

降钙素原在指导发热原因待查患者抗感染治疗中的价值

罗 军^{1*}, 童荣生^{2#}, 杨 勇²(1. 崇州市人民医院药剂科, 成都 611230; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 成都 610072)

中图分类号 R441.3; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)42-4018-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.42.30

摘要 目的: 评价降钙素原(PCT)检测结果在指导发热原因待查患者抗感染治疗中的作用。方法: 选取2012年7月—2013年1月在四川省人民医院呼吸内科以发热原因待查收治入院的患者共71例, 随机分为PCT组(41例)与对照组(30例)。PCT组主要根据PCT水平并结合患者症状、体征、其他实验室检查判断是否存在感染并决定抗菌药物的使用; 对照组则由临床医师根据患者症状、体征、其他实验室检查判断是否存在感染并决定抗菌药物使用。以治疗后第28天为研究终点, 记录并比较两组患者的抗菌药物使用率、抗菌药物使用疗程、抗菌药物费用、住院费用、住院天数、28 d死亡率、临床治愈率等。结果: PCT组与对照组比较, 抗菌药物使用率降低, 分别为70.73%和86.67% ($P < 0.05$); 抗菌药物使用疗程更短, 分别为(7.24 ± 5.63)d和(13.50 ± 7.52)d ($P = 0.000$); 抗菌药物费用更低, 分别为(3 760.77 ± 3 373.11)元和(5 166.83 ± 4 676.53)元 ($P = 0.039$); 而两组患者的住院时间、住院费用、28 d死亡率和临床治愈率差异均无统计学意义。结论: 根据PCT指导抗菌药物使用可降低抗菌药物使用率、缩短抗菌药物使用时间和减少抗菌药物费用。

关键词 降钙素原; 发热; 抗菌药物

Value of Procalcitonin in Guiding the Anti-infective Treatment for Patients with Fever of Unknown Origin

LUO Jun¹, TONG Rong-sheng², YANG Yong²(1. Dept. of Pharmacy, Chongzhou Municipal People's Hospital, Chengdu 611230, China; 2. Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the value of procalcitonin (PCT) in guiding the anti-infective treatment for patients with fever of unknown origin. METHODS: 71 patients with fever of unknown origin collected from the department of respiratory medicine in Sichuan Provincial People's Hospital during Jul. 2012 to Jan. 2013 were randomly divided into PCT group (41 groups) and control group (30 cases). In the PCT group, patients received antibiotics or not were depended on the value of PCT, symptom and signs of patients, other laboratory examination. In the control group, clinicians determined to use antibiotics or note according to patient's symptoms and signs, and other laboratory examinations. 28th day after treatment as the endpoint of the study, the utilization ratio of antibiotics, duration of antibiotic use, antibiotic costs, hospitalization costs, length of stay, 28 d mortality and clinical cure rate were recorded and compared between 2 groups. RESULTS: The utilization ratio of antibiotics in PCT group decreased than control group and were 70.73% and 86.67% ($P < 0.05$); the duration of antibiotic use had been shortened and were (7.24 ± 5.63)d and (13.50 ± 7.52)d ($P = 0.000$); antibiotic costs had been reduced and were (3 760.77 ± 3 373.11) yuan and (5 166.83 ± 4 676.53) yuan, respectively ($P = 0.039$); there was no statistically significant difference in hospitalization stay, hospital cost, 28d mortality and clinical cure rate between 2 groups. CONCLUSIONS: PCT guidance can reduce utilization ratio of antibiotics, duration of antibiotic use and antibiotic costs.

KEYWORDS Procalcitonin; Fever; Antibiotics

在临床上以发热为主诉入院的患者比较常见, 但引起发热的原因很多, 如细菌感染、肿瘤、药物、血液病等, 有时仅凭临床经验难以区分。对于发热患者, 临床医师一般会使用抗菌药物, 这是导致抗菌药物滥用的重要原因。最近研究证实, 降钙素原(PCT)可用于细菌感染鉴别诊断的指标^[1]。通过监测PCT水平来作为使用抗菌药物的指征可以缩短抗菌药物疗程, 减少抗菌药物的过度使用, 降低不良反应发生率和耐药率, 具有临床和公共卫生上的实质性意义^[2]。目前PCT用于指

导发热原因待查患者抗菌药物合理使用的报道尚不多。在诊断发热原因待查患者是否为细菌感染方面, PCT比白细胞(WBC)、中性粒细胞比例(N%)、超敏C反应蛋白(sCRP)有着更好的灵敏度或特异度, 其鉴别诊断价值更高。本研究是在此基础上做的进一步深入研究, 旨在探讨PCT在指导发热原因待查患者抗感染治疗中的作用, 以期为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012年7月—2013年1月在四川省人民医院呼吸内科住院的71例发热原因待查患者为研究对象。纳入标准为: 24 h内3次体温测量值 ≥ 38 °C, 或1次 ≥ 38.5 °C, 且无其他与

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-61042257。E-mail: luoj0906@126.com

通信作者: 主任药师, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 医院药学。E-mail: tongrs@126.com

感染相关的合并症,并征得医院伦理委员会同意,签署知情同意书的患者。排除标准为:(1)入院前1周内烧伤史、多发外伤史、手术史或急性胰腺炎起病后1周内;(2)小细胞肺癌和甲状腺C细胞癌;(3)抗CD3单克隆抗体(OKT3)治疗期间;(4)合并多器官功能衰竭;(5)需要机械通气;(6)严重心肺功能障碍。71例患者中男性51例,女性20例;年龄44~79岁,平均年龄(62.66±8.43)岁。通过查随机表,将入选患者随机分为PCT组($n=41$)和对照组($n=30$),两组患者入院时的性别、年龄、身高、吸烟史、体温、体质量、呼吸、心率以及血压等基线指标差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

PCT组于入院时及之后每隔3天(即第1、4、7...天)采静脉血3 ml检测PCT水平,然后主要根据PCT水平决定抗菌药物的使用(详细方案见下);对照组则由临床医师根据患者症状、体征、其他实验室检查及相关指南决定抗菌药物使用,不参考PCT值。

由于还未有PCT指导发热原因待查患者抗菌药物治疗的系统性研究,因此本研究在总结已有相关文献^[3-5]并结合本院实际情况的基础上,制订PCT组使用抗菌药物的方案:(1)入院时PCT值 <0.25 ng/ml,暂不使用抗菌药物。6~24 h后再次测定,若PCT值仍 <0.25 ng/ml,不使用抗菌药物;若PCT ≥ 0.25 ng/ml或比初次测量值高50%,则开始抗菌药物治疗。(2)入院时PCT值 ≥ 0.25 ng/ml,立即使用抗菌药物治疗。48 h后再次测定,并根据PCT大小决定是否继续使用抗菌药物[详见第(4)点]。(3)入院时PCT值很高(>10 ng/ml),则PCT值下降了80%时,停用抗菌药物。(4)治疗过程中PCT值 <0.25 ng/ml,则抗菌药物维持或降档治疗。48 h后,再次测定,如PCT值仍 <0.25 ng/ml,则停止使用抗菌药物;如PCT ≥ 0.25 ng/ml,则维持或加强抗菌药物治疗。(5)抗菌药物最终使用决定权由临床医师根据患者病情变化情况掌握。

1.3 观察指标

以治疗后第28天为研究终点,记录两组患者的抗菌药物使用率、抗菌药物使用疗程、抗菌药物费用、住院费用、住院天数、28 d死亡率、临床治愈率等。

1.4 统计处理

采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行分析;等级资料结果以率表示,采用卡方检验进行分析。所有结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCT组血清PCT水平的变化趋势

在PCT组中,PCT水平高于0.25 ng/ml的患者人数随着抗菌药物的使用而逐渐减少,大部分患者的血清PCT水平在抗菌药物使用10 d后已降低至0.25 ng/ml以下。可以看出血清PCT水平随着感染的逐步控制,而呈现逐渐下降的趋势。10例患者在抗感染治疗4 d后PCT值降至正常范围,不再接受抗菌治疗;抗菌药物使用7 d后已有23例患者的PCT水平降至正常,停用抗菌药物;10 d后仅有6例仍在接受抗感染治疗,见图1。

2.2 两组患者治疗后的各项指标比较

PCT组中有29例(70.73%)患者给予抗菌药物治疗,对照

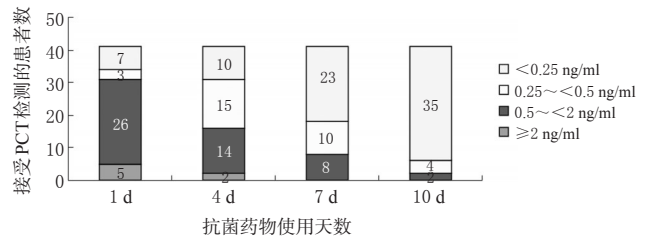


图1 血清PCT水平随抗菌疗程变化趋势

Fig 1 The serum level of PCT with the trends of antibiotics treatment

组中有27例(86.67%)患者给予抗感染治疗。与对照组比较,PCT组抗菌药物使用率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.049$)。PCT组和对照组抗菌药物使用时间分别是(7.24 ± 5.63)d和(13.50 ± 7.52)d,差异有统计学意义($P=0.000$)。抗菌药物费用比较,两组差异亦有统计学意义($P=0.039$)。而住院费用、住院时间、28 d死亡率以及临床治愈率比较,两组差异均无统计学意义,见表1。

表1 两组患者治疗后各项指标比较

Tab 1 Comparison of each index between 2 groups after treatment

项目	PCT组($n=41$)	对照组($n=30$)	t	χ^2	P
抗菌药物使用率,%	70.73	86.67		3.86	0.049
抗菌药物使用时间,d	7.24 ± 5.63	13.50 ± 7.52	-4.013		0.000
抗菌药物费用,元	$3\ 760.77 \pm 3\ 373.11$	$5\ 166.83 \pm 4\ 676.53$	-2.101		0.039
住院费用,元	$16\ 673.74 \pm 10\ 597.84$	$19\ 127.54 \pm 10\ 781.73$	-0.957		0.342
住院时间,d	14.90 ± 5.55	16.57 ± 7.36	-1.040		0.303
28 d死亡率,%	9.76	6.67		0.214	0.644
临床治愈率,%	85.37	83.33		0.055	0.815

3 讨论

发热是患者就诊的常见病因,发热原因多种多样,其中感染性因素是最主要的,对此,临床医师往往会在一开始就给予患者抗菌药物治疗。这使得盲目使用抗菌药物的概率增大,不仅会影响正确诊断,造成多重耐药菌的出现,还会对患者造成抗菌药物的附加损害^[6]。因此,寻找一个快速、简便、准确的实验室指标来判断是否为细菌感染,并能用它来指导抗菌药物的使用,已然成为当务之急。

PCT用于指导抗菌药物使用的价值已得到越来越多研究的证实。Schuetz P等^[7]对既往14个随机对照试验(共计4 467例患者)进行了系统回顾性研究,他们发现PCT指导治疗组和对照组的死亡率差异无统计学意义,校正比值比(OR)=0.91,95%置信区间(CI)为0.73~1.14,而PCT组在抗菌药物处方量及其治疗时间上比对照组明显降低,因此研究者建议PCT指导疗法应该作为旨在减少抗菌药物过度使用的试验基础。另有Meta分析结果显示:在成人急性呼吸道感染患者,PCT指导抗菌药物治疗可减少治疗失败率,但并不减少死亡率;PCT指导组相比对照组有更低的抗菌药物暴露率(中位数4 d vs. 8 d, $P < 0.001$)^[8]。为评价不同程度的急性呼吸道感染和来自不同临床环境的大范围患者开始或终止抗菌药物时使用PCT的安全性和有效性,国外学者共纳入4 221例受试者,结果发现:PCT组中2 085例患者中有118例患者死亡(5.7%),相比之下对照组中2 126例患者中有134例患者死亡(6.3%)(校正

OR=0.94, 95% CI 为 0.71~1.23); 398 例 PCT 组患者 (19.1%) 和 466 例对照组患者 (21.9%) 治疗失败^[9]。PCT 指导在任何临床环境下或急性呼吸道感染的诊断中与死亡或治疗失败的增加不相关。总抗菌药物暴露在所有不同临床环境和诊断中均明显降低[中位数(四分位距)从 8(5~12)降至 4(0~8)d; 天数的校正差异为 -3.47, 95% CI 为 -3.78~-3.17]。各个国家的临床指南也纷纷推荐 PCT 用于细菌性感染的协助诊断并指导抗菌药物的应用。2010 年, 德国脓毒症指南推荐早期测定血清 PCT 水平, 以排除和(或)确诊严重脓毒症; 为缩短抗菌药物治疗时间, 可考虑连续测定^[10]。2011 年, 欧洲呼吸协会指南建议在 CAP 患者, 尤其是严重病例中, 使用 PCT 来指导抗菌药物治疗^[11]。Schuetz P 等^[12]今年在 *JAMA* 上发表了他们最新的研究成果, 他们历时 8 年, 共纳入 4 211 例呼吸道感染患者, 以评价 PCT 指导抗菌药物使用的临床结果。研究结果显示, PCT 组的死亡率并没有比对照组有所增加, 而 PCT 组的治疗失败率有所降低; 更为重要的是, PCT 组比对照组有着更低的抗菌药物暴露率和更短的抗菌药物疗程 (P 值均 <0.01)。

既往已有的研究^[3-5, 8-9, 12]大都集中在 PCT 指导下呼吸道感染和 ICU 病房的抗菌药物治疗上, 本研究结果提示, 在发热原因待查患者中, PCT 组相比对照组的抗菌药物使用率有所降低, 分别为 70.73% 和 86.67% ($P < 0.05$); 抗菌药物使用时间有所缩短, 分别为 (7.24 ± 5.63) d 和 (13.50 ± 7.52) d ($P = 0.000$); 抗菌药物费用有所减少, 分别为 $(3\ 760.77 \pm 3\ 373.11)$ 元和 $(5\ 166.83 \pm 4\ 676.53)$ 元 ($P = 0.039$); 两组的住院时间、住院费用、28 d 死亡率和临床治愈率差异无统计学意义。

PCT 的动态监测与指导抗菌药物使用对进一步加强抗菌药物临床应用管理、优化抗菌药物临床应用结构、提高抗菌药物临床合理应用水平、遏制细菌耐药均具有一定作用。但本研究纳入病例数还不够多, 且仅在四川省人民医院这一单中心进行的, 还需扩大样本量、进行多中心试验, 以使试验结论更加具有说服力。

参考文献

[1] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, *et al.* The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever[J]. *J Infect*, 2010, 60(6):409.

[2] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9):944.

[3] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 302

(10):1 059.

[4] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, *et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010(9 713):463.

[5] Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, *et al.* Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL)[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(9):715.

[6] Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(3):197.

[7] Schuetz P, Chiappa V, Briel M, *et al.* Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(15):1 322.

[8] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 7(9):732.

[9] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, *et al.* Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(5): 651.

[10] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, *et al.* Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)) [J]. *Ger Med Sci*, 2010, 6(8):1.

[11] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: full version[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(Suppl 6):1.

[12] Schuetz P, Briel M, Mueller B, *et al.* Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections[J]. *JAMA*, 2013, 309(7):717.

(收稿日期:2013-11-12 修回日期:2014-07-29)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅