

# 脓毒症的诊断和监测

## 脓毒症的诊断越早越好

早期诊断和特异性的临床干预对于提高脓毒症患者的预后至关重要。在重症患者中，有时很难区分脓毒症和其他非感染性炎症反应，因此，可能无法在疾病的早期阶段给予每个患者最有针对性的治疗。

此时需要一个能提高早期诊断准确率的特异性指标。

降钙素原（PCT）就是这样一个参数。

## PCT—在细菌感染和脓毒症是快速和特异性升高

与其他指标相比，PCT 具有对细菌感染和脓毒症快速和特异性的优点<sup>17,28,31</sup>，因此，脓毒症起病后 3-6 小时就能测得 PCT 升高。

如果有临床感染症状（CAP,UTI）的患者 PCT 水平较低（ $<0.25\mu\text{g/L}$ ）提示血培养阳性的可能性较低，而 PCT 水平升高（ $>0.25\mu\text{g/L}$ ）则与阳性血培养高度相关<sup>32,47</sup>。

绝大部分的脓症患者 PCT 水平高于  $1-2\mu\text{g/L}$ ，通常可达  $10-100\mu\text{g/L}$  的水平，个别患者可能达到更高的水平，这样就可以鉴别严重细菌感染（脓毒症）和其他病因引起的炎症反应。

图 1：与其他感染标志物相比，PCT 的血液动力学特征<sup>6,13,17,28</sup>

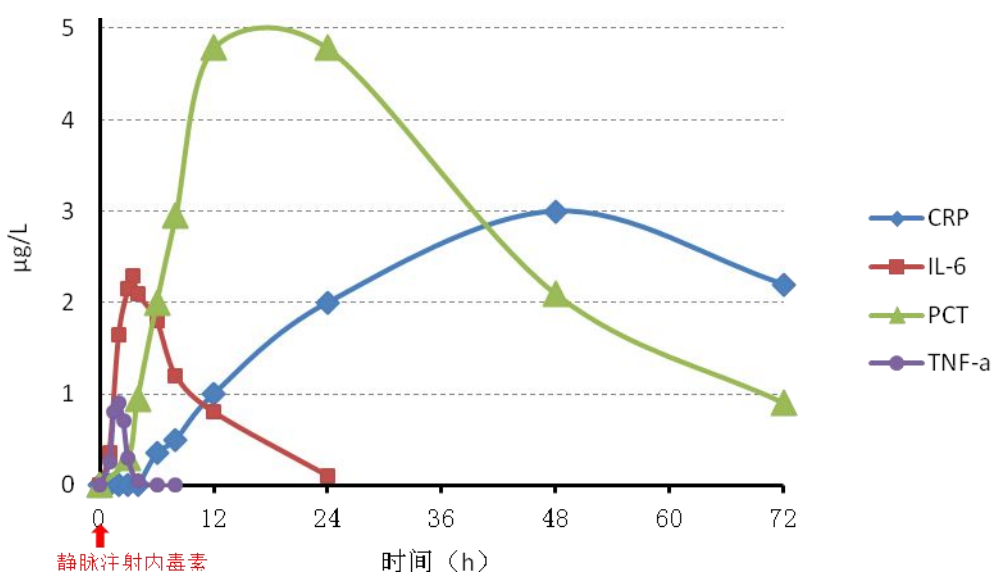


图 2：比较不同标志物在诊断细菌感染/脓毒症方面的性能

## PCT—早期诊断脓毒症的最佳指标

证据显示，PCT 是目前最好的鉴别脓毒症和非细菌性系统性炎症反应的标志物（图 2a,b）<sup>17,31,46,48</sup>。

图 2a：PCT 与 CRP<sup>46</sup>

PCT：更好的鉴别细菌感染和其他炎症反应

25 个有关 PCT 研究（2966 患者）鉴别诊断细菌感染和其他炎症反应的总的优势比为 15.7（95%可信区间，9.1-27.1）（PCT: ●），而 15 个有关 CRP 研究（1322 个患者）的总的优势比为 5.4（95%可信区间，3.2-9.2）（CRP: ●）

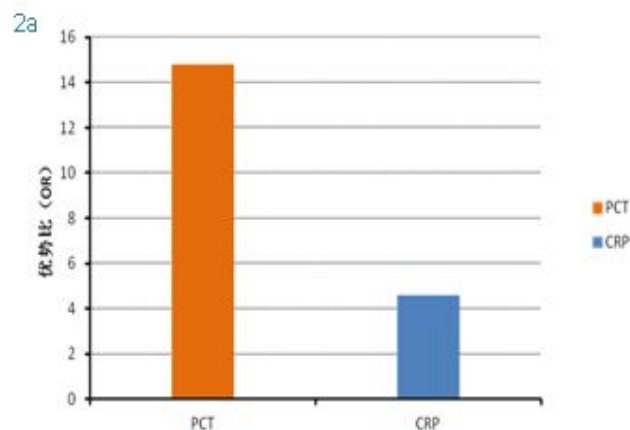


图 2b：PCT 与 IL-6 和 IL-8<sup>17</sup>

PCT：比 IL-6 和 IL-8 的诊断准确性更高

血清降钙素原（PCT），白介素 6（IL-6）和白介素 8（IL-8）在入住 ICU 当天诊断脓毒症的 ROC 曲线。

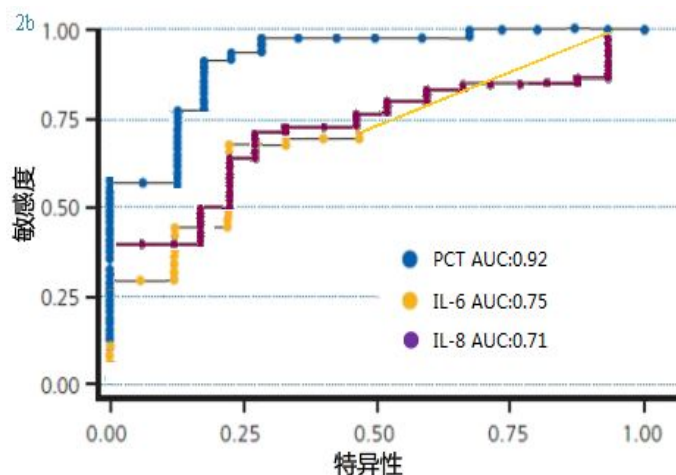


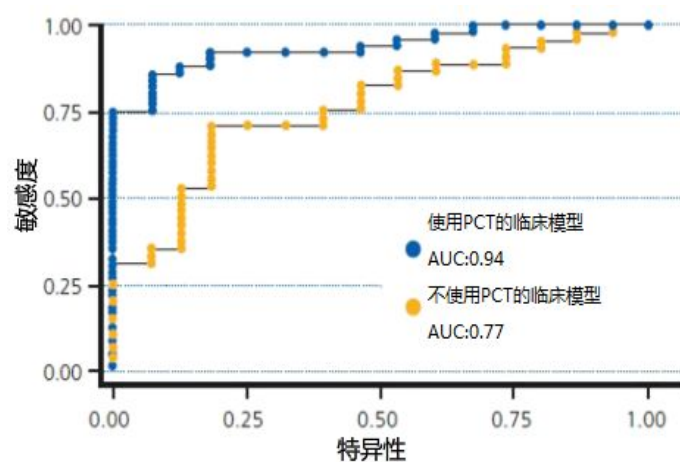
图 3：使用和不使用 PCT 的临床诊断脓毒症的正确率<sup>17</sup>

## 只有 PCT 能显著提高临

## 床脓毒症诊断的准确率

PCT 是唯一的能显著提高脓毒症诊断准确率的实验室指标（图 3）<sup>17</sup>。

与 PCT 相比，IL-6，IL-8 和 CRP 对临床诊断没有影响。



## PCT 的浓度 — 可以更好的反映感染和器官功能不全的严重程度

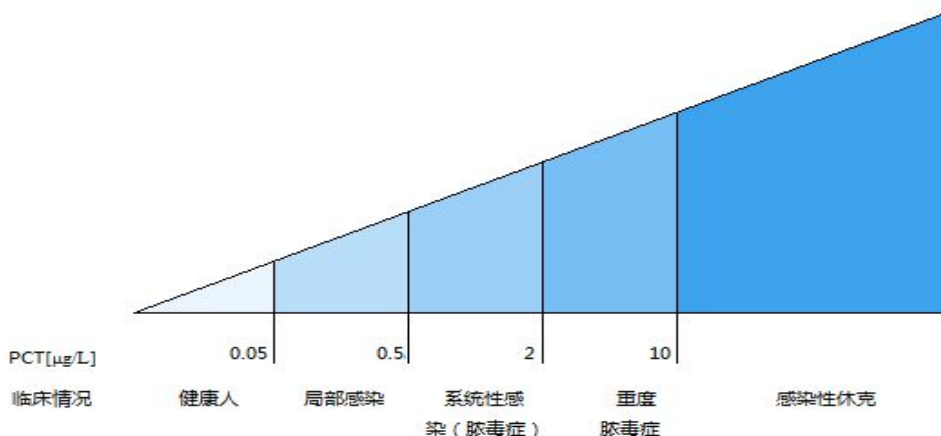


图 4：随着疾病的进展，从健康人到最严重的疾病状态（重度脓毒症和感染性休克），PCT 水平不断升高。

图 5a,b: SIRS（系统性炎症反应综合征），脓毒症，重度脓毒症和感染性休克时的 PCT 和 IL-6 水平<sup>17</sup>

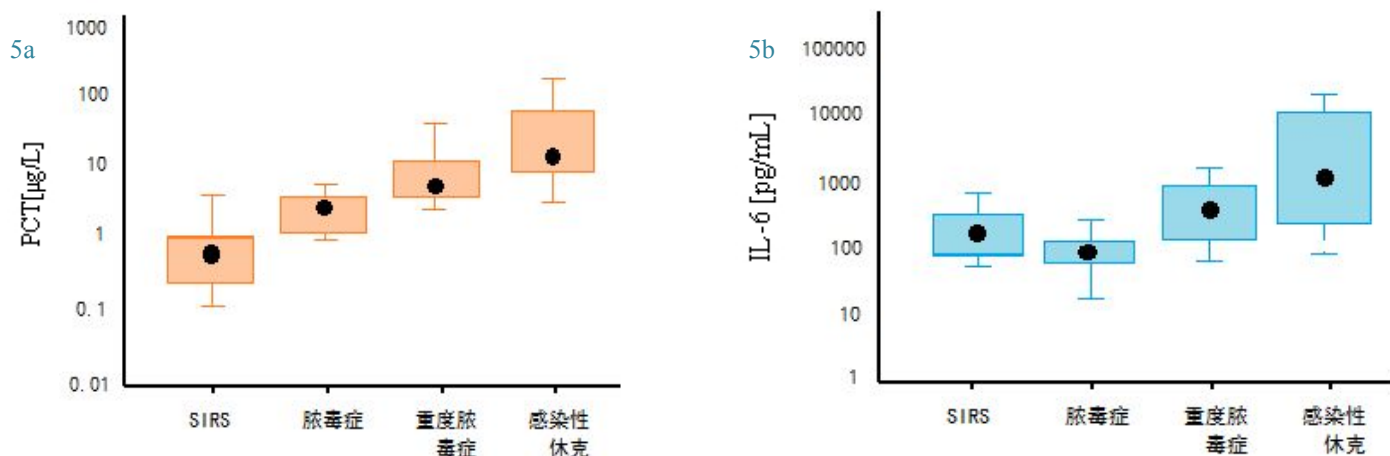
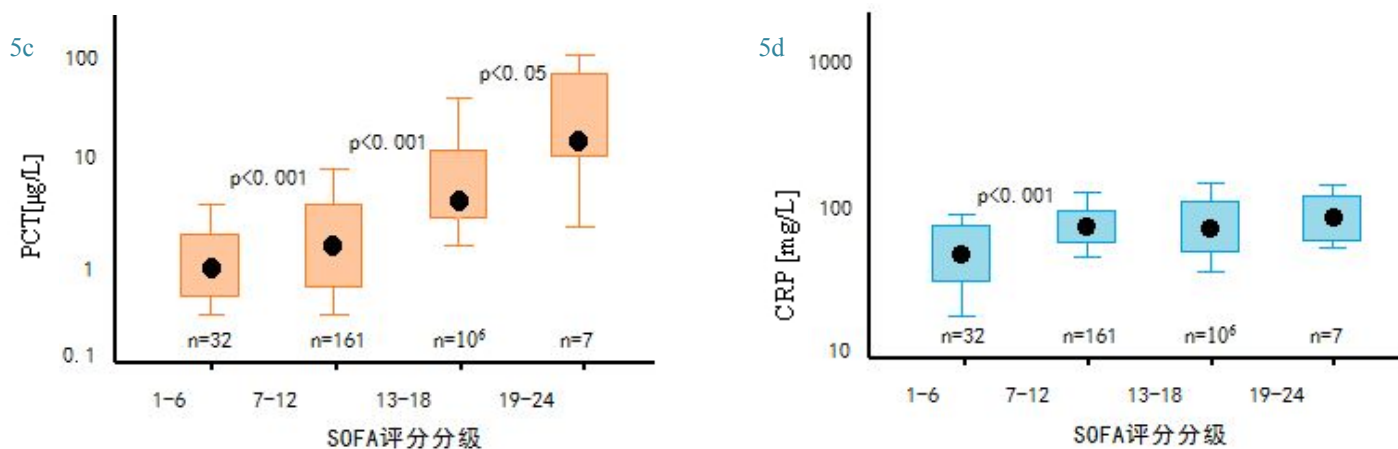


图 5c,d: PCT 和 CRP 在不同疾病程度（器官功能不全）时的水平<sup>29</sup>



PCT 的变化能够准确的反映感染病情的进展，比其他指标更可靠。

## PCT 的血液动力学非常适合判断疗效

PCT 的半衰期为 20-24 小时<sup>28</sup>，如果抗生素治疗有效，PCT 水平快速下降<sup>7</sup>。也就是说，连续监测 PCT 可以反应系统性细菌感染的病情进展和判断预后，并且可帮助患者制定更为有效的个体化治疗方案（图 6）<sup>39,44</sup>。

这已经证实可以用于不同的临床疾病，如监测呼吸机相关性肺炎（VAP），<sup>24,43</sup> 和社区获得性肺炎（CAP），<sup>11,27</sup> 以及脓毒症或感染性休克患者。<sup>3,19,33</sup> 治疗第 2-3 天 PCT 水平的显著下降提示经验性抗生素治疗是正确的。<sup>7</sup>

## PCT 可改善诊断和治疗的决策，从而可以更好的分配医疗资源

一些研究显示使用 PCT 不仅可以改善抗生素的疗程和 ICU 入住天数（图 7）。<sup>3,11,18,19,26,33,38</sup> 而且对于治疗决策和其他诊断措施也会产生影响，如微生物检测，有创性检查或影像学检查<sup>2,23,36</sup> 等等。

这样就可以

- 为每个患者制定个体化的治疗方案
- 更为合理的缩短抗生素使用疗程
- 缩短 ICU 入住时间
- 节省费用<sup>49</sup>

图 6：典型的抗生素使用后的 PCT 水平变化 (n=109)<sup>44</sup>

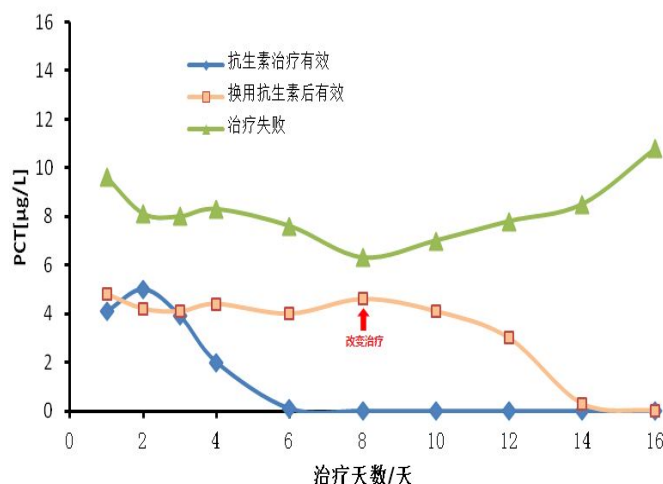
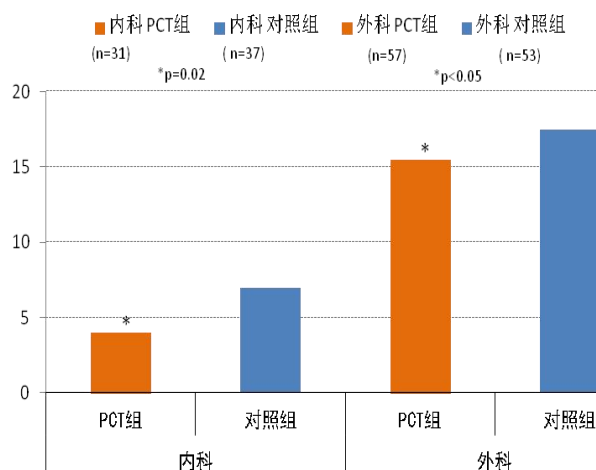


图 7：PCT 知道抗生素治疗组和标准治疗组患者入住 ICU 的天数<sup>19,33</sup>



## PCT 对于抗生素治疗的影响

目前，脓毒症患者的抗生素治疗疗程还是依靠经验，这样会导致抗生素滥用和抗生素选择的压力。

已经在 1000 多例的 ICU 患者中证实，通过把检测 PCT 水平的变化加入决策树中（图 8），在结局相同的情况下，可以明显缩短抗生素治疗疗程和 ICU 入住天数（图 9-10）。<sup>21,39</sup>

与对照组相比，PCT 指导的抗生素治疗可以显著减少抗生素疗程（图 9）。<sup>21</sup> 抗生素疗程的缩短减少了医疗费用，尤其是使用光谱抗生素的使用。

对于治疗费用，更为重要的影响是 ICU 入住天数的缩短，这在内科 ICU 和外科 ICU 脓毒症患者中均已被证实。在两个研究中，PCT 组的患者均比标准治疗组患者提前 2 天转入普通病房（图 7）。<sup>19,33</sup>

**PCT 指导的治疗与标准治疗相比，28 天死亡率没有差别（图 10）。<sup>21</sup>**

图 8：PCT 指导 ICU 脓毒症患者停用抗生素的决策树<sup>39</sup>

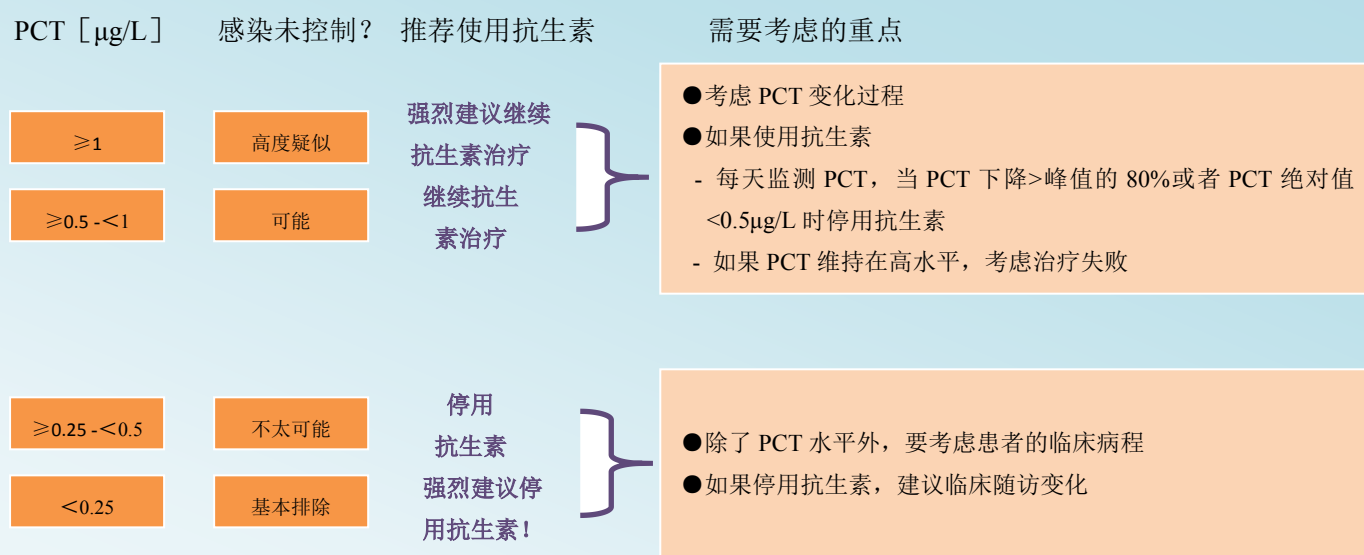


图 9：标准治疗和 PCT 指导抗生素治疗的疗程<sup>21</sup>

9a: 感染首次发作期间抗生素治疗的疗程<sup>3,19,33,37,43</sup>  
 PCT 指导的抗生素治疗可以将感染首次发作期间的抗生素疗程缩短 2 天 (加权平均差 2.36 天; 95% 可信区间, 3.11-1.61)。

9b: 总的抗生素疗程<sup>3,33,43</sup>  
 PCT 指导的抗生素治疗使总的抗生素疗程缩短了 4 天 (固定的效应模型: 加权平均差: 4.19 天; 95% 可信区间, 4.98-3.39)

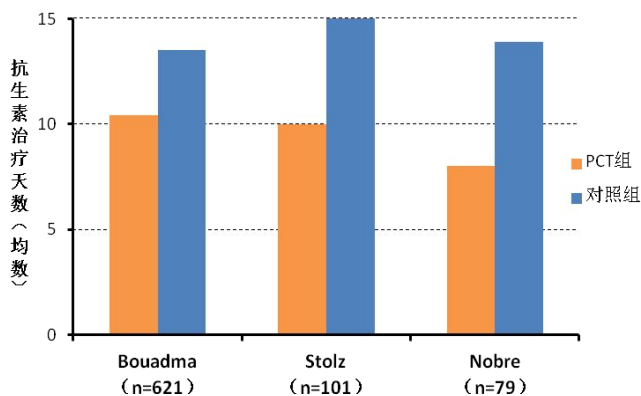
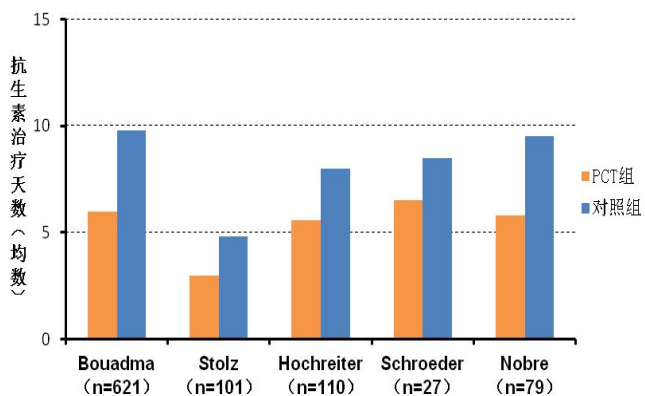
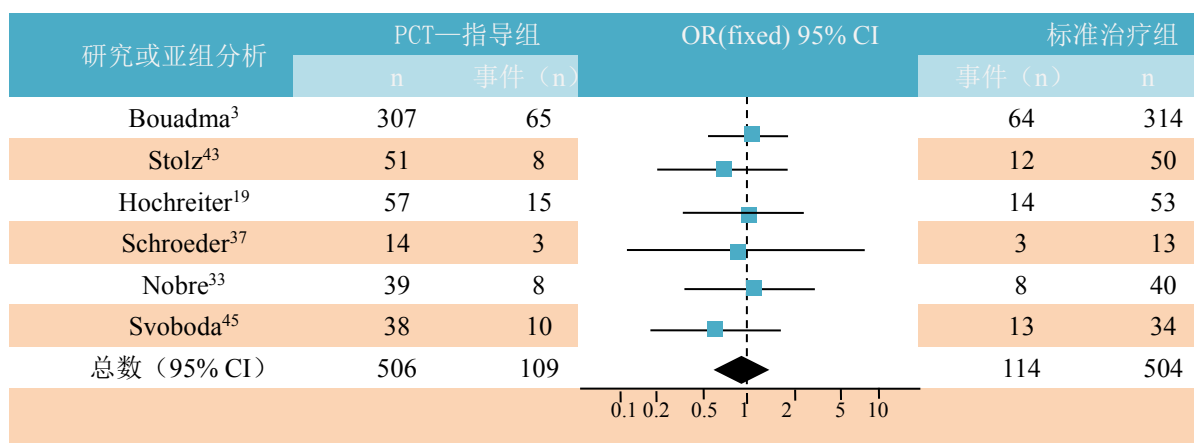


图 10：标准治疗组和 PCT 指导抗生素治疗组的 28 天死亡率<sup>21</sup>



左图是 PCT 指导抗生素治疗组与标准组的比较，每个正方形的大小代表了每个研究所能提供的信息多少。垂直线标识两组之间无差别的值，水平线指 95% 的可信区间 (CIs)。菱形代表所有研究总的优势比 (OR)。

**与标准治疗相比，在不影响临床结局的情况下，**

**PCT 可明显缩短重症患者的抗生素疗程。<sup>21</sup>**

# 诊断和监测

## 细菌性下呼吸道感染（LRTI）

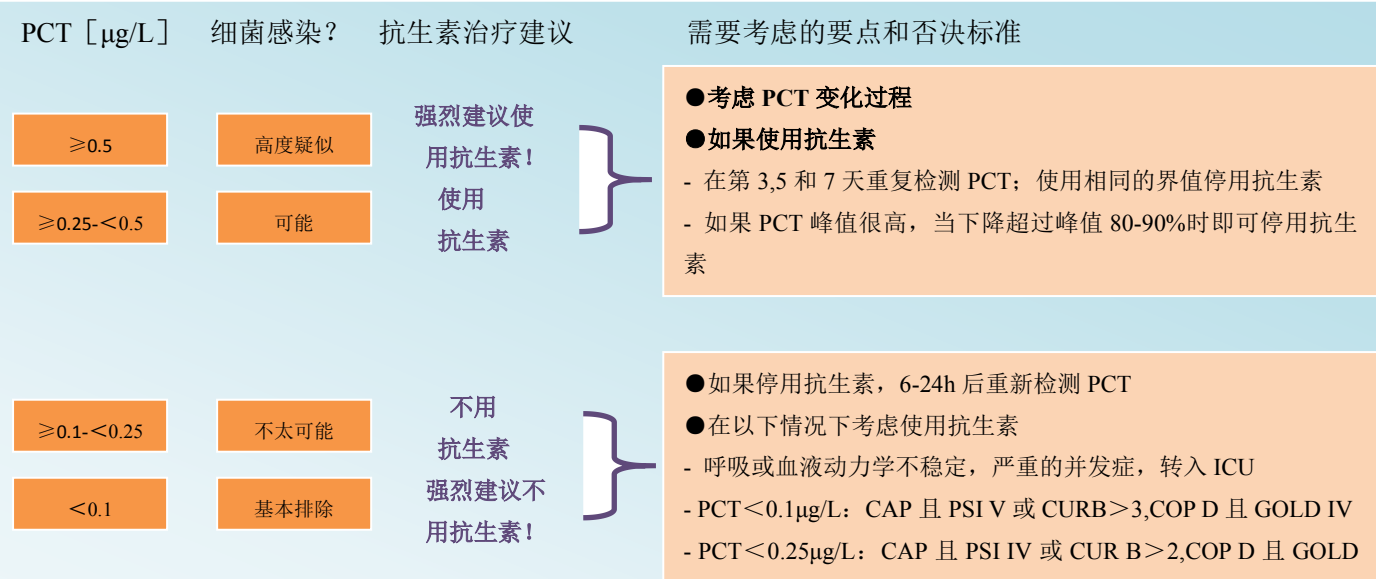
### 下呼吸道感染（LRTI）—脓毒症的主要原因

总所周知，ICU 中大多数的脓症患者都是肺炎导致的。应该把 LRTI 作为脓毒症的易发因素进行早期诊断和治疗。这样可以降低脓毒症的发病，从而提高生存率。

### 使用敏感的 PCT 检测来早期诊断和评估 LRTI

更为敏感的 PCT 检测可以发现血循环中轻度升高的 PCT<sup>12,30,41</sup>—这样就可以在疾病的更早期阶段发现细菌感染。

图 11：LRTI 患者 PCT 界值的使用<sup>39</sup>



## 识别确实需要抗生素治疗的 LRTI 患者

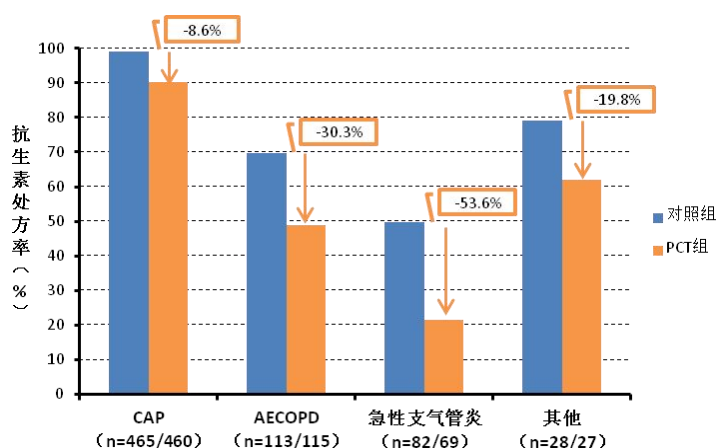
鉴于 PCT 对于细菌感染的高度特异性，PCT 相对较低的水平可以帮助鉴别无需抗生素治疗的病毒感染，轻度细菌感染和需要抗生素治疗的 LRTI 患者。<sup>10</sup>

对于临床表现支持抗生素使用的患者，如果 PCT 值较低 ( $<0.25\mu\text{g/L}$ )，不推荐使用抗生素。对于 PCT 水平非常低 ( $<0.1\mu\text{g/L}$ ) 的患者，强烈不建议使用抗生素（见决策树，图 11）。

3000 例 LRTI 患者的随机对照研究显示，与对照组相比，PCT 组患者可以显著减少抗生素的暴露，而治疗结局相同（图 12）。<sup>38,39</sup>

图 12: 根据临床情况指导的 LRTI 患者抗生素治疗和根据 PCT 水平指导抗生素治疗<sup>38</sup>

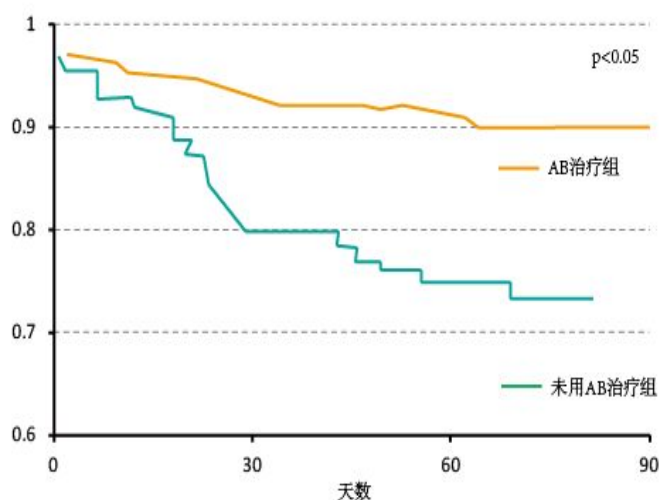
LRTI 患者组别和使用 PCT 减少的相对抗生素处方：CAP（社区获得性肺炎）；AECOPD（慢性阻塞性肺病急性发作）；急性支气管炎；其他



## 因其他疾病就诊的患者中感染的诊断

PCT 可有助于以其他疾病就诊患者感染的诊断，如心衰，但有并发症的患者，如肺炎。已有研究显示伴有 PCT 水平升高的急性心衰患者，使用抗生素治疗组比不用抗生素对照组临床结局好（图 13）。<sup>25</sup>

图 13：急性心衰并发肺炎患者，PCT 水平  $>0.20\mu\text{g/L}$  时，抗生素治疗和未用抗生素治疗组的生存天数比较<sup>25</sup>





## 为 LRTI 患者制定个体化的治疗方案

LRTI 患者通常抗生素治疗 7-10 天，社区获得性肺炎的患者（CAP）抗生素治疗 10-14 天。

几个单位中心和多中心的随机对照研究显示通过监测 PCT 水平的变化来指导抗生素治疗可以为患者制定个体化的治疗方案。

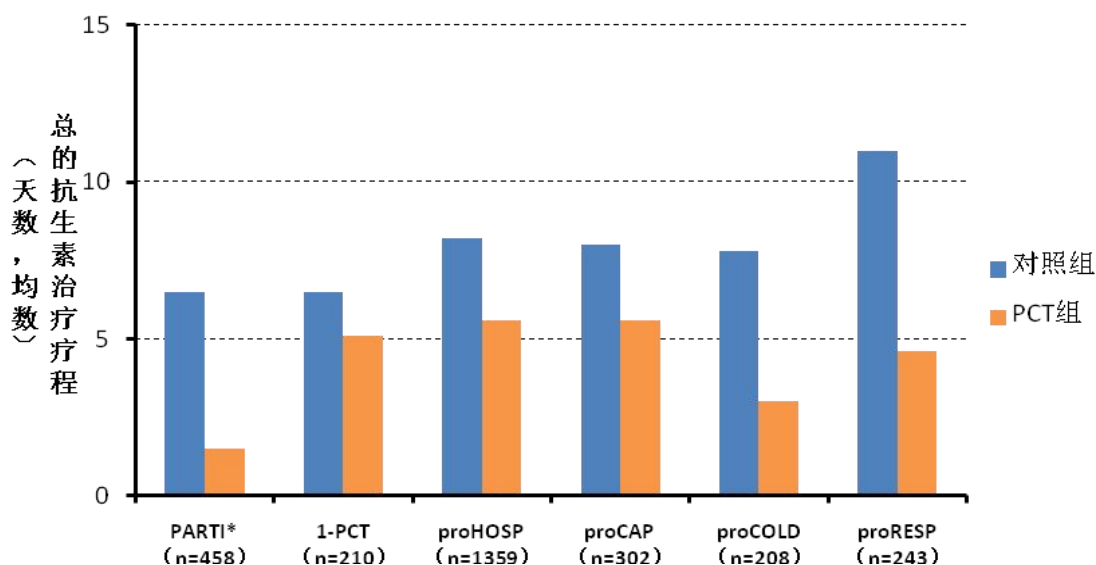
当 PCT 水平下降至低于峰值 80-90%时建议停用抗生素，当 PCT 水平低于 0.1μg/L 时强烈建议停用抗生素（图 11）。<sup>39</sup>

将 PCT 纳入诊断和治疗决策树中可以更好的识别细菌感染患者和更合理的给予抗生素处方。除此之外，还使为每个患者制定个体化的治疗方案成为可能。

PCT 指导的治疗可以更有针对性的使用医疗资源，通过

- 更为针对性的使用诊断措施如血培养和 X 线
- 减少了住院和初级保健抗生素的使用
- 减少治疗天数和抗生素的暴露
- 减少抗生素的耐药的风险

图 14：PCT 指导的治疗对于 LRTI 患者抗生素疗程的影响：随机对照研究结论<sup>5,10,11,22,38,39,42</sup>



\*PARTI 研究：初级保健治疗；所有其他的研究：住院治疗

比标准治疗相比，在不影响临床结局的情况下，

**PCT 可明显缩短 LRTI 患者抗生素疗程。**<sup>10,11,21,38,39,42</sup>

## PCT 的临床证据和对医疗的影响

由于高水平的 PCT 辅助临床决策的证据 (2000 多篇发表文献, 14 随机对照研究), PCT 已经纳入一些国家和国际临床指南中。

美国关于评价成人重症患者新出现的发热症状指南推荐 PCT 水平作为鉴别感染原因的辅助诊断工具。<sup>34</sup>

PCT 推荐用于早期脓毒症的诊断和指导停用抗生素治疗, 如德国脓毒症指南<sup>15</sup> 和拯救脓毒症行动指南。<sup>14</sup>

德国成人下呼吸道感染管理指南推荐 PCT 用于 AECOPDA 和社区获得性肺炎患者的抗生素管理。<sup>35</sup>

最近 PCT 也被纳入欧洲成人呼吸道感染管理指南。<sup>50</sup>

### 参考文献

- 1 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Conference, Crit Care Med 1992,20(6):864-874
- 2 Blanchais T et al. Arch Pediatr 2011,18(9):955-61
- 3 Boudma Let al. Lancet 2010,375(9713):463-474
- 4 B.R.A.H.M.S internal data
- 5 Briel M et al. Arch Intern Med 168(18):2000.7
- 6 Brunkhorst FM et al. Intensive Care Medicine 1998,24:888-892
- 7 Charles PE et al. Crit Care 2009,13(2):R38
- 8 Chiesa C et al. Clin Infect Dis 1998,26:664-672
- 9 Chiesa C et al. Clin Chem 2003,49(1):60-68
- 10 Christ-Crain M et al. Lancet 2004,363(9409):600-607
- 11 Christ-Crain M et al. Am J Respir Crit Care Med.2006,174,84-93
- 12 Christ-Crain M&Miller B,Swiss Med Wkly 2005,135:451-460
- 13 Dandona P,J Clin.Endocrinol.Metab.1994,79:1605-1608
- 14Dellinger P, 41<sup>st</sup> Critical Care Congress(SCCM),Houston(Texas) 2012
- 15 Reinhardt K et al. Ger Med Sci.2010,8:Doc 14
- 16 Falcoz PE et al. Eur J Cardiovasc Surg 2005,27(6):74-78
- 17 Harbarth S et al. Am J Respir Crit Care Med2001,164:396-402
- 18 Heyland DK et al. Crit Care Med 2011,39(7):1792-1799
- 19 Hochreiter M et al. Crit Care 2009,13(3):R83
- 20 Joram N et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2011,30(8):1005-1013
- 21 Kopterides P et al. Crit Care Med 2010,38(11):2229-41
- 22 Kristoffersen KB et al. Clin Microbiol Infect 2009,15(5):481-7
- 23 Leory S et al. J Pediatr 2007,150(1):89-95
- 24 Luyt CE et al. AJRCCM 2005,171:48-53
- 25 Maisel A et al. Eur J Heart Fail doi:10.1093/eurihf/hfr177
- 26 Marc E et al. Arch Pédiatr 2002,9:1-7
- 27 Masia M et al. Chest 2005,128(4):2223-2229
- 28 Meisner M,Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis, ISBN 978-3-83741241-3,UNI-MED,Bremen 2010
- 29 Meisner M et al.Critical Care 2005,128(4):2223-2229
- 30 Morgenthaler N et al. Clin Lab 2002,48(5-6):263-270
- 31 Müller B et al. Crit Care Med 2000,28(4):977-983
- 32 Müller F et al. Chest 2010,138(1):121-9
- 33 Nobre S et al. Am J Respir Crit Med 2008,177(5):498-505
- 34 O ' Grady NP et al. Crit Care Med 2008,36(4):1330-49
- 35 Höffken G et al. Pneumologie 2009,63:e1-e68
- 36 Rau B et al. Ann Surg 2007,245:745-754
- 37 Schroeder S et al. Langenbecks Arch Surg 2009,394:221-226
- 38 Schuetz P et al. JAMA 2009,302(10):1059-66
- 39 Schuetz P et al. Expert Rev Anti Infect Ther 2010,8(5):575-87
- 40 Schuetz P et al. Clin Biochem 2010,43(3):341-4
- 41 Steinbach G et al. Clin Chem Lab Med 2004,42(4):440-449
- 42 Stolz D et al. Chest 2007,131(1):9-19
- 43 Stolz D et al. Eur Respir J 2009,34(6):1364-75
- 44 Stüber F 21<sup>st</sup> int. Congress of Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM),Brussels 2001
- 45 Svoboda P et al. Hepato-Gastroenterology 2007,54:359-363
- 46 Uzzan B et al. Crit Care Med 2006,34:1996-2003
- 47 van Nieukoop et al. Critical Care 2010,14:R206
- 48 van Rossum AM et al. Lancet Infect Dis 2004,4(10):620-630
- 49 Wike MH et al. Eur J Med Res 2011,16(12):543-8
- 50 Woodhead M et al. Clin Microbiol Infect 2011,17(Suppl.6):E1-E5

## 结果解读

### 健康人：高灵敏度的 PCT 检测发现健康人低于 0.5μg/L。<sup>30</sup>

细菌感染后血清 PCT 水平升高，并且其水平随着病情的加重持续升高。然而，由于不同个体的免疫反应和临床情况不同，即使相同的感染，不同患者的 PCT 水平差异可能很大。因此，临床

医生必须将 PCT 结果与个体患者的临床体征和实验室检查联合使用，根据患者的临床情况进行结果的解读。\*以下的参考范围仅用于指导大部分情况。

#### 系统性细菌感染/脓毒症的诊断 1,17

SIRS,脓毒症，严重脓毒症和感染性休克的诊断参照美国重症医学会/胸科医师协会的标准 1

PCT<0.5μg/L

全身性感染（脓毒症）风险低

可能为局部感染

不太可能发展为严重的全身性感染（脓毒症）。

注意：PCT 水平低于 0.5μg/L 并不能排除感染，局部感染可能会上升到这个水平。

另外，如果样本是在感染发生的早期（通常<6 小时）抽取，可能还处于较低水平。这种情况下，需要在 6-24h 后重复检测。10

PCT≥0.5，且 < 2μg/L

可能存在全身性感染（脓毒症），但是很多其他情况也可以诱导 PCT \*

发展为严重感染系统性感染（严重脓毒症）的可能性升高  
必须严密随访 PCT（6-24 小时）

PCT≥2，且 < 10μg/L

若无其他已知原因\*，很可能是感染（脓毒症）引起的

很可能发展为严重性系统性感染（严重脓毒症）

PCT ≥ 10μg/L

显著的全身炎症反应，几乎均为严重细菌性脓毒症性或感染休克导致

高度可能为严重性脓毒症或感染性休克

#### 下呼吸道感染的鉴别诊断 10,39

PCT<0.1μg/L

没有细菌感染

强烈不建议使用抗生素，即使是 AECOPD.

PCT≥0.1 - < 0.25μg/L

细菌感染可能性低

不建议使用抗生素

PCT≥0.25 - < 0.5μg/L

很可能是细菌感染

建议使用抗生素

PCT≥0.5μg/L

存在细菌感染

强烈建议使用抗生素

## 新生儿的 PCT 参考范围

当怀疑新生儿感染时，通过脐带血 PCT 检测可以早期鉴别感染与非感染新生儿。PCT 水平  $< 0.5 \mu\text{g/L}$  可以排除感染最好的界值为  $0.6 \mu\text{g/L}$ ，阴性预测值 99%，检测后概率为 (0.001%)。<sup>20</sup>

出生后 PCT 值在最初 24h 内持续升高，在前 2 天内维持在高水平。因此对于 48h 内的新生儿，

应该采用特定的参考范围。(图 15a)。

然而，即使在前 2 天内，早期脓毒症患儿的 PCT 值也显著高于非感染新生儿(图 15b)，所以 PCT 可以用于新生儿脓毒症的诊断。

从出生后第 3 天起可以采用成人的参考范围。<sup>8,9</sup>

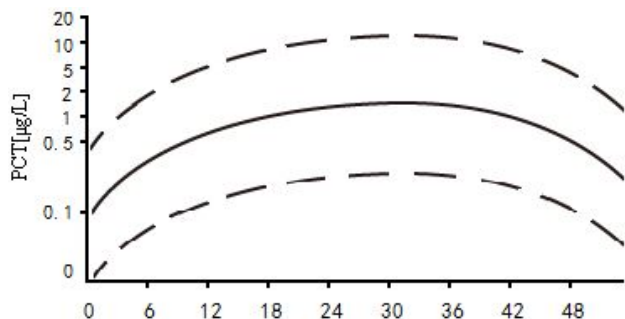


图 15a: 健康新生儿

健康新生儿出生后 48h 内的 PCT 参考范围 (n=83)。图中显示了个体化的测量值，实线为几何平均数，虚线表示 95% 的参考范围。<sup>8</sup>

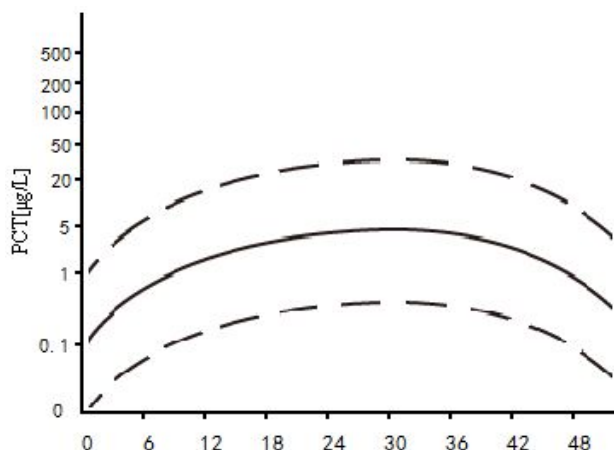


图 15b: 脓毒症患儿

出生后 48h 内有感染症状的新生儿 PCT 水平。实线为几何平均数，虚线表示非感染新生儿 95% 的参考范围。<sup>8</sup>

\*注意:

### 非细菌性 PCT 升高的原因<sup>28</sup>

某些情况下可能发生非细菌性的 PCT 升高，常见有

- 48h 内的新生儿 (生理性升高) (见图 15 参考值)
- 严重创伤/大型手术后第一天，重度烧伤，OKT3 抗体治疗和其他促进促炎因子释放的药物
- 侵袭性真菌感染或急性疟疾发作
- 长时间的心源性休克，长时间的严重器官灌注不足
- 严重肝硬化或者慢性病毒性肝炎
- 小细胞肺癌或者甲状腺 C 细胞癌

### 不能仅凭 PCT 水平第排除细菌感染<sup>28</sup>

在感染的极早期，局部感染时，PCT 水平不会明显升高，因此需要连续监测 PCT 水平和病情的变化。根据不同的临床目的选择不同方法的 PCT 检测。(图 16)

# PCT 检测常见问题

| 常见问题         |   | 解答   |
|--------------|---|--|
| PCT 诱导和血液动力学 | 什么是 PCT，在哪里产生？                                  | <b>PCT 是降钙素的前体物质。</b> 降钙素是甲状腺 C 细胞产生的，但是 <b>PCT 是炎症刺激后在全身多个器官组织产生的，尤其是细菌感染后。</b> <sup>12</sup>   |
|              | 细菌感染后快速产生体内半衰期                                  | 细菌感染后 3hPCT 开始上升，6-12h 达到峰值。 <sup>12</sup><br>24h 左右   |
| 监测病情         | 检测频率  | 每天一次   |
|              | <b>监测疗效时的结果解读*</b><br>如手术去除感染灶后和/或开始抗生素治疗后      | 连续几天每天 PCT 浓度下降 50%左右 - 提示 <b>治疗有效</b> （手术抗生素治疗）<br><b>PCT 水平维持不变或持续升高 – 提示感染未控制，需要重新制定治疗方案</b> <sup>11,12,17,24,44</sup>                                    |
|              | <b>高风险患者感染监测过程中 PCT 的解读*</b><br><br>如大手术或多发性创伤后 | <b>PCT 水平较低或一过性升高后每天下降 50%左右，2-3 天内将至正常提示没有并发感染</b><br><br>如果 PCT 水平持续升高或者新出现的 PCT 水平升高提示 <b>并发感染。</b> <sup>12,16</sup>                                      |
| 样品要求和稳定      | 样品要求  | <b>人血清或血浆*</b> 动脉血中的 <b>PCT 水平比静脉血高 4%左右。</b> <sup>28</sup><br>目前的检测方法仅限于人血清和血浆，不适用于其他体液或物种的血液。  |
|              | 体外稳定性<br>室温<br><br>-20℃稳定性<br>冻融，3 次            | 体外 <b>非常稳定</b> ， <sup>28</sup> 无需特殊的分析前处理和储存<br>室温下， <b>PCT 在血清，血浆甚至全血中可稳定 24h。</b> <sup>4</sup><br>可能存在个体差异<br>可保存数月 <sup>40</sup><br><b>PCT 浓度下降&lt;2%</b> |
| PCT 和血培养     | PCT 检测的额外价值？<br><br>PCT 检测可以替代血培养吗？             | <b>PCT 可以快速识别</b> 需要抗生素治疗的患者，而血培养则不能 <sup>32,47</sup><br>在可疑血流感染的患者中，需要血培养来鉴定治病微生物   |

\*对于患者的监测，应该使用同样的样本类型

**如果选择检测方法？**目前，有一种快速，半定量的检测方法和数种定量的检测方法可供选择。所有的方法都可以检测血浆或血清样本。

检测时间从 18 分钟到 2.5 小时不等-取决于检测方法。

**应根据临床需要选择合适的检测方法。**

(图 16)

**图 16:** 现有的 PCT 检测方法及其适用范围 (摘自 Christ-Crain & Müller<sup>12</sup>)

**临床判断的界值取决于具体的适应征** (如使用抗生素治疗和治疗疗程的决策)。如对于 COPD 患者怀疑感染的, 应该采用较低的界值决定是否使用抗生素, 而创伤患者则需要采用较高的界值。

据患者的临床情况和 PCT 水平, 应该在初次检测后的 6-24h 重复检测来决定是否使用抗生素或何时停用抗生素。

在考虑抗生素治疗疗程是, 也不仅要考虑患者的临床病程, 也要考虑 PCT 水平的高低。

