

## •非血管介入 Non-vascular intervention•

## 血清降钙素原在胆道感染中的诊断价值

李 惠, 高 堃, 翟仁友, 戴定可, 黄 强, 王剑锋

【摘要】 目的 探讨血清降钙素原(PCT)浓度在胆道感染中的诊断价值。方法 采用荧光免疫夹心法检测 53 例梗阻性黄疸患者血清 PCT 浓度,所有患者均行经皮经肝穿刺胆管引流术,根据胆汁培养结果及临床症状分为细菌感染组和非细菌感染组,对比两组 PCT、白细胞总数、中性粒细胞百分比。结果 血清 PCT 以 0.25 ng/ml 为阳性临界值,对胆道细菌性感染诊断的灵敏度为 91.9%,特异度为 87.5%,WBC 以  $8.89 \times 10^9/L$  为阳性临界值,灵敏度为 54.8%,特异度为 83.3%,中性粒细胞比值以 74.25%为阳性临界值,灵敏度为 66.1%,特异度为 70.8%,细菌感染组 PCT 水平较非细菌感染组明显升高( $P < 0.05$ )。结论 PCT 检测在胆道感染的诊断中具有高敏感度和特异度,是胆道感染诊断的有效指标。

【关键词】 胆道感染; 经皮经肝穿刺胆管引流术; 降钙素原

中图分类号:R657.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-03-0202-04

**Clinical application of serum procalcitonin level in diagnosing biliary tract infection** LI Hui, GAO Kun, ZHAI Ren-you, DAI Ding-ke, HUANG Qiang, WANG Jian-feng Department of Radiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: ZHAI Ren-you, E-mail: ryzhai219@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To discuss the clinical value of serum procalcitonin level in diagnosing biliary tract infection. **Methods** A total of 53 patients with obstructive jaundice were enrolled in this study. The serum procalcitonin level was determined in all patients by immunofluorescence sandwich method. Percutaneous biliary drainage was performed in all patients. Based on the bile culture result and the clinical manifestations, the patients were divided into the bacterial infection group ( $n = 33$ ) and the non-bacterial infection group ( $n = 20$ ). The serum procalcitonin level, white blood cell (WBC) count and the percentage of neutrophilic granulocyte were determined, and the results were compared between the two groups. **Results** Taking 0.25 ng/ml as the positive threshold of serum procalcitonin level, the sensitivity and the specificity for the diagnosis of biliary tract bacterial infection were 91.9% and 87.5% respectively. When WBC of  $8.89 \times 10^9/L$  was taken as the positive threshold, the sensitivity and the specificity for the diagnosis of biliary tract bacterial infection were 54.8% and 83.3% respectively. If neutrophilic granulocyte of 74.25% was regarded as the positive threshold, the sensitivity and the specificity for the diagnosis of biliary tract bacterial infection were 66.1% and 70.8% respectively. The serum procalcitonin level in the bacterial infection group was significantly higher than that in the non-bacterial infection group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Determination of serum procalcitonin level is very helpful for the diagnosis of biliary tract bacterial infection with much higher sensitivity and specificity. Therefore, serum procalcitonin level can be used as an effective index for biliary tract bacterial infection. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 202-205)

【Key words】 biliary infection; percutaneous biliary drainage; procalcitonin

胆道感染是胆系结石、胆管肿瘤及其他引起胆道梗阻的胆道疾病最常见的并发症,也是造成患者

全身炎症反应综合征(SIRS)、多脏器损害(MOD)和死亡的重要原因之一。因此,胆道感染的早期诊断并及时治疗十分必要。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是评价细菌感染的灵敏指标。本研究通过对所有良、恶性胆道梗阻患者行经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous biliary drainage, PTBD)治

疗,在通畅引流胆汁、对疾病进行治疗的同时实现了多次胆汁取材,并在留取胆汁的同时行 PCT 检测、血常规等检查,以探讨血清 PCT 在胆道细菌感染性疾病中的临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料 收集我科 2011 年 11 月至 2012 年 6 月收治的因胆道梗阻行 PTBD 治疗的患者共 53 例,所有患者均无胆道系统外的其他部位细菌感染,行 CT、MRI 获取影像学资料、所有患者均行 PTBD 术,术中及术后 1 次或多次留取胆汁标本行胆汁培养,根据症状体征及术后胆汁培养分为细菌感染组及非细菌感染组;胆汁培养为细菌阳性且伴随发热、腹痛等临床症状的患者为细菌感染组;胆汁培养为阴性或单独真菌感染者为非细菌感染组;若培养阳性,但无发热腹痛等症状,考虑为定殖菌或非致病菌,亦归为非感染组。

1.1.2 仪器设备 胆汁培养使用法国生物梅里埃公司 BacT/Alert 3D 全自动血培养仪及 VITEK 2 Compac 全自动细菌鉴定分析仪;使用该公司 mini-VIDAS 全自动酶联荧光分析仪及配套试剂进行血清 PCT 定量检测,精确度为 0.01 ng/ml。

### 1.2 方法

患者于 PTBD 术中经套管抽吸胆汁 10 ~ 20 ml 进行培养;术后 1 次或多次经引流管采集胆汁进行培养,取材过程严格执行无菌操作,以安尔碘或聚维酮碘消毒引流管管口,使用无菌注射器抽吸胆汁,取 10 ~ 20 ml 胆汁,分别接种入密封需氧瓶及厌氧瓶,采集后立即送检,并置于 35℃ 需氧、厌氧环境培养 5 d,若培养阳性则行药敏实验。所有患者于术前、留取胆汁标本当日或 24 h 之内采集外周静脉血检测 PCT、血常规。

### 1.3 统计学方法

数据采用 Excel 录入并建立数据库,用 SPSS17.0 统计软件进行分析,定量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共 53 例患者入选,其中男 32 例,女 21 例,年龄 47 ~ 89 岁,平均 ( $64 \pm 11$ ) 岁;所有患者经 CT、MRI 或病理明确诊断:良性胆管狭窄 3 例,恶性胆管梗阻 50 例,其中胆管癌 13 例,胆囊癌 4 例,胰腺

癌 16 例,肝癌 7 例,胃癌 4 例,壶腹部癌 3 例,十二指肠癌 2 例,腹膜后富细胞神经纤维瘤 1 例,两组患者年龄、性别构成比及疾病构成差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。根据分组定义标准,分为细菌感染组 33 例,胆汁培养中获得细菌共 91 株,包括粪肠球菌 (21 株)、肺炎克雷伯菌 (8 株)、弗氏枸橼酸杆菌 (7 株)、大肠埃希菌 (5 株)、尿肠球菌 (5 株)、铜绿假单胞菌 (4 株)、阴沟肠杆菌 (4 株)、鲍曼不动杆菌 (3 株) 等。此外尚有表皮葡萄球菌、人型葡萄球菌、草绿色链球菌等。非细菌感染组 20 例。

### 2.2 两组检测结果比较

细菌感染组与非细菌感染组 PCT、WBC、中性粒细胞比值 (NE%) 结果具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 细菌感染组 PCT、WBC、NE% 高于非细菌感染组 (表 1)。

表 1 感染组、非感染组 PCT、WBC、NE% 对比

组别	PCT(ng/ml)	WBC( $\times 10^9/L$ )	NE%
细菌感染组	$1.37 \pm 1.56$	$9.13 \pm 2.86$	$77.27 \pm 9.23$
非细菌感染组	$0.19 \pm 0.08$	$8.96 \pm 2.84$	$66.94 \pm 13.70$
P 值	0.00	0.00	0.02

### 2.3 PCT 在胆道感染中的诊断价值

本研究采用 ROC 曲线下面积评估 PCT、WBC、NE% 对胆道感染诊断的临床价值大小,PCT、WBC、NE% 的 ROC 曲线下面积分别为 0.929, 0.738, 0.734 (图 1)。

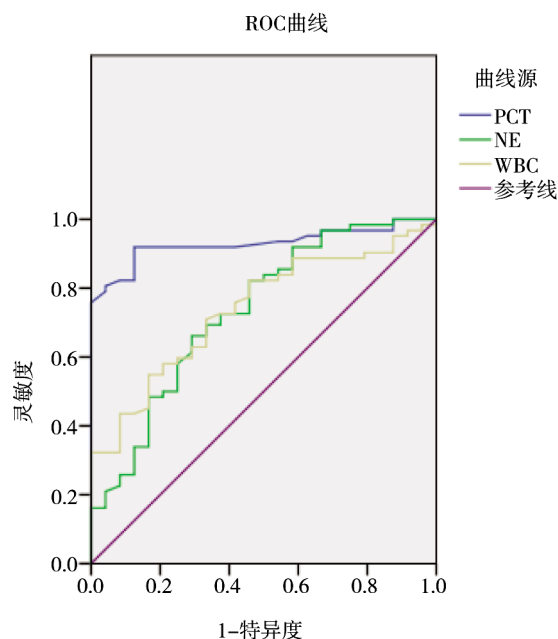


图 1 PCT、WBC、NE% 对胆道感染诊断价值比较

根据 ROC 曲线, 当 PCT 取 0.25 ng/ml 为阳性判断标准、WBC 取  $8.89 \times 10^9/L$  为阳性判断标准、

NE% 取 74.25% 为阳性判断标准时的灵敏度、特异度见表 2。

表 2 PCT、WBC、NE% ROC 曲线下面积及灵敏度、特异度

参数	ROC 曲线下面积	灵敏度	特异度
PCT	0.929	91.9%	87.5%
WBC	0.738	54.8%	83.3%
NE%	0.734	66.1%	70.8%

#### 2.4 PTBD 对 PCT 变化的影响

所有细菌感染组患者术后常规使用第二代、第三代头孢菌素或环丙沙星治疗,其中 3 例患者因感染严重使用美罗培南,比较细菌感染组患者术前及术后第 3 天 PCT、WBC、NE% 值(表 3),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),术后 PCT、WBC、NE% 明显降低(表 3)。

表 3 感染组术前术后 PCT、WBC、NE% 对比

时间	PCT	WBC	NE%
术前	$2.69 \pm 6.26$	$10.44 \pm 5.18$	$79.95 \pm 11.05$
术后	$0.76 \pm 1.56$	$8.79 \pm 3.34$	$75.10 \pm 9.23$
P 值	0.020	0.032	0.010

### 3 讨论

胆道感染是外科常见的感染性疾病,可导致细菌入血,引起严重的脓毒血症,甚至发生感染性休克或多器官功能损害。如何快速明确诊断并选择恰当治疗手段,是降低胆道感染病死率的关键。胆道感染的直接证据为胆汁培养,但培养所需周期相对较长;其他主要实验室检查指标包括白细胞总数、NE% 及 C 反应蛋白等。PCT 作为评价细菌感染的敏感指标,在评价呼吸系统感染<sup>[1-2]</sup>、泌尿系统感染<sup>[3]</sup>、腹腔感染<sup>[4-5]</sup>及血流感染<sup>[6-7]</sup>等的诊断中得到越来越广泛的应用。在一些研究中,PCT 也被用于指导抗生素应用,如在 Christ-Crain 等<sup>[8]</sup>的研究中,将可疑下呼吸道感染的患者根据 PCT 值决定是否使用抗生素:PCT  $< 0.1$  ng/L 时避免应用抗生素;0.1 ~ 0.25 ng/L 时不鼓励应用抗生素;0.25 ~ 0.5 ng/L 时建议应用抗生素;PCT  $\geq 0.5$  ng/L 时强烈建议应用抗生素。结果表明,与对照组相比,PCT 指导组的抗生素暴露时间明显减少。但目前尚缺乏 PCT 在胆道感染中应用价值的相关报道。在本研究中,所有患者通过 PTBD 治疗实现了胆汁的多次方便取材,通过胆汁培养及 PCT 检测,评价 PCT 在胆道感染诊断中的应用价值。

正常情况下,PCT 并不释放入血,在健康人血液中 PCT 含量极低 ( $< 0.10$  ng/L)。1983 年 Chesney

等<sup>[9]</sup>发现,在葡萄球菌引起的感染性休克患者血液中 PCT 可升高,首次将 PCT 与败血症、炎症反应联系起来。随后的研究不断证明,在细菌性炎症或感染时,PCT 可显著升高。研究表明 PCT 的半衰期为 20 ~ 24 h,重症感染时 PCT 水平可成倍升高,全身感染后 4 h 即可检测到,6 h 后急剧上升,并在 6 ~ 24 h 内维持于较高水平,感染控制后会很快降至正常<sup>[10]</sup>。细菌感染状态下体内 PCT 主要由甲状腺外组织产生,如神经内分泌细胞、巨噬细胞、单核细胞。其原理考虑为细菌感染时,细菌内毒素和炎症反应所释放的细胞因子(如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等)可诱导 PCT mRNA 表达,从而刺激各器官的巨噬细胞、单核细胞分泌大量 PCT;并且由于病毒感染时产生的干扰素  $\gamma$  可削弱 PCT mRNA 的表达,因此,PCT 可用于鉴别细菌及病毒感染<sup>[11-15]</sup>。在本研究中,细菌感染组 PCT 均值高于非感染组 ( $P < 0.01$ );通过 ROC 曲线分析 PCT、WBC、NE% 评价胆道感染的灵敏度及特异度:PCT 的曲线下面积为 0.929,高于 WBC(0.738)及 NE%(0.734)。本实验使用法国生物梅里埃公司 mini-VIDAS 全自动酶联荧光分析仪及配套试剂进行血清 PCT 定量检测,参考值定义为: $< 0.25$  ng/ml 基本没有细菌感染或感染恢复期;0.25 ~ 0.5 ng/ml 可能存在局部感染,非特异性炎症;0.5 ~ 2 ng/ml 可能存在严重的细菌感染;2 ~ 10 ng/ml 存在严重的细菌感染; $> 10$  ng/ml 重度全身感染。本研究中,当 PCT 取 0.25 ng/ml 为阳性界值时,约登指数最大,这与参考值一致;其特异度和灵敏度分别可达 91.9% 和 87.5%,均高于 WBC、NE%。可见 PCT 在胆道感染的诊断中有显著价值,其诊断价值高于白细胞总数及 NE%,是胆道感染诊断的有效指标,具有较高的灵敏度及特异度。

对于胆道感染的治疗,主要包括抗炎和解除梗阻两方面。正常情况下胆汁内无菌生长,当胆道梗阻时,肠道菌可经 Vater 壶腹或胆肠吻合口逆行进入胆道,近年来文献报道的胆汁培养细菌谱及其耐药性分析显示,导致胆道感染细菌以革兰阴性菌为主,主要为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌等,其中肠球菌属细菌的检出率在近些年迅速上升<sup>[16]</sup>。在抗炎药物选择方面,由于感染的胆汁中培养出的病原菌大都来自肠道<sup>[17]</sup>,根据此特点,当胆汁培养及药敏试验结果尚未回报时,可先根据肠道菌群特点进行经验性治疗。同时还应考虑到抗菌药物的胆汁内浓度。头孢菌素类药物是临床最为常见的抗菌药物种类,第二代、第三代头孢菌素在胆道

感染的预防及治疗中应用较广;氟喹诺酮类药物组织分布广,能在胆汁中保持较高的药物浓度,在胆道感染的经验性治疗中较为常用;而头孢他啶和亚胺培南、美罗培南可以作为重症胆道感染的首选用药<sup>[16]</sup>。本研究术后常规使用第二代、第三代头孢菌素或环丙沙星作为抗炎治疗的首选,当患者术前及术后出现寒战、持续高热、腹痛、术后黄疸无明显下降等重症胆道感染症状时,则更换为亚胺培南或美罗培南治疗。

及时解除胆道梗阻,是治疗胆道感染的另一个重要方面,尤其是急重症胆道感染。一般的处理原则为急性期有效的解除胆汁淤滞、通畅引流,降低胆道压力,避免感染进一步加重;同时需要做到对患者尽可能小的创伤;而在病情相对稳定时期则尽量解决胆道感染的病因<sup>[18]</sup>。对于恶性梗阻性黄疸,行胆管引流术可在较小创伤下引流胆汁,解除胆管梗阻,缓解临床症状,延长生存期,并可作为二期手术前的准备措施,是胆道感染的重要治疗方法。在本研究中,胆道感染患者经 PTBD 治疗联合抗炎治疗后的 PCT、WBC、NE% 均值均低于术前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,PTBD 术联合抗生素是胆道感染的有效治疗措施,对于不宜手术解决梗阻的胆管感染患者,尽早行 PTBD 治疗,可使胆道感染得到有效控制,避免感染加重带来的严重后果。

总之,血清 PCT 浓度检测在胆道感染的诊断中具有高灵敏度和较高特异度,其诊断价值高于白细胞总数及 NE%,具有较高的诊断价值。未来的研究将更多关注于 PCT 在胆道感染的治疗方面的应用,如是否可根据 PCT 值决定抗菌药物的使用等,从而使其发挥更大的临床价值。

#### [参 考 文 献]

- [1] Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections [J]. *Chest*, 2012, 141: 1063 - 1073.
- [2] Paiva MB, Botoni FA, Teixeira AL Jr, et al. The behavior and diagnostic utility of procalcitonin and five other inflammatory molecules in critically ill patients with respiratory distress and suspected 2009 influenza A H1N1 infection [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67: 327 - 334.
- [3] Ipek IO, Sezer RG, Senkal E, et al. Relationship between procalcitonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children [J]. *Urology*, 2012, 79: 883 - 887.
- [4] 陈 瑶, 宋 青, 康红军, 等. 降钙素原在腹腔感染中的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22: 1629 - 1630.
- [5] 苏 宏, 蔡慧云, 于 波, 等. 血清降钙素原水平变化与腹腔感染的关系研究[J]. *临床军医杂志*, 2011, 39: 665 - 666.
- [6] Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et al. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement [J]. *J Infect*, 2012, 65: 292 - 301.
- [7] Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 73: 221 - 227.
- [8] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363: 600 - 607.
- [9] Chesney RW, Mccarron DM, Haddad JG, et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic-shock syndrome [J]. *J Lab Clin Med*, 1983, 101: 576 - 585.
- [10] Dandona PD, Mix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1605 - 1608.
- [11] Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options [J]. *J Infect Dis*, 2000, 181: 176 - 180.
- [12] Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2005, 135: 451 - 460.
- [13] Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30: 556 - 573.
- [14] Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, et al. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 2005, 146: 2699 - 2708.
- [15] Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment, antibiotic stewardship in infections - hope for hype? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139: 318 - 326.
- [16] 周平红, 姚礼庆, 徐美东. 胆道感染病原菌调查与耐药性分析 [J]. *中国临床医学*, 2001, 8: 648 - 650.
- [17] Kiesslich R, Holfelder M, Will D, et al. Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonization and antibiotic resistance [J]. *Z Gastroenterol*, 2001, 39: 985 - 992.
- [18] 蔡秀军, 刘金钢, 张学文. 胆道感染及其处理原则 [J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31: 877 - 879.

(收稿日期:2012-09-07)

(本文编辑:俞瑞纲)