

降钙素原和 C-反应蛋白水平在指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者抗生素使用中的应用价值

张柳, 李香彭, 张兰兰, 许柳柳

(中国人民解放军第九七医院呼吸科, 江苏 徐州 221004)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)在指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者抗生素使用中的应用价值。方法 选取收治的120例AECOPD患者,随机分为PCT组($n=40$)、C-反应蛋白(CRP)组($n=40$)和对照组($n=40$)。PCT组、CRP组分别根据血清PCT、CRP水平指导使用抗生素,对照组根据临床症状、体征等决定抗生素的使用。观察三组患者临床有效率、抗生素应用情况、住院时间、住院费用、二重感染等指标。结果 PCT组、CRP组、对照组治疗有效率分别为90.0%、87.5%、92.5%,差异无统计学意义($P>0.05$);PCT组、CRP组在抗生素使用率、使用强度、使用时间及费用方面均较对照组低($P<0.05$);在住院时间、住院费用方面,PCT组、CRP组均较对照组低($P<0.05$)。PCT组较CRP组抗生素使用率及使用强度更低($P<0.05$)。PCT组较对照组二重感染降低($P<0.05$)。PCT组与CRP组在抗生素使用时间、住院时间、住院费用方面差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清PCT、CRP的水平在指导AECOPD患者抗生素使用中均有良好效果,对减少抗生素暴露有重要意义,但PCT的敏感性更高。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;急性发作期;降钙素原;C-反应蛋白;抗生素

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.028

Application value of procalcitonin and C-reactive protein level in guiding the use of antibiotic in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ZHANG Liu, LI Xiangpeng, ZHANG Lanlan, XU Liuliu

(Department of Pneumology, 97th People's Liberation Army Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of procalcitonin level in guiding the use of antibiotic in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** One hundred and twenty AECOPD patients which were admitted to Department of Pneumology, 97th People's Liberation Army Hospital from May 2014 to June 2016 were assigned into PCT group ($n=40$), C-reactive protein group ($n=40$) and control group ($n=40$). PCT group, CRP group guided the use of antibiotics according to serum PCT, CRP levels; the empirical group decided the use of antibiotics according to the clinical symptoms, signs. The clinical effective rate, antibiotic use rate, antibiotic treatment time, hospitalization time, hospitalization cost, double infection were observed. **Results** The effective rates of PCT group, CRP group, control group were 90.0%, 87.5%, 92.5%, respectively, with no significant difference ($P>0.05$). The antibiotic use rate, the use of strength and the number of days of PCT group, CRP group were lower than control group ($P<0.05$). The number of hospitalization and hospitalization expenses of PCT group and CRP group were lower than control group ($P<0.05$). The antibiotic use, antibiotic use intensity of PCT group were lower than CRP group ($P<0.05$). Compared with the control group, the secondary infection of PCT group was decreased ($P<0.05$). There were no significant differences in antibiotic use time, hospitalization time and hospitalization cost between PCT group and CRP group ($P>0.05$). **Conclusions** Serum PCT, CRP levels have a good effect on guiding the use of antibiotics in patients with AECOPD, which play an important role in reducing the exposure of antibiotics, while the sensitivity of PCT is higher.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Procalcitonin; C-reactive protein; Antibiotic

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见的慢性炎症性疾病,尤其是急性加重期(AECOPD),一半

以上是由细菌感染引起,《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》(下文简称指南)推荐AECOPD患者应积极使用抗生素治疗^[1-2]。然而,研究显示并不是所有的患者均能从抗生素治疗中获益,其中约23%的患者无需采用抗生素治疗,而临床抗

生素的滥用不但加剧了耐药菌株的出现,甚至导致二重感染,增加治疗难度^[3]。因此,如何寻找一种能够早期、快速、特异性强的炎性指标指导 AECOPD 患者抗生素使用,避免抗生素滥用,显得刻不容缓^[4]。血清降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)是近年来应用较多的急性感染早期敏感指标。本研究通过检测 AECOPD 患者 PCT 及 CRP 水平指导抗生素使用,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 5 月—2016 年 6 月期间,中国人民解放军第九七医院住院的 AECOPD 患者 120 例,其中男 72 例,女 48 例,所有患者均符合《指南》中 AECOPD 诊断标准^[2]。排除标准^[5]:合并肺病者;合并支气管哮喘;影像学提示肺部感染;1 个月内有抗生素使用史;半年内有免疫抑制剂使用史;入院时急性加重期病程 ≥ 5 d;重症持续性心源性休克、器官灌注不足者。采用信封盲法将 120 例患者随机、平行分为 PCT 组、CRP 组、对照组。三组患者在性别、年龄、病程、吸烟史、入院前 1 年稳定期一秒用力呼气容积(FEV1)分级、体温方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法 对照组选用或停用抗生素标准根据《指南》中推荐的临床症状和体征^[2]。PCT 组、CRP 组分别于入院第 1、3、5、7、10 天测定血清 PCT、CRP 水平,根据血清 PCT、CRP 的水平指导使用或停用抗生素。参考标准具体如下:PCT $\geq 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时给予抗生素治疗,复查 PCT $< 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时停用抗生素^[6];CRP $\geq 20 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 使用抗生素治疗,复查 CRP $< 20 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 停用抗生素^[7]。所有患者的其他治疗措施由主管医师根据临床情况自主选择,包括氧疗、祛痰、解痉、平喘等治疗。出院标准按照《指南》^[2]:(1)症状明显缓解;(2)临床稳定 24 h 以上。

1.3 血清 PCT、CRP 的测定 抽取静脉血测定 PCT 和 CRP。PCT 含量检测,采用免疫发光法,选用法国梅里埃公司生产的测试仪(Min VIDAS)及试剂盒(VIDAS BRAHMS)检测,精确度 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。CRP 采用免疫荧光法,仪器为 Nephstar TM 特定蛋白

仪,试剂为杭州丽珠医疗器械有限公司提供。

1.4 观察指标 (1)AECOPD 患者效果评价标准:治愈,AECOPD 患者呼吸困难等临床症状、体征完全消失,通过影像学 and 实验室检查均恢复正常;显效,AECOPD 患者呼吸困难等临床症状、体征明显改善,通过影像学 and 实验室检查均得到明显改善;无效,AECOPD 患者临床症状、体征无明显改善,并且有急性加重倾向。总有效率:治愈率 + 显效率。(2)抗生素使用率、抗生素使用强度、抗生素使用时间。抗生素使用强度:成人每天规定剂量(DDD 值),以《中国药典》规定的剂量为准,结合药品说明书和临床实际而定。(3)住院天数、住院费用、二重感染等。二重感染指在患者抗感染治疗过程中出现新的致病微生物。

1.5 统计学方法 用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗疗效比较 PCT 组、CRP 组、对照组治疗有效率分别为 90.0%、87.5%、92.5%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者治愈率、显效率方面亦差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三组患者治疗疗效比较/例(%)

组别	例数	治愈	显愈	无效	总有效率
对照组	40	30(75.0)	7(17.5)	3(7.5)	37(92.5)
PCT 组	40	28(70.0)	8(20.0)	4(10.0)	36(90.0)
CRP 组	40	26(65.0)	9(22.5)	5(12.5)	35(87.5)

2.2 抗生素应用情况比较 PCT 组、CRP 组与对照组比较抗生素使用率及使用强度、抗生素使用时间降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);PCT 组较 CRP 组抗生素使用率及使用强度更低,差异有统计学意义($P < 0.05$);PCT 组与 CRP 组抗生素使用时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 住院时间、费用比较 PCT 组、CRP 组与对照组比较住院时间、住院费用均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);PCT 组较对照组二重感染降

表 1 三组患者一般情况比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	吸烟/ 例	合并并 存病/例	FEV1 分级/例			体温 $> 37.5 \text{ }^\circ\text{C}$ / 例
		男	女					Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	
对照组	40	24	16	62.8 \pm 10.1	12.7 \pm 6.9	11	26	17	16	7	12
PCT 组	40	23	17	65.4 \pm 12.3	12.3 \pm 7.4	12	27	16	15	9	11
CRP 组	40	25	15	64.8 \pm 9.4	13.6 \pm 8.2	13	29	16	17	7	10

表3 三组患者抗生素应用比较

组别	例数	抗生素使用率/%	抗生素使用强度	抗生素使用时间/(d, $\bar{x} \pm s$)	抗生素费用/(元, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	85.0	56	10.2 ± 2.4	2 890 ± 1 058
PCT组	40	47.5 ^{ab}	29 ^{ab}	5.6 ± 1.8 ^a	1 709 ± 902 ^a
CRP组	40	62.5 ^a	40 ^a	6.9 ± 2.1 ^a	2 093 ± 893 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与CRP组比较,^b $P < 0.05$ 。

低(二重感染例数均根据患者临床表现并结合痰涂片、痰培养、真菌葡聚糖试验、X线胸片结果综合判断),差异有统计学意义($P < 0.05$)。PCT组与CRP组在住院时间、住院费用、二重感染方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 三组患者住院时间、费用比较

组别	例数	住院时间/ (d, $\bar{x} \pm s$)	住院费用/ (元, $\bar{x} \pm s$)	二重感染/ 例(%)
对照组	40	12.6 ± 3.2	7 930 ± 2 091	5(12.5)
PCT组	40	7.1 ± 3.1 ^a	5 739 ± 2 164 ^a	1(2.5) ^a
CRP组	40	8.3 ± 2.7 ^a	6 102 ± 2 315 ^a	2(5.0)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

呼吸道的病菌感染是导致AECOPD发生、发展的主要因素之一。Daubin等^[8]研究发现,超过62.7%的AECOPD为细菌感染引起。《指南》推荐AECOPD患者应积极使用抗生素,但仅根据临床表现难以判断是否需要使用抗生素;而药敏实验及细菌培养耗时长,不能及时判断是否合并细菌感染,在指导抗生素使用中意义有限。目前临床上II级及以上AECOPD患者几乎全部使用抗生素,致使抗生素滥用、耐药菌株增加^[2]。因此,找到一种特异性高、灵敏性高的炎性标志物对指导抗生素在AECOPD中的使用显得尤为重要。有研究表明^[9],监测PCT水平动态变化可有效指导抗生素调整,缩短抗生素使用时间。

PCT是甲状腺髓质细胞分泌的降钙素前肽,在健康人体内几乎检测不出或者浓度极低,在非细菌如病毒等病原体感染时也保持着较低浓度;但在细菌感染4h后体内PCT即可检测出,6h后急剧升高,浓度稳定维持在6~24h,半衰期约为25~30h,并不受体内激素的影响,且PCT的升高与体内细菌感染的严重程度成正比^[10]。蓝丹等^[11]对细菌感染AECOPD患者、非细菌感染AECOPD患者以及稳定期AECOPD患者调查发现,细菌感染的AECOPD患者血PCT水平显著高于另两种类型患者;而稳定期的细菌感染患者和非细菌感染患者血PCT水平差异无统计学意义。Schuetz等^[12]研究发现痰细菌

培养阳性和血PCT水平并无相关性,即使痰培养阳性,如果患者一般情况良好,当 $PCT < 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,痰培养的细菌可能为定植菌而无需使用抗生素治疗。吴峰妹等^[13]指出,糖皮质激素对PCT的影响极小,因此使用糖皮质激素治疗的患者也可采用血PCT水平判断感染情况。所以,PCT被认为是判断是否合并细菌感染最理想的血清标志物。本研究中PCT组的抗生素使用率、抗生素使用强度、抗生素使用时间、抗生素费用、住院时间、住院费用、二重感染等方面都较对照组减少。由于1/2以上的患者避免了抗生素的使用,在保证临床有效率的同时,减少了住院费用、缩短了住院时间,也降低了二重感染及耐药菌的发生。

CRP是一种急性炎症时期的反应蛋白,在机体感染及非感染因素情况下均可其升高,其敏感性高,但特异性较低^[14]。本研究中CRP组的抗生素使用率、抗生素使用时间、抗生素费用、住院时间、住院费用方面都较对照组减少;但抗生素使用率、使用强度较PCT组高。但有研究指出,PCT对非支原体的细菌感染特异性较高,而CRP对支原体感染则可能较敏感^[15-16]。同时,CRP的检测费用远低于PCT,故在门急诊中可作为初筛指标。

综上所述,PCT、CRP在指导AECOPD患者抗生素使用中均有良好效果,对减少抗生素暴露有重要价值,但PCT的敏感性更高。然而,本研究也存在一定局限性,比如未联合检测PCT与CRP,探寻两者间的一致性。因此,在今后的研究中,为提高检验的准确性,可联合检测PCT与CRP,以便更好指导AECOPD抗生素使用,根据动态指标及时调整停药时机,减少不必要的抗生素暴露。

参考文献

- [1] REISSIG A, MEMPEL C, SCHUMACHER U, et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines [J]. Lung, 2013, 191(3): 239-246.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.