C 反应蛋白 白细胞及中性粒细胞百分比值对败血症早期患者的诊断意义

万 芳, 杜利军, 杨 锦, 陈 恒, 崔敏涛(广东同江医院检验科, 广东佛山 528300)

【摘要】 目的 探讨血液 C-反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)及中性粒细胞百分比值(NEU%)在血培养阳性败血症患者中的诊断价值。方法 回顾性分析 2010 年 9 月至 2011 年 5 月血培养阳性患者 14 例、阴性 76 例,对血液 CRP、WBC 及不同临界值 NEU% 进行诊断评价。结果 CRP、WBC 及 70% 临界值的 NEU% 在血培养阳性组和血培养阴性组间差异无统计学意义($P>0.05$)。当 NEU% 以大于 80%、90% 为临界值时差异有统计学意义,敏感度分别为 57.1%、28.6%, 特异性分别为 56.6%、89.5%, 阳性预测值分别为 19.5%、33.3%, 阴性预测值分别为 12.2%、12.8%。联合检测 CRP、WBC 和 80%、90% 临界值的 NEU% 3 项非特异性指标时,各指标敏感度分别为 28.6%、14.3%, 特异性分别为 27.6%、81.8%, 阳性预测值分别为 6.8%、22.2%, 阴性预测值分别为 67.7%、85.2%。结论 WBC、CRP、NEU% 作为早期诊断败血症的指标有一定的局限性,不能作为准确的诊断指标。以大于 80%、90% 的 NEU% 为临界值在败血症早期具有诊断意义,联合检测 CRP、WBC 指标可以排除诊断。

【关键词】 血培养; 败血症; C 反应蛋白; 白细胞计数; 中性粒细胞百分比值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)23-2864-02

The value of blood C-reactive protein, white blood cell count and neutral granular cell percentage ratio for the early diagnosis on positive blood culture of septicaemia WAN Fang, DU Li-jun, YANG Nie, CHEN Heng, CUI Min-tao (Department of Clinical Laboratory, Tongjiang Hospital, Foshan, Guangdong 528300, China)

【Abstract】 Objective To discuss the value of blood C-reactive protein, white blood cell count (WBC) and neutral granular cell percentage ratio (NEU%) in the diagnosis on positive blood culture of septicaemia. Methods 14 positive blood culture of septicaemia patients and 76 negative patients were retrospectively analyzed from September 2010 to May 2011. The blood CRP, WBC and NEU% of different threshold values were evaluated. Results The difference of the CRP, WBC and 70% marginal values NEU% did not have statistical significance in both the positive blood culture group and the negative group ($P>0.05$). In the NEU% $> 80\%$, $> 90\%$, the difference had statistical significance. The sensitivities of the indexes were 57.1% and 28.6%, respectively. The specificity were 56.6% and 89.5%, respectively. The positive predictive values were 19.5% and 33.3%, respectively. The negative predictive values were 67.7% and 85.2%, respectively. As for the combined non-specific indicator of CRP, WBC and 80% or 90% NEU% critical value the sensitivities of each index were 28.6% and 14.3%, respectively. The specificity were 27.6% and 81.8%, respectively. The positive predictive values were 6.8% and 22.2%, respectively. The negative predictive values were 67.7% and 85.2%, respectively. Conclusion As the indicators of early diagnosis of septicaemia, WBC, CRP and neutrophil percentage value have some limitations, and can not serve as accurate diagnostic indicators. The 80% or 90% of neutrophils are critical values for early diagnosis of septicaemia. The joint C-reactive protein and white blood cell count can be ruled out as diagnostic indicators.

【Key words】 blood culture; septicaemia; C-reactive protein; white blood cell count; percentage of neutrophils

败血症(septicemia)是指细菌进入血液循环,并在其中生长繁殖、产生毒素而引起的严重全身感染性疾病,未得到及时、有效治疗者病死率高达 80%^[1]。血液标本的细菌培养是诊断败血症的基本方法^[2],目前诊断的金标准是血培养,但是血培养时间长、阳性率低,不能满足临床快速诊断的要求。作者对白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)及其不同临界值中性粒细胞百分比(NEU%)进行诊断价值评价,为目前的诊断方案提供有力证据。

1 资料与方法

1.1 标本来源 收集 2010 年 9 月至 2011 年 5 月,住院患者中疑似败血症患者 90 例。血培养检出细菌阳性患者共 16 例,排除疑为血培养污染患者 2 例^[3],选择其余的 14 例患者为血培养阳性组,平均年龄(58±18)岁,其中男 7 例,女 7 例。76 例疑似菌血症患者,但血培养阴性,平均年龄(55±19)岁,为血培养阴性组。

1.2 标本及其采集 根据患者年龄、细菌种类、抗生素使用情

况选择适当培养瓶,进行血培养,采血量 5~10 mL;同时采集乙二胺四乙酸抗凝血,进行血常规和 CRP 测定;血培养阳性组以第一瓶阳性血培养采集当天的血常规、CRP 结果为依据,血培养阴性组以第一瓶阴性血培养采集当天的血常规、CRP 结果为依据。

1.3 试验材料及方法 血常规使用 Sysmex XE-2100 和 F-800i 血细胞计数仪及原装配套试剂,仪器每日进行比对,方法参照 EP9-A2 文件^[4],全血质控物采用美国伯乐全血质控;CRP 采用韩国 i-CHROMA Reader 免疫荧光分析仪及配套试剂。血培养在 BD9120 血培养仪中培养(专用血培养瓶),仪器监测阳性后转种分离平板。革兰阳性菌、阴性菌鉴定及药敏试验均采用 Phoenix100 微生物自动鉴定与药敏系统,链球菌采用法国生物梅里埃链球菌鉴定试剂盒;真菌鉴定转种沙保罗(杭州天和)与科玛嘉(安图)平板,法国生物梅里埃的酵母菌鉴定试剂盒(比色法),APILAB Plus 微生物判读系统判读。

1.4 统计学处理 整个过程中应用 Excel2003 软件,先进行

正态性检验、两独立样本非参数检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 同时进行诊断试验评价。

2 结 果

2.1 一般资料 90 例血培养患者, 血培养阳性 16 例, 阳性检出率为 17.8%, 排除污染标本 2 例, 确诊为菌血症 14 例, 血培养阳性实际检出率为 15.6%, 血培养阴性组 76 例。14 例血培养阳性组中, 检出革兰阳性菌 9 株(64.3%), 其中金黄色葡萄球菌 4 株, 凝固酶阴性葡萄球菌 3 株, 链球菌 1 株, 肠球菌 1 株; 革兰阴性菌 4 株(28.6%), 其中铜绿假单胞菌 2 株, 大肠埃希菌 1 株, 嗜麦芽寡养单胞菌 1 株; 无名假丝酵母菌 1 株(7.1%)。

2.2 血培养阳性组与阴性组结果比较 血培养阳性组和阴性组新生儿 WBC、CRP 和 NEU% 进行非参数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其中 NEU% 在急性感染时增高才有临床意义, 采用单侧检验, 见表 1。

表 1 血培养阳性组与阴性组 CRP、WBC、NEU% 结果比较

组别	n 男/女	年龄 (岁)	WBC ($\times 10^9/L$)	NEU%	CRP (mg/L)
血培养阳性组	14 7/7	58±18	11.1±6.7	82.2±10.7	32.4±32.7
血培养阴性组	76 41/35	55±19	11.0±5.7	76.3±11.4	34.7±52.4
P	—	<0.05 ^a	>0.05 ^a	>0.05 ^b	>0.05 ^a

注: — 表示无数据; ^a 表示双侧检验; ^b 表示单侧检验。

2.3 以血培养阳性为金标准, 各指标独立诊断的评价 WBC 诊断界值以 $10 \times 10^9/L$ 为标准, CRP 进行感染及炎症检测时, 以 10 mg/L 为标准, NEU% 以大于 70% 为界限, 分别于大于 70%、80%、90% 3 种临界值下进行比较, CRP、WBC 及大于 70% NEU% 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), NEU% 以大于 80% 和 90% 为临界值时, 在两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 血培养阳性和阴性组 CRP、WBC 及不同临界值的 NEU% 的比较

组别	n	CRP		NEU(%)		
		≥ 10 mg/L	$\geq 10 \times 10^9/L$	>70	>80	>90
血培养阳性组	14	10	6	12	8	4
血培养阴性组	76	50	37	54	33	8
χ^2	—	0.01	0.16	0.68	8.46	34.44
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: — 表示无数据。

2.4 以血培养为金标准, 各指标诊断试验的评价 分别对以 80%、90% 为临界值 NEU% 的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值评价 (表 3)。再联合 CRP、WBC 及不同临界值的 NEU% 进行诊断试验评价 (表 4)。

表 3 CRP、WBC 及不同临界值的 NEU% 在诊断败血症的评价 (%)

组别	敏感度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
NEU>80%	57.1	56.6	19.5	12.2
NEU>90%	28.6	89.5	33.3	12.8

表 4 3 项指标联合诊断败血症的诊断试验评价 (%)

组别	敏感度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
CRP>10 mg/L+WBC> $10 \times 10^9/L$ +NEU>80%	28.6	27.6	6.8	67.7
CRP>10 mg/L+WBC> $10 \times 10^9/L$ +NEU>90%	14.3	81.8	22.2	85.2

3 讨 论

本组研究中发现, 血培养阳性的检出率较低, 只有 17.8%, 排除污染标本 2 例, 血培养阳性实际检出率为 15.6%, 血培养阳性组中革兰阳性菌的检出率较高, 为 64.3%。分离菌中革兰阳性菌主要以金黄色葡萄球菌为主, 革兰阴性菌主要以大肠埃希菌和铜绿假单胞菌为主, 这与国外文献[5]报道相一致。

目前用于诊断败血症的非特异性指标主要有 WBC、NEU%、红细胞沉降率、CRP、降钙素原及白细胞介素-6 等一些细胞因子[6], 由于血常规及 CRP 的检测简便快速, 国内临床应用较多的指标仍是 WBC、CRP、NEU%。作者采用免疫荧光干式定量法检测 CRP, 与血常规测定共用一份血标本, 检测时间 3 min, 可以快速报告结果, 节省临床诊断时间。

本研究结果表明, WBC、CRP、NEU% 作为早期诊断败血症的指标有一定的局限性, 不能作为准确的诊断指标, 主要因为: (1) CRP 是一种急性炎症反应的时相蛋白[7]。在急性炎症反应时可升高数百倍至数千倍, 如感染、创伤、移植排异和手术, 升幅与组织损伤和感染程度呈正相关[8]。另有研究表明, CRP 水平随着急性脑血管疾病的神经功能受损的严重程度有增高的趋势[9]。本研究对象以老年患者居多, 同时合并有肥胖、高血压、脑梗死、心肌梗死和呼吸道炎症等疾病, 这些疾病中如果有相关组织受损, 就会导致 CRP 增高, 且增高程度与组织受损程度呈正比。本研究结果显示, 血培养阳性组与阴性组间 CRP 差异无统计学意义, 也证实了这一点。(2) 人体内 WBC 总数和各种 WBC 的百分比是相对稳定的, 机体发生炎症或其他疾病都可引起 WBC 总数及各种 WBC 的百分比发生变化, 因此检查 WBC 总数及 WBC 分类计数成为炎症辅助诊断的一种重要方法。本研究结果表明, 血培养阳性组和阴性组 WBC 计数均有升高, 但是差异无统计学意义, 可能原因为除感染外各种组织损伤、外伤、手术后、急性失血、中毒、恶性肿瘤、急性中毒等 WBC 计数也会有明显升高。WBC 计数虽然比正常参考范围高, 但升高不多, 推测原因可能为, 在血培养阳性患者中, 老年患者较多。吕晓平等[10]认为长春地区 60 岁以上老人 WBC 参考范围为男性: $(4.39 \sim 8.91) \times 10^9/L$, 女性: $(5.11 \sim 8.74) \times 10^9/L$, 均比目前的参考范围上限低, 同时老年患者多合并有营养不良、免疫力低下、机体反应差等特点。国外研究已表明老年患者中存在一种无热性菌血症, 此类老人即使在无发热和 WBC 增多的情况下, 怀疑菌血症也是必要的, 对老年患者仅以血液 WBC 判断感染炎症状态很容易漏诊。(3) NEU% 在血液的非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用, 它处于机体抵御微生物病原体, 特别是在化脓性细菌入侵的第一线。急性感染时, NEU% 增多, 同时 NEU% 在脂多糖及微生物产物刺激下, 检测到促炎因子水平上升, 这些细胞因子可以延长 NEU% 生命周期, 延缓其凋亡, 增强其功能, 导致炎症反应不断扩大, 有试验证明败血症患者的 NEU% 凋亡率降低[11-12]。本研究也表明, NEU% 临界值在大于 80% 和 90% 时, 血培养阳性组与阴性组之间差异有统计学意义, 同时随着 NEU% 的升高, 诊断特异性不断升高。

敏感度是阳性检出率的指标, 特异性是阴性检出率的指标, 最理想的诊断性试验是敏感度与特异性同时提高, 同时阳性预测值与阴性预测值也较高。本研究发现, 非特异性指标 CRP、WBC 及大于 70% NEU% 临界值在血培养阳性组和阴性组之间差异无统计学意义, 但大于 80% 和 90% NEU% 临界值在两组间差异有统计学意义, 可以用于菌血症的早期诊断。因 CRP 与 WBC 计数是炎症的非特异性指标, (下转第 2867 页)

2.2 HBsAg、HBeAg 含量与 HBV DNA 含量的 r 值分别为 0.457、0.568, $P < 0.01$, 见表 2。

2.3 HBsAg、HBeAg 含量与肝功能指标的 $r = -0.2 \sim 0.2$, $P > 0.05$ 。

表 2 HBsAg、HBeAg 含量与 HBV DNA 含量的相关性($\bar{x} \pm s$)

HBV DNA(copy/mL)	HBsAg(ng/mL)	HBeAg (PEIU/mL)
$10^3 \sim 10^5$	170.20 ± 104.60	0.68 ± 1.20
$>10^5 \sim 10^7$	375.40 ± 146.35	4.00 ± 2.12
$>10^7$	720.00 ± 357.13	4.50 ± 1.32
r	0.457	0.568
P	<0.01	<0.01

3 讨论

我国现有 HBV 感染者 9 300 余万例,随着乙型肝炎疫苗接种的普及,HBV 感染率已从 1992 年的 9.75% 降至 7.18%。但成人乙型肝炎发病率呈上升趋势。15~59 岁人群感染率仍高达 8.57%,是乙型肝炎高发人群,全国每年死于与乙型肝炎相关肝病者约 30 万例(<http://www.onel20.com/ganbing/yiganyufang/45947.html>)。人感染 HBV 后易发展成慢性乙型肝炎后肝硬化和肝细胞癌。因此加强对乙型肝炎防治的研究具有重要意义。

HBsAg 作为 HBV 感染的特异标志物,是由 S 基因编码的蛋白;HBeAg 阳性和含量与 HBV 的复制情况及传染性的强弱呈正相关^[1-3]。HBV DNA 是反映病毒复制活动最直接、可靠的指标^[4]。本研究结果显示,HBsAg、HBeAg 含量与 HBV DNA 含量呈正相关,相关程度中等(r 值分别为 0.457、

0.568),也验证了这一理论。有研究发现,HBV DNA 含量与肝功能无相关性,即乙型肝炎患者 HBV DNA 复制水平与肝脏损害程度没有直接关系^[5]。而乙型肝炎患者的肝功能损害主要机制是 HBV 通过刺激宿主的免疫系统,攻击感染的肝细胞引起肝损害^[6-7]。这就要求医务人员在判断病情及制订诊疗方案过程中要综合考虑 HBV 标志物、HBV DNA 复制水平、肝功能生化指标,以准确判断患者情况。

参考文献

- [1] 王健, 闵福援. 乙肝病毒血清标志物的检测方法及其临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(1): 113-115.
- [2] 秦雯, 董慧珠. 乙型肝炎两对半和 HBV DNA 定量检测的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(22): 1353-1355.
- [3] 徐涛. 乙型肝炎血清标志物与 HBV DNA 定量检测相关性探讨[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(20): 1249-1250.
- [4] 何敏, 杨朝霞, 刘微, 等. HBV DNA 定量检测方法的评价[J]. 国外医学: 生物化学与检验学分册, 2005, 26(2): 123-124.
- [5] 柳龙根, 翟德芳, 刘健红, 等. 乙型肝炎患者血清 HBV DNA 负荷与其肝功能及肝组织损害的关系研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2005, 21(1): 7-8.
- [6] Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis[J]. Annu Rev Immunol, 1995, 13(1): 29-60.
- [7] 刘东明. 乙型肝炎患者 HBV DNA 含量与肝功指标关系的研究[J]. 江西医学检验, 2006, 24(2): 141-142.

(收稿日期: 2011-08-03)

(上接第 2865 页)

尝试将 3 项指标联用,发现 3 项指标联用时阴性预测值分别为 67.7%、85.2%,所以推测,对临床怀疑为败血症的患者,可以用 3 项指标联合检测排除诊断。

本研究仅以血培养阳性作为诊断败血症的金标准,但是未能排除部分血培养未检出细菌败血症患者。同时,由于试验例数较少,对于严重感染时,WBC 减少的部分患者也未做区分比较,可能给本次研究结果带来影响。虽然本研究结果显示,对非特异性指标如 CER、WBC、NEU% 用于败血症的诊断尚有欠缺,但由于血培养时间长、阳性率低这一固有的缺点,对于非特异指标用于败血症的诊断效果尚需要更大范围、更大样本量的多中心临床研究,以进一步明确非特异性指标的诊断价值。

参考文献

- [1] 刘宁, 刘金辉, 姚全良. PCR 法检测 16S rRNA 基因在败血症诊断中的价值[J]. 山东医药, 2010, 50(3): 97-98.
- [2] 周庭银. 临床微生物学诊断与图解[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 59.
- [3] 唐明忠. 实验室对血培养污染的评估方案[J]. 临床检验及实验室设备, 2005, 7(2): 78.
- [4] NCCLS. EP9-A2; Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline—second edition [S]. Wayne, PA: NCCLS, 2002: 175.
- [5] Bourbeau PP, Pohlman JK. Three days of incubation may

- be sufficient for routine blood cultures with Bact/Alert FAN blood culture bottles[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(6): 2097-2082.
- [6] 肖甜甜, 王欣宁, 余加林. 新生儿败血症非特异性指标的诊断价值评价[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(3): 9-12.
- [7] 陈文力, 严研, 王巧云. 冠心病患者血清 C-反应蛋白水平及其与牙周病的关系[J]. 中国全科医学, 2004, 7(3): 168-169.
- [8] 张永全, 熊瑜, 曾祥发. C 反应蛋白与脑血管疾病关系研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2006, 6(6): 483-484.
- [9] 史功, 刘玉兰, 肖国民. 急性脑血管病早期血清 C-反应蛋白的测定及意义[J]. 临床荟萃, 1997, 12(2): 87.
- [10] 吕晓平, 荣墨克, 张静春, 等. 老年人血常规参考值范围的调查研究[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(12): 1670-1671.
- [11] Colotta F, Re F, Polentarutti N, et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products[J]. Blood, 1992, 80(8): 2012-2020.
- [12] Horn DL, Opal SM, Lomastro E. Antibiotics, cytokines and endotoxin; a complex and evolving relationship in gram-negative sepsis[J]. Scand J Infect Dis, 1996, 101(Suppl): 9.

(收稿日期: 2011-06-12)