

不同脓毒症诊断标准中降钙素原的临床意义

潘锡龙¹, 徐志远², 谢锋³, 李丹¹

(1. 中山市东升医院检验科, 广东 中山 528414; 2. 中山市东升医院重症医学科, 广东 中山 528414; 3. 中山市东升医院内科, 广东 中山 528414)

摘要: **目的** 明确降钙素原 (PCT) 在脓毒症诊断标准由 Sepsis-1 变为 Sepsis-3 时, 诊断效能的差异, 为临床诊断脓毒症提供参考。**方法** 选取 189 例有感染或/和全身炎症反应综合征 (SIRS) 表现的患者, 并根据病情将其分为脓毒症组、非脓毒症组、脓毒性休克组, 以 30 名健康体检者作为对照组, 检测所有研究对象 PCT 水平。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价采用 Sepsis-1 和 Sepsis-3 标准时 PCT 诊断脓毒症的效能。**结果** 不同诊断标准中, 对照组、非脓毒症组、脓毒症组、脓毒性休克组 PCT 水平呈逐渐上升趋势 ($P < 0.05$)。采用 Sepsis-1 和 Sepsis-3 诊断标准, PCT 诊断脓毒症的曲线下面积分别为 0.85、0.73, 敏感性分别为 76.85% 和 57.01%, 特异性分别为 78.38% 和 76.79%; PCT 诊断脓毒性休克中的曲线下面积分别为 0.75、0.76, 敏感性分别为 73.91%、64.86%, 特异性分别为 80.65% 和 81.43%。**结论** 脓毒症诊断标准由 Sepsis-1 变为 Sepsis-3, PCT 的诊断效能有所下降, 但对脓毒性休克的诊断效能无变化。

关键词: 降钙素原; 脓毒症; Sepsis-1; Sepsis-3

Role of procalcitonin in the diagnosis of different sepsis PAN Xilong¹, XU Zhiyuan², XIE Feng³, LI Dan¹. (1. Department of Clinical Laboratory, Dongsheng Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528414, Guangdong, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Dongsheng Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528414, Guangdong, China; 3. Department of Internal Medicine, Dongsheng Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528414, Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the specific changes in the diagnostic efficacy of procalcitonin (PCT) when the diagnostic criteria for sepsis changed from Sepsis-1 to Sepsis-3, and to provide a reference for the clinical application of PCT in the diagnosis of sepsis. **Methods** A total of 189 patients with infection or (and) the manifestations of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (non-sepsis, sepsis and septic shock groups) and 30 healthy subjects (healthy control group) were enrolled. PCT was determined in all the subjects. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to evaluate the roles of Sepsis-1 and Sepsis-3 for the diagnosis of PCT. **Results** There was an increasing trend in PCT levels from healthy control, non-sepsis, sepsis to septic shock groups in each diagnostic component ($P < 0.05$). Based on Sepsis-1 and Sepsis-3 diagnostic criteria, the areas under curves were 0.85 and 0.73, the sensitivities were 76.85% and 57.01%, the specificities were 78.38% and 76.79%, respectively. The areas under curves, sensitivities and specificities of PCT in the diagnosis of septic shock were 0.75 and 0.76, 73.91% and 64.86%, 80.65% and 81.43%, respectively. **Conclusions** When the diagnostic criteria for sepsis change from Sepsis-1 to Sepsis-3, the diagnostic efficacy of PCT decreases in the diagnosis of sepsis, and the diagnostic efficacy of PCT does not change in the diagnosis of septic shock.

Key words: Procalcitonin; Sepsis; Sepsis-1; Sepsis-3

过去的 20 年, Sepsis-1、Sepsis-2 标准在脓毒症诊断中发挥了重要作用, 但也存在一定局限性^[1-2]。Sepsis-3 是学者们基于对脓毒症本质更深刻的理解而提出的, 体现了临床对脓毒症发病机制的深入认识, 是临床诊断准确化和便捷化的需要^[1]。Sepsis-1 与 Sepsis-2 的本质是一样的,

而 Sepsis-3 与 Sepsis-1、Sepsis-2 有很大区别^[1-2]。有学者提出, 以 Sepsis-2 为标准诊断为脓毒症的病例中, 有 40% 不符合 Sepsis-3 诊断标准^[3]。本研究旨在通过比较降钙素原 (procalcitonin, PCT) 在 Sepsis-1 与 Sepsis-3 标准中的诊断效能, 明确 PCT 随脓毒症诊断标准的改变, 其诊断效能

的变化,为临床更恰当地根据PCT水平诊断脓毒症提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取2017年7月—2019年12月中山市东升医院内科和重症医学科有感染或/和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)临床表现的患者,对同一患者同时应用Sepsis-1和Sepsis-3标准进行诊断。另选取同期健康体检者30名作为对照组。所有研究对象年龄、性别等一般人口学特征差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.1 纳入标准 (1) Sepsis-1标准。脓毒症定义为在感染基础上符合体温 $>38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$,心率 >90 次/min,呼吸频率 >20 次/min或动脉血氧分压 $<4.27\text{ kPa}$,白细胞 $>12.0\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0\times 10^9/\text{L}$ 和幼稚细胞 $>10.0\%$ 中2项或SIRS患者;脓毒性休克定义为在脓毒症基础上伴低血压,经充分液体复苏仍不能纠正的灌注异常或器官功能障碍。(2) Sepsis-3标准。脓毒症定义为具有明确感染部位和感染症状,且全身多脏器功能序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA) ≥ 2 分;脓毒性休克定义为在脓毒症基础上伴有持续性低血压,在充分补充血容量的基础上仍需通过升压药物维持平均动脉

压 $\geq 8.67\text{ kPa}$,且血乳酸 $\geq 2\text{ mmol/L}$ 。

1.1.2 排除标准 年龄 <18 岁,住院时间 $<24\text{ h}$,病例资料不完整,患免疫系统疾病或行免疫调节治疗,恶性肿瘤、严重创伤、烧伤、外科手术、心源性休克、甲状旁腺功能异常患者,孕妇及哺乳期妇女。

1.2 方法

采集所有研究对象静脉血,采用南京基蛋生物科技有限公司Getein1600荧光免疫分析系统(免疫层析法)及配套试剂、校准物和质控品检测PCT。本研究所涉及操作均为常规诊疗所需,所有研究对象均知情同意。

1.3 统计学方法

采用Medcalc 15.0软件进行数据分析。非正态分布计量资料以中位数(M)四分位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以例或率表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价PCT诊断脓毒症的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有研究对象一般临床资料比较

共纳入189例患者,所有研究对象一般临床资料见表1。

表1 所有研究对象一般临床资料比较

项目	例数	年龄/岁	性别		体温/ $^{\circ}\text{C}$	心率/(次/min)
			男性/例	女性/例		
健康对照者	30	56.0 (42, 64)	19	11		
Sepsis-1诊断						
非脓毒症患者	81	58.0 (46, 75)	52	29	37.4 (36.9, 38.8)	97 (85, 108)
脓毒症患者	62	57.0 (48, 76)	40	22	38.4 (37.1, 39.2)	108 (97, 121) #
脓毒性休克患者	46	59.0 (45, 74)	28	18	37.7 (37.3, 38.5)	109 (96, 122) Δ
Sepsis-3诊断						
非脓毒症患者	82	57.5 (46, 76)	54	28	37.6 (37.1, 39.0)	96 (84, 107)
脓毒症患者	70	58.0 (44, 75)	42	28	38.1 (37.2, 38.9)	107 (96, 121) #
脓毒性休克患者	37	58.5 (45, 77)	24	13	37.9 (37.0, 38.6)	110 (97, 122) Δ
项目		呼吸频率/(次/min)	白细胞计数/($\times 10^9/\text{L}$)	乳酸/(mmol/L)		SOFA/分
健康对照者			6.4 (4.3, 9.2)			
Sepsis-1诊断						
非脓毒症患者		22.0 (21, 26)	10.2 (7.1, 15.2) *#	1.27 (0.69, 1.84) #		2 (1, 6) #
脓毒症患者		25.0 (22, 31)	13.4 (8.3, 20.6) *	1.70 (1.02, 2.86)		5 (2, 9)
脓毒性休克患者		25.5 (23, 31)	14.1 (8.0, 24.3) * Δ	2.81 (2.05, 6.77) # Δ		9 (3, 11) # Δ
Sepsis-3诊断						
非脓毒症患者		23.0 (21, 28)	10.5 (6.9, 15.6) *#	1.38 (0.77, 1.75) #		2 (1, 6) #
脓毒症患者		25.0 (22, 31)	13.7 (7.7, 19.5) *	1.83 (1.24, 3.01)		4 (2, 8)
脓毒性休克患者		26.0 (23, 32)	14.5 (8.3, 23.8) * Δ	3.24 (2.58, 7.42) # Δ		9 (3, 12) # Δ

注:空白表示未测量;与健康对照者比较,* $P<0.05$;与脓毒症患者比较,# $P<0.05$;与脓毒性休克患者比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 各组PCT水平比较

基于Sepsis-1和Sepsis-3诊断标准，健康对照组、非脓毒症组、脓毒症组、脓毒性休克组PCT水平均呈逐渐上升趋势，各组PCT水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；脓毒症组+脓毒性休克组PCT水平明显高于健康对照组+非脓毒症组 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同诊断标准下PCT诊断效能比较

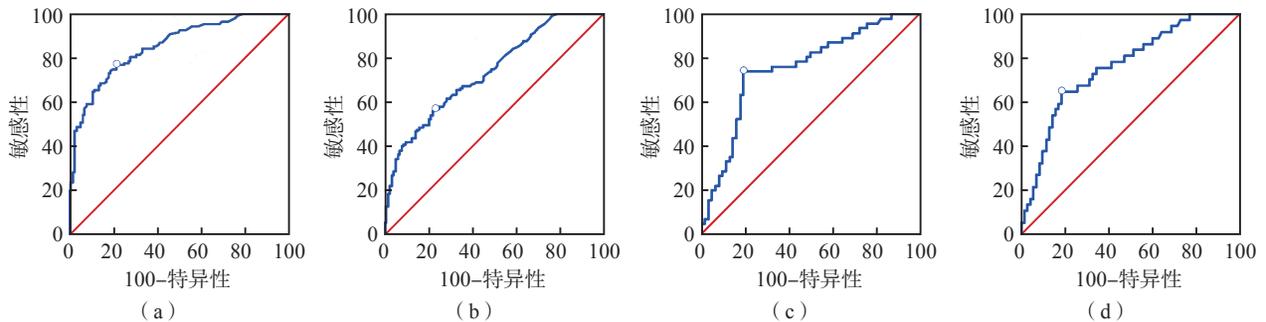
基于Sepsis-1标准和Sepsis-3标准时，PCT诊断脓毒症的曲线下面积分别为0.85和0.73，敏感性分别为76.85%和57.01%，特异性分别

为78.38%和76.79%。与Sepsis-3标准比较，采用Sepsis-1标准，PCT诊断脓毒症的曲线下面积和敏感性均显著降低 (P 值分别为0.005和0.003)；特异性稍有下降，但差异无统计学意义 ($P = 0.901$)。基于Sepsis-1标准和Sepsis-3标准时，PCT诊断脓毒性休克中的曲线下面积分别为0.75和0.76，敏感性分别为73.91%和64.86%，特异性分别为80.65%和81.43%，曲线下面积、敏感性、特异性均有所下降，但差异无统计学意义 (P 值分别为0.894、0.763、0.913)。见图1。

表2 各组基于不同诊断标准的PCT水平

组别	基于Sepsis-1标准		基于Sepsis-3标准	
	例数	PCT水平/ (ng/mL)	例数	PCT水平/ (ng/mL)
健康对照组	30	0.06 (0.05, 0.09)	30	0.06 (0.05, 0.09)
非脓毒症组	81	0.36 (0.22, 1.26) [#]	82	0.64 (0.26, 4.28) [#]
脓毒症组	62	3.08 (0.39, 9.76) [*]	70	5.37 (0.25, 10.52) [*]
脓毒性休克组	46	17.95 (7.94, 38.82) ^{#Δ}	37	19.56 (4.43, 39.68) ^{#Δ}
健康对照组+非脓毒症组	111	0.24 (0.12, 0.73)	112	0.32 (0.12, 1.94)
脓毒症组+脓毒性休克组	108	7.98 (1.10, 21.76) [▲]	107	3.67 (0.32, 21.00) [▲]

注：与健康对照组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与脓毒症组比较，[#] $P < 0.05$ ；与非脓毒症组比较，^Δ $P < 0.05$ ；与健康对照组+非脓毒症组比较，[▲] $P < 0.05$ 。



注：(a) 基于Sepsis-1标准，PCT诊断脓毒症的ROC曲线；(b) 基于Sepsis-3标准，PCT诊断脓毒症的ROC曲线；(c) 基于Sepsis-1标准，PCT诊断脓毒性休克的ROC曲线；(d) 基于Sepsis-3标准，PCT诊断脓毒性休克的ROC曲线。

图1 Sepsis-1、Sepsis-3诊断标准下PCT诊断脓毒症和脓毒性休克的ROC曲线

3 讨论

PCT作为重要的炎症标志物，被临床广泛应用于细菌感染，尤其是脓毒症的诊断^[4-6]。到目前为止，脓毒症诊断标准历经Sepsis-1、Sepsis-2到Sepsis-3的演变，每个标准均因存在不足而备受争议^[7]，因此在脓毒症诊断中，作为重要的炎症标志物，尤其是细菌感染标志物的PCT，其诊断效能的变化应该被重新评估，尤其是相对于Sepsis-1或Sepsis-2标准，PCT在Sepsis-3标准下诊断效能的具体变化更值得研究和明确。但是目前比较不同标准下PCT诊断效能的研究尚

未见报道。Sepsis-1与Sepsis-2的本质是一样，但Sepsis-2的操作过于复杂，在Sepsis-3发布之前，Sepsis-1更为常用^[7]，故本研究对Sepsis-1与Sepsis-3标准下PCT诊断脓毒症的效能进行比较。

本研究采用病例-对照方式，通过2个基本诊断效能指标（敏感性和特异性）和1个综合诊断指标（曲线下面积）比较基于不同标准（Sepsis-1与Sepsis-3）PCT在脓毒症和脓毒症休克中的诊断效能。本研究发现，基于Sepsis-1和Sepsis-3标准，PCT在脓毒症和脓毒性休克中均

具有一定的诊断和鉴别诊断价值（曲线下面积均 >0.70 ）。在脓毒症中，基于Sepsis-1标准，PCT的敏感性高于Sepsis-3，基于Sepsis-3标准，PCT存在一定的假阴性（漏诊率相对较大）；在鉴别非脓毒症时，基于Sepsis-1与Sepsis-3标准，PCT的特异性相近。基于Sepsis-1标准，PCT诊断脓毒症和鉴别诊断非脓毒症的综合能力比基于Sepsis-3标准要好（曲线下面积存在显著差异），主要是因为基于Sepsis-1标准，PCT诊断脓毒症的敏感性较好。在脓毒性休克中，基于Sepsis-1与Sepsis-3标准，PCT诊断脓毒性休克和非脓毒性休克的效能相近。由此可见，诊断标准由Sepsis-1变迁至Sepsis-3，PCT对脓毒症的诊断效能有所下降（主要表现为敏感性降低），而对脓毒性休克的诊断效能则变化不大。基于同一标准，PCT诊断脓毒症、脓毒性休克的效能的相关研究结论不一致^[8-12]，本研究同样也表现出不完全一致的结论。Sepsis-1、Sepsis-2和Sepsis-3标准均主要是基于美国及欧洲发达国家成年人制定的。由于医院环境、社会环境、人口文化特征等的差异，这些标准，尤其是Sepsis-3标准是否符合中国人群或其他国家人群特征尚不明确^[3]。且目前PCT检测仍未实现标准化，没有公认的参考物质或参考测量程序^[13]，国内外相关研究结果^[14-16]表明，不同检测方法或检测系统间存在一定差异。所以，基于同一诊断标准的PCT诊断效能的相关研究结果不一致，很可能与研究对象、PCT溯源性不同有关。针对这些情况，本研究后续将进一步对在同一诊断标准下不同溯源的检测方法间的诊断效能展开横向比较，对其他不同溯源的检测方法在不同诊断标准下的诊断效能展开纵向比较，明确具体的差异，为临床提供更多的参考。

参考文献

- [1] 黄勋, 吴安华. 脓毒症诊断标准变迁及热点问题探讨[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 461-464.
- [2] 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.
- [3] STERLING S A, PUSKARICH M A, GLASS A F, et al. The impact of the Sepsis-3 septic shock definition on previously defined septic shock patients[J]. Crit Care Med, 2017, 45(9): 1436-1442.
- [4] 降钙素原急临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
- [5] CHIVATE C G, BELWALKAR G J, LIMAYE R P, et al. Procalcitonin as a marker for the diagnosis of sepsis[J]. International Journal of Research in Medical Sciences, 2016, 4(4): 1216-1218.
- [6] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.
- [7] 陈晓洁, 董天峰, 张桂萍, 等. 脓毒症定义和诊断标准的演进[J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3230-3235.
- [8] KIM S J, HWANG S O, KIM Y W, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(2): 272-276.
- [9] SONG J, PKARK D W, MOON S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 968.
- [10] ZHOU X Y, LIU Z, HUANG J, et al. Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein: a prospective cohort study in China[J]. BMJ Open, 2019, 9(4): e026527.
- [11] JEKARL D W, LEE S, KIM M, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(9): e22996.
- [12] VAN OERS J A H, DE JONG E, KEMPERMAN H, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein is insufficient to predict proven infection: a retrospective cohort study in critically ill patients fulfilling the Sepsis-3 criteria[J]. J Appl Lab Med, 2020, 5(1): 62-72.
- [13] DIPALO M, GUIDO L, MICCA G, et al. Multicenter comparison of automated procalcitonin immunoassays[J]. Pract Lab Med, 2015, 2: 22-28.
- [14] CHAMBLISS A B, HAYDEN J, COLBY J M. Evaluation of procalcitonin immunoassay concordance near clinical decision points[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(9): 1414-1421.
- [15] LIPPI G, SALVAGNO G L, GELATI M, et al. Two-center comparison of 10 fully-automated commercial procalcitonin (PCT) immunoassays[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 58(1): 77-84.
- [16] 潘锡龙, 彭明, 陈燕辉, 等. 不同降钙素原检测系统的偏倚分析和一致性评价[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(2): 150-153.

(收稿日期: 2020-08-08)

(本文编辑: 李欣)