

· 临床研究 ·

腹水降钙素原、C反应蛋白对自发性细菌性腹膜炎患者早期治疗的指导价值

吉远辉, 许红攀, 宁明哲*

南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:研究降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在疑似腹腔感染的肝硬化患者早期治疗中的应用价值。方法:收集腹水细胞计数结果符合自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)诊断标准的肝硬化患者128例,留取腹水检测PCT和CRP,并根据腹水培养结果分为SBP组和非SBP组。分析PCT、CRP和SBP发生的关系。比较PCT、CRP在感染革兰氏阴性菌(G^-)和革兰氏阳性菌(G^+)患者中的差异。通过绘制ROC曲线分析PCT、CRP对SBP的最优诊断阈值(cut-off值)。利用PCT、CRP的cut-off值作为治疗用药标准,重新将128例患者分组,分析使用抗生素治疗的准确率。结果:非SBP组腹水PCT水平低于SBP组($P < 0.05$),CRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。SBP患者中 G^- 组PCT显著高于 G^+ 组($P < 0.05$),CRP差异无统计学意义($P > 0.05$)。PCT ROC曲线下面积为0.670, cut-off值为0.290 ng/mL。CRP ROC曲线下面积为0.684, cut-off值为34.0 mg/L。不使用炎症指标、以PCT>0.290 ng/mL为标准 and 以CRP>34.0 mg/L为标准3种情况下,使用抗生素治疗的准确率分别为67.2%、88.6%和81.6%。结论:PCT、CRP能为肝硬化患者SBP的早期筛查和治疗提供依据,提高抗生素治疗的准确率。

[关键词] 降钙素原; C反应蛋白; 自发性细菌性腹膜炎; 感染

[中图分类号] R446.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)09-1323-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190912

The guiding value of procalcitonin and C-reactive protein in ascites for early treatment of spontaneous bacterial peritonitis patients

Ji Yuanhui, Xu Hongpan, Ning Mingzhe*

Department of Clinical Laboratory, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the value of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in the early treatment of cirrhosis patients with suspected abdominal infection. **Methods:** One hundred and twenty eight cirrhotic patients whose ascites cell count results meet the diagnostic criteria of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) were enrolled in this study. PCT and CRP in ascitic specimens were tested, and patients were divided into SBP group and non-SBP group according to the bacterial culture results of ascitic specimens. The correlation between PCT, CRP expression and the occurrence of SBP were analyzed; the difference of PCT and CRP expression in patients infected with gram-negative bacteria (G^-) and gram-positive bacteria (G^+) were compared. The ROC curve was used to find the cut-off value of PCT and CRP level in SBP diagnosis. According to cut-off values of PCT and CRP used as the treatment standard, 128 patients were re-grouped and the accuracy of antibiotic treatment was analyzed. **Results:** PCT level was much lower in non-SBP group than in SBP group ($P < 0.05$), and there was no statistical difference in CRP level between non-SBP group and SBP group ($P > 0.05$). PCT level were higher in G^- group than in G^+ group ($P < 0.05$), and there was no statistical difference in CRP level between G^- group and G^+ group ($P > 0.05$). The area under the ROC curve of PCT and ROC were 0.670 and 0.684, the cut-off value were 0.290 ng/mL and 34.0 mg/L, respectively. Under the situation without inflammatory biomarkers supplied, with PCT>0.290 ng/mL and with CRP>34.0 mg/L, the accuracy of antibiotic therapy were 67.2%, 88.6% and 81.6%, respectively. **Conclusion:** PCT and CRP detection can provide useful information for screening and diagnosing SBP in cirrhosis patients, and elevate the accuracy of antibiotic therapy.

[Key word] procalcitonin; C-reactive protein; spontaneous bacterial peritonitis; infection

[基金项目] 国家自然科学基金(81700790)

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(09):1323-1326]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 54669182@qq.com

自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是肝硬化腹水患者的并发症之一,腹水引起腹内压升高,腹腔内黏膜屏障改变^[1],细菌移行引起细菌性腹膜炎,是引发SBP的诱因之一。SBP早期症状隐匿,病情发展到重症型会导致患者死亡^[2],临床需要及时发现与治疗。腹水培养是诊断SBP的金标准,但是培养时间长。对于疑似患者若不及时治疗,会造成患者脏器损伤,危及生命,但是经验性治疗会导致抗生素滥用、菌群失调、细菌耐药等不良后果^[3-6],所以需要准确、快速的炎症指标来指导治疗。本研究对腹水细胞计数结果符合SBP诊断标准的肝硬化患者进行腹水降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)检测分析,为尚无临床培养结果参考的早期治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取南京大学医学院附属鼓楼医院2018年4月—2018年8月入院,腹水常规细胞计数结果符合SBP诊断标准中白细胞(white blood cell, WBC) > 0.5×10⁹/L、中性粒细胞 > 0.25×10⁹/L的肝硬化患者128例,SBP诊断标准采用2010年欧洲肝脏研究学会肝硬化腹水指南^[7],依据连续3次腹水培养结果判断是否发生感染。排除其他部位感染、结核病史、外伤、术后及恶性肿瘤的患者。其中男82例,年龄(58±32)岁,女43例,年龄(43±29)岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

留取患者腹水检测PCT和CRP。CRP、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)采用Beckman公司的AU5421全自动生化分析仪,PCT采用罗氏公司的E411分析仪测定,腹水培养采用全自动细菌分支杆菌培养检测系统(BacT/ALERT 3D 906CM)孵育并进行检测,使用全自动微生物鉴定及药敏分析系统(VITEK 2 Compact System)鉴定细菌。按照腹水培养结果的阴、阳性分为非SBP组和SBP

组。SBP组中根据感染细菌的不同分为SBP G⁻(革兰氏阴性菌)组、SBP G⁺(革兰氏阳性菌)组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0进行统计学分析,采用*t*检验分别对非SBP组和SBP组、SBP G⁻组和SBP G⁺组的PCT、CRP结果进行分析。绘制腹水PCT、CRP的ROC曲线,并通过约登指数(Youden Index, YI)选出最佳诊断cut-off值。根据不采用炎症指标、大于PCT阈值、大于CRP阈值3种情况,比较3种情况下使用抗生素治疗的准确率,用卡方检验分析。*P* ≤ 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹水培养

腹水培养阴性42例,培养阳性86例,阳性结果中以大肠埃希菌(*E.coli*)、肺炎克雷伯菌(*K.pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)和科氏葡萄球菌(*S.cohnii*)感染为主,少量变形杆菌(*B.proteus*)、粪肠球菌(*E.faecalis*)和屎肠球菌(*E.faecium*),根据培养结果分为非SBP组和SBP组。

2.2 非SBP组和SBP组的腹水PCT、血清CRP分析

非SBP组腹水PCT水平低于SBP组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),CRP结果差异没有统计学意义。两组ALT、AST差异均没有统计学意义(表1)。

2.3 G⁺和G⁻菌感染引起的腹水PCT、CRP数据分析

SBP患者中,SBP G⁻组与SBP G⁺组腹水PCT和CRP的分析结果如表2。SBP G⁻组腹水PCT水平较SBP G⁺组高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),两组CRP差异没有统计学意义。

2.4 绘制CRP、PCT的ROC曲线

PCT ROC曲线下面积为0.670,当cut-off值为0.290 ng/mL时,YI指数最大,灵敏度与特异度分别为0.581和0.833。CRP ROC曲线下面积为0.684,当cut-off值为34.0 mg/L时,YI指数最大,灵敏度与特异度分别为0.744与0.611(图1)。

2.5 根据不同的诊断标准进行抗生素治疗的治疗准确率

使用PCT > 0.290 ng/mL或CRP > 34.0 mg/L为诊

表1 非SBP组、SBP组PCT、CRP水平比较

Table 1 Comparison of PCT and CRP levels between non-SBP group and SBP group

组别	例数	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
非SBP组	42	0.27 ± 0.23	47.0 ± 18.1	276.7 ± 58.7	293.2 ± 49.3
SBP组	86	2.38 ± 1.12	78.8 ± 33.9	258.3 ± 67.2	279.8 ± 56.1
<i>P</i> 值		0.002	0.513	0.219	0.187

表2 SBP G⁻、SBP G⁺组PCT、CRP结果比较

Table 2 Comparison of PCT and CRP levels between SBP G⁻ and SBP G⁺ groups

组别	例数	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
SBP G ⁻ 组	58	5.81 ± 2.73	79.0 ± 43.1
SBP G ⁺ 组	28	1.60 ± 0.24	72.0 ± 29.4
P值		0.044	0.444

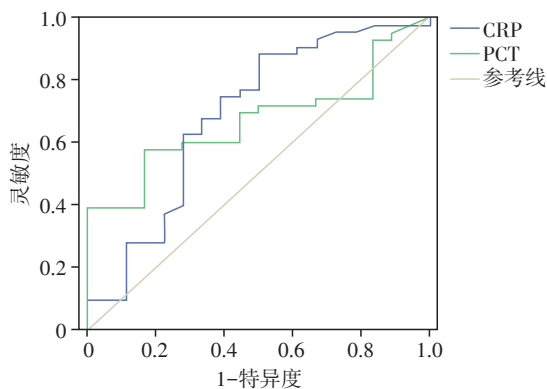


图1 CRP、PCT ROC 曲线图

Figure 1 ROC of CRP and PCT

断标准时,治疗的准确率分别为88.6%和81.6%,均大于不使用炎症指标时(67.2%),差异有统计学意义。使用PCT>0.290 ng/mL或者CRP>34.0 mg/L为诊断标准时,治疗准确率差异无统计学意义(表3)。

表3 不同情况下使用抗生素治疗的准确率

Table 3 Accuracy of antibiotic therapy under different situations

方法	使用抗生素 治疗例数	真正感 染例数	准确率 (%)
不使用炎症指标	128	86	67.2
PCT>0.290 ng/mL	70	62	88.6*
CRP>34.0 mg/L	76	62	81.6*

与不使用炎症指标时比较,*P<0.05。

3 讨论

腹腔感染会引起白细胞计数升高,然而实际情况中会有多种病理、生理因素导致腹水白细胞增多,是否感染难以判断。感染不能及时治疗会导致患者多个器官炎症,损伤功能器官^[8],严重感染会导致休克甚至死亡,但是早期经验性治疗会导致抗生素滥用从而引起二重感染、细菌耐药^[3-6]。细菌培养虽然是判断患者是否发生感染的金标准,但是用时较长,会错失治疗良机,因此需要快速准确的炎症指标为临床医生早期治疗提供参考。常用的炎症指标有PCT、CRP。

健康状态下,绝大多数PCT由甲状旁腺C细胞分泌,是一种无激素活性的蛋白质,在血液中含量极低。当机体发生感染后,人体的肝、脾、肺等器官的细胞被诱导在2 h内分泌大量PCT^[9],因为机体其他器官缺少特定蛋白酶,PCT不能转化为降钙素^[10-11],其半衰期为25~30 h,因此PCT可作为感染的指标^[12-13]。CRP是一种由肝脏合成的急性时相反应蛋白,是炎症反应的标志物,同时它也能通过激活补体、加强细胞吞噬能力等作用参与炎症反应^[10]。

本研究中收集128例标本,培养结果为阴性42例,阳性86例,培养的平均报告时间为3.7 d,等待腹水培养结果时间较长,不利于早期诊断并及时治疗^[14]。以PCT>0.290 ng/mL或者CRP>34.0 mg/L作为用药指征,治疗准确率均高于不使用炎症指标时。以PCT、CRP为辅助诊断指标,治疗准确率提高,减少了非SBP患者使用抗生素的概率,减少了经验性治疗导致抗生素滥用的危害^[15-17]。并且PCT和CRP结果的报告时间为2 h,这极大缩短了检查时间,为临床早期诊断及早治疗提供了依据。

有研究指出血液PCT cut-off值在0.4~0.75 ng/mL时^[18-19],可以有效降低病原体感染的风险。本研究中腹水PCT最佳诊断阈值为0.290 ng/mL,低于血清PCT的cut-off值,这表明腹水作为检查样本时发现感染的时间,要早于以血液作为检查样本时。

G⁻菌和G⁺菌感染需要选择针对性的抗生素治疗^[20-21],根据表2能够发现SBP G⁻组与SBP G⁺组中由细菌感染引起的PCT浓度升高有一定差异,依据PCT浓度可以辅助临床针对性地使用药物治疗。SBP G⁻组与SBP G⁺组CRP结果差异没有统计学意义,CRP的升高水平不能区分G⁻和G⁺菌引起的感染。

使用PCT、CRP作为用药指征,虽然提高了治疗准确率,但是当腹水PCT<0.290 ng/mL、CRP<34.0 mg/L时,仍然存在部分患者腹水培养阳性,针对这些患者则需要定时检查PCT或CRP来跟踪病情进展,或者等待培养结果并及时治疗。同时,由于本院肝硬化患者的腹水标本较少,筛选工作复杂,还要排除其他干扰因素的影响,造成参与研究标本量偏少。将在未来研究中开展更大样本的研究,以得到更全面的数据。

不同检测方法中的干扰因素有差异,结果会有所波动,所以运用不同检测方法检测PCT、CRP,其cut-off值需重新分析。综上所述,PCT、CRP大于阈值时能够辅助临床早期治疗,提高治疗准确率,减少经验性用药造成的抗生素过度使用,PCT的特异

度更好,CRP的灵敏度更高。

[参考文献]

- [1] Schwabl P, Bucsics T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites [J]. *Liver International*, 2015, 35(9):2121-2128
- [2] Sofjan AK, Musgrove RJ, Beyda ND, et al. Prevalence and predictors of spontaneous bacterial peritonitis due to ceftriaxone-resistant organisms at a large tertiary centre in the USA [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15:41-47
- [3] 杨洪彬,方莹,任晓侠,等. 儿童艰难梭菌肠炎1例报告[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(8):652-653
- [4] 梅红. 抗生素相关性腹泻[J]. *中国临床医生*, 2009, 37(11):28-29
- [5] 周畅,张陆,王子华,等. 抗生素耐药性的多重风险因子及针对性管控策略[J]. *微生物学报*, 2018, 58(11):2040-2050
- [6] 郭志远,杨宁伟,王金虎. 抗生素强化管理对抗生素使用强度及细菌耐药性的影响[J]. *中国民康医学*, 2018, 30(17):82-83, 101
- [7] 谢飞,刘志祥,陈黎. 肝硬化合并自发性腹膜炎患者血清和腹水降钙素原检测的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(5):525-526
- [8] 周瑞祥. 谷氨酰胺强化早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. *医药导报*, 2013, 32(7):885-889
- [9] Matwiyoff GN, Prah J, Miller RJ, et al. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(5):401-409
- [10] Fisher LA, Kikkawa DO, Rivier JE, et al. Stimulation of noradrenergic sympathetic outflow by calcitonin gene-related peptide [J]. *Nature*, 1983, 305(5934):534-536
- [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
- [12] 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
- [13] Domínguez-Comesaña E, Ballinas-Miranda JR. Procalcitonin as a marker of intra-abdominal infection [J]. *Cir Cir*, 2014, 82(2):231-239
- [14] 张建. 急性缺血性卒中溶栓患者降钙素原变化与卒中合并感染的相关性研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2017
- [15] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(5):651-662
- [16] 杨扬,王宋平. 降钙素原的临床应用及研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2016, 36(6):471-474
- [17] 石婷婷,李双庆,梁利波. 降钙素原在感染中的应用及研究进展[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(4):620-625
- [18] Hoeboer SH, Van Der Geest PJ, 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
- [19] 党燕,张立丽,娄金丽,等. 腹水及血浆降钙素原在肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊断中的价值[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(4):597-600
- [20] 郭剑. 利奈唑胺治疗ICU革兰阳性球菌感染的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(15):22-25
- [21] 肖国辉. 糖肽类抗生素不应作为治疗革兰阴性杆菌感染的药物[J]. *中华全科医师杂志*, 2007, 6(3):159

[收稿日期] 2018-12-30