

降钙素原对 2 型糖尿病败血症的临床价值

王环君,皮银珍,杨腾舜,刘罗坤

(长沙市第一医院内分泌代谢科,湖南长沙 410153)

摘要: **目的** 探讨降钙素原(PCT)对 2 型糖尿病败血症的临床意义。**方法** 对 2012 年 9 月至 2014 年 9 月的 92 例入院时或入院后发热、疑似败血症的 2 型糖尿病患者,根据血培养结果分为败血症组和非败血症组,其中败血症组 49 例(G^- 菌 34 例、 G^+ 菌 15 例),非败血症组 43 例,比较两组间 PCT 的表达水平、糖尿病败血症组中 G^+ 菌以及 G^- 菌 PCT 的表达水平、及 PCT 与 CRP 对糖尿病败血症诊断的差异。**结果** 在 92 例发热的糖尿病患者中,糖尿病败血症组 PCT 表达水平明显高于糖尿病非败血症组($P < 0.01$),糖尿病败血症组患者以 G^- 菌感染为主,且 G^- 菌患者中 PCT 表达水平高于 G^+ 菌组($P < 0.05$); G^- 菌主要以大肠埃希菌感染为主(占 24.49%); G^+ 菌感染主要为凝固酶阴性葡萄球菌为主(占 12.24%)。与传统的感染性指标 CRP 相比,糖尿病败血症组中 PCT 的 AUC 为 0.98(95% CI:0.96~1.0),高于 CRP(AUC 0.81,95% CI:0.73~0.90)。当 cutoff 值为 8 nd/mL 时,糖尿病患者中 PCT 诊断败血症的敏感性为 85.7%,特异性为 98.0%。**结论** PCT 水平在 2 型糖尿病败血症患者中早期即有显著升高,以 G^- 菌中升高更明显,对败血症的预测价值高于 CRP。

关键词: 糖尿病; 败血症; 降钙素原

中图分类号:R515.3 文献标识码:A

The Clinical Significance of PCT in Type 2 Diabetic Mellitus with Septicemia

WANG Huanjun, PI Yinzheng, YANG Tengshun, et al

(The Department of Endocrine, the First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410153)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of PCT in type 2 diabetes mellitus with septicemia. **Methods** The data were collected from 92 cases of type 2 diabetic patients, who had fever and were suspected infected by the septicemia. Among the patients with positive blood culture, there were 15 cases with Gram-positive bacteria cultured positive and 34 cases with gram-negative bacteria cultured positive. The aim was to compare the expression levels of PCT in septicemic patients with type 2 diabetic mellitus and non-septicemic group, the expression levels of PCT in gram-negative bacteria and gram-positive bacteria septicemia and the different significance of PCT and CRP in septicemia group. **Results** The expression of PCT in septicemia patients was significantly higher than in non-septicemic group($P < 0.01$) among 92 type 2 diabetic patients with fever, and higher in gram-negative bacteria infection group than the gram-positive one. The Escherichia coli was the predominant species in gram-negative bacteria group causing the septicemia, accounting for 24.49%, and the coagulase negative staphylococcus was dominant among the gram-positive bacteria sepsis, accounting for 12.24%. The AUCs of PCT, CRP were 0.98(95% CI:0.96-1.0), 0.81(95% CI:0.73-0.90). Using 8 nd/mL as the best cutoff, the sensitivity of PCT was 85.7% and specificity was 98.0% for type 2 diabetic mellitus with septicemia. **Conclusion** The level of PCT was significantly higher in type 2 diabetic mellitus with septicemia than the non-septicemia early, more significantly higher in gram-negative bacteria infection group than the gram-positive one, whose predicted value was higher than CRP.

Key words: type 2 diabetic mellitus; septicemia; PCT

败血症是各种病原微生物及其毒素侵入血流所

引起的一种临床综合征,是感染中较为严重的一种类型,常表现有发热、畏冷、寒战等症状。由于长期糖代谢紊乱,糖尿病患者机体抵抗力下降,易致各种

感染,有研究发现糖尿病患者血液感染的风险是非糖尿病患者的 4.4 倍,更易获得原因不明的败血症和产生脓毒血症的并发症^[1]。败血症的确诊需要血培养,通常需要 3~7 天后根据细菌培养结果再调整抗生素,等待时间较长,不利于病人的早期诊治。本文通过收集本院内分泌科从 2012 年 9 月至 2014 年 9 月的 92 例发热、疑似有败血症的 2 型糖尿病患者的资料,分析比较 PCT 对 2 型糖尿病并败血症患者的诊断、预测价值等临床意义。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 9 月至 2014 年 9 月在我院住院的 92 例发热的疑似败血症的 2 型糖尿病患者,根据血培养结果分为两组,其中血培养阳性者纳入糖尿病败血症组(49 例),其中男性 18 例,女性 31 例。血培养阴性者纳入糖尿病非败血症组(43 例),其中男性 21 例,女性 22 例。2 型糖尿病患者符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,糖尿病败血症患者均经非同一部位 2 次血培养确诊。

1.2 方法 在入院时或入院后出现发热($T > 38.0\text{ }^{\circ}\text{C}$)、疑似有败血症的 2 型糖尿病患者、未使用抗生素时于 2 个不同部位采血 3~5 mL,接种于血液培养瓶即送检^[2],同时抽血查 PCT、CRP 等。

1.3 仪器和试剂 血培养仪为美国 BD 公司生产的血培养仪及配套血培养瓶、细菌分离及药敏试验同样使用美国 BD 细菌鉴定及药敏系统。PCT 采用酶联荧光分析法,使用法国梅里埃检测仪及配套试剂盒。CRP 采用免疫比浊法,检测仪为日本奥林巴斯化学分析仪,采用北京利德曼公司生产的试剂盒。

1.4 统计分析 用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采取 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。非正态分布的数据以中位数表示,组间比较采用两独立样本非参数检验(Mann-Whitney U), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用特征曲线(ROC 曲线)评估并计算曲线下面积(AUC),分析比较 PCT 和 CRP 对 2 型糖尿病合并败血症诊断的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 一般情况比较分析 如表 1 所示,两组患者

基本资料无显著性差异。

表 1 两组糖尿病患者基本资料比较

因素	糖尿病败血症组	糖尿病非败血症组
年龄/岁	58.5 ± 10.4	57.9 ± 9.3
性别/ n (%)男	18(36.7)	21(47.7)
女	31(63.3)	22(51.2)

2.2 糖尿病败血症组和糖尿病非败血症组的 PCT 测定值比较 根据血培养的结果,有发热的 2 型糖尿病患者分为糖尿病败血症组和糖尿病非败血症组。糖尿病败血症组的 PCT 较糖尿病非败血症组明显增高($P < 0.05$)。PCT 可作为糖尿病败血症患者的早期预测参考指标。

表 2 糖尿病败血症组和糖尿病非败血症组的 PCT 比较

诊断指标	败血症组($n = 49$)	非败血症组($n = 43$)
PCT(ng/dl)	34.50 ± 42.00	4.56 ± 0.88 ^a

与糖尿病非败血症组比较,a: $P < 0.01$

2.3 糖尿病败血症组患者中引起感染的病原菌分布 由表 3 可以看出,糖尿病败血症组中细菌感染多以 G^- 菌感染为主,约占 69.39%, G^- 菌组中又以大肠埃希菌为主,多来源于尿路感染。 G^+ 菌感染的败血症患者仅 30.61%,以凝固酶阴性葡萄球菌为主。

表 3 糖尿病败血症组患者中主要病原菌构成、分布比

病原菌	株数	构成比%
革兰阳性菌	15	30.61
凝固酶阴性葡萄球菌	6	12.24
金黄色葡萄球菌	4	8.16
屎肠球菌	2	4.08
其它	3	6.12
革兰阴性菌	34	69.39
大肠埃希菌	12	24.49
肺炎克雷伯菌	8	16.33
阴沟肠杆菌	5	10.20
其它	9	18.37

2.4 糖尿病败血症组患者中不同菌种 PCT 表达水平 由表 4 可以发现,糖尿病败血症组中 G^- 菌 PCT 中位数为 39.65(5.89~150.99)ng/mL,明显高于 G^+ 菌组 PCT 中位数 12.30(0.92~33.41)ng/mL($P < 0.05$), G^- 菌组败血症中又以大肠埃希菌的 PCT 表达水平最高 29.81(5.89~87.88)ng/mL。

表4 糖尿病败血症组患者中不同菌种 PCT 表达水平

病原菌	PCT 表达水平 (ng/mL)
革兰阳性菌	12.30(0.92 ~ 33.41)
凝固酶阴性葡萄球菌	8.60(1.52 ~ 19.72)
金黄色葡萄球菌	6.50(2.0 ~ 33.21)
其它	1.20(0.92 ~ 4.55)
革兰阴性菌	39.65(5.89 ~ 150.99) ^a
大肠埃细菌	29.81(5.89 ~ 87.88)
肺炎克雷伯菌	19.37(10.68 ~ 150.99)
其它	15.30(7.12 ~ 74.35)

与 G⁻ 菌组败血症比较, a: $P < 0.05$

2.5 糖尿病败血症组中 PCT 和 CRP 的诊断比效能

PCT 在糖尿病败血症组中表达含量比糖尿病非败血症组高。ROC 曲线分析显示, PCT 的 AUC 为 0.98 (95% CI: 0.96 ~ 1.0), 高于 CRP (AUC 为 0.91, 95% CI: 0.85 ~ 0.97)。当 cutoff 值为 8.4 ng/mL 时, 糖尿病患者中 PCT 诊断败血症的敏感性为 85.7%, 特异性为 98.0%。

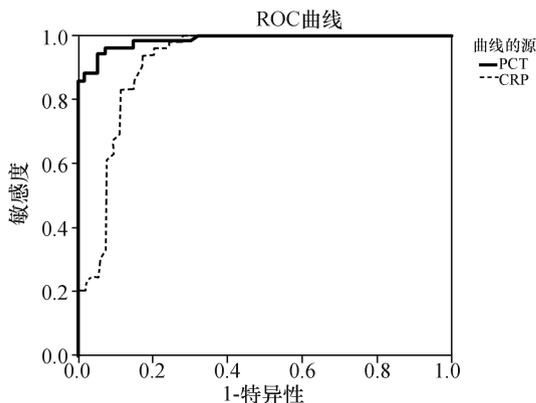


图1 PCT 和 CRP 对败血症诊断的 ROC 曲线图

3 讨论

糖尿病患者长期处于高血糖状态, 易发生各种感染。血糖愈高则感染的发生率愈高, 据文献报道, 血糖每增加 1 mmol/L, 感染增加 6% ~ 10%, 其中败血症的发生率为 2.7%^[3]。高血糖, 即使是短期的高血糖, 也可能导致免疫功能下降、伤口愈合延迟、术后感染等, 总体预后差^[4]。年龄越大、病程越长、血糖控制不佳的糖尿病患者是感染的高危人群, 对这一类人群败血症的早期发现和诊断就显得极为重要。

1993 年降钙素原 (procalcitonin, PCT) 首次被报道可作为细菌感染的早期标志物^[5]。它是血清降

钙素的前体, 受第 11 号染色体单拷贝基因降钙素 I (CALC-I) 的调控, 由 6 个外显子和 5 个内含子组成, 含 2800 个碱基对, 编码成 116 个氨基酸组成的功能蛋白, 相对分子质量约 13×10^3 。PCT 通常在细菌感染时诱导产生, 半衰期约 20 ~ 24 h。它通常以游离形式存在于正常人血清中, 其人体内浓度水平 $< 0.05 \mu\text{g/L}$ ^[6]。在细菌感染时, 除甲状腺外, 肝脏的巨噬细胞和单核细胞、肺、肠道组织的淋巴细胞及内分泌细胞都能合成分泌 PCT, 此时血清 PCT 水平会明显升高, 且随感染进展而持续在高水平^[7]。2001 年国际脓毒症会议将其作为脓毒症的诊断标准之一^[8]。

本研究发现糖尿病败血症组的 PCT 值明显高于糖尿病非败血症组, 而在该组中 G⁻ 菌感染又明显高于 G⁺ 菌组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示糖尿病败血症患者多以 G⁻ 菌感染为主。G⁻ 菌能分泌内毒素, 其中脂多糖可直接刺激 PCT 分泌。在糖尿病败血症患者中, PCT 水平越高提示 G⁻ 菌感染的可能性越大, 这与很多学者的研究报道一致^[9]。在临床工作中对糖尿病患者怀疑有严重感染而血培养结果尚未回报、感染病原菌不明时, 即可根据其发热程度、感染部位、降钙素原升高的程度以及医师的临床经验等判断有无血流感染的可能性, 早期选择合适的抗生素、积极控制感染。在本实验中发现, 在有发热的糖尿病非败血症组中, 虽无血培养证实有血流感染, 但大部分病人合并有肺部感染、尿路感染、皮肤感染等局部感染因素, 导致 PCT 也明显增高, 同样支持有细菌性感染的存在。

而当有严重的细菌感染或脓毒症, 即使患者处于免疫抑制状态, 临床表现不典型, 血清中 PCT 也可明显升高, 并且升高程度与感染的严重性成正相关^[10]。在临床工作中, 我们也常常观察到部分老年糖尿病患者一般情况差、合并有多脏器功能衰竭, 有时无明显的高热、畏冷、寒战等典型症状, 仅有乏力、纳差等临床表现, 以致对败血症的警惕性不高, 甚至延误治疗、危及生命。若对这类病人能积极检测 PCT, 早期即有可能发现明显增高, 作出判断, 从而抓住治疗的有效时机。因此, 对这一类病人来说, PCT 的检测和分析更为重要。

CRP 是肝脏细胞合成分泌的急性时相蛋白, 是传统的诊断炎症反应和细菌感染的指标, 还与人体损伤和修复有关, 可在一定程度上区别感染性和非感染性发热, 但特异性稍低, 单独应用 CRP 检测来

鉴别发热是否为感染,可能存在一定的误诊率^[11]。CRP 在细菌感染、病毒感染、心血管疾病、风湿性疾病中均可升高,可被用于感染性疾病的诊断,但是缺乏特异性、不能区别细菌性和非细菌性炎症,并且在严重感染早期升高不明显、在患者免疫功能受抑制时也可能反应不上来。本文中通过 ROC 曲线分析发现 PCT 的曲线下面积明显大于 CRP (0.98 vs 0.91),在诊断败血症患者中的意义更大。老年糖尿病患者有可能免疫功能受抑制,对应激反应差,部分炎症指标如白细胞、中性粒细胞、CRP 等既往的感染检测指标并不一定成比例地升高,从而引起临床医师足够的重视,导致影响对感染严重程度的评判,而 PCT 作为细菌感染的早期标志物就没有这一影响。

PCT 不仅对细菌性感染早期诊断有重要意义,同时也是整个抗感染过程中的一个重要指标。在抗感染的每一个阶段都有重要的作用,能安全地减少抗生素的过度治疗^[12],有研究发现在成人呼吸道感染和疑似败血症中,在 PCT 指导下能降低抗生素的使用时间^[13]。PCT 水平的持续升高提示预后不良,可作为预测脓毒性休克患者预后的指标^[14],对有细菌感染的糖尿病患者,绝大多数能随着治疗时间的延长,PCT 进行性下降,感染好转,最终治愈。因此,PCT 不仅是糖尿病败血症一个早期预测指标,更是评估病情轻重、治疗效果及指导抗生素应用的一个重要参考指标,对于临床的意义很大。

参考文献:

[1] Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, et al. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections [J]. *Swiss Med Wkly*, 2008, 138(35-36):512-519.

[2] 叶应妩. 全国临床检验操作规程 [Z]. 南京:东南大学出版社, 2007:472-531.

[3] Benfield T, Jensen J S, Nordestgaard B G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospital-

isation and outcome [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(3):549-554.

- [4] Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(11 Suppl):S562-S570.
- [5] 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.
- [6] Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(9):3296-3301.
- [7] 侯巍, 李实, 刘书中. 降钙素原临床应用进展 [J]. *中国实验诊断学*, 2014(5):870-871.
- [8] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Crit Care Med*. 2003, 31(4):1250-1256.
- [9] 王群仙, 徐林燕, 陈友好. 血清降钙素水平与血培养结果在新生儿败血症中的比较 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2014(5):708-710.
- [10] Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(1):63-71.
- [11] 刘宝珍, 高文妹, 章宜纯, 等. C 反应蛋白检测在感染性和非感染性发热鉴别中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2013(2):331-333.
- [12] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73(3):221-227.
- [13] Soni N J, Samson D J, Galaydick J L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hosp Med*, 2013, 8(9):530-540.
- [14] Kaur K, Mahajan R, Tanwar A. A novel marker procalcitonin may help stem the antibiotic overuse in emergency setting [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2013, 3(2):77-83.

(此文编辑:秦旭平)