

降钙素原、白细胞及 C 反应蛋白对尿路感染患者的诊断效能

马华兰, 黄中秀, 王永红, 汪升学, 闫建华
重庆市黔江中心医院检验科, 重庆 409000

【摘要】 目的 探索降钙素原(PCT)及 C 反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)对尿路感染(UTI)的诊断效能。方法 收集 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在重庆市黔江中心医院就诊、符合临床诊断、影像学检查、实验室检查,且清洁中段尿培养为阳性的尿路感染者 189 例为病例组,同时选择无泌尿系或其他部位感染的健康体检者 149 例为对照组。上述的研究对象入组后,在首诊时收集血样检测 PCT、CRP 和 WBC 的含量。结果 病例组患者的 PCT、CRP 和 WBC 的含量分别为(19.36±34.69) ng/mL、(10.04±5.11) mg/L、(29.24±43.24)×10⁹/L;均明显高于对照组的(0.59±1.81) ng/mL、(7.58±3.45) mg/L、(5.49±0.50)×10⁹/L,差异均具有统计学意义($P<0.05$);PCT 的最大诊断效能的截断值为 0.5 ng/mL (灵敏度:97.89%,特异度:95.30%);对三个指标的诊断效能绘制受试者工作曲线(ROC),PCT、CRP 和 WBC 的曲线下的面积(AUC)分别为 0.930、0.789、0.657,PCT 的曲线下面积最大。PCT、CRP 和 WBC 的灵敏度及特异度分别为 97.89、95.30 和 86.24、85.23 和 68.25、69.13,PCT 的灵敏度及特异度为三者中最高。结论 PCT 是一种预测 UTI 有效的生物学指标,对临床医生首次诊断 UTI 及实施医疗策略有较大帮助。

【关键词】 尿路感染;降钙素原;C 反应蛋白;白细胞;诊断效能

【中图分类号】 R691.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)04—444—04

Value of procalcitonin, white blood cell, and C-reactive protein in diagnosis of urinary tract infection. MA Hua-lan, HUANG Zhong-xiu, WANG Yong-hong, WANG Sheng-xue, YAN Jian-hua. Department of Clinical Laboratory, Qianjiang Central Hospital of Chongqing, Chongqing 409000, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) count in patients with urinary tract infection (UTI). **Methods** From Qianjiang Central Hospital of Chongqing between January, 2013 and December, 2014, 189 patients positive in bacterial culture of mid-stream urine and met the criteria of UTI (clinical diagnosis, imaging examination, laboratory examination) were included in this study as case group, and 149 healthy individuals without urinary tract or other infection were selected as control group. Serum PCT, CRP, and WBC count were checked at initial hospital visit. **Results** PCT, CRP, and WBC count in the case group was (19.36±34.69) ng/mL, (10.04±5.11) mg/L, (29.24±43.24)×10⁹/L, respectively, significantly higher than (0.59±1.81) ng/mL, (7.58±3.45) mg/L, (5.49±0.50)×10⁹/L in the control group ($P<0.05$). The cut-off value for maximum diagnostic performance of PCT was 0.5 ng/mL, with a sensitivity of 97.89% and a specificity of 95.30%. PCT had a significantly greater area under the curve (AUC) than CRP and WBC count, and the AUC was 0.930, 0.789 and 0.657 for PCT, CRP and WBC, respectively. The sensitivity for diagnosis of UTI was 97.89, 86.24 and 68.25 for PCT, CRP, and WBC, respectively, and the specificity was 95.30, 85.23, and 69.13 for PCT, CRP, and WBC, respectively. The sensitivity and specificity of PCT were the highest among the three variables. **Conclusion** PCT is a valuable marker for predicting UTI. It is helpful for clinicians to diagnose UTI at initial hospital visit and implement medical strategies.

【Key words】 Urinary tract infections; Procalcitonin (PCT); C-reactive protein (CRP); White blood cell (WBC); Diagnostic performance

尿路感染(urinary tract infection, UTI)常见于各年龄段人群。UTI 的婴幼儿患病率在女婴和男婴中分别为 6.5%和 3.3%^[1]。约 60%的婴幼儿发热性尿路感染会导致疤痕肾,从而增加了继发性高血压的风险^[2]。在 65 岁以上老龄人群中,UTI 是感染性疾病相关住院中第二常见病种^[3]。在肾移植受者发生的感染性并发症中,约 30%与 UTI 相关^[4]。在美国的医院和养老院,UTI 是导管相关性疾病中最常见的感染之一^[5]。其他

易感人群包括糖尿病患者和多囊肾患者。准确识别 UTI 具有挑战性,尤其是老年患者,因为他们往往有非典型的临床表现^[3]。UTI 的发病率较高,寻找有效的诊断指标至关重要。使用尿生物标志物,如白细胞酯酶和亚硝酸盐等有助于 UTI 诊断。白细胞酯酶在检测 UTI 时高度敏感但缺乏特异性;亚硝酸盐阳性反应的特异性高,但只能识别革兰氏阴性杆菌,如大肠杆菌等,且无法识别非典型病原体,如假单胞菌和革兰氏

基金项目:重庆市黔江区科技计划软课题(编号:2014011)

通讯作者:闫建华, E-mail:50189153@qq.com

阳性菌等^[6-7]。生物标志物降钙素原(PCT)已被证明是较好的可以预测细菌感染如脓毒症和肺炎的诊断指标,从而减少不必要的抗生素暴露^[8-9],与其他生物标志物相比,PCT可以在UTI患者中指导抗生素治疗提供额外的益处。本文旨在比较PCT及C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)判断尿路感染的诊断效能,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年1月至2014年12月在重庆市黔江中心医院泌尿外科门诊以“尿频、尿急、尿痛”就诊并进行影像学检查、实验室尿常规检查、清洁中段尿培养检出病原体的尿路感染者189例为病例组,同时选择无泌尿系或其他部位感染的健康体检者149例为对照组。

1.2 入选标准 根据中华人民共和国卫生部制定的《医院感染诊断标准》^[10]:患者出现尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,或有下腹触痛、肾区叩痛,伴或不伴发热,并具有下列情况之一:①尿检白细胞男性 ≥ 5 个/高倍视野,女性 ≥ 10 个/高倍视野,插导尿管患者应结合尿培养。②临床已诊断为泌尿道感染,或抗菌治疗有效而认定的泌尿道感染。临床诊断基础上,符合下述四条之一的病原学即可诊断:①清洁中段尿或导尿留取尿液(非留置导尿)培养革兰阳性球菌菌数 $\geq 10^4$ cfu/mL、革兰阴性杆菌菌数 $\geq 10^5$ cfu/mL;②耻骨联合上膀胱穿刺留取尿液培养细菌菌数 $\geq 10^3$ cfu/mL;③新鲜尿液标本经离心应用相差显微镜检查(1×400),在30个视野中有半数视野见到细菌;④无症状性菌尿症:患者虽然无症状,但在近期(通常为1周)有内镜检查或留置导尿史,尿液培养革兰阳性球菌浓度 $\geq 10^4$ cfu/mL、革兰阴性杆菌浓度 $\geq 10^5$ cfu/mL,应视为泌尿系统感染。符合临床诊断、影像学检查、实验室检查,且清洁中段尿培养为阳性者确定为尿路感染。病例组的剔除标准:看病前7 d内使用过抗生素、肾小球滤过率eGFR < 30 mL/(min $\cdot 1.73$ m²),有器官或系统感染症状、3个月前有住院史或外科手术史、有肾移植病史、泌尿道其他因素:如完全梗阻、疑似或确诊的4型前列腺炎:即慢性细菌性前列腺炎(II型)及非细菌性前列腺炎:III A型[有前列腺炎症状,前列腺液白细胞 $\geq +$ /高倍视野(HP)]、III B型(有前列腺炎症状,前列腺液中白细胞 $< +$ /HP)及IV型(无前列腺炎症状,前列腺液中白细胞 $\geq +$ /HP)^[11]不能用抗生素进行有效的抗感染。同期选择无泌尿系或其他部位感染的健康体检者为对照组。

1.3 方法 所有研究对象均于入组当天进行影像学检查、血清PCT和CRP浓度测定、血常规、肾功能检查,并收集清洁中段尿进行尿培养。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0软件进行数据

统计学分析。计量数据呈正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作曲线(ROC)和曲线下的面积(AUC)来判断PCT、CRP及WBC的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的一般资料比较 病例组患者189例中男性85例,女性104例;年龄30~75岁,平均(53.47 \pm 17.77)岁。对照组149例中男性67例,女性82例,年龄32~78岁,平均(50.13 \pm 18.72)岁,两组间性别和年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组受检者的感染性指标比较 尿路感染组患者的PCT、CRP和WBC的含量均明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组受检者的感染性指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
病例组	189	19.36 \pm 34.69	10.04 \pm 5.11	29.24 \pm 43.24
对照组	149	0.59 \pm 1.81	7.58 \pm 3.45	5.49 \pm 0.50
t 值		6.59	5.04	6.69
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

2.3 三种感染指标的诊断效能 PCT的最大诊断效能的截断值为0.5 ng/mL(灵敏度:97.89%,特异度:95.30%)。对病例组与对照组的PCT、CRP和WBC绘制ROC,PCT曲线下的面积最高,PCT的灵敏度及特异度亦为三者中最高,见表2及图1。

表2 病例组和对照组感染性指标的诊断效能比较

检验指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	AUC	95%可信区间
PCT(0.5 ng/mL)	97.89	95.30	96.30	97.20	0.930	0.902-0.959
CRP(5.5 mg/L)	86.24	85.23	88.11	83.01	0.789	0.742-0.836
WBC($> 10\times 10^9/L$)	68.25	69.13	73.71	63.19	0.657	0.598-0.716

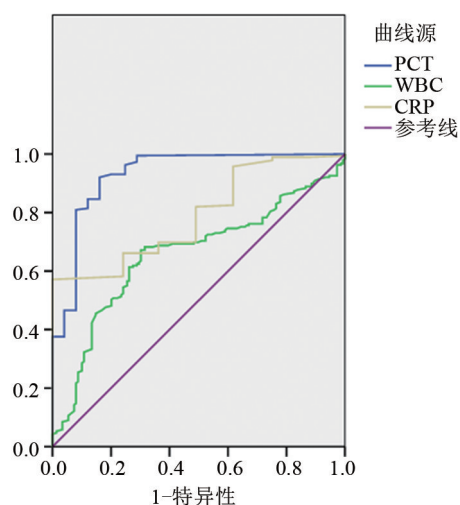


图1 三种感染性指标对尿路感染的受试者工作曲线图

3 讨论

在怀疑为UTI而就诊的患者中,本研究对PCT、CRP和WBC描绘受试者工作曲线,描绘曲线下的面

积结果表明,PCT、CRP和WBC的AUC分别为0.930、0.789和0.657,表明PCT在预测UTI方面明显优于CRP和WBC。在本研究中,PCT <0.50 ng/mL被确定为合理的阈值,低于该阈值可以排除UTI。在出现PCT <0.50 ng/mL的189例患者中,97%的患者为UTI阴性。PCT诊断UTI的高阴性预测值可用作UTI中适当地使用或停用抗生素的辅助诊断指标之一。在临床实践中,如果患者的UTI症状较隐蔽且尿液分析结果不明确或只符合UTI诊断标准之一,PCT <0.50 ng/mL的水平将作为是否继续使用或停止使用抗生素的决定因素之一。

尿路感染是泌尿外科患者常见的一种感染疾病类型,精准地判断是否发生感染对其治疗及预后密切相关^[12]。基于常规的临床表现及实验室指标难以更好地区分尿路感染的不同类型。^{99m}Tc-DMSA显像是目前常用于诊断肾受累程度与肾盂肾炎的方法,但由于该方法昂贵且有一定的放射性,尚不能大幅度用于临床^[13]。因此需要一个更容易且实用性强的方法来辅助诊断尿路感染。降钙素原是一个由116个氨基酸组成的短肽,是降钙素的前体,其由健康人体的甲状腺髓C-细胞产生,在感染期间,直接由微生物毒素和/或间接通过体液因子或细胞介导的宿主反应产生。正常生理条件或病毒感染情况下,PCT几乎检测不到,但在产生细菌内毒素情况下,PCT可迅速升高,且和感染程度成正相关关系^[14]。

PCT对细菌性感染的重要性已被广泛报道,且其在感染性疾病早期的预测能力或诊断参数被认为优于CRP^[15-17]。一项纳入了10项前瞻性研究、涉及到627名儿童确证的尿路感染(以尿细菌培养阳性为金标准)的Meta分析结果表明,PCT的临床截断值在0.5~0.6 ng/mL时,加上DMSA显像,能较好地地区分儿童的肾盂肾炎与膀胱炎^[18]。另一项纳入了100名儿童的前瞻性队列研究表明,PCT可用于预测儿童急性肾盂肾炎严重程度^[19],随着肾脏受累程度加重,PCT平均水平亦呈上升趋势,差异具有统计学意义($P < 0.05$);入院时完全可逆性病变的患儿PCT水平(平均3.25 ng/mL)低于部分可逆性病变患儿或肾脏瘢痕形成患儿的PCT水平(平均7.48 ng/mL),其差异具有统计学意义($P < 0.05$);该研究报道当PCT的阈值为0.8 ng/mL时,诊断儿童急性肾盂肾炎精确度最高,其灵敏度为83.3%,特异性为93.7%^[19]。

正常人的血液中PCT的含量通常低于0.1 ng/mL,而在严重细菌感染情况下,PCT的水平可迅速上升至20~2 000 ng/mL,是一种较理想的预测机体炎症的因子之一。一项纳入了293例患者的回顾性研究结果表明,PCT预测UTI的AUC为0.717^[20]。当PCT的阈值为0.25 ng/mL时,其灵敏度和特异性分别为67%和

63%,阴性预测值可高达91%。在494例发热的UTI患者中,PCT预测30 d死亡率的精确度为0.71^[21]。PCT除了可预测UTI发生、死亡概率外,尚可预测继发菌血症的情况。在一项前瞻性研究中,研究者对诊断为UTI的328例患者的血液PCT含量进行检测,结果表明PCT预测菌血症的阈值为1.16 ng/mL,其灵敏度为100%,特异度为97%,AUC达0.993^[22]。

因此血清PCT的水平可帮助临床医师区分尿路感染的类型及帮助临床医生选择正确的诊断策略及随后的临床评估。本研究结果表明,PCT在诊断尿路感染的能力优于CRP及WBC,其受试者工作曲线下的面积达0.930。已有大量数据表明PCT的诊断效能优于CRP,其灵敏度及特异性范围为70%~100%及70%~97%^[23-24]。本文结果与之类似,PCT预测尿路感染的灵敏度及特异性均超过95%,其阳性预测值及阴性预测值均优于CRP和WBC,表明该指标适用于尿路感染的常规辅助检查。一项回顾性队列研究结果显示,在肾脏受累严重的儿童中PCT数值高于轻度及中度肾脏受累者,表明PCT不仅能预测UTI的发生,且能预测UTI发生时的肾脏受累程度^[13]。

宿主对UTI的免疫反应可变且受诸多因素影响,包括感染菌株的起源和毒力因子表达等^[25]。宿主反应的变化限制了诊断生物标志物如PCT等持续预测阳性感染的能力。因此,PCT在抗菌药物管理方面的作用由指导启动抗生素治疗感染转向于将其用作降低抗生素使用的工具^[26]。本研究结果表明,即使在较高阈值时,初始PCT值也很难预测UTI的存在,因此,本文支持PCT > 0.5 ng/mL不应该用于指导这些患者开始使用抗生素的观点。

综上所述,PCT的检测是一种便宜且有效的辅助诊断感染性疾病的方法,仅需少量血液,2 h内即可知道诊断结果,该指标的灵敏度、特异性、阳性预测值及阴性预测值均高于另外两种常用的感染性指标CRP和WBC,其受试者工作曲线下的面积亦可达到0.930。因此PCT是一种理想的辅助诊断尿路感染的实验室指标,其诊断UTI时最佳截断值在0.5 ng/mL。

参考文献

- [1] BRESSAN S, ANDREOLA B, ZUCCHETTA P, et al. Procalcitonin as a predictor of renal scarring in infants and young children [J]. *Pediatric Nephrology*, 2009, 24(6): 1199-1204.
- [2] HAN SY, LEE IR, PARK SJ, et al. Usefulness of neutrophil-lymphocyte ratio in young children with febrile urinary tract infection [J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(3): 139-144.
- [3] CHIN TL, MCNULTY C, BECK C, et al. Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2723-2728.
- [4] CHACON-MORA N, PACHON DIAZ J, Cordero Matia E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients [J]. *Enferm Infecc Mi-*

- crobiol Clin, 2017, 35(4): 255-259.
- [5] POWERS J. Impact of an aseptic procedure for breaking the integrity of the urinary drainage system on the development of catheter-associated urinary tract infections in the intensive care unit [J]. Intensive Crit Care Nurs, 2016, 37(11): 82-85.
- [6] STALENHOF JE, VAN DISSEL JT, VAN NIEUWKOOP C. Febrile urinary tract infection in the emergency room [J]. Curr Opin Infect Dis, 2015, 28: 106-111.
- [7] NANDA N, JUTHANI-MEHTA M. Novel biomarkers for the diagnosis of urinary tract infection—a systematic review [J]. Biomark Insights, 2009, 4: 111-121.
- [8] DE JONG E, VAN OERS JA, BEISHUIZEN A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(7): 819-827.
- [9] MCCLUSKEY SM, SCHUETZ P, ABERS MS, et al. Serial procalcitonin as a predictor of bacteremia and need for intensive care unit care in adults with pneumonia, including those with highest severity: a prospective cohort study [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(1): 238.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[M]. 3版. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2001.
- [11] SCHAEFFER AJ, KNAUSS JS, LANDIS JR, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study [J]. J Urol, 2002, 168(3): 1048-1053.
- [12] 杨泽松, 王芳, 林忠应, 等. 降钙素原在输尿管结石继发尿脓毒血症中的应用价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 265-269.
- [13] XU RY, LIU HW, LIU JL, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in urinary tract infection diagnosis [J]. BMC Urol, 2014, 14(1): 45.
- [14] KRASZEWSKA-GLOMBA B, SZYNAMSKA-TOCZEK Z, SZENBORN L. Procalcitonin and C-reactive protein-based decision tree model for distinguishing PFAPA flares from acute infections [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2016, 16(2): 157-161.
- [15] 董西华, 阿布都外力·吐尼牙孜, 杜毅鑫. PCT和CRP联合检测在细菌性肺炎和支原体肺炎鉴别诊断中的价值[J]. 广东医学, 2014, 35(10): 1532-1534.
- [16] 杨洪平, 白玉树, 李明. 监测血清降钙素原对骨折手术感染抗菌药物应用影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 14-15.
- [17] 魏媛媛, 胡邑姜, 谷永坤. 血清降钙素原与C反应蛋白水平在检测恶性肿瘤患者感染性疾病中的应用评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1): 16-18.
- [18] MANTADAKIS E, PLESSA E, VOULOUMANOU EK, et al. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta analysis of prospective clinical studies [J]. J Pediatr, 2009, 155(6): 875-881.
- [19] PECILE P, MIORIN E, ROMANELLO C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children [J]. Pediatrics, 2004, 114(2): e249-e254.
- [20] LEVINE AR, TRAN M, SHEPHERD J, et al. Utility of initial procalcitonin values to predict urinary tract infection [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(11): 1993-1997.
- [21] vANDER STARRE WE, ZUNDER SM, VOLLAARD AM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(10): 1048-1054.
- [22] JULIAN-JIMENEZ A, GUTIERREZ-MARTIN P, LIZCANO-LIZCANO A, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department [J]. Actas Urol Esp, 2015, 39(8): 502-510.
- [23] 王显河, 潘盛榕. 降钙素原预测急性胰腺炎患者急性肾损伤发生的价值研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(20): 3329-3331.
- [24] 曾明旋, 胡斌, 程知音, 等. 降钙素原与C反应蛋白对呼吸机相关性肺炎患者的诊断研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8): 1715-1716.
- [25] HERNANDEZ JG, SUNDEN F, CONNOLLY J, et al. Genetic control of the variable innate immune response to asymptomatic bacteriuria [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e28289.
- [26] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486-552.

(收稿日期:2018-10-11)