

降钙素原联合标准方法指导儿童社区获得性肺炎 抗菌药物治疗的临床价值

许蔓春¹, 马恒颢¹, 廖 扬², 任广立¹, 曹姝平¹, 王鲜艳¹, 石玉玲² (广州军区广州总医院: 1. 小儿科; 2. 检验科, 广州 510010)

【摘要】 目的 评价降钙素原(PCT)联合标准方法在指导儿童社区获得性肺炎(CAP)抗菌药物治疗中的价值。**方法** 对 190 例可疑合并细菌感染的小儿非重症病毒性肺炎进行回顾性分析。分为联合方法组和标准治疗组, 联合方法组为 101 例, 按 PCT 浓度监测联合我国目前儿童 CAP 管理指南的方法指导使用抗菌药物, 当 PCT < 0.25 μg/L 且临床可疑细菌感染及 PCT > 0.25 μg/L 者均使用抗菌药物; 当 PCT 小于 0.25 μg/L 且临床无伴细菌感染患者予停药。标准治疗组 89 例, 单独按 CAP 指南标准使用抗菌药物。两组均至少使用抗菌药物 3 d 后再次评估。最终分析抗菌药物的使用情况及临床疗效。**结果** 与标准治疗组比较, 联合方法组抗菌药物处方使用率明显降低[(4.9 ± 1.4)d vs. (6.8 ± 2.8)d], 并且其抗菌药物使用时间及抗菌药物不良反应发生率也更少(2.0% vs. 20.0%), 以上两组各指标比较差异均有统计学意义(P < 0.05)。两组住院时间及呼吸道症状复发率差异均无统计学意义(P > 0.05)。**结论** PCT 联合标准方法能明显减少儿童 CAP 抗菌药物的使用而未影响临床疗效, 有助于更加合理使用抗菌药物。

【关键词】 降钙素原; 儿童; 社区获得性肺炎; 抗菌药物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0623-03

Procalcitonin combined with standard therapy for guiding antibiotic therapy in children with community acquired pneumonia XU Man-chun¹, MA Heng-hao¹, LIAO Yang², REN Gung-li¹, CAO Shu-ping¹, WANG Xian-yan¹, SHI Yu-ling² (1. Department of Pediatrics, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】 Objective To evaluate procalcitonin(PCT) measurement combined with standard therapy in guiding antibiotic therapy in children with community acquired pneumonia(CAP). **Methods** The datas of 190 hospitalized children with uncomplicated CAP diagnosed as viral infection and suspected bacterial infection were retrospectively collected and analyzed. Among them, 101 patients belonged to combined method group, who initiated antibiotics on basis of PCT concentration and current guidelines for the management of CAP in Chinese children. Antibiotics was recommended to be used when PCT < 0.25 μg/L but suspected bacterial infections in clinic or PTC ≥ 0.25 μg/L, using of antibiotics was discouraged while PTC < 0.25 μg/L and no infection. Other 89 patients belonged to standard therapy group received antibiotics according to current guidelines alone. Reevaluation was did after antibiotic therapy at least three days in both groups. The use of antibiotics and clinical outcome was analyzed at last. **Results** Compared with standard group, the combined method group received significantly fewer antibiotic prescriptions(P < 0.05), were exposed to antibiotics for a shorter time[(4.9 ± 1.4) vs (6.8 ± 2.8)], and experienced fewer antibiotic associated adverse effects(2.0% vs 20.0%, P < 0.05). There was no significant differences between groups in length of hospitalization and the proportion of children with recurrent infection symptoms requiring antibiotic treatment(P > 0.05). **Conclusion** The combined approach for children with CAP can markedly reduced antibiotic use without compromising efficacy, which contribute to the rational use of antibiotics.

【Key words】 procalcitonin; children; community acquired pneumonia; antibiotics

我国儿童抗菌药物使用资料显示,肺炎患儿使用抗菌药物已经达 100%^[1], 抗菌药物相关的不良反应及治疗费用也随之增加^[2-3]。因此需要进一步探讨如何合理使用抗菌药物。目前大量研究证实降钙素原(PCT)的生物学特点使其成为既能鉴别诊断细菌感染又能指导抗菌药物使用的新型炎症标记物, 并已形成一套 PCT 指导呼吸道感染抗菌药物使用的治疗策略^[4], 但对于患儿相关研究报告较少。本研究对 190 例可疑合并细菌感染的小儿非重症病毒性肺炎患者, 采用不同指导方案使用抗菌药物情况进行回顾性分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析本院小儿科 2011 年 1 月至 2012 年 3 月收治的儿童社区获得性肺炎(CAP)190 例, 其中联合方法组 101 例, 标准治疗组 89 例。入院年龄为 1 月至 14 岁, 入院时病程为 1~8 d。按英国胸科学会肺炎严重程度分类标准诊断非重症病例^[5], 每例均有病毒血清学抗体 IgM 阳性证据, 包括流感病毒(甲型, 乙型)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒, 其中可疑 H1N1 者常规送广州市疾病预防控制中心排查。均排除心、肺及免疫系统各脏器基础疾病。联合方法组抗菌药

物初始治疗依据入院时 PCT 浓度及临床表现而定,当 PCT < 0.25 μg/L 时如临床无细菌感染者则不用抗菌药物;当 PCT < 0.25 μg/L 而临床可疑细菌感染或 PCT ≥ 0.25 μg/L 时均使用抗菌药物治疗。标准治疗组按 2007 年我国儿童 CAP 管理指南(试行)(上)标准^[6],由临床医生根据临床经验结合患儿症状、体征决定抗菌药物的使用,抗菌药物用至热退且平稳、全身症状明显改善、呼吸道症状部分改善 3~5 d 后停药。两组病例在性别、年龄、过敏史、体温、C-反应蛋白(CRP)、肺部体征、胸片检查、痰培养阳性率等一般资料方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 抗菌药物监测方法 观察两组患者在住院第 3、5、7、9 天抗菌药物处方使用率,抗菌药物平均使用时间,住院时间,治疗过程中抗菌药物不良反应如腹痛、腹泻、鹅口疮、皮疹的发生率,根据出院患者健康管理随诊记录,统计两组自入院后观察随诊 4 周内有无发热等呼吸道感染症状复发率及两组患者治疗后 CRP、血常规、体温变化。

1.2.2 PCT、CRP 及血常规检查 全部患者入院即完成静脉血检查。联合方法组患者 PCT 的检测要求采用精确全量检测方法,试剂盒由德国公司 B. R. A. H. M. S 授权生物梅里埃公

司开发的 VIDAS B. R. A. H. M. S PCT 试剂,采用免疫酶联荧光分析技术测定,检测范围为 0.05~200 μg/L,正常参考值为 <0.05 μg/L。CRP 检测仪器为 cabas 8000,采用免疫速率散射比浊法,参考范围为 0~6 mg/L。所有病例均作常规白细胞计数和分类。

1.2.3 快速病毒抗体 IgM 检测 在病程 3 d 后外周静脉血送检,间接免疫荧光法测定。试剂盒购置西班牙 Vircell 公司。为避免假阳性和假阴性结果,每一次试验均设计阳性和阴性质控,并经与酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒对照检测血清标本,该试剂盒方法灵敏度为 96.7%,特异性 100.0%。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS10.0 统计分析软件完成。计量资料采用 t 检验,非参数 wilcoxon 秩和检验,计数资料采用 χ^2 (校正)检验或确切概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿住院第 3、5、7、9 天抗菌药物的处方使用率 与标准治疗组比较,联合方案组在住院第 3、5、7、9 天抗菌药物的处方使用率明显减少,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 住院第 3、5、7、9 天抗菌药物的处方使用率[n 或 n(%)]

住院时间	联合方法组(n=101, μg/L)			合计	标准治疗组(n=89)	χ^2/t	P
	PCT<0.25(n=56)	0.25<PCT>0.5(n=34)	PCT>0.5(n=11)				
第 3 天	48	34	11	93(92.1)	89(100.0)	5.5×10^{-3}	<0.05
第 5 天	30	25	11	66(65.3)	81(91.0)	4.6	<0.01
第 7 天	15	10	5	30(29.7)	60(67.4)	26.9	<0.01
第 9 天	2	5	3	10(9.9)	20(22.5)	6.6	<0.05
第 11 天	0	1	1	2(1.9)	10(11.2)	3.1	>0.05

2.2 两组患儿治疗后临床比较 两组患儿均无死亡病例,出院时血常规,中性粒细胞分类及体温均恢复正常,出院时 CRP 异常者,联合方案组为 8 例(8/101),常规组 9 例(9/89),波动在 6~11 mg/L,两组 CRP 异常率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患儿治疗后各项指标比较

组别	n	抗菌药物使用时间($\bar{x} \pm s, d$)	住院时间($\bar{x} \pm s, d$)	病情反复[n(%)]	抗菌药物不良反应[n(%)]
联合方法组	101	4.9 ± 1.4	5.1 ± 1.2	4(4.0)	2(2.0)
标准治疗组	89	6.8 ± 2.8	6.2 ± 1.4	2(2.2)	18(20.0)
χ^2/t		5.75	3.6	0.47	16.72
P		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

3 讨 论

病毒及细菌在儿童 CAP 占有重要地位^[6-7]。由于采集痰标本困难及实验条件制约,确定儿童肺炎的病原学相对困难,也制约着抗菌药物的正确使用^[8]。另一方面,由于肺炎可能发病情变化,导致临床广泛使用抗菌药物而增加细菌耐药和抗菌药物相关不良反应^[1-3]。CAP 患儿一旦可疑细菌感染,抗菌药物常始于经验治疗,并由临床医生根据患儿热退时间、全身

及呼吸系统症状是否改善决定疗程,但这些指标取决于医生的经验观察,难以同质化。所以,需要一种敏感而特异的生物学指标来指导抗菌药物的合理使用。PCT 是一种由 116 种氨基酸组成的糖蛋白,除生理情况下甲状腺滤泡旁细胞合成分泌外,PCT 存在异质性分泌现象。中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等在炎性介质刺激后也可以释放 PCT。目前认为 PCT 是一种继发介质,对感染的炎性反应具有放大效应,本身并不启动炎性反应。PCT 在接触感染的 2~4 h 内开始释放,6~8 h 达到高峰,升高至少持续 24 h,当应用抗菌药物治疗 48 h 后开始清除,半衰期为 20~24 h,这一特点使 PCT 与 CRP、血常规等传统炎性指标不同,而已知 CRP 及血常规在某些病毒感染时如流感病毒、腺病毒感染可非特异性增高^[6],PCT 对诊断细菌感染有更高的特异性和敏感性。PCT 已成为既能特异性诊断细菌感染又能指导抗菌药物使用的生物学标志物。国外大量研究结果证实 PCT 能够指导呼吸道感染抗菌药物治疗^[9-10],并形成了一整套 PCT 指导抗菌药物使用的治疗策略^[4]。但目前国内儿童 CAP 应用 PCT 指导抗菌药物的相关策略研究少见报道。

本研究回顾性分析 CAP 患儿如何合理使用抗菌药物,联合方法组按儿童 CAP 指南并参考 PCT 浓度指导呼吸道感染抗菌药物使用策略行 PCT 浓度动态监测的方法指导抗菌药物治疗^[4],而标准治疗组按 CAP 指南常规治疗^[6]。PCT 指导策

略^[4]指出, PCT < 0.25 μg/L 不建议使用抗菌药物, 但同时存在危重情况、临床提示感染, 可考虑使用抗菌药物。因此, 本研究在联合方法组中, 当 PCT < 0.25 μg/L 者, 有 8 例其胸片均提示支气管肺炎, 尽管病例中 CRP、血常规轻度增高, 但肺部以哮鸣音为主, 临床无支持细菌感染, 入院后未使用抗菌药物, 经对症治疗临床情况逐渐好转, 出院后随访无复发; 另 18 例因临床表现不能除外细菌感染而预防使用抗菌药物治疗 3 d 复查 PCT 无增高, 临床症状好转停药。而标准治疗组病例由于临床或(和)实验室传统指标均不能排除细菌感染, 全部病例均至少使用抗菌药物治疗 3 d 以上。与标准治疗组比较, 联合方法组在同样住院 3、5、7、9 d 时抗菌药物的使用率分别为 92.1%、65.3%、29.7%、9.9%, 抗菌药物使用率明显下降。同时联合方案组抗菌药物的疗程明显低于标准治疗组, 而两组住院时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 本观察结果提示在标准治疗组中抗菌药物使用时间长于住院时间, 分析原因可能与常规组中有部分患儿出院后继续按医嘱口服抗菌药物有关。治疗过程中标准治疗组抗菌药物不良反应如腹泻、菌群失调、鹅口疮、腹痛、皮疹等明显增加, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。自入院后观察随诊 4 周中, 停用抗菌药物治疗后, 联合组 4 例因临床情况无改善并复查 PCT > 0.25 μg/L, 换抗菌药物治疗后缓解。标准治疗组有 2 例病情反复, CRP 及血常规较前明显增高, 调整抗菌药物治疗后症状缓解出院。两组发生病情反复率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

本研究初步提示, 与儿童 CAP 指南的标准治疗比较, 应用指南联合 PCT 浓度监测的方法指导抗菌药物治疗能有效减少抗菌药物使用率、使用时间及药物不良反应, 是合理使用抗菌药物的一个有效途径。但本研究为回顾性分析, 所有病例均无心、肺等各脏器基础疾病, 无重症肺炎者, 该方法实践过程中的有效性和安全性还需今后扩大病例研究, 以期儿童 CAP 合理使用抗菌药物提供不断完善的临床路径。

参考文献

[1] 赵晓东, 卢仲毅, 杨锡强, 等. 重庆医科大学儿童医院 1996~2001 年抗生素使用情况分析[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(8): 467-469.

(上接第 622 页)

do we know enough to explain uremia[J]. Blood Purif, 2008, 26(1): 77-81.

[2] Casserly LF, Denber LM. Thrombosis in end-stage renal disease[J]. Semin Daily, 2003, 16(3): 245-256.

[3] Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport[J]. Kidney Int Suppl, 2002, 80(1): 115-120.

[4] Boyaci A, Topaloglu S, Yilmaz S, et al. Regional left atrial coagulation and fibrinolytic activities in patients with mitral stenosis[J]. Jpn Heart J, 2004, 45(5): 779-788.

[5] Kirmizis D, Tsiandoulas A, Pangalou M, et al. Validity of plasma fibrinogen, D-dimer, and the von Willebrand factor as markers of cardiovascular morbidity in patients on chronic hemodialysis[J]. Artif Organs, 2006, 12(2): 55-62.

[6] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in pa-

[2] 叶满, 文晓君. 小儿下呼吸道感染常见病原菌分布及耐药分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(1): 23-24.

[3] 杨青, 陈晓, 孔海深, 等. Mohnarin 2010 年度报告: 0~14 岁儿童细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(3): 497-502.

[4] Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29(3): 269-277.

[5] British Thoracic Society. Standards of Care Committee. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood[J]. Thorax, 2002, 57(Suppl 1): 19-24.

[6] 中华医学会儿科分会呼吸学分组, 中华医学会儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 83-90.

[7] 中华医学会儿科分会呼吸学分组, 中华医学会儿科杂志编辑委员会. 2001 年急性呼吸道感染抗生素合理使用指南(试行)(下部分)[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(6): 379-383.

[8] 刘春峰, 梁丽, 蔡栩栩, 等. 婴幼儿社区获得性肺炎血清 CRP PCT 检测的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(3): 188-190.

[9] Schuetz P, Christ-Crain M, Thoman R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the PROHOSP randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 302(10): 1059-1066.

[10] Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia[J]. Respir Med, 2011, 105(12): 1939-1945.

(收稿日期: 2013-09-22 修回日期: 2013-11-22)

tients with suspected venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35(1): 50-59.

[7] Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK, et al. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer[J]. Singapore Med J, 2009, 50(4): 403-406.

[8] 陈江华. 提高血液透析患者长期生存率所面临的挑战[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 2(3): 133-134.

[9] 卞书森, 张福港, 李晓东. 血液透析膜的生物相容性研究进展[J]. 中国血液净化, 2006, 5(4): 205-207.

[10] Lagoa CE, Vodovotz Y, Stolz DB, et al. The role of hepatic type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) during murine hemorrhagic shock[J]. Hepatology, 2005, 42(2): 390-399.

(收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-09-22)