

Discussion about Procalcitonin in the Diagnosis of Blood Stream Infection

Xiaoying Jing, Ting Wang, Guoming Xie[#]

Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics of Education, Department of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, PR China

[#]Email address: guomingxie@cqmu.edu.cn

Abstract

Objective Compare different cut-off points of procalcitonin (PCT) in diagnosis of blood stream infection with patients in centre ICU.

Methods Data about patients with blood stream infection diagnosed with PCT and blood culture in first affiliated hospital of Chongqing medical university from June 2011 to February 2014 were respectively analyzed. Blood was cultured in Bact/Alert 3D, a fully automatic consecutive detection system. Pathogens were indentified using VETEK 2, a fully automatic microorganism identifier. PCT was detected with VIDAS, a fully automatic immunal analyzer.

Results When cut-off point of PCT in diagnosis of blood stream infection with patients in centre ICU is 1.075, the positive rate of PCT was 57.3%. The sensitivity and specificity of PCT were 93.3% and 50.6% respectively with a positive and negative predictive value of 26.1% and 97.6%. When cut-off point of PCT in diagnosis of blood stream infection with patients in centre ICU is 0.5, the positive rate of PCT was 69.6%. The sensitivity and specificity of PCT were 97.8% and 35.7% respectively with a positive and negative predictive value of 22.1% and 98.8%. When cut-off point of PCT in diagnosis of blood stream infection with patients in centre ICU is 0.05, the positive rate of PCT was 93.0%. The sensitivity and specificity of PCT were 97.7% and 7.8% respectively with a positive and negative predictive value of 15.8% and 95%.

Conclusion The detection of PCT has a certain sensitivity and specificity in diagnosis of blood stream infection, but we shouldn't diagnose all patients with the same one cut-off point of PCT. This test shows that for patients in centre ICU, when diagnosed with cut-off point resulted with analysis of PCT values of patients in the same department, the efficiency was higher than diagnosed with cut-off point resulted with analysis of PCT values of patients in various departments. So, the first cut-off point is better in diagnosis of blood stream infection of patients in centre ICU.

Keywords: Procalcitonin; Blood Culture; Centre ICU; Blood Stream Infection; Compare

降钙素原对中心 ICU 患者血流感染 诊断作用的探讨

景小莹, 汪婷, 谢国明

重庆医科大学 检验医学院教育部临床检验诊断学重点实验室, 重庆 400016

摘要: 目的 比较不同降钙素原(procalcitonin, PCT)诊断分界点(cut-off point)对中心 ICU 病人血流感染的诊断作用。方法 对重庆医科大学附属第一医院 2011 年 6 月—2014 年 2 月中心 ICU 同时进行血培养与降钙素原检测患者的资料进行回顾性分析, 应用全自动连续性检测系统 Bact/Alert 3D 血培养仪器进行血培养, Vitek 2 微生物全自动鉴定仪对病原菌进行鉴定, VIDAS 全自动免疫分析仪检测降钙素原, IBM SPSS Statistics 19 软件对病人血培养和 PCT 检测结果进行统计分析。结果 当以 1.075 为 cut-off 值来界定中心 ICU 病人是否血流感染时, PCT 结果阳性率为 57.3%, 诊断灵敏度为 93.3%, 特

异性为 50.6%，阳性预测值和阴性预测值分别为 26.1%和 97.6%；当以 0.5 为 cut-off 值来界定中心 ICU 病人是否血流感染时，PCT 结果阳性率为 69.6%，诊断灵敏度为 97.8%，特异性为 35.7%，阳性预测值和阴性预测值分别是 22.1%和 98.8%；当以 0.05 为 cut-off 值来界定中心 ICU 病人是否血流感染时，PCT 结果阳性率为 93.0%，诊断灵敏度为 97.7%，特异性为 7.8%，阳性预测值和阴性预测值分别是 15.8%和 95%。结论 PCT 检测具有一定的敏感性和特异性，但不宜用同一个 cut-off 值来作为所有病人的诊断水平。本实验显示对于中心 ICU 病人，用同科室病人的 PCT 指标统计所得的 cut-off 值来进行诊断，诊断效率比用不分病种病人的 PCT 指标统计所得的 cut-off 值来进行诊断要高，因此前者更适宜用于中心 ICU 病人血流感染的诊断。

关键词：降钙素原；血培养；中心 ICU；血流感染；比较

引言

中心 ICU 患者一般基础疾病重，病情危重，住院时间长，有些甚至反复住院，前期已经使用过抗菌药物，免疫功能低下，多有侵入性检测和操作，这些都使得中心 ICU 患者血流感染的风险大大增加。血流感染是全身感染性疾病，血培养被认为是诊断血流感染的“金标准”，但血培养所需时间较长^[1]。降钙素原 (procalcitonin, PCT)是近年来发现的细菌感染检测的新指标，对于血流感染特别是脓毒血症的早期诊断显示出较好的临床应用价值^[2-5]。但是常有 PCT 结果和血培养结果不一致的情况，因此评估现行使用的 PCT 诊断分界点是否仍然适用以及寻找更为适合中心 ICU 患者的 PCT 诊断分界点是很必要的。本文对比了不同降钙素原诊断分界点对于中心 ICU 患者血流感染的诊断效果，现报告如下。

1 对象和方法

1.1 资料

收集重庆医科大学附属第一医院 2013 年 1 月-2014 年 2 月 248 份全院同时进行血培养和降钙素原检测的病人临床资料和检测结果，进行核实，用于制作受试者工作特征曲线 1 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)，用其中包含的 45 份中心 ICU 患者临床资料和检测结果制作另一个 ROC 曲线 2。同时收集 2011 年 6 月—2013 年 11 月中心 ICU 进行血培养与降钙素原检测患者的资料进行回顾性分析，对其中 286 份同时进行了血培养与降钙素原检测的结果进行记录，用于验证 ROC 曲线所得结果。

1.2 方法

应用全自动连续性检测系统 BacT/Alert 3D 血培养仪器进行血培养，Vitek 2 微生物全自动鉴定仪对病原菌进行鉴定，VIDAS 全自动免疫分析仪检测降钙素原。

1.3 统计学分析

用 IBM SPSS Statistics 19 软件对 248 份全院不分科别病人的血培养和降钙素原检测结果进行统计分析，得到 ROC 曲线 1，统计分析所得结果如下图 1 所示。

案例处理摘要

血培养结果	有效的 N(列表方式)
正的 ^a	37
负的	211
缺失	2

检验结果变量的值越大，越可以证明实际状态为正。

a. 正的实际状态为 2。

曲线下的面积
检验结果变量:PCT

面积	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐近 95% 置信区间	
			下限	上限
0.944	0.032	0.000	0.881	1.000

检验结果变量:PCT 在正的和负的实际状态组之间至少有一个结。统计量可能会出现偏差。

- a. 在非参数假设下
b. 零假设: 实面积 = 0.5

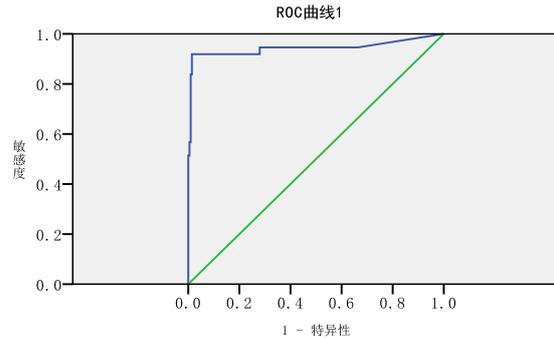


图 1 ROC 曲线 1 和相关数据

曲线下的面积
检验结果变量:PCT

面积	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐近 95% 置信区间	
			下限	上限
0.948	0.031	0.000	0.886	1.000

- a. 在非参数假设下
b. 零假设: 实面积 = 0.5

案例处理摘要

血培养结果	有效的 N(列表方式)
正的 ^a	9
负的	36

检验结果变量的值越大, 越可以证明实际状态为正。

- a. 正的实际状态为 2.00。

再对其中的 45 份中心 ICU 患者的血培养和降钙素原检测结果进行统计分析, 得到 ROC 曲线 2, 如下图 2 所示。

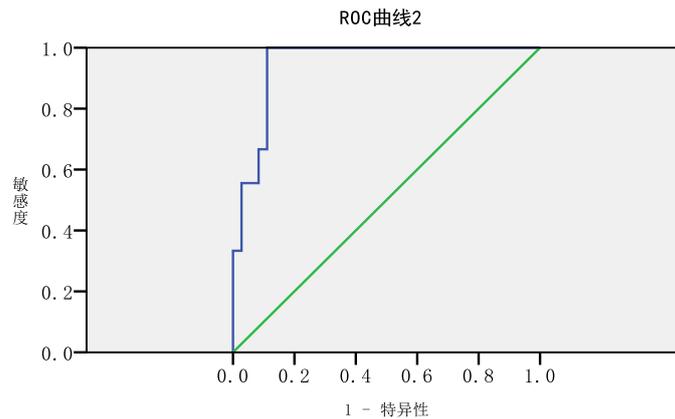


图 2 ROC 曲线 2 和相关数据

2 结果

2.1 曲线下面积和诊断分界点

通过计算, ROC 曲线 1 的曲线下面积为 0.944, 诊断分界点(cut-off point)为 0.5, 在这一点时, 灵敏度为 0.919, 特异性为 0.986; 而 ROC 曲线 2 的曲线下面积为 0.948, 诊断分界点为 1.075, 在这一点时, 灵敏度为 1.0, 特异性为 0.889。

2.2 不同诊断分界点的指标对比

当以 0.05 (现阶段本院使用的诊断分界点) 为诊断分界点来界定 286 份中心 ICU 病人标本是否血流感染时, PCT 结果阳性率为 93.0%, 诊断灵敏度为 97.7%, 特异性为 7.8%, 阳性预测值和阴性预测值分别是 15.8% 和 95%; 当以 0.5 为诊断分界点来界定 286 份中心 ICU 病人标本是否血流感染时, PCT 结果阳性率为 69.6%, 诊断灵敏度为 97.8%, 特异性为 35.7%, 阳性预测值和阴性预测值分别是 22.1% 和 98.8%; 当以 1.075 为诊断分界点来界定 286 份中心 ICU 病人标本是否血流感染时, PCT 结果阳性率为 57.3%, 诊断灵敏度为 93.3%, 特异性为 50.6%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 26.1% 和 97.6%。

表 1 不同诊断分界点的指标对比

诊断分界点	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值	尤登指数	准确度	阳性似然比	阴性似然比
0.05	0.977	0.078	0.158	0.95	0.055	0.213	1.060	0.295
0.5	0.978	0.357	0.211	0.988	0.334	0.455	1.519	0.064
1.075	0.933	0.506	0.261	0.976	0.439	0.573	1.889	0.132

3 结论

由于 ROC 曲线 1 的曲线下面积为 0.944, ROC 曲线 2 的曲线下面积为 0.948, 而 ROC 曲线下面积代表该指标的总诊断效率, 所以 ROC 曲线 2 的总诊断效率更高, 即用中心 ICU 本科室病人的血培养与 PCT 检测结果来进行统计得出的诊断分界点 1.075 对中心 ICU 病人 PCT 检测结果来进行诊断比用不分科别病人的血培养与 PCT 检测结果进行统计得出的诊断分界点 0.5 对中心 ICU 病人 PCT 检测结果进行诊断更优秀, 同时虽然在此实验中并未通过制作 ROC 曲线来得出 0.05 这个诊断分界点, 但是通过对以 0.05 为诊断分界点时数据的各项指标进行分析可知, 以 1.075 为诊断分界点对中心 ICU 病人 PCT 检测结果来进行诊断比用 0.05 为诊断分界点对中心 ICU 病人 PCT 检测结果进行诊断也更为优秀。

4 讨论

由于医院现行使用的 PCT 诊断分界点在用于诊断病人是否血流感染时出现了很多与金标准(血培养)不相一致的结果, 因此促使我们讨论此诊断分界点是否仍然适用于临床, 若否, 那么适宜的诊断分界点又是多少? 同时, 通过对最新文献的学习, 启发我们将研究范围缩小, 对准一个科室来进行研究^[6-8]。在进一步深入研究的过程中, 我们得出了新的诊断分界点, 并对其诊断效率及各项指标都做了评价, 通过对比, 发现新的诊断分界点 1.075 (与有关文献比较接近)^[9]在用于诊断中心 ICU 病人是否血流感染时优于另一个诊断分界点 0.5, 同时也优于现行使用的诊断分界点 0.05。以下做详细的论述。

4.1 ROC 曲线的数据量

ROC 曲线 1 的曲线下面积为 0.944, ROC 曲线 2 的曲线下面积为 0.948, 仅从曲线下面积大小来判断, 则 ROC 曲线 2 所代表的诊断方法更优秀。但是在 ROC 曲线制作过程中, 由于数据有限, 用于制作 ROC 曲线 1 的数据为 248 个, 用于制作 ROC 曲线 2 的数据只有 45 个, 显然 ROC 曲线 1 可能更为可靠一些。本实验在数据分析时, 将 2013 年 2 月以后的部分数据用于制作 ROC 曲线, 保证 ROC 曲线的相对可靠, 同时对于 2013 年 2 月以前的数据, 综合考虑其临床诊断、PCT 检测结果、血培养结果(有可能多次进行血培养)以及其他无菌体液的培养结果来进行判断, 必要时进行适当取舍, 使结果尽量准确可靠。比如有一个病人诊断为脓毒血症, 一天之内的三次 PCT 结果分别为>200, >200, 87.01, 但连续送检的三套血培养结果均为阴性, 由于缺少足够的数据和临床资料, 这种可疑数据就舍弃了。又比如有一个病人诊断为感染性休克, 其连续三天的 PCT 结果分别为>200,>200,165.48, 未送血培养, 但是其胸腹水培养出鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌, 敷料和伤口分泌物分别培养出鲍曼不动杆菌和溶血葡萄球菌, 综合考率 PCT 结果和无菌体液的培养结果, 还是判定此病人存在血流感染。

4.2 不同诊断分界点尤登指数、准确度的比较

通过计算, 以 0.05 为诊断分界点来判断中心 ICU 病人是否血流感染时, 其尤登指数(Youden's index)为 0.055, 准确度(accuracy, Acc)为 21.3%, 用 ROC

曲线 1 得出的 0.5 为诊断分界点来判断中心 ICU 病人是否血流感染时, 其尤登指数为 0.334, 准确度为 45.5%, 而用 ROC 曲线 2 得出的 1.075 为诊断分界点来判断中心 ICU 病人是否血流感染时, 其尤登指数为 0.439, 准确度为 57.3%, 通过对比, 不难看出无论是尤登指数还是准确度, 1.075 为诊断分界点时都比 0.05 和 0.5 为诊断分界点时高。尤登指数又称正确指数, 为灵敏度和特异度之和减去 1, 是综合评价真实性的指

标,理想的实验应该为 1;准确度又称效率,为评价的试验检测出的真阳性与真阴性人数之和占受试人数的百分率,是综合评价真实性的又一指标,理想的试验应该为 100%。尤登指数和准确度都是越接近 1 越好,从这一点来看,用 1.075 作为诊断分界点也是比 0.5 和 0.05 作为诊断分界点来诊断中心 ICU 病人是否血流感染更为合适的。

4.3 不同诊断分界点阴、阳性预测值的比较

以 0.05 为诊断分界点判断中心 ICU 病人是否血流感染时,其阳性预测值(positive predictive value, PPV)是 0.158,阴性预测值(negative predictive value, NPV)是 0.950,以 0.5 为诊断分界点判断中心 ICU 病人是否血流感染时,其阳性预测值是 0.221,阴性预测值是 0.988,而以 1.075 为诊断分界点来判断时,其阳性预测值是 0.261,阴性预测值是 0.976。预测值都表示试验能做出正确判断的概率,阳性预测值和阴性预测值分别表示诊断试验结果确定或排除某种疾病存在与否的诊断概率。阳性预测值表示在诊断试验结果为阳性的人数中,真正患者所占的百分率,即试验结果阳性者属于真病例的概率,阴性预测值表示在诊断试验结果为阴性的人数中,非患者所占百分率,即试验结果阴性者属于非病例的概率。一般说来,灵敏度越高,阳性预测值就越高,特异度越高,阴性预测值就越好,但诊断试验的灵敏度和特异度并不能完全决定试验的预测值,预测值与人群某病的患病率密切相关。在指导临床诊断时阳性预测值和阴性预测值比灵敏度和特异度更直观,更易理解与应用,但是一定要注意它们与患病率或就诊率有关。

4.4 不同诊断分界点阴、阳性似然比的比较

以 0.05 为诊断分界点判断中心 ICU 病人是否血流感染时,其阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)是 1.060,阴性似然比(negative likelihood ratio,-LR)是 0.295,以 0.5 为诊断分界点判断中心 ICU 病人是否血流感染时,其阳性似然比是 1.519,阴性似然比是 0.064,而以 1.075 为诊断分界点来判断时,其阳性似然比是 1.889,阴性似然比是 0.132。似然比(likelihood ratio)是指患病人群中试验结果的概率与无病人群中实验结果概率之比。在诊断性试验中,真阳性率(true positive ratio, TPR)与假阳性率(false positive ratio, FPR)的比值即为阳性似然比,用以描述诊断性试验阳性时,患病与不患病的机会比。若该比值大于 1,则随比值增大,患病的概率也增大;若其比值小于 1,则患病的概率较小。假阴性率(false negative ratio, FNR)与真阴性率(true negative ratio, TNR)的比值即为阴性似然比,用以描述诊断性试验阴性时,患病与不患病的机会比。若比值越大,则患病的机会越小,比值越小,则患病的机会越大。通过数据比较可以看出,以 1.075 作为诊断分界点时其阳性似然比和阴性似然比均比以 0.05 和 0.5 作为诊断分界点时更优秀。

最终得出结论 1.075 作为中心 ICU 病人 PCT 诊断分界点不仅与文献报道的数据比较一致,而且在临床应用中也与实际情况相吻合(中心 ICU 病人一般病情都比较危重,如有细菌感染,多数都已是非早期的,很大可能为全身性感染,在 0.5-2ng/ml 范围内)。

5 结语

通过运用科学的方法进行统计分析,本试验基本可以得出用中心 ICU 本科室病人的血培养与 PCT 检测结果来进行统计得出的诊断分界点 1.075 对中心 ICU 病人 PCT 检测结果来进行诊断比用不分科别病人的血培养与 PCT 检测结果进行统计得出的诊断分界点 0.5 和 0.05 对中心 ICU 病人 PCT 检测结果进行诊断更优秀。新的 PCT 诊断分界点比现行使用的诊断分界点对临床有更大的指导意义,可以更好地帮助医生判断病情,指导临床用药,指导治疗方案的制定。对本试验研究内容进行延伸,大胆猜想对于不同的病人,其 PCT 的平均水平也因病种病情的不同而有一定差异,所以应该根据病种的不同选择不同的 PCT 诊断分界点来进行诊断,而不是用一个统一的诊断分界点来对所有病人进行诊断。当然这是需要对大量的数据进行统计分析才能得出的。

REFERENCES

- [1] Schultz M J, Determann RM. PCT and Streptococcus-1: The markers of infection in critically ill patients?[J]. Med SciMonit, 2008, 14(12): RA241-247
- [2] Reith HB, Mittelkötter U, Wanger R, et al. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis[J]. Intensive Care Med, 2000, 26: S165-169
- [3] Ferriere F. Procalcitonin, a new marker for bacterial infections [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2000, 58(1): 49-59
- [4] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet, 1993, 341: 515-518
- [5] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941-952
- [6] Martijn D. de Kruif, MD; Maarten Limper, MD; Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. Crit Care Med, 2010, 38(2): 457-463
- [7] Chih-Cheng Lai, MD, Shey-Ying Chen, MD; Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. JAGS, 2010, 58: 518-522
- [8] Werner C Albrich and Beat Mueller. Predicting bacteremia by procalcitonin levels in patients evaluated for sepsis in the emergency department. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 9(6): 653-656(2011)
- [9] Michel Wolff and Lila Bouadma. What procalcitonin brings to management of sepsis in the ICU. Crit Care 2010, 14: 1007

【作者简介】



¹ 景小莹（1988-），女，汉族，在读研究生，研究方向为即时检验与生物传感新方法，学习经历：2012年9月至今就读于重庆医科大学。

Email: 821798698@qq.com

² 汪婷（1990-），女，汉族，在读研究生，研究方向为即时检验与生物传感新方法，学习经历：2013年9月至今就读于重庆医科大学。Email: 667436904@qq.com