标志物, 这是建立在保证试剂质量基础之上的评价。作为生物标志物应具备特异性、

早期诊断、预测病情、预测疗效、预测预后特点。

2.1 特异性

在正常情况下, PCT 无活性, 只有甲状腺和肺组织细胞会产生, 因此血清中含量非常低。当细菌感染时几乎身体所有组织和器官都会产生, 释放到血液循环中, 使 PCT 含量很快升高。而当病毒感染时人体产生的干扰素会抑制 PCT 的激活和产生, PCT 的含量维持在低水平。欧洲脓毒血症的专家达成共识, 当 PCT>2 ng/mL 时细菌性脓毒血症的可能性大于病毒性。C 反应蛋白 (CRP) 可以泛指炎症存在, 但不能区别是何种原因引起的炎症。

2.2 早期诊断

有文献报道, PCT 在感染发生后 2~4 h 开始升高, 半衰期为 20~24 h, 这不仅可以给医生早期诊断提供参考, 而且有足够的捕获到阳性结果。而 CRP 在炎症发生后 6 h 才开始升高, 不利于早期诊断。白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 10 (IL-10) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 虽然在感染发生后即刻升高, 具有早期指示感染的功能, 但半衰期非常短, 医生很难在如此精确的时间采样获得阳性结果。

2.3 完善的预测功能

PCT 在人体内有很好的代谢优势, 血清浓度可在 2~4 h 显著上升 (可高至 5 000 倍)。半衰期 22~26 h, 24 h 含量即开始下降, 联合其他检测可以预测疗效。有文献提示, PCT 的水平与死亡率和疾病严重程度相关。连续检测 PCT 水平也可判断抗菌药物

治疗是否可以终止^[3-5]。德国重症医学会脓毒症指导方针显示, 当 PCT<0.5 ng/mL 时, 发生脓毒血症是极不可能的, 而当 PCT > 2 ng/mL 时极有可能发展为脓毒血症甚至休克^[6-7]。

2.4 鉴别分离的细菌是致病菌或污染菌

CRP、白细胞 (WBC) 和 PCT 3 种生物标志物在区别血液培养是感染或污染见表 1。从表 1 荟萃研究中可以看到, 在血液培养报阳性的当日、前一日和后一日, 血液感染患者的 PCT 含量始终高于血液污染患者的含量。如果以 0.1 ng/mL 作为临界值, 在血培养报告阳性前一日的诊断敏感性为 86%, 特异性为 60%; 如果按血培养当日的 PCT 值, 其诊断敏感性为 100%, 特异性为 80%^[8]。与 CRP 和 WBC 比较, PCT 对于鉴别感染和污染的能力要好于 CRP 和 WBC。

凝固酶阴性的葡萄球菌是血液培养最常见的皮肤污染细菌, 但也是很常见的感染菌, 正确的鉴别与治疗密切相关。结合 PCT 测定可以给医生提供很好的参考, 当 PCT 含量升高时判断其为致病菌, 相反判断为污染菌。美国、英国、欧洲、中国等制定的血液培养指南要求双侧双瓶采集多瓶的血样本培养, 其目的不仅是提高培养的阳性率, 同时可帮助鉴别分离出的细菌是否为致病菌。指南还要求, 在 24 h 内培养出凝固酶阴性的葡萄球菌, 如果双侧样本均分离到, 应按致病菌来处理, 而仅一侧分离到凝固酶阴性葡萄球菌, 污染的可能性非常大。这种方法有一定的效果, 但

Table 1 WBC, CRP, PCT, time to positivity of blood cultures and proportion of positive blood culture bottles in patients with blood contamination and bloodstream infection due to coagulase-negative *Staphylococci*

Laboratory marker	Time regarding to blood collection	Blood contamination (n=12)	Bloodstream infection (n=7)	AUC (95% confidence interval)*
WBC ($\times 10^9/L$) [#]	Day-1	9.3(0.1-11.9)	11.1(1.1-25.0)	—
	Day 0	8.6(0.1-12.0)	11.5(0.5-28.0)	—
	Day+1	6.3(0.1-12.0)	16.0(0.5-31.0)	—
CRP(mg/mL)	Day-1	48(4-207)	48(16-278)	0.56(0.38-0.80)
	Day 0	30(4-193)	64(47-417)	0.67(0.42-0.87)
	Day+1	45(4-147)	168(36-212)	0.80(0.54-0.96)
PCT(ng/mL)	Day-1	0.09(0.05-0.18)	0.50(0.06-5.27)	0.87(0.62-0.98)
	Day 0	0.08(0.05-0.23)	0.62(0.14-5.20)	0.98(0.78-0.98)
	Day+1	0.08(0.05-0.20)	0.55(0.15-2.70)	0.97(0.74-0.98)
Time to positivity of blood cultures (h) [#]		19.1(6.7-27.5)	10.7(3.9-29.7)	—
No.positive blood culture bottles/no.total [#]		1.3(1-2)/3.8(2-8)	3.0(1-6)/4.5(2-6)	—

AUC: area under the curve. Data represent median values (range). Where AUC data are missing, no statistical comparison was performed since the parameter was considered a diagnostic criterion for blood-stream infection; *The AUC was used to assess the accuracy of laboratory parameters to distinguish blood contamination from bloodstream infection; #Considered a diagnostic criterion for bloodstream infection

对儿童或婴幼儿和对采样困难的患者如何解决？上述的研究提示，我们不妨把血培养和 PCT 结合测定从而解决这个困难。当分离到凝固酶阴性的葡萄球菌、革兰阳性小杆菌，甚至枯草杆菌，无法确定是否为致病菌时，如果 PCT 是有意义升高的，应及时通知临床并按致病菌流程处理。在新的感染形势下，对于免疫力低下的患者致病菌与非致病菌的界线是无法用传统的理论来解释的。

3 如何应用好PCT检测？

3.1 局限性与克服

任何试验都不是完美的，PCT 同样也有局限性。如大的创伤、大手术、严重烧

伤、出生 48 h 内的新生儿、免疫刺激药物 (OKT3、TNF α 、IL-2) 均有可能使 PCT 产生假阳性，甲状腺髓样癌患者 PCT 会上升得很高，当肾功能严重受损时会出现中等水平升高等。但与目前临床应用的诊断细菌性感染脓毒血症的标志物相比较，PCT 是最理想的标志物。克服局限性的方法包括连续监测动态观察含量变化；结合临床症状综合判断；不同感染建立不同的临界值；结合其他检测 (PCT 与 CRP 结合)；血液培养与 PCT 检测组合。

3.2 PCT方法学选择与质量保证

上述谈及的 PCT 的临床价值是建立于好的方法学和好的质量的试剂基础上的。对于 PCT 测定，什么是好的方法学？如何

