

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.022

降钙素原与血常规相关指标联合检测对早期鉴别混合细菌血流感染的诊断价值*

吴 赓¹, 冯 林², 殷 荷³, 党甜甜³, 李光琪³, 赵志军^{3,4,5△}

1. 宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏银川 750004; 2. 北京航空航天大学机械制造及其自动化系实验室, 北京 100000; 3. 宁夏医科大学总医院临床病原微生物重点实验室, 宁夏银川 750004; 4. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 宁夏银川 750004; 5. 宁夏医科大学总医院医学教育管理处, 宁夏银川 750004

摘要:目的 探讨血常规相关指标及降钙素原(PCT)联合检测对早期鉴别混合细菌血流感染的诊断价值。方法 回顾性选取 2021 年 1 月至 2024 年 3 月于宁夏医科大学总医院就诊的 295 例血流感染患者作为研究对象, 结合血培养报阳时间和 PCT 排除血培养污染菌, 辅助诊断血流感染。依据血培养结果将患者分为单菌感染组和多菌感染组。再将多菌感染组又分为革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组, 分析单菌感染组与多菌感染组, 以及革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组 PCT 及血常规指标水平差异。采用多因素 Logistic 回归分析发生混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标单独及联合检测对混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的诊断价值。结果 单菌感染组与多菌感染组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)、单核细胞绝对值(MXD)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞与血小板计数(PLT)比值(NPR)、全身炎症反应指数(SIRI)、全身免疫炎症指数(SII)及 PCT 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组 WBC、NEUT%、NEUT#、NLR、NPR、SIRI、SII 及 PCT 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, WBC 和 PCT 水平升高是发生混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素($P < 0.05$)。WBC、PCT 联合检测鉴别诊断混合细菌血流感染的曲线下面积(AUC)为 0.899, 灵敏度、特异度分别为 83.3%、84.3%; WBC、PCT 联合检测鉴别诊断混合革兰染色细菌血流感染的 AUC 为 0.946, 灵敏度、特异度分别为 93.3% 和 90.0%。结论 WBC、PCT 联合检测对早期鉴别混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染有较高的诊断价值。

关键词: 血流感染; 白细胞计数; 血常规指标; 降钙素原; 血培养

中图法分类号: R378; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)22-3373-07

Diagnostic value of combined detection of procalcitonin and blood routine related indicators in early differential diagnosis of mixed bacterial bloodstream infection*

WU Geng¹, FENG Lin², YIN He³, DANG Tiantian³, LI Guangqi³, ZHAO Zhijun^{3,4,5△}

1. The First Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Department of Mechanical Manufacturing and Automation, Beihang University, Beijing 100000, China; 3. Key Laboratory of Clinical Pathogenic Microorganisms, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 4. Medical Experimental Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 5. Department of Medical Education Administration, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of blood routine related indicators and procalcitonin (PCT) in early differential diagnosis of mixed bacterial bloodstream infection. **Methods** A total of 295 patients with bloodstream infection in the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2021 to March 2024 were selected retrospectively as the research objects. Combined with the positive time of blood culture and PCT, blood culture contaminating bacteria were excluded to aid in the diagnosis of bloodstream infection. According to the results of blood culture, the patients were divided into mono-

* 基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划(对外科技合作专项)第二批东西部合作项目(640103197804121859)。

作者简介: 吴赓, 男, 技师, 主要从事细菌血流感染分子诊断研究。△ 通信作者, E-mail: z15815z@163.com。

bacterial infection group and multi-bacterial infection group. The polymicrobial infection group was further divided into Gram stain negative group, Gram stain positive group and Gram stain mixed group. The differences of PCT and blood routine indexes between single bacterial infection group and polymicrobial infection group, as well as Gram stain negative group, Gram stain positive group and Gram stain mixed group were analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of mixed bacterial bloodstream infection and mixed Gram stain bacterial bloodstream infection. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of each index alone and in combination for mixed bacterial bloodstream infection and mixed Gram stain bacterial bloodstream infection. **Results** White blood cell count (WBC), neutrophil percentage (NEUT%), absolute neutrophil count (NEUT#), absolute monocyte count (MXD), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), neutrophil-to-platelet ratio (NPR), and systemic inflammatory response index (SIRI), systemic immune inflammation index (SII) and PCT levels were measured in the mono-bacterial infection group and multi-bacterial infection group, and differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in WBC, NEUT%, NEUT#, NLR, NPR, SIRI, SII, and PCT levels among Gram stain negative group, Gram stain positive group, and Gram stain mixed group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased WBC and PCT levels were independent risk factors for mixed bacterial bloodstream infection and mixed Gram stain bacterial bloodstream infection ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of WBC and PCT in the differential diagnosis of mixed bacterial bloodstream infection was 0.899, and the sensitivity and specificity were 83.3% and 84.3% respectively. The AUC of combined detection of WBC and PCT in the differential diagnosis of mixed Gram stain bacterial bloodstream infection was 0.946, and the sensitivity and specificity was 93.3% and 90.0% respectively. **Conclusion** The combined detection of WBC and PCT has a high diagnostic value in the differential diagnosis of early mixed bacterial bloodstream infection and mixed Gram stain bacterial bloodstream infection.

Key words: bloodstream infection; white blood cell count; blood routine indicator; procalcitonin; blood culture

血流感染被定义为病原菌侵入血液循环并生长繁殖后,其产生的毒素及代谢产物引起的全身炎症反应综合征(SIRS)^[1]。血流混合细菌感染是指在同一时间段内,人体血液中存在两种或更多种类的细菌^[2]。随着抗菌药物、激素、免疫抑制剂等的广泛使用,以及肿瘤患者放化疗、器官移植等治疗及有创检查的开展,血流感染发病率逐年升高^[3]。相对于单菌血流感染患者,大部分混合细菌血流感染患者存在病情更加危重、病程更长的情况^[4-5]。有研究指出,早期使用抗菌药物能降低血流感染患者的病死率^[6],因此,当患者出现疑似血流感染时,临床医生应该在 3 h 内进行经验性广谱抗菌药物治疗,在检验科报告病原菌检测结果前依据革兰染色结果调整经验性用药^[1]。如今诊断血流感染病原菌的金标准为血培养,传统血培养从采集患者血液至一级报告(细菌革兰染色结果)发出需要 24~48 h^[7],无法满足临床早期调整经验性用药的需求。且双瓶采集的血培养检测结果存在病原菌首次检出率低、重复血培养后新病原菌检出率仍较低^[8],以及病原菌诊断结果依赖检验科医生个人经验的情况,因而难以检出多菌血流感染病原菌^[9]。有研究指出,在确诊为医院获得性血流感染的患者中,血培养诊断的多菌血流感染发病率仅为

5.9%(159/2 692)^[10]。综合性或选择性使用血培养联合分子诊断可能是诊断混合细菌血流感染较好的方法,例如血培养联合高通量测序技术^[11],但高通量测序技术目前仍然存在成本较高、假阳性率较高且没有统一阳性标准的问题^[12]。因此,临床急需快速、敏感的检测指标用于早期鉴别混合细菌血流感染。本研究拟分析白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)、淋巴细胞绝对值(LYM)、单核细胞绝对值(MXD)、红细胞体积分布宽度(RDW)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、中性粒细胞与血小板计数(PLT)比值(NPR)、PLT与淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指数(SIRI)及降钙素原(PCT)在早期鉴别混合细菌血流感染中的诊断价值,旨在为临床医生早期鉴别和干预混合细菌血流感染提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2024 年 3 月宁夏医科大学总医院收治的 295 例血流感染患者作为研究对象,其中男 167 例,女 128 例;年龄 23~89 岁。依据血培养检出病原菌数将患者分为单菌感染组和多菌感染组,其中单菌感染组 115 例,男 59 例,

女 56 例,年龄 31~88 岁;多菌感染组 180 例,男 108 例,女 72 例,年龄 23~89 岁。单菌感染组和多菌感染组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。依据革兰染色结果将多菌感染组又分为革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组,其中革兰染色结果阴性、阳性组 90 例,男 56 例,女 34 例,年龄 24~89 岁;革兰染色结果混合组 90 例,男 52 例,女 38 例,年龄 23~89 岁。革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经宁夏医科大学总医院医学伦理委员会审核批准(KYLL-2023-0492)。纳入标准:(1)临床诊断^[13]。体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ 可伴有寒战,并合并下列情况之一,①有入侵门户或侵袭病灶;②有全身中毒症状而无明显感染灶;③有皮疹或出血点,肝脾肿大,血液中性粒细胞增多伴核左移,且无其他原因可以解释;④收缩压低于 90 mmHg,或较原收缩压下降超过 40 mmHg。(2)在临床诊断的基础上,血培养分离出病原菌。(3)临床资料完整。(4)同时进行血培养、血常规及炎症指标检测。排除标准:(1)血培养结果阳性,但未出现血流感染症状的患者;(2)既往确诊自身免疫性疾病的患者;(3)正在接受放化疗或长期服用免疫抑制类药物的患者;(4)既往确诊血液系统疾病的患者;(5)血培养结果被判定为污染菌的患者。患者分组依据:(1)当确诊为血流感染的患者血培养结果为单一细菌且经判定没有污染菌时,该患者纳入单菌感染组;(2)当确诊为血流感染的患者血培养结果大于一种细菌且经判断均没有污染菌时,该患者纳入多菌感染组;(3)多菌感染组患者血培养结果均为革兰阳性菌或均为革兰阴性菌时,该患者同时纳入革兰染色结果阴性、阳性组;(4)多菌感染组患者血培养结果包含革兰阴性菌及革兰阳性菌时,该患者同时纳入革兰染色结果混合组。

1.2 方法

1.2.1 血培养细菌鉴定试验 血培养均按照《临床微生物学血培养操作规范》^[14]进行鉴定。双瓶成套采集患者静脉血 8~10 mL,采用 BIOMERIEUX Virtuo BacT/LERT 血培养仪过夜培养血培养瓶,待阳性报警后将阳性血培养瓶转接种到血平板中分区划线涂板培养 18~36 h 后,挑单菌落至细菌鉴定板中涂抹均匀,利用质谱仪对细菌菌种进行鉴定。

1.2.2 血清 PCT 水平检测 采用普通管或者促凝管采集患者空腹 8~10 h 后静脉血 3~5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后采用 AQT-90 丹麦雷度全自动荧光免疫分析仪检测 PCT 水平。

1.2.3 血常规指标水平检测 采用乙二胺四乙酸二钾抗凝管采集患者静脉血 1~3 mL,2 h 内采用 XN9000 血细胞分析仪对血常规指标水平进行检测。

1.2.4 数据来源 PCT 为患者被临床医生诊断为血流感染后第一次检测 PCT 的结果。WBC、NEUT%、NEUT#、LYM、MXD、PLT 和 RDW 直接由血常规检测结果得出。 $\text{NLR} = \text{NEUT}\# / \text{LYM}$, $\text{LMR} = \text{LYM} / \text{MXD}$, $\text{PLR} = \text{PLT} / \text{LYM}$, $\text{NPR} = \text{NEUT}\# / \text{PLT}$, $\text{SII} = \text{NEUT}\# \times \text{PLT} / \text{LYM}$, $\text{SIRI} = \text{NEUT}\# \times \text{MXD} / \text{LYM}$ 。

1.2.5 血培养结果污染菌判读标准 (1)血培养结果阳性但患者症状不满足血流感染临床诊断指标时,血培养结果判定为污染菌。(2)当患者症状满足血流感染临床诊断指标,但满足下列所有情况时可判定为血培养污染菌:①血培养瓶报阳时间 $\geq 72\text{ h}$ 且患者 $\text{PCT} < 0.5\text{ ng/mL}$ ^[15];②若重复血培养但未出现相同病原菌;③若其他病原菌检测方法无法验证血培养结果;④若临床医生依据血培养结果制订或更改治疗方案后 3 d 内患者症状未缓解。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示。采用多因素 Logistic 回归分析发生混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标单独及联合检测对鉴别混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 血培养结果验证 共 298 例患者满足血流感染的临床诊断标准且从患者血液标本中成功分离出病原菌,污染菌判定过程见表 1。4 例患者血培养报阳时间 $\geq 72\text{ h}$ 且 $\text{PCT} < 0.5\text{ ng/mL}$,其中 1 例患者血培养结果为布鲁菌感染,且布氏杆菌凝集试验阳性,因而该血培养结果为血流感染病原菌。2 例来自单菌感染组患者血培养结果分别为藤黄微球菌和奥斯陆莫拉菌,1 例来自混合细菌血流感染组患者血培养结果为棒状杆菌和凝固酶阴性葡萄球菌,符合血培养污染菌判断标准,因此不纳入本研究。

2.2 病原菌分布情况 295 例血流感染患者共检出革兰阴性菌 292 株(59.5%),以大肠埃希菌(75 株)和肺炎克雷伯菌(38 株)为主;295 例血流感染患者共检出革兰阳性菌 199 株(41.5%),以屎/粪肠球菌(51 株)和凝固酶阴性葡萄球菌(24 株)为主。多菌感染组病原菌组合中,革兰阳性菌+革兰阳性菌组合占 17.2%,革兰阴性菌+革兰阴性菌组合占 32.8%,革兰阴性菌+革兰阳性菌组合占 50.0%。

2.3 单菌感染组与多菌感染组炎症指标及血常规指标水平比较 多菌感染组 WBC、NEUT%、NEUT#、MXD、NLR、NPR、SII、SIRI、PCT 水平均高于单菌感染组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

见表 2。

混合组 SIRI、WBC、NEUT%、NEUT #、NLR、NPR、SII、PCT 水平均高于革兰染色结果阴性、阳性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 革兰染色结果阴性、阳性组和革兰染色结果混合组炎症指标及血常规指标水平比较 革兰染色结果

表 1 患者血培养报阳时间与 PCT 检测结果(n)

组别	n	血培养报阳时间<72 h			血培养报阳时间≥72 h		
		n	PCT≥0.5 ng/mL	PCT<0.5 ng/mL	n	PCT≥0.5 ng/mL	PCT<0.5 ng/mL
单菌感染组	117	112	98	14	5	2	3
多菌感染组	181	179	179	0	2	1	1

表 2 单菌感染组与多菌感染组炎症指标及血常规指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT%	NEUT#($\times 10^9/L$)	LYM($\times 10^9/L$)	MXD($\times 10^9/L$)
单菌感染组	115	10.13(8.37,11.32)	83.60(76.50,88.80)	8.09(6.89,9.60)	0.86(0.55,1.42)	0.60(0.37,0.86)
多菌感染组	180	15.18(12.66,21.36)	89.30(83.78,93.18)	13.48(10.45,19.74)	0.94(0.55,1.36)	0.69(0.47,1.00)
Z		-11.230	-5.570	-11.242	-0.275	-2.327
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.783	0.020
组别	n	NPR	RDW(fL)	NLR	LMR	PLT($\times 10^9/L$)
单菌感染组	115	0.04(0.03,0.09)	44.70(42.10,50.30)	9.53(5.58,15.20)	1.63(1.03,2.45)	173.00(104.00,246.00)
多菌感染组	180	0.11(0.05,0.24)	46.25(42.83,51.28)	15.58(9.62,29.24)	1.42(0.85,2.08)	141.00(63.25,248.75)
Z		-6.723	-1.498	-5.661	-1.898	1.736
P		<0.001	0.134	<0.001	0.058	0.083
组别	n	PLR	SII	SIRI	PCT(ng/mL)	
单菌感染组	115	177.55(109.59,290.32)	1 492.56(765.19,2 405.46)	4.53(3.09,9.22)	1.40(0.63,3.00)	
多菌感染组	180	160.18(75.42,289.56)	2 227.96(1 201.48,4 301.75)	10.18(5.66,19.00)	14.00(6.65,34.00)	
Z		1.306	-3.531	-6.559	-10.791	
P		0.191	<0.001	<0.001	<0.001	

表 3 革兰染色结果阴性、阳性组与革兰染色结果混合组炎症指标及血常规指标水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT%	NEUT#($\times 10^9/L$)	LYM($\times 10^9/L$)	MXD($\times 10^9/L$)
革兰染色结果阴性、阳性组	90	12.79(11.06,14.05)	86.80(80.35,91.13)	10.52(9.22,12.82)	0.87(0.55,1.23)	0.67(0.44,0.84)
革兰染色结果混合组	90	20.75(17.45,28.51)	91.40(86.60,93.83)	18.96(15.10,25.52)	1.04(0.55,1.12)	0.73(0.51,1.12)
Z		-9.936	-4.667	-9.600	-1.360	-1.831
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.174	0.067
组别	n	NPR	RDW(fL)	NLR	LMR	PLT($\times 10^9/L$)
革兰染色结果阴性、阳性组	90	0.07(0.04,0.13)	45.75(42.23,51.08)	12.00(8.21,20.70)	1.46(1.00,2.06)	156.50(78.00,269.50)
革兰染色结果混合组	90	0.16(0.08,0.38)	46.00(43.50,51.38)	19.79(12.89,38.94)	1.30(0.68,2.20)	127.50(55.75,230.00)
Z		-4.921	-1.099	-4.157	0.857	1.523
P		<0.001	0.272	<0.001	0.392	0.128
组别	n	PLR	SII	SIRI	PCT(ng/mL)	
革兰染色结果阴性、阳性组	90	185.36(90.27,292.69)	1 909.69(1 002.95,3 657.52)	8.04(4.60,11.84)	7.35(3.23,12.25)	
革兰染色结果混合组	90	138.01(64.64,291.52)	2 612.27(1 337.46,5 121.03)	13.93(6.83,31.67)	31.00(15.50,47.50)	
Z		1.645	-2.214	-4.537	-8.327	
P		0.100	0.027	<0.001	<0.001	

2.5 独立危险因素分析

2.5.1 发生混合细菌血流感染的独立危险因素分

析 以是否发生混合细菌血流感染作为因变量(发生单一细菌血流感染=0,发生混合细菌血流感染=1),将单因素中差异有统计学意义的指标(WBC、NEUT%、NEUT #、MXD、NLR、NPR、SII、SIRI、PCT)作为自变量(均原值输入)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,WBC 和 PCT 水平升高是发生混合细菌血流感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 发生混合细菌血流感染的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
WBC	0.544	0.080	45.769	<0.001	1.723(1.472~2.017)
NEUT%	-0.022	0.044	0.248	0.618	0.978(0.897~1.067)
NEUT #	0.183	0.388	0.224	0.636	1.201(0.562~2.569)
NLR	-0.006	0.022	0.066	0.797	0.994(0.952~1.038)
NPR	0.807	0.681	1.141	0.236	2.241(0.591~8.506)
SII	0.000	0.000	0.113	0.736	1.000(1.000~1.000)
SIRI	-0.013	0.036	0.132	0.717	0.987(0.944~1.087)
MXD	-0.470	0.322	0.689	0.145	0.625(0.332~1.176)
PCT	0.027	0.013	4.664	0.031	1.027(1.003~1.054)

2.5.2 发生混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素分析 以是否发生混合革兰染色细菌血流感染作为因变量(发生单一革兰染色细菌血流感染=0,发生混合革兰染色细菌血流感染=1),将单因素分析差异有统计学意义的指标(SIRI、WBC、NEUT%、

NEUT #、NLR、NPR、PCT、SII)作为自变量(均原值输入)纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,WBC、PCT 水平升高是发生混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 发生混合革兰染色细菌血流感染独立危险因素多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
SIRI	-0.045	0.034	1.690	0.194	0.956(0.894~1.023)
WBC	0.396	0.072	30.680	<0.001	1.486(1.292~1.710)
NEUT%	-0.017	0.046	0.146	0.702	0.983(0.899~1.075)
NEUT #	0.032	0.109	0.087	0.768	1.033(0.834~1.279)
NLR	0.024	0.022	1.169	0.280	1.024(0.981~1.070)
SII	0.000	0.000	0.729	0.393	1.000(1.000~1.000)
NPR	0.075	0.465	0.026	0.871	1.078(0.433~2.683)
PCT	0.041	0.013	10.872	0.001	1.042(1.017~1.068)

2.6 临床指标鉴别诊断价值

2.6.1 WBC、PCT 单项及联合检测对混合细菌血流感染的鉴别诊断价值 以单菌感染组作为对照组进行 ROC 曲线分析,结果显示,WBC 检测鉴别诊断混合细菌血流感染的曲线下面积(AUC)为 0.888,以 $12.54\times10^9/L$ 作为最佳截断值时鉴别诊断混合细菌血流感染的灵敏度为 76.7%,特异度为 88.7%。WBC、PCT 联合检测鉴别诊断混合细菌血流感染的 AUC 为 0.899,灵敏度为 83.3%,特异度为 84.3%。见表 6、图 1。

表 6 WBC、PCT 单项及联合检测对混合细菌血流感染的鉴别诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
WBC	$12.54\times10^9/L$	0.888(0.851~0.925)	<0.001	76.7	88.7	0.654
PCT	3.2 ng/mL	0.872(0.828~0.917)	<0.001	87.2	76.5	0.637
二者联合	—	0.899(0.864~0.935)	<0.001	83.3	84.3	0.676

注:—表示无数据。

2.6.2 WBC、PCT 单项及联合检测对混合革兰染色细菌血流感染的鉴别诊断价值 以革兰染色结果阴性、阳性组作为对照进行 ROC 曲线分析,结果显示,WBC 鉴别诊断混合革兰染色细菌血流感染的 AUC 为 0.929,以 $16.31\times10^9/L$ 为最佳截断值时,鉴别诊

断混合革兰染色细菌血流感染的灵敏度为 84.4%,特异度为 93.3%。二者联合检测鉴别诊断混合革兰染色细菌血流感染的 AUC 为 0.946,灵敏度为 93.3%,特异度为 90.0%。见表 7、图 2。

表 7 WBC、PCT 单项及联合检测对混合革兰染色细菌血流感染的鉴别诊断价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
WBC	$16.31\times10^9/L$	0.929(0.890~0.967)	<0.001	84.4	93.3	0.777
PCT	13.5 ng/mL	0.859(0.804~0.914)	<0.001	80.0	78.9	0.589
二者联合	—	0.946(0.913~0.980)	<0.001	93.3	90.0	0.833

注:—表示无数据。

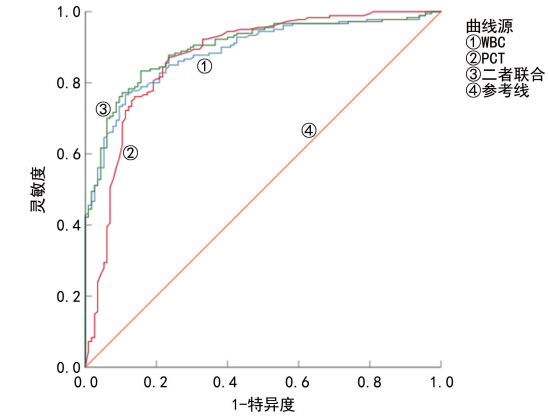


图 1 WBC、PCT 单项及联合检测鉴别诊断混合细菌血流感染的 ROC 曲线

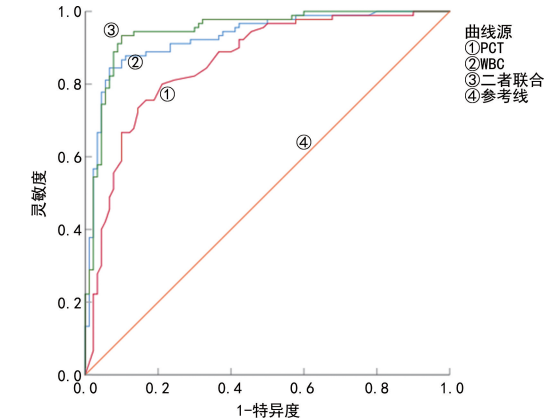


图 2 WBC、PCT 单项及联合检测鉴别诊断混合革兰染色细菌血流感染的 ROC 曲线

3 讨 论

血培养作为诊断血流感染病原菌的“金标准”，因其实验周转时间长和检出率较低的缺点，导致血培养不适合早期诊断混合细菌血流感染。在实验过程中本课题组发现，宁夏医科大学总医院 2022 年混合细菌血流感染患者检出率仅为 0.27%，且部分混合细菌血流感染患者单次血培养检测结果为单一病原菌，但多次血培养（即 2 次血培养时间间隔小于 24 h）后在同一患者血液标本中发现新的病原菌，因而寻找一种廉价、方便的临床指标用于早期鉴别诊断细菌血流感染类型有重要临床意义。有研究表明，血培养报阳时间联合 PCT 检测可有效鉴别血培养结果中的污染菌，可用于综合诊断患者血流感染^[15]。在本研究中，为了排除血培养结果中的污染菌，所以结合血培养瓶报阳时间和患者 PCT 结果对血培养结果进行验证，以辅助诊断血流感染。

WBC 是机体的一种重要免疫细胞，在人体内可起到吞噬病原体及组织碎片的作用，健康人群 WBC 参考区间为 $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$ 。当患者出现血流感染时，WBC 会迅速增多用以抵抗细菌入侵。有研究指出，WBC 可用于早期诊断细菌性血流感染^[16-17]，并

且 WBC 与血流感染患者病情呈正相关^[18]。PCT 是健康人体中水平极低的一种糖蛋白，当机体出现病毒感染或局部细菌感染时，PCT 水平通常无明显变化，但是当机体出现全身细菌感染或多器官功能衰竭时，血清 PCT 水平会快速升高^[19]。有研究指出，PCT 可作为细菌血流感染早期诊断及区分感染类型的指标^[20-22]。本研究结果显示，WBC 和 PCT 水平升高是发生混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的独立危险因素，且 WBC 和 PCT 鉴别混合细菌血流感染的最佳截断值分别为 $12.54 \times 10^9/L$ 和 3.2 ng/mL ，鉴别混合革兰染色细菌血流感染的最佳截断值分别为 $16.31 \times 10^9/L$ 和 13.5 ng/mL 。

本研究纳入 NEUT#、NEUT%、LYM、MXD、RDW、NLR、LMR、NPR、PLT、PLR、SII、SIRI 皆为血常规或可由血常规结果简单计算得出的临床指标，被广泛应用于炎症性疾病的辅助诊断及预后评估^[21]。中性粒细胞是人体内重要的免疫细胞，健康人群的参考值为 $(2.0 \sim 7.0) \times 10^9/L$ 。当患者出现细菌感染时，中性粒细胞对机体内的细胞有明显杀伤和吞噬作用。有研究指出，NEUT# 与血流感染患者病情呈正相关^[18]。而 NEUT% 可用于早期鉴别诊断细菌性血流感染^[16]。本研究中单菌感染组与多菌感染组 NEUT% 和 NEUT# 水平有明显差异，且革兰染色结果阴性、阳性组与革兰染色结果混合组 NEUT% 和 NEUT# 水平也存在差异，但 NEUT% 和 NEUT# 皆不是独立危险因素，即不是早期鉴别诊断混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的指标。SII 与 SIRI 是一种反映机体中性粒细胞、PLT、单核细胞及淋巴细胞的新型综合性生物指标。本研究结果显示，单菌感染组与多菌感染组 SII 和 SIRI 水平有明显差异，且革兰染色结果阴性、阳性组与革兰染色结果混合组 SII 和 SIRI 水平也存在差异，但 SII 与 SIRI 不是独立危险因素，即不是早期鉴别诊断混合细菌血流感染及混合革兰染色细胞血流感染的指标。RDW 被认为不仅可以提示红细胞的异质性，而且与感染严重程度有关，可作为炎症反应标志物用于判断感染患者的病情严重程度及预后分析^[23]。有研究表明，RDW 可用于早期诊断血流感染^[21]。本研究结果显示，单菌感染组与多菌感染组 RDW 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，且不是导致混合细菌血流感染发生的影响因素，故不能用于早期鉴别诊断混合细菌血流感染。

部分血常规指标及 PCT 是被诸多文献报道过的炎症指标，因而本研究通过分析 PCT 联合血常规指标用于早期鉴别诊断单一细菌血流感染与混合细菌血流感染的临床应用价值，且当血培养结果与临床指

标早期鉴别诊断结果出现差异时,可以针对性地联合应用血培养和分子诊断技术检测血流感染病原菌,进而辅助临床医生为血流感染患者制订更加精确的诊疗方案。在此基础上,本研究进一步探讨 PCT 联合血常规指标早期鉴别诊断单一革兰染色细菌血流感染和混合革兰染色细菌血流感染的临床应用价值,为临床医生早期合理经验性应用抗菌药物治疗混合细菌血流感染提供参考依据,以达到缓解混合细菌血流感染患者症状、改善混合细菌血流感染预后的目的。

综上所述,WBC、PCT 联合检测对混合细菌血流感染及混合革兰染色细菌血流感染的早期鉴别有较高诊断价值。但本研究存在一定的局限性,例如样本量较少及患者来源较单一。未来研究方向应在多中心、大样本量的基础上通过纳入更多被文献报道过的血流感染相关指标,例如白细胞介素-6、(1,3)- β -D 葡聚糖等的方式进一步优化联合指标的组合,以提高鉴别诊断混合细菌血流感染的准确性^[24]。

参考文献

- [1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [2] HU X X, SUN A N, ZHENG J J, et al. Efficacy observation of tigecycline in the treatment of 107 patients with infection due to granulocytopenia[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2015, 36(7): 583-586.
- [3] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K J, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.
- [4] 王凌霄, 沈静, 徐圣君, 等. 高龄老年脓毒症合并混合感染 1 例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(8): 608-609.
- [5] 林慧珍, 李泰阶, 林青, 等. 1 例侵蚀艾肯菌与星座链球菌混合感染致儿童脓毒血症的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(12): 1531-1533.
- [6] LIU V X, FIELDING-SINGH V, GREENE J D, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7): 856-863.
- [7] 吕婕, 闫文萍, 牛莉莉. MALDI-TOF MS 技术在快速鉴定革兰阴性杆菌血流感染中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(1): 59-62.
- [8] TABRIZ M S, RIEDERER K, BARAN J J, et al. Repeating blood cultures during hospital stay: practice pattern at a teaching hospital and a proposal for guidelines[J]. Clin Microbiol Infect, 2004, 10(7): 624-627.

- [9] 黄双旺, 潘慧娟. 单瓶血培养、成套血培养病原菌检出率及病原菌分布比较研究[J]. 按摩与康复医学, 2019, 35(16): 41-42.
- [10] 高媛媛, 倪芳, 金菲, 等. 医院获得性多菌血流感染病原菌分布及耐药特征分析[J]. 江苏医药, 2022, 48(7): 710-714.
- [11] HOGAN C A, YANG S X, GARNER O B, et al. Clinical impact of metagenomic next-generation sequencing of plasma cell-free DNA for the diagnosis of infectious diseases: a multicenter retrospective cohort study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(2): 239-245.
- [12] HAN D S, DIAO Z L, LAI H Y, et al. Multilaboratory assessment of metagenomic next-generation sequencing for unbiased microbe detection[J]. J Adv Res, 2022, 38: 213-222.
- [13] 中华人民共和国国家卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [14] 徐秋红, 覃国雷, 潘漩. 临床微生物学血培养操作规范[J]. 心理月刊, 2019, 14(4): 187-188.
- [15] 谭积善, 唐璐, 蒲晓凤, 等. 血培养报阳时间联合 PCT 检测在血流感染中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1273-1276.
- [16] 罗浪, 王进, 曹赛红, 等. PCT、CRP、NEU% 及 WBC 在血流感染早期诊断中的应用研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(23): 3545-3548.
- [17] 夏莹, 王颖, 何怀武, 等. 白细胞、降钙素原和超敏 C 反应蛋白在超高龄重症患者血流感染的诊断预测价值[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(5): 365-369.
- [18] 李伊莎, 毕晓英. 血流感染患者 PCT、CRP、WBC、NEU 水平变化及临床意义[J]. 当代医学, 2022, 28(5): 71-74.
- [19] 马丽平, 崔北辰, 刘妍, 等. 血清降钙素原联合 PIRO 评分预测急诊血流感染预后的价值[J]. 中国急救医学, 2021, 41(6): 470-473.
- [20] 江伟, 王爱忠, 徐惠芳. 前降钙素在脓毒血症早期诊断中的价值[J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19(7): 422-423.
- [21] 李程. 降钙素原联合血常规相关指标在血流感染中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1573-1576.
- [22] 陈萍, 周春妹, 周佳烨, 等. 血清 PCT、CRP 联合 NLR 在细菌性血流感染中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(1): 11-15.
- [23] 邓小敏, 李军. RDW-CV、NLR、MPV/PLT 对评估脓毒症患者严重程度及预后的价值[D]. 百色: 右江民族医学院, 2023.
- [24] 苗强, 徐晓华, 魏彬, 等. 炎性指标联合 (1,3)- β -D 葡聚糖检测在早期鉴别诊断真菌与细菌血流感染中的价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(1): 96-100.