

# 降钙素原在典型病原菌及非典型病原菌致社区获得性肺炎的鉴别诊断研究

杨珍 王丽慧 程真顺 杨炯

**【摘要】** 目的 通过测定典型病原菌及非典型病原菌致社区获得性肺炎(CAP)患者的血清降钙素原(PCT)水平,探讨其鉴别诊断的价值。方法 回顾性分析222例CAP患者,根据病原菌的不同,分为典型病原菌组(139例)及非典型病原菌组(83例)两组,比较两组患者的PCT、CRP及WBC,并绘制PCT和CRP的ROC曲线,根据曲线下面积评价其对上述两组病原菌所致CAP的鉴别诊断价值。结果 典型病原菌组患者PCT水平为0.31 ng/ml(四分位数间距:0.10 ng/ml, 2.58 ng/ml),明显高于非典型病原菌组0.17 ng/ml(四分位数间距:0.08 ng/ml, 0.66 ng/ml)( $P < 0.05$ );且两组患者PCT的阳性率比较有统计学意义(0.96比0.67)( $P < 0.05$ )。绘制PCT鉴别CAP病原菌的ROC曲线,曲线下面积(AUC)为0.783,在临界值为0.95 ng/ml时,其敏感度为0.932,特异度为0.894。结论 血清PCT测定有助于CAP病原菌的鉴别诊断,可作为初始选择抗生素治疗的依据。

**【关键词】** 降钙素原; 社区获得性肺炎; 病原菌

**Value research of procalcitonin in the identification between typical and atypical community-acquired pneumonia** YANG Zhen, WANG Li-hui, CHENG Zhen-shun, YANG Jiong. Department of Respiratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: YANG Jiong, Email: yangzsara92@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the differential value of serum procalcitonin (PCT) between typical and atypical community-acquired pneumonia(CAP). **Methods** The serum procalcitonin of patients with typical bacterial CAP (139 cases) and atypical bacterial CAP (83 cases) were retrospectively analyzed and compared with C-reactive protein (CRP), leukocyte count (WBC). ROC curves were described and the differential value of PCT and CRP were evaluated according to AUC. **Results** The level of PCT was significantly higher in patients with typical bacterial CAP than in patients with atypical bacterial CAP [0.31 ng/ml(Interquartile ranges: 0.10 ng/ml, 2.58 ng/ml) vs. 0.17 ng/ml(Interquartile ranges: 0.08 ng/ml, 0.66 ng/ml),  $P < 0.05$ ]; And the positive rate of PCT was statistically significant between the two groups, (0.96 vs. 0.67)( $P < 0.05$ ). The AUC of ROC curve was 0.783. At the cut-off value of 0.95 ng/ml, the sensitivity was 0.932 and the specificity was 0.894. **Conclusion** Serum procalcitonin contributes to differential diagnosis on the etiology of pneumonia and could have a crucial influence on the initial antimicrobial therapy.

**【Key words】** Procalcitonin; Community-acquired pneumonia; Etiology

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)发病率高,是感染性疾病中导致死亡的重要原因之一,病死率为1.0%~36.5%<sup>[1]</sup>。因此CAP的早期病原学的诊断及初始抗生素的选择至关重要。有研究显示,具有典型症状的CAP患者仍有60%未能找到病原菌证据<sup>[2]</sup>。而且CAP的病原学诊断依靠实验室检查,都不能及时,敏感性和特异性也不高,若诊断未明确之前盲目的使用抗生素,会造成抗生素滥用和细菌耐

药,所以临床医生对生物学标志物越来越显示出浓厚的兴趣。近年来国内外大量研究表明,降钙素原(PCT)是一种炎症标志物,能反映疾病的严重程度,指导抗生素应用,可评估疾病的预后,且在感染性疾病的鉴别诊断中有一定的应用价值。但目前关于PCT在典型病原菌或非典型病原菌所致CAP鉴别诊断价值尚不清楚。本研究是为了探讨PCT水平对典型病原菌或非典型病原菌所致CAP患者的鉴别诊断价值。

## 资料和方法

1. 研究对象:2012年1月至2013年6月在武汉

表1 典型病原菌组和非典型病原菌组基本情况比较[中位数(四分位数间距)]

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	住院时间(d)	WBC( $\times 10^9/L$ )	CRP(mg/L)
典型病原菌组	139	84/55	73(62,79)	14(10,20)	7.31(5.82,10.81)	50.70(16.70,83.10)
非典型病原菌组	83	47/36	69(57,79)	12(9,18)	8.12(6.40,10.81)	51.40(19.50,87.50)
<i>P</i> 值		0.261	0.103	0.108	0.472	0.372

大学中南医院呼吸内科诊断为CAP的住院患者。CAP诊断标准:符合中华医学会呼吸病学分会制定的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》的诊断标准<sup>[3]</sup>。且非典型病原菌指:肺炎衣原体、肺炎支原体及嗜肺军团菌。排除标准:(1)免疫缺陷疾病(如血液系统肿瘤或实体瘤,艾滋病);(2)长期使用免疫抑制剂或激素治疗;(3)活动性肺结核;(4)病原菌不明确的患者;(5)病原菌为混合菌或为病毒的患者。

2. 标本检测方法:(1)痰标本:嘱患者晨起漱口后咳深部痰,30 min内送检验科的细菌室,革兰染色镜下观察细胞数量,鳞状上皮细胞 $< 10$ 个/低倍视野、多核白细胞 $> 25$ 个/低倍视野,或二者比例 $< 1:2.5$ ;可作为合格标本。合格标本做常规痰培养[培养基为:血平板、巧克力平板和中国蓝平板(广州迪景微生物科技有限公司)]。

(2)血标本:①血培养:收集发热(体温 $> 38.5$ ℃)患者的静脉血,在血培养基(美国BD公司)上进行培养。②肺炎支原体、衣原体:采用酶联免疫吸附法(德国欧盟医学试验诊断股份公司),同时检测血清IgM和IgG抗体。③PCT:采用化学发光分析法检测(梅里埃诊断产品上海有限公司),正常参考值为 $0\sim 0.05$  ng/ml。④CRP:采用免疫散射速率比浊法检测(德赛诊断系统上海有限公司),正常参考值为 $0\sim 10$  mg/L。⑤WBC:采用血细胞分析仪检测(武汉贝克曼医疗公司),正常参考值为 $(4\sim 10)\times 10^9/L$ 。

(3)尿标本:采用ELISA法检测肺炎链球菌/军团菌尿抗原(天津瑞爱金生物科技有限公司)。

3. 病原体确定诊断的阳性判断标准:(1)合格痰标本培养优势菌中度以上生长。(2)合格痰标本细菌少量生长,但与涂片镜检结果一致。(3)血培养检出有意义的病原菌。(4)血清肺炎支原体、肺炎衣原体抗体滴度呈4倍或以上变化(升高或降低),肺炎衣原体、衣原体的IgM抗体阳性。(5)肺炎链球菌/军团菌尿抗原检测,军团菌阳性、链球菌阳性。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0软件进行统计学处理。计量资料以中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用非参数的Mann-Whitney *U*检验。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。为了评价PCT对典型病原菌或非典型病原菌所致CAP鉴别诊断,绘制受试者工作特征

曲线(ROC曲线),计算最佳截断值,并计算曲线下面积(AUC)、敏感性、特异性等指标。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. CAP病原学检测结果:入选的222例CAP患者,根据病原菌分为典型病原菌和非典型病原菌两组。典型病原菌所致的CAP患者有139例,分别为肺炎克雷白杆菌39例,铜绿假单胞杆菌32例,鲍曼不动杆菌20例,金黄色葡萄球菌11例,肺炎链球菌10例(其中痰培养为6例,肺炎链球菌尿抗原阳性4例),流感嗜血杆菌8例,嗜麦芽窄食单胞菌8例,大肠杆菌5例,白色假丝酵母菌4例,热带假丝酵母菌2例。非典型病原菌所致的CAP患者有83例,分别为嗜肺军团菌I型54例,支原体18例,衣原体11例。

2. 两组患者基本情况:共入组222例CAP患者,其中男131例,女91例。两组男性均多于女性,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组的年龄和住院时间等基本情况无统计学差异( $P>0.05$ );感染性指标WBC和CRP在典型病原菌组及非典型病原菌组中也无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

3. 两组PCT检测结果:以PCT $> 0.05$  ng/ml为阳性,典型病原菌组阳性例数为133例,非典型病原菌组阳性例数为56例,典型病原菌组PCT的阳性率及PCT的数值均高于非典型病原菌组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组PCT检测结果

组别	例数	PCT $> 0.05$ ng/ml (例)	阳性率	PCT[ng/ml,中位数 (四分位数间距)]
典型病原菌组	139	133	0.96	0.31(0.10,2.58)
非典型病原菌组	83	56	0.67 <sup>a</sup>	0.17(0.08,0.66) <sup>a</sup>

注:与非典型病原菌组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$

4. PCT和CRP对典型病原菌或非典型病原菌所致CAP鉴别诊断的评估价值:根据鉴别诊断评估的ROC曲线分析并计算ACU值、最佳截断值、敏感性及特异性等,结果显示血清PCT对CAP患者病原学的判断有鉴别诊断能力( $P<0.05$ )。血清PCT对于CAP鉴别诊断能力的AUC值为0.783,选取截断点为0.95 ng/ml时,其敏感性和特异性分别为0.932和0.894。而CRP

对于 CAP 的病原菌的鉴别诊断无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 PCT 和 CRP 对 CAP 患者病原菌鉴别诊断

指标	截断值	AUC	95%可信区间	P 值	敏感性	特异性
PCT	0.95 ng/ml	0.783	0.661,0.799	0.000	0.932	0.894
CRP	0.70 mg/L	0.536	0.457,0.614	0.372	0.798	0.889

## 讨 论

CAP 是由各种不同的病原菌引起的较严重感染性疾病, 且其发病率及死亡率很高。因此, 早期明确病原菌对指导抗生素的选择及提高患者生存率至关重要。但是, 现阶段对于 CAP 患者病原菌的确定存在较多问题。仅根据患者的病史、临床症状、体征和影像学特征对于鉴别诊断 CAP 病原菌缺乏特异性。尽管随着医疗不断的进步, 越来越多微生物检测方法出现, 但各种方法都存在一定的局限性, 如作为诊断“金标准”的病原菌培养, 存在耗时太长、培养率低和敏感性差等缺陷。由于没有一个敏感性和特异性都高, 能够帮助医生正确判断病原学诊断的金标准。所以临床致力于为 CAP 寻找快速且准确的诊断和鉴别诊断的标记物, 生物标记物的研究正是其中的热点之一, 而 PCT 已应用于临床实践并得到了临床医师的广泛认可。

PCT 是一种多肽, 长度为 116 个氨基酸, 无激素活性。PCT 的氨基酸序列与降钙素的激素前体同等, 是降钙素的前体蛋白质。由于 PCT 测试很简单, 只需要 20  $\mu$ l 血清, 2 h 内可得到测试结果, 它可能被证明是对其他感染性疾病诊断和预后的一个有益的补充指标。且国内外关于 PCT 在感染性疾病的早期诊断和鉴别诊断的研究不计其数, 但是研究结果不一。目前, PCT 的检测已广泛应用于脓毒血症、全身重症感染患者的诊断。近期一项关于 3244 例脓毒血症患者检测 PCT 的荟萃分析显示, PCT 有助于脓毒血症的早期诊断, 诊断的灵敏度为 0.77, 特异度为 0.79<sup>[4]</sup>。另有研究发现, PCT 在细菌性所致 CAP 的患者中高于因甲型 H1N1 流感病毒所致的 CAP 患者, 因此 PCT 有助于两者的鉴别诊断<sup>[5]</sup>。Nyamande 等<sup>[6]</sup>分析 169 例病原菌诊断明确的 CAP 患者, 结果显示, PCT 水平在因结核分枝杆菌, 卡氏肺囊虫和细菌所致的 CAP 的患者中显著不同。提示 PCT 可能对于临床上艾滋病患者区分结核分枝杆菌和卡氏肺囊虫有一定价值。而另外一些研究却得出相反的结论。Polzin 等<sup>[7]</sup>研究发现, 当 PCT 的截断值是 0.5 ng/ml, 无法作为下呼吸道感染性疾病的诊断指标。2005 年一项关于 240 例 CAP 患者研究显示, PCT 水平在细菌或病毒所致的 CAP 患者中没有差异<sup>[8]</sup>。Toikka 等<sup>[9]</sup>也证实, PCT 对于诊断儿童细菌性肺炎具

有很高的价值, 但对于鉴别诊断细菌性或病毒性肺炎价值很有限, 当 PCT  $> 2$  ng/ml 时, 诊断细菌性肺炎的特异性为 80%, 但敏感性仅有 50%。

因为 PCT 对于感染性疾病病原学诊断和鉴别诊断的结论不一, 存在一定的争议。且 PCT 在典型病原菌或非典型病原菌所致 CAP 鉴别诊断价值研究鲜有报道。本研究旨在探讨 PCT 水平对典型病原菌或非典型病原菌所致 CAP 患者的鉴别诊断价值。

本研究结果显示, 典型病原菌所致 CAP 患者血清 PCT 水平和阳性率均高于非典型病原菌所致 CAP 患者, 而 CRP、WBC 计数等传统感染指标在两组不同病原菌所致 CAP 的患者中无统计学差异。表明 PCT 相对于常规感染性指标在 CAP 病原菌鉴别诊断起到一定作用, 这一结果与国外的其他研究基本一致<sup>[10-11]</sup>。但是 Jereb 等<sup>[10]</sup>只回顾性分析了 30 例患者, 样本量太小可能存在异质性。而 Krüger 等<sup>[11]</sup>研究了 472 例病原菌明确的 CAP 患者, 且研究进一步发现典型病原菌所致的 CAP 患者的血清 PCT 高于病毒感染的患者。由于本研究中因病毒所致的 CAP 患者较少, 因而未纳入本研究中。且 Krüger 等<sup>[11]</sup>研究显示 CAP 的病原菌主要是以革兰阳性菌为主, 但本研究的肺炎链球菌检出率较低, 而以革兰阴性菌感染为主, 且真菌感染增多。考虑产生此结果的原因: (1) 年龄因素: 纳入病例老年人居多。老年人免疫力低下, 可能反复住院, 存在常见院内感染病原菌定植的可能。(2) 纳入范围为达到住院标准的 CAP 患者, 而非门诊和住院均研究的 CAP 患者。(3) 合并基础疾病及相关因素较多。基础心肺疾病(支气管扩张、COPD 等)增加 CAP 患者革兰阴性杆菌感染的危险。(4) 入院前应用过抗生素。抗生素的应用主要影响革兰阳性菌的检出。长期应用广谱抗生素增加真菌感染的机会。(5) 与检测方法有关: 国内肺炎链球菌分离率低, 可能与标本采集的痰和细菌培养的检测方法以及所用培养基有关。

本研究进一步的 ROC 曲线亦揭示, 当 PCT 选取截断点为 0.95 ng/ml 时, AUC 值为 0.783, PCT 对典型病原菌或非典型病原菌所致 CAP 患者的鉴别诊断的敏感性为 0.932, 特异性为 0.894。而 CRP 对于 CAP 病原菌的鉴别诊断没有统计学意义, 与 Jereb 等<sup>[10]</sup>研究结果类似, 此研究的 ROC 曲线结果显示, 对于鉴别诊断典型病原菌或非典型病原菌所致 CAP 能力中, PCT 的 AUC 值为 0.745, 且 CRP 也有一定的鉴别诊断能力, AUC 值为 0.585。

综上所述, 我们的研究表明, 检测住院的 CAP 患者的 PCT 水平, 有助于医生区分 CAP 是由典型病原菌引起的还是由非典型病原菌引起, 从而选择合适的初

始抗生素治疗。

### 参考文献

- [1] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*, 1996, 275: 134-141.
- [2] Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax*, 1996, 51: 1010-1016.
- [3] 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2006(10): 651-655.
- [4] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13: 426-435.
- [5] Piacentini E, Sánchez B, Arauzo V, et al. Procalcitonin levels are lower in intensive care unit patients with H1N1 influenza A virus pneumonia than in those with community-acquired bacterial pneumonia. A pilot study. *J Crit Care*, 2011, 26: 201-205.
- [6] Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, *Mycobacterium tuberculosis* and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10: 510-515.
- [7] Polzin A, Pletz M, Erbes R, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J*, 2003, 21: 939-943.
- [8] Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the Patients Outcome Research Team Pneumonia Severity Index. *Chest*, 2005, 128: 2223-2229.
- [9] Toikka P, Irjala K, Juvén T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 598-602.
- [10] Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118: 170-174.
- [11] Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of aetiology in patients with CAP-results from the German competence network CAPNETZ. *Resp Res*, 2009, 10: 65-75.

(收稿日期: 2013-10-31)

(本文编辑: 戚红丹)

杨珍, 王丽慧, 程真顺, 等. 降钙素原在典型病原菌及非典型病原菌致社区获得性肺炎的鉴别诊断研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (23): 10484-10487.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
1915  
中华医学学会