

降钙素原在化疗致粒细胞减少伴发热患者中的临床意义

张忠伟, 申丽华, 傅凤鸣, 王朋妹, 朱彪

复旦大学附属肿瘤医院麻醉科重症监护室, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 以往研究显示血清降钙素原可用于发热性疾病的诊断及其严重程度的评估。该研究旨在探讨血清降钙素原在化疗致粒细胞减少伴发热患者中的临床意义。**方法:** 回顾性分析2012年1月—2014年12月以化疗致粒细胞减少伴发热收入复旦大学附属肿瘤医院ICU治疗的147例患者的临床资料。根据患者临床症状、体征、病原生物学特征确定患者有无感染, 进而分为感染组及发热原因不详组。根据患者感染严重程度又将感染组分为脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒性休克组, 分析比较各组血清降钙素原的变化。**结果:** 降钙素原大于0.935 ng/mL为临界值诊断粒细胞减少伴感染患者的敏感度为90.5%, 特异度为90.0%, 曲线下面积为0.905。感染组与发热原因不详组比较, 降钙素原显著增高 [1.805(1.268~2.523) ng/mL vs 0.555(0.398~0.818) ng/mL, $P<0.001$]。亚组分析表明, 严重脓毒症组与脓毒症组比较, 血清降钙素原水平明显增高 [13.885(7.600~17.961) ng/mL vs 1.805(1.268-2.563) ng/mL, $P<0.001$] ; 脓毒性休克组血清降钙素原水平显著高于严重脓毒症组 [23.800(20.050~30.478) ng/mL vs 13.885(4.955~19.133) ng/mL, $P<0.001$]。**结论:** 血清降钙素原检测可用于粒细胞减少伴感染患者的诊断及感染严重程度的判断。

[关键词] 降钙素原; 粒细胞减少; 肿瘤化疗; 发热

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.03.010

中图分类号: R730.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)03-0263-05

The clinical value of procalcitonin in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia

ZHANG Zhongwei, SHEN Lihua, FU Fengming, WANG Pengmei, ZHU Biao (Department of Anaesthesia Intensive Care Unit, Critical Care and Pain Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SHEN Lihua E-mail: owen1002@126.com

[Abstract] Background and purpose: Previous researches have shown that procalcitonin differentiates infectious from non-infectious fever and assesses the severity of infectious diseases. This study aimed to investigate the clinical value of procalcitonin in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. **Methods:** A total of 147 patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia admitted to intensive care unit from Jan. 2012 to Dec. 2014 were divided into infectious group and fever of unknown origin group according to clinical symptoms, signs and etiology. The infectious group was divided into sepsis, severe sepsis, and septic shock groups according to the severity of infection. The procalcitonin levels were compared between different groups. **Results:** A procalcitonin cut-off value >0.935 ng/mL provided a sensitivity of 90.0%, specificity of 90.0% and AUC=0.905. The procalcitonin level of the infectious group was significantly higher than that of the fever of unknown origin group [1.805 (1.268-2.523) ng/mL vs 0.555 (0.398-0.818) ng/mL, $P<0.001$]. There is a significant difference between the severe sepsis group and the sepsis group [13.885 (7.600-17.961) ng/mL vs 1.805 (1.268-2.563) ng/mL, $P<0.001$]. Compared with the severe sepsis group, the value of procalcitonin in the septic shock group was significantly higher [23.800 (20.050-30.478) ng/mL vs 13.885 (4.955-19.133) ng/mL, $P<0.001$]. **Conclusion:** Plasma procalcitonin is a useful marker for diagnosing neutropenia in patients with infection. Meanwhile, procalcitonin can be used to assess the severity of infection in patients with neutropenia.

[Key words] Procalcitonin; Neutropenia; Cancer chemotherapy; Fever

化疗引起的粒细胞减少并发热是肿瘤治疗中的一个潜在的致命性并发症^[1]。粒细胞减少伴发热的发生会显著延长患者的住院时间, 抗菌药物使用以及降低化疗药物剂量的需求或推迟化疗, 这些均被认为与肿瘤不良预后相关^[2]。对临床医生而言, 早期识别粒细胞减少性发热, 特别是危及生命的感染(严重脓毒症/脓毒性休克), 仍然是一个严峻的挑战^[2]。

降钙素原是血清降钙素的前体物质, 由116个氨基酸糖蛋白组成^[3]。健康成人的降钙素原质量浓度小于0.1 ng/mL, 严重全身感染者血降钙素原在24 h内可升高达1 000倍^[4]。在健康受试者体内注射一定量内毒素, 注射后3~4 h降钙素原水平迅速升高, 6~8 h达平台期并持续24 h以上^[5]。LPS是诱导降钙素原释放入血的强力炎症因子, 并且它的释放与降钙素无关, 其升高程度不仅依赖于引起炎症的病原体还显示炎症反应程度^[5]。体外研究实验显示, LPS刺激后的外周血单核细胞存在降钙素原 mRNA 的表达和蛋白翻译, 并且它的表达受到LPS和其他促炎因子TNF- α 、IL-1b、IL-2和IL-6的调节, 提示LPS可能直接促进降钙素原 mRNA 的表达和蛋白翻译^[6]。降钙素原虽然是一种受多种细菌毒素以及炎性因子调节的多肽物质, 但其较为稳定, 不受外周血白细胞的影响^[5, 7-8]。近年来, 国内外大量的临床研究证实, 降钙素原在诊断严重脓毒症、脓毒性休克及其预后方面有好的价值^[9-11]。因此, 本研究以147例粒细胞减少伴发热患者为研究对象, 探讨血清降钙素原检测可否用于粒细胞减少伴感染患者的诊断及感染严重程度的判断。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2012年1月—2014年12月因化疗致粒细胞减少伴发热入住复旦大学附属肿瘤医院麻醉科重症监护室治疗的147例患者的临床资料, 剔除年龄小于18岁, 获得性免疫缺陷综合征等患者。

1.2 方法

1.2.1 粒细胞减少并发热的诊断标准

中性粒细胞减少是指中性粒细胞数目小于 0.5×10^9 个/L或者中性粒细胞数目小于 1.0×10^9 个/L同时预计会降低至 0.5×10^9 个/L以下。发热是指单次口腔温度大于等于38.3 °C或者体温大于38.0 °C长达1 h^[12]。

1.2.2 脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克的定义

脓毒症是指明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征; 严重脓毒症是指脓毒症伴由其导致的器官功能障碍和(或)组织灌注不足; 脓毒性休克是指脓毒症伴其所致的低血压, 虽经液体治疗仍无法逆转^[13]。

1.2.3 降钙素原检测

患者于发热后6 h内(D0)及治疗第5天(D5)抽取外周静脉血测定降钙素原浓度。采用德国罗氏诊断有限公司电化学发光全自动免疫分析仪测定降钙素原浓度, 机器型号: cobas e411。正常范围为0.0~0.5 ng/mL。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 16.0软件进行分析。计量资料采用均数与四分位数法表示, 计数资料采用率来表示。ROC曲线被用来评估降钙素原诊断中性粒细胞减少性发热的准确性。表1中分析比较组间差异, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, Wilcoxon秩和检验被用来分析D0、D5血清降钙素原的变化水平。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般情况及实验室检查比较

147例患者中非感染组63例, 感染组84例。非霍奇金淋巴瘤48例, 霍奇金淋巴瘤18例, 肺癌26例, 肠癌22例, 胃癌18例, 乳腺癌15例。单因素分析比较组间差异, 两组患者年龄, 性别比, 体重指数, 原发疾病种类, 入组时白细胞、血小板和各项肝肾功指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 血清降钙素原在感染性发热组与发热原因不明组间比较

感染组与发热原因不明组比较, 降钙素原显著增高 [1.805(1.608~2.097) ng/mL vs 0.555(0.514~0.878) ng/mL, $P<0.001$] ; 降钙素

原大于0.935 ng/mL为临界值诊断粒细胞减少伴感染患者曲线下面积为 0.905 ± 0.038 (95%CI: 0.830~0.980, $P<0.001$), 敏感度为90.5%, 特异度为90.0% (图1、2)。

表 1 粒细胞减少患者中感染组与发热原因不明组的基本信息

Tab. 1 Baseline characteristics of neutropenia patients infectious or fever of unknown origin

Characteristics	Infectious(N=84)	FUO(N=63)	P value
Demographics			
Age/year	55 (48-65)	56(47-66)	0.681
Male n(%)	53(57.7)	42(66.7)	0.654
BMI/(kg/m ²)	20(19-22)	19(17-21)	0.272
Underlying malignancy n/N			
Non-Hodgkin's lymphoma	29/84	19/63	0.576
Hodgkin's lymphoma	11/84	7/63	0.716
Lung cancer	14/84	12/63	0.708
Colon cancer	13/84	9/63	0.841
Stomach cancer	9/84	9/63	0.513
Breast cancer	8/84	7/63	0.753
Underlying infection n(%)			
Primary bacteraemia	24(28.6)	-	-
UTI	11(13.0)	-	-
LRTI	24(28.6)	-	-
Central venous catheter	18(21.4)	-	-
Others	7(8.3)	-	-
Laboratory findings			
White blood cell $\rho_B/(10^9 \cdot L^{-1})$	1.5(0.2-3.2)	2.3(1.2-3.5)	0.315
Platelet $\rho_B/(10^9 \cdot L^{-1})$	52(25-89)	65(49-105)	0.655
Bilirubin $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	12.7(7.2-17.2)	9.4(6.8-13.9)	0.674
Glucose $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	6.3(5.3-7.1)	6.6(5.3-7.2)	0.581
Albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	26.5(21.5-32.7)	28.2(24.7-33.7)	0.903
Creatinine $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	75(57-112)	63(51-96)	0.684
PCT $\rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	1.805(1.268-2.523)	0.555(0.398-0.818)	<0.001*

FUO: Fever of unknown origin; BMI: Body mass index; UTI: Urinary tract infection; LRTI: Lower respiratory tract infection; Data were presented as median (interquartile range) for continuous variables and number (%) for categorical variables, *: $P<0.05$

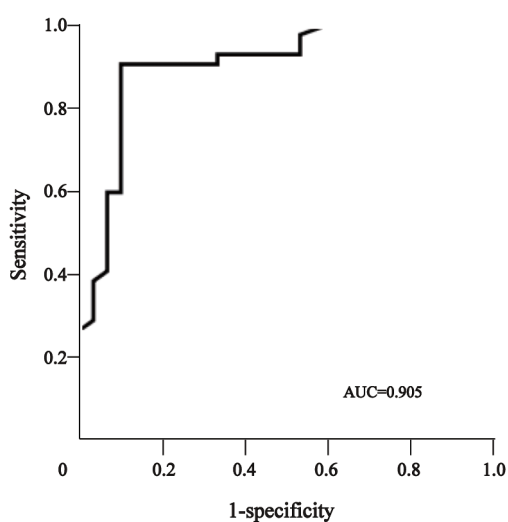


图1 降钙素原在粒细胞减少伴感染患者的诊断价值

Fig. 1 Diagnostic value of procalcitonin for neutropenia patients with infection

Receiver operating characteristic curves for procalcitonin differentiate neutropenia patients with infection or not

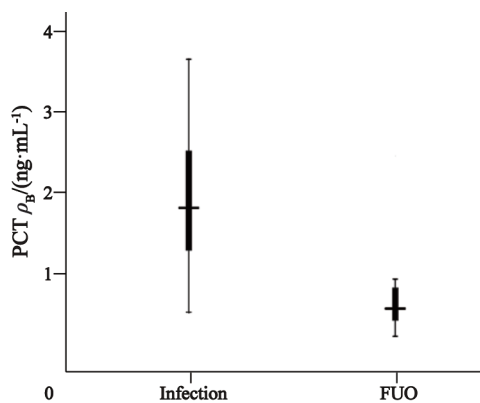


图2 感染组与发热原因不明组D0时的血清降钙素原水平

Fig. 2 D0 plasma procalcitonin levels in infection group and FOU group

2.3 感染组不同严重程度患者间降钙素原水平变化

根据感染的严重程度, 感染组又分为脓毒症组60例, 严重脓毒症组14例, 感染性休克组10例。随着感染程度的加重, 入组时血清降钙素原浓度逐步升高。严重脓毒症组与脓毒症组比较血清降钙素原水平明显增高 [13.885(7.600~17.961) ng/mL vs 1.805(1.268~2.563) ng/mL, $P<0.001$]。脓毒性休克组血清降钙素原水平显著高于严重脓毒症组 [23.800(20.319~29.432) ng/mL vs

13.885(7.600~17.961) ng/mL, $P<0.001$] (图3)。根据患者临床症状、体征、影像学检查、实验室检查和病原生物学特征将感染组分为治疗反应组76例及治疗无反应组8例。治疗无反应组血清降钙素原水平显著高于治疗反应组水平 [D0: 17.890(7.268~31.993) ng/mL vs 2.080(1.390~3.700) ng/mL, $P<0.001$; D5: 33.635(21.363~55.493) ng/mL vs 0.860(0.510~1.890) ng/mL, $P<0.001$]。治疗反应组D5血清降钙素原水平较D0有明显下降 [0.860(0.510~1.890) ng/mL vs 2.080(1.390~3.700) ng/mL, $P=0.021$] ; 治疗无反应组D5血清降钙素原水平较D0组明显升高 [33.635(21.363~55.493) ng/mL vs 17.890(7.268~31.993) ng/mL, $P<0.001$]。

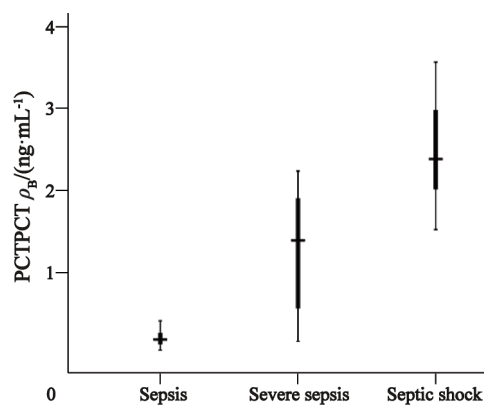


图3 脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克组D0时血清降钙素原水平

Fig. 3 D0 plasma procalcitonin levels in sepsis, severe sepsis and septic shock groups

3 讨 论

粒细胞减少是恶性肿瘤患者接受化疗过程中极为常见的并发症之一。粒细胞减少患者因免疫力低下, 发生细菌感染后临床表现不典型, 不易形成局部化脓病灶且进展迅速, 如未及时接受治疗易并发危及生命的感染。如何早期识别粒细胞减少合并感染的患者是目前临床亟待解决的难题。

释放是炎症反应过程的一个重要环节。与其他炎症因子相比较, 在局部感染、慢性非特

异性炎症、癌性发热、变态反应或自身免疫性疾病时，降钙素原浓度不增加或仅轻微增加。即使在未发生感染时，恶性肿瘤本身就可引起发热，特别是有肝转移的实体瘤或淋巴瘤。在未明确原因时就采用抗菌药物治疗，不但增加了细菌耐药性的发生及医疗成本，还有发生抗菌药物毒性反应的风险，这些情况的发生可能会使化疗药物治疗效果降低或药效延迟^[14]。Du等^[15]的研究结果显示，降钙素原可以用来区分感染性与非感染性原因引起的全身炎症反应综合征和脓毒症。在细菌引起的全身性炎症反应时，血清降钙素原浓度会出现明显增高，当给予有效抗菌药物治疗后，降钙素原值则逐渐降至正常。有文献报道，以降钙素原为导向的抗感染治疗，可以将抗菌药物的使用疗程缩短50%左右^[16]。

降钙素原不仅可用于感染严重程度的评估，还可以用于预测患者预后。Uzzan等^[17]报道，降钙素原是诊断脓毒症、严重脓毒症及脓毒性休克的良好生物学标志物，同时降钙素原优于其他传统的标志物(CRP, IL-6)。本实验结果显示，降钙素原在区分粒细胞减少患者是否存在感染方面具有较高的敏感性及特异性。另外，本研究结果显示，随着感染程度的加重，降钙素原水平也明显增高，提示降钙素原可用于感染严重程度的判断。

总之，对血清降钙素原的检测可用于粒细胞减少伴感染患者的诊断及感染严重程度的判断，为临床早期合理应用抗菌药物提供依据。

[参 考 文 献]

[1] FELD R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 32(Suppl 1): 30-33.

[2] 吴玉红, 邵宗鸿. 中性粒细胞缺乏患者并发感染的研究进展 [J]. *国外医学输血及血液学分册*, 2004, 27(2): 150-155.

[3] CARROL E D, THOMSON A P, HART C A. Procalcitonin as a marker of sepsis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2002, 20 (1): 1-9.

[4] SNIDER RH J R, NYLEN E S, BECKER K L. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization [J]. *J Investig Med*, 1997,

45 (9): 552-560.

[5] DANDONA P, NIX D, WILSON M F, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1605-1608.

[6] OBERHOFFER M, STONAUNS I, RUSSWURM S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines *in vitro* [J]. *J Lab Clin Med*, 1999, 134(1): 492-551.

[7] 邹国英, 任碧琼, 徐 飞, 等. 革兰阴性菌感染患者降钙素原的测定 [J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(5): 494-495.

[8] 张 逸, 陈景连, 叶宇钊. 降钙素原在感染性疾病中的临床研究进展 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(8): 635.

[9] SUPRIN E, CAMUS C, GACOUIN A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(9): 1232-1238.

[10] CHEVAL C, TIMSIT J F, GARROUSTE-ORGEAS M, et al. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(Suppl 2): 153-158.

[11] HARBARTH S, HOLECKOVA K, FROIDEVAUX C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 396-402.

[12] MASAOKA T. Febrile neutropenia--guideline in Japan [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2000, 27(2): 161-165.

[13] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for these of innovative therapies in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(6): 864-874.

[14] ANNANE D, MAXIME V, FALLER J P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomized controlled trail [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(2). pii: e002186. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002186. Print 2013.

[15] DU B, LI Y, CHEN D, et al. Serum procalcitonin and interleukin-6 help differentiate between severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome of non-infectious origin [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2002, 25, 82(16): 1111-1114.

[16] MASEDA E, SUAREZ-DE-LA-RICA A, ANILLO V, et al. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: A multicenter retrospective study [J]. *J Crit Care*, 2015, 30(3): 537-542.

[17] UZZAN B, COHEN R, NICOLAS P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1996-2003.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-12-30)