

## 降钙素原鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的价值

吴攀

湖南省儿童医院血液内科

**摘要 目的** 初步探讨血清降钙素原（PCT）鉴别儿童血液培养检出凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）血流感染与污染的诊断价值。**方法** 回顾性收集湖南省儿童医院 2013 年 5 月-2013 年 9 月所有血液培养检出凝固酶阴性葡萄球菌的患儿的病例资料，将病例分为血流感染组及污染组，分别比较两组患儿的一般人口学特征、C 反应蛋白(CRP)、血培养阳性结果报警时间(TP)、降钙素原等实验室检测结果，并根据受试者特征曲线判断降钙素原的鉴别诊断性能。**结果** 共 62 例纳入研究，血流感染组（n=27）患儿的月龄、性别比、CRP、TP 与污染组（n=35）相比无统计学意义（ $p>0.05$ ），而血流感染组的 PCT 水平高于污染组（ $p<0.001$ ）。PCT 鉴别血流感染组及污染组的敏感性、特异性、准确度分别为 85.2%、85.7%、85.5%，最佳截值为 0.295 ng/ml。**结论** PCT 对于鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染具有较好的诊断性能，有助于指导临床早期采取合理措施、减少抗生素滥用。

**关键词** 儿童 降钙素 前体细胞 凝固酶 葡萄球菌 血流感染

近年来，随着侵入性诊疗技术的广泛开展以及广谱抗生素的广泛应用，儿童血流感染的发病率有逐年增高趋势，其住院时间长、病死率高，严重威胁患儿生活质量及生命健康<sup>[1]</sup>。因此，儿童血流感染的控制越来越受到人们的关注，而凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）所致血流感染的比率亦有增长态势<sup>[2]</sup>。同时，广泛存在于环境及体表皮肤的凝固酶阴性葡萄球菌亦成为血液培养阳性污染菌的主要来源之一<sup>[2]</sup>。因此鉴别凝固酶阴性葡萄球菌血流感染及污染对指导临床决策的制定、减少抗生素的滥用具有重要意义<sup>[1]</sup>。本研究旨在初步探讨降钙素原（PCT）鉴别儿童凝固酶阴性葡萄球菌血流感染与污染的价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准：湖南省儿童医院 2013 年 5 月-2013 年 9 月所有血液培养检出凝固酶阴性葡萄球菌的患儿，在进行血培养 10 小时内抽取静脉血进行过至少一次 PCT 及 CRP 检测。

1.1.2 排除标准：血培养检出菌除 CNS 外的两种以上细菌；未进行过 CRP 及 PCT 检测；自身免疫性疾病、肿瘤患儿、新生儿等。

#### 1.2 研究方法

1.2.1 回顾性随机对照研究 回顾性分析患儿一般人口学资料、实验室检测结果（如CNS菌种分布、CRP、PCT、血液培养阳性报警时间TP等）等资料。根据文献标准<sup>[3]</sup>进行筛选，

血流感染的诊断：至少含有两项全身炎症反应综合征（SIRS）的指征，具有典型的血流感染症状，且符合下列情况之一：① 2 次或以上血培养CNS阳性；② 血培养阳性时间<15h；③ 不同部位血培养同时阳性且均为CNS；④ 分离CNS耐药谱及基因型一致；⑤ 排除导管内定植菌CNS，将患儿分为血流感染组及污染组，比较两组间的CRP、TP、PCT等指标。

#### 1.2.2 主要检测指标及方法

**Comment [A]:** 请按专家审稿意见和正文中批注和修订进行修改。请严格按照本刊格式行文，请将修改处务必以其它颜色字体凸显，并保持原文批注修改。并将修改后电子版发至 820363269@qq.com。

**Comment [A]:** 补充作者简介，简介格式如：牟劲松（1984-），男，四川广元人，汉族，硕士，助教，主要研究方向为儿童青少年身心疾病预防与学校健康促进

**Comment [A]:** 本文无基金资助，不采用英文摘要，请删除

**Comment [A]:** 简要叙述分组标准

1) PCT: 根据免疫测定夹心法及免疫荧光检测原理,应用生物梅里埃与 BRAHMS 联合开发的 mini VIDAS 分析仪及 PCT 配套试剂上机检测。检出限为 0.05ng/ml。

2) CRP: 根据免疫散射比浊原理,利用美国德灵公司 BN- II 特定蛋白分析仪及其配套试剂上机检测,参考范围: 0-8.0mg/l。

3) 血液细菌培养: 在发热高峰来临前及使用抗生素前无菌抽取患儿静脉血 2-5ml 接种 BECTEC9240 儿童专用血液培养瓶,立即送检,放入全自动血液培养仪进行培养,阳性报警后记录时间,并转种哥伦比亚血琼脂平板进行分离培养,并在生物梅里埃 VITEK- II 全自动细菌鉴定仪上进行细菌菌种鉴定及药敏试验。

1.3 统计学方法

两组患儿间的性别比例采用  $\chi^2$  检验。PCT、TP、WBC 均呈偏态分布,以中位数(四分位数间距表示) M(Q)表示。三种指标组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验,绘制 PCT 的 ROC 曲线,判断其鉴别血流感染及污染的诊断性能。以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

2 结果

2.1 一般资料及菌种分布

共检出凝固酶阴性葡萄球菌 85 例,排除自身免疫性疾病者 8 例、白血病患儿 8 例、新生儿 3 例、其他肿瘤患儿 4 例,符合要求的共 62 例。其中血流感染 27 例,血培养污染 35 例,CNS 菌种主要以表皮葡萄球菌及人葡萄球菌为主,具体分布详见表 1:

表 1 62 例 CNS 细菌种类分布

细菌种类	血流感染组 (株, %)	污染组 (株, %)
表皮葡萄球菌	11 (40.7)	13 (37.1)
人葡萄球菌	8 (29.7)	14 (40.0)
溶血葡萄球菌	4 (14.8)	3 (8.6)
模仿葡萄球菌	2 (7.4)	3 (8.6)
其他	2 (7.4)	2 (5.7)

2.2 血流感染组及污染组间的比较

两组间月龄、男女性别比、阳性报警时间、C 反应蛋白的差别无统计学意义,血流感染组的降钙素原水平高于污染组 ( $p < 0.001$ ),见表 2:

表 2 血流感染组与污染组间一般资料及实验室指标比较

指标	血流感染组	污染组	Z 值或 $\chi^2$ 值	P 值
	M(P25, P75)	M(P25, P75)		
月龄	18.0 (12.0, 30.0)	33.0 (10.0, 59.0)	-1.065	0.287
男/女	16/11	16/19	0.643	0.623
阳性报警时间(d)	16.5(9.5, 28.5)	20.0(17.0, 33.0)	-1.400	0.162
降钙素原 (ng/ml)	0.8(0.5, 1.25)	0.05(0.05, 0.06)	-4.485	0.000
C 反应蛋白 (mg/l)	7.8(3.8, 36.2)	8.0(1.6, 9.6)	-1.846	0.065

Comment [A]: 增加小标题,全文同

Comment [A]: 增加列,列出各组各种细菌构成比,并简要描述重要信息

Comment [A]: 各列数据是什么统计量(中位数,四分位数?),应写明

2.3 PCT 的诊断性能

根据 ROC 曲线分析，PCT 鉴别凝固酶阴性葡萄球菌血流感染及污染的最佳截值为 0.295 ng/ml，其诊断性能。见表 3：

表 3 PCT 鉴别血流感染及污染的诊断性能

敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确度	曲线下面积	95%可信区间
85.20%	85.70%	82.10%	88.20%	85.50%	0.820	0.707-0.933

3 讨论

已证实 PCT 在儿童细菌感染合并严重全身性反应时显著升高，而在病毒感染或局灶感染时正常或仅轻度升高<sup>[4]</sup>，这对于区分细菌性及非细菌性感染具有较高的临床价值。血清 PCT 水平直接依赖于宿主对病原菌反应性释放的炎症因子的影响，且不同细菌入侵机体后通过其不同、相应信号途径刺激机体内源性免疫途径中炎症因子的释放<sup>[5]</sup>，这也是本研究假设的可能的理论基础。

本研究纳入的 85 例检出凝固酶阴性葡萄球菌患儿中，存在部分新生儿、自身免疫性疾病、白血病及肿瘤患儿，我们对这些可能导致宿主免疫途径改变或对免疫反应有潜在影响的病例予以剔除。符合条件的 62 例患儿中，27 例血流感染组和 35 例污染组的月龄、性别比差异无统计学意义。检出的 CNS（包括血流感染组及污染组）主要以表皮葡萄球菌为主，这与以往的研究者的报道相似<sup>[2]</sup>。

对于血液细菌培养检出凝固酶阴性葡萄球菌是否确实为血流感染是临床上一个困扰临床医师及微生物检验人员的难题，以往的研究者常根据临床感染体征、症状结合 C 反应蛋白、血培养阳性报警时间、细菌菌落计数等实验室指标综合判断<sup>[6]</sup>。然而，儿童的血流感染症状和体征常不典型，C 反应蛋白、血培养阳性报警时间、细菌菌落数等指标亦存在敏感性、特异性不高的缺点，这也在本研究中得到了体现：血流感染组及污染组间 CRP 及 TP 差异无统计学意义，与 Schuetz P 等<sup>[3]</sup>及 Usha MG 等<sup>[2]</sup>报道的结果相似，而与 Haimi-Cohen Y 等<sup>[7]</sup>的结果不一致，可能因 Haimi-Cohen Y 纳入的病例来源不同（导管相关性血流感染患儿及以往健康及慢性病的血培养污染病例），导致血培养阳性报警时间存在差别。本研究中凝固酶阴性血流感染组的 PCT 水平明显高于污染组（ $p<0.001$ ），通过受试者特征曲线分析得知，对于鉴别血流感染及污染，PCT 表现出较好的诊断性能，具有较高的敏感性、特异性及准确度，略低于 Schuetz P 等报道的 PCT 在成人凝固酶阴性葡萄球菌血流感染中的诊断性能，与 Shomali W<sup>[8]</sup>等“PCT 仅能区分凝固酶阴性葡萄球菌与金黄色葡萄球菌感染而不能区分血流感染及污染”的结果相反，可能系目前尚无判断血流感染统一的金标准<sup>[6]</sup>，二者的判断标准不同，以及 Shomali W 的研究对象来源为成人等原因。本研究中 PCT 鉴别血流感染及污染的最佳截值为 0.295ng/ml，阴性预测值达 88.2%，亦即当血培养检出凝固酶阴性葡萄球菌患儿的 PCT<0.295 ng/ml 时，血流感染的可能性较小。

然而，本研究亦存在一定的局限性：一定比例的血培养检出凝固酶阴性葡萄球菌患儿无 PCT 及 CRP 结果，未能纳入研究，可能对研究结果带来一定的偏倚；纳入研究的某些患儿基础疾病较复杂，未能根据不同合并症分层分析，而这些合并症亦可能对研究结果存在影响。

综上所述，降钙素原对鉴别患儿血培养检出凝固酶阴性葡萄球菌的血流感染及污染具有一定的临床价值，可帮助临床早期采取合理措施，减少抗生素滥用、改善患儿预后。

参考文献

- [1] 李建芳. 基层医院血浆凝固酶阴性葡萄球菌感染现状和耐药性分析[J]. 实用预防医学, 2007, 14(2):361-362.
- [2] Usha MG, Shwetha DC, Vishwanath G. Speciation of coagulase negative Staphylococcal isolates from clinically significant specimens and their antibiogram[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2013, 56(3):258-260.
- [3] Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci[J]. Infection, 2007, 35(5):352-355.
- [4] Pacifico L, Osborn JF, Natale F, et al. Procalcitonin in pediatrics[J]. Adv Clin Chem, 2013, 59:203-263.
- [5] Russell JA. Management of sepsis[J]. N Engl J Med, 2006, 355(16):1699-1713.
- [6] Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination[J]. Clin Microbiol Rev, 2006, 19(4):788-802.
- [7] Haimi-Cohen Y, Shafinoori S, Tucci V, et al. Use of incubation time to detection in BACTEC 9240 to distinguish coagulase-negative staphylococcal contamination from infection in pediatric blood cultures[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003, 22(11):968-974.
- [8] Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin differentiate Staphylococcus aureus from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia?[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(2):158-161.