

儿童单中心血流感染病原分布与CPR、PCT指标相关分析

江世璇, 李学荣*

青岛大学附属医院, 山东 青岛
Email: 494425388@qq.com

收稿日期: 2021年2月23日; 录用日期: 2021年3月11日; 发布日期: 2021年3月29日

摘要

目的: 分析不同年龄住院儿童血培养病原菌分布及耐药性, 探讨血清降钙素原(PCT)和C反应蛋白(CRP)预测阳性指标的临床价值。方法: 回顾性分析2017年1月1日至2020年9月30日于青岛大学附属医院住院的<14岁行细菌培养的儿童375名。总结其病原菌及耐药分布, 并分析血培养结果阳性与阴性的CRP、PCT水平。结果: 共收集375名儿童血培养, 阳性55例(14.6%), 阴性320例, 其中革兰氏阳性菌39例(70.9%), 以凝固酶阴性的葡萄球菌为主, 革兰氏阴性菌16例(29.1%), 以肺炎克雷伯亚种为主。革兰氏阳性菌中对青霉素、红霉素、头孢西丁、苯唑西林耐药率高, 革兰氏阴性菌中对三代头孢、氨苄西林有一定耐药。血培养阳性的患儿PCT、CRP水平高于培养阴性的对象, 血培养为革兰氏阳性菌患儿PCT低于革兰氏阴性菌患儿的PCT ($P < 0.05$)。结论: 本单中心患儿(0~14岁)儿童血培养以革兰氏阳性菌感染为主, CRP对鉴别病原菌种类无统计学意义, PCT对鉴别病原菌种类有一定价值, CRP、PCT对鉴别血流感染有一定价值。血流感染与非血流感染CRP最佳临界值为12.16 mg/L, 敏感度与特异度分别为67.3%和67.9%; PCT最佳临界值为0.40 ng/L, 敏感度与特异度分别为58.2%和80.8% ($P < 0.05$)。

关键词

血流感染, 儿童, 降钙素原, C反应蛋白

Analysis of Correlation between Pathogen Distribution and CPR, PCT Indexes of Single Center Blood Flow Infection in Children

Shixuan Jiang, Xuerong Li*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 494425388@qq.com

*通讯作者。

Abstract

Object: To analyze the distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in blood culture of hospitalized children of different ages, and to explore the clinical value of predicting positive indexes of serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP). **Methods:** A total of 375 children under 14 years old who were hospitalized in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 1, 2017 to September 30, 2020 were analyzed retrospectively. The distribution of pathogens and drug resistance was summarized, and the levels of CRP and PCT with positive and negative blood culture results were analyzed. **Results:** A total of 375 children were collected for blood culture; 55 cases (14.6%) were positive and 320 cases were negative, including 39 cases of Gram-positive bacteria (70.9%), mainly coagulase-negative staphylococci, 16 cases of Gram-negative bacteria (29.1%), mainly *Klebsiella pneumoniae*. The resistance rate of Gram-positive bacteria to penicillin, erythromycin, cefoxitin and oxacillin was high, while Gram-negative bacteria were resistant to the third generation cephalosporins and ampicillin. The levels of PCT and CRP in children with positive blood culture were higher than those with negative culture, and the PCT of children with Gram-positive bacteria was lower than that of children with Gram-negative bacteria (PCT (P < 0.05)). **Conclusion:** The blood culture of children (0~14 years old) in this single center is mainly infected by Gram-positive bacteria. CRP has no statistical significance in identifying the types of pathogens. PCT has a certain value in identifying the types of pathogens, and CRP and PCT have a certain value in distinguishing bloodstream infections. The optimal critical value of CRP for bloodstream infection and non-bloodstream infection is 12.16 mg/L, and the sensitivity and specificity are 67.3% and 67.9%, respectively. The optimal critical value of PCT was 0.40 ng/L, and the sensitivity and specificity were 58.2% and 80.8%, respectively.

Keywords

Bloodstream Infection, Children, Procalcitonin, C-Reactive Protein

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血流感染是指各种病原菌进入血液后,在血液中持续繁殖,释放各种毒素,而使人体产生全身炎症反应,其发病急、病死率高,总病死率为28.7% [1]。通常细菌培养阳性结果多在1~2天内报告,时间相对较长,儿童脓毒症病情变化快,细菌是血流感染的主要组成,感染种类多且常危及生命,病初通常导致抗生素选择困难,所以早期如何正确经验性应用合理抗生素对患儿治疗尤为关键,而CRP、PCT作为临床感染诊断的重要指标,有文章提示其可能作为感染早期标志物对细菌培养结果的预测[2]。本研究回顾性研究了375名儿童血培养与炎症指标CRP、PCT相关分析,为重症感染患儿用药提供一定依据。

2. 资料与方法

一般资料 采用回顾分析,收集2017年1月1日至2020年9月30日于青岛大学附属医院住院的儿童共375名。入组标准:1) 怀疑出现血流感染,并行血培养、CRP、PCT检查。2) <14岁的儿童,每一

患儿统一病原且排除同一儿童一次发作中多次重复阳性结果。排除标准：血培养污染。以上研究在并不违背伦理道德下进行。

3. 方法

3.1. 仪器与试剂

采用法国生物梅里埃 Vitek2-compact 进行菌种鉴定和药物分析, 结果参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)推荐的折点标准。PCT 检测采用罗氏全自动电化学发光仪 Roche Cobas E601; CRP 检测用全自动生化分析仪 Roche Cobas 501。

3.2. 统计学处理

使用 SPSS 26.0 进行统计学分析。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示; ROC 曲线下面积确定最佳临界点值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. 不同年龄患儿血培养阳性分布情况

排除污染后其中血培养共男 220 名, 女 155 名, 具体分布见表 1。

Table 1. Positive distribution of blood culture in children of different ages (excluding pollution)

表 1. 不同年龄患儿血培养阳性分布情况(排除污染)

| | 新生儿 | 婴儿 | 幼儿 | 学龄前期 | 学龄期至青春期 |
|--------|-----|------|------|------|---------|
| 总数(例) | 156 | 73 | 49 | 59 | 44 |
| 阳性数(例) | 9 | 16 | 8 | 12 | 10 |
| 阳性率(%) | 5.8 | 21.9 | 16.3 | 20.3 | 22.7 |

4.2. 病原菌分布

其中血培养阳性 55 例, 阳性率为 14.6%, 污染标本共 10 例, 革兰阳性菌为 39 例, 革兰氏阴性菌为 16 例, 具体细菌菌株分布见表 2。

Table 2. Distribution of pathogenic strains in blood culture (elimination of pollution)

表 2. 血培养病原菌株分布(排除污染)

| | 菌株数(例) | 百分比(%) |
|---------|--------|--------|
| 革兰氏阳性菌 | 39 | 70.9 |
| 表皮葡萄球菌 | 7 | 12.7 |
| 人葡萄球菌 | 10 | 18.1 |
| 金黄色葡萄球菌 | 7 | 12.7 |
| 溶血葡萄球菌 | 2 | 3.6 |
| 头状葡萄球菌 | 2 | 3.6 |
| 无乳链球菌 | 2 | 3.6 |
| 肺炎链球菌 | 1 | 1.8 |
| 屎肠球菌 | 1 | 1.8 |

Continued

| | | |
|------------|----|------|
| 缓症链球菌 | 1 | 1.8 |
| 沃氏葡萄球菌 | 1 | 1.8 |
| 鸢鸡肠球菌 | 1 | 1.8 |
| 产单核细胞李斯特菌 | 1 | 1.8 |
| 短小芽孢杆菌 | 1 | 1.8 |
| 枯草芽孢杆菌 | 1 | 1.8 |
| 口腔放线菌 | 1 | 1.8 |
| 革兰阴性菌 | 16 | 29.1 |
| 肺炎克雷伯菌肺炎亚种 | 5 | 9 |
| 大肠埃希菌 | 4 | 7.3 |
| 沙门菌属 | 3 | 5.5 |
| 阴沟肠杆菌 | 1 | 1.8 |
| 铜绿假单胞菌 | 1 | 1.8 |
| 二氧化碳嗜纤维菌属 | 1 | 1.8 |
| 奥斯陆莫拉菌 | 1 | 1.8 |

4.3. 主要革兰氏阳性细菌耐药分布

凝固酶阳性葡萄球菌中耐甲氧西林共 9 株, 甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌 13 株。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 2 株, 5 株对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌, 其对青霉素、红霉素耐药均高, 所有血培养为革兰氏阳性菌均对万古霉素、利奈唑胺敏感。其具体详见表 3。

Table 3. Resistance of Gram-positive strains to multiple antibiotics [n (%)]

表 3. 革兰氏阳性菌株对多种抗生素耐药情况[n (%)]

| | MRCNS (9 株) | | MSCNS (13 株) | | MRSA (2 株) | | MSSA (5 株) | |
|-------|-------------|----------|--------------|-----------|------------|---------|------------|---------|
| | 耐药 | 敏感 | 耐药 | 敏感 | 耐药 | 敏感 | 耐药 | 敏感 |
| 环丙沙星 | 1 (11.1) | 7 (77.8) | 1 (7.7) | 12 (92.3) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 呋喃妥因 | 0 (0) | 3 (33.3) | 0 (0) | 7 (53.8) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (40) |
| 克林霉素 | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 8 (61.5) | 4 (30.8) | 2 (100) | 0 (0) | 4 (80) | 1 (20) |
| 红霉素 | 9 (100) | 0 (0) | 9 (69.2) | 3 (23.1) | 0 (0) | 2 (100) | 4 (80) | 1 (20) |
| 庆大霉素 | 0 (0) | 9 (100) | 0 (0) | 12 (92.3) | 0 (0) | 1 (50) | 1 (20) | 4 (80) |
| 利奈唑胺 | 0 (0) | 9 (100) | 0 (0) | 13 (100) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 复方新诺明 | 5 (55.6) | 4 (44.4) | 5 (38.5) | 8 (61.5) | 0 (0) | 2 (100) | 2 (40) | 3 (60) |
| 四环素 | 1 (11.1) | 8 (88.9) | 3 (23.1) | 9 (69.2) | 0 (0) | 2 (100) | 1 (20) | 4 (80) |
| 替加环素 | 0 (0) | 9 (100) | 0 (0) | 11 (84.6) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 左氧氟沙星 | 1 (11.1) | 7 (77.8) | 1 (7.7) | 12 (92.3) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 莫西沙星 | 1 (11.1) | 7 (77.8) | 1 (7.7) | 11 (84.6) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 苯唑西林 | 8 (88.9) | 0 (0) | 6 (46.2) | 7 (53.8) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (100) |

Continued

| | | | | | | | | |
|------|----------|---------|-----------|-----------|---------|---------|---------|---------|
| 头孢西丁 | 6 (66.7) | 0 (0) | 7 (53.8) | 4 (30.8) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (20) |
| 青霉素 | 9 (100) | 0 (0) | 11 (84.6) | 2 (15.4) | 1 (50) | 1 (50) | 5 (100) | 0 (0) |
| 利福平 | 0 (0) | 9 (100) | 1 (7.7) | 12 (92.3) | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 5 (100) |
| 万古霉素 | 0 (0) | 9 (100) | 0 (0) | 13 (100) | 0 (0) | 2100) | 0 (0) | 5 (100) |

注: MRCNS 为耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌, MSCNS 为甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌, MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, MSSA 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌。

4.4. 革兰氏阴性细菌耐药分布

其中产超广谱 β -内酰胺酶的大肠埃希菌共 2 株, 对头孢曲松均耐药, 对哌拉西林他唑巴坦均敏感。未培养出其他产超广谱 β -内酰胺酶的菌株, 所有革兰氏阴性菌均对美罗培南及亚胺培南敏感。具体见表 4。

Table 4. Resistance rate of Gram-negative strains to multiple antibiotics [n (%)]

表 4. 革兰氏阴性菌株对多种抗生素耐药率[n (%)]

| | ESBL 阳性(2 株) | ESBL 阴性(14 株) |
|----------|--------------|---------------|
| 阿米卡星 | 0 (0) | 0 (0) |
| 氨苄西林 | 2 (100) | 11 (78.5) |
| 氨曲南 | 1 (50) | 0 (0) |
| 头孢唑林 | 2 (100) | 0 (0) |
| 环丙沙星 | 2 (100) | 1 (7.1) |
| 头孢曲松 | 2 (100) | 0 (0) |
| 头孢替坦 | 0 (0) | 0 (0) |
| 头孢吡肟 | 0 (0) | 0 (0) |
| 庆大霉素 | 1 (50) | 1 (7.14) |
| 亚胺培南 | 0 (0) | 0 (0) |
| 妥布霉素 | 0 (0) | 1 (7.14) |
| 复方新诺明 | 2 (100) | 6 (42.9) |
| 哌拉西林他唑巴坦 | 0 (0) | 0 (0) |
| 厄他培南 | 0 (0) | 0 (0) |
| 替加环素 | 0 (0) | 0 (0) |
| 头孢哌酮舒巴坦 | 0 (0) | 0 (0) |
| 头孢噻肟 | 1 (50) | 0 (0) |
| 美罗培南 | 0 (0) | 0 (0) |

4.5. 炎症指标 CRP、PCT 比较

革兰阳性菌患儿的 CRP 和 PCT 水平同革兰阴性菌患者比较, CRP 差异无统计学意义($P > 0.05$), PCT 差异具有统计学差异($P < 0.05$)。血培养阳性患儿中 CRP、PCT 值远大于血培养阴性患儿 CRP、PCT, 两组有统计学差异($P < 0.05$)。详见表 5、表 6。

Table 5. Comparison of detection results of Gram-positive and Gram-negative bacteria ($\bar{x} \pm s$)**表 5.** 革兰阳性与阴性菌检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

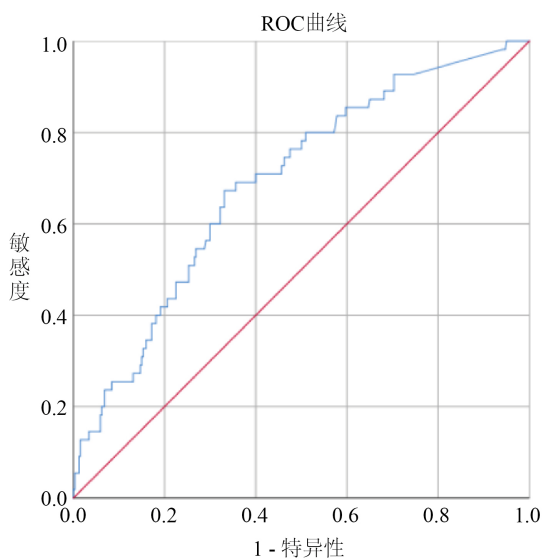
| 组别 | CRP (mg/l) | PCT (ng/ml) |
|--------------|---------------|-------------|
| 革兰阳性(n = 39) | 47.99 ± 68.46 | 0.70 ± 0.77 |
| 革兰阴性(n = 16) | 38.17 ± 38.35 | 1.26 ± 1.18 |
| t 值 | 0.538 | -2.096 |
| p 值 | >0.05 | <0.05 |

Table 6. Comparison of positive and negative results of blood culture ($\bar{x} \pm s$)**表 6.** 血培养阳性与血培养阴性检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | CRP (mg/l) | PCT (ng/ml) |
|--------------|---------------|-------------|
| 阳性组(n = 55) | 45.13 ± 61.05 | 0.87 ± 0.94 |
| 阴性组(n = 320) | 18.85 ± 30.89 | 0.38 ± 0.59 |
| t 值 | 4.890 | 4.249 |
| p 值 | <0.05 | <0.05 |

4.6. ROC 曲线

血流感染与非血流感染的 ROC 曲线, CRP 的曲线下面积为 0.691, 最佳临界值为 12.16 mg/L, 敏感度与特异度分别为 67.3%和 67.9%, 95%置信区间[0.618, 0.765] ($P < 0.05$) 图 1; PCT 曲线下面积为 0.655, 最佳临界值为 0.40 ng/L, 敏感度与特异度分别为 58.2%和 80.8%, 95%置信区间[0.559, 0.752] ($P < 0.05$) 图 2。血流感染中血培养阳性结果与血培养阴性结果之间 ROC 曲线($P > 0.05$), 无统计学意义。

**Figure 1.** ROC curve of CRP with bloodstream infection and non-bloodstream infection**图 1.** 血流感染与非血流感染 CRP 的 ROC 曲线

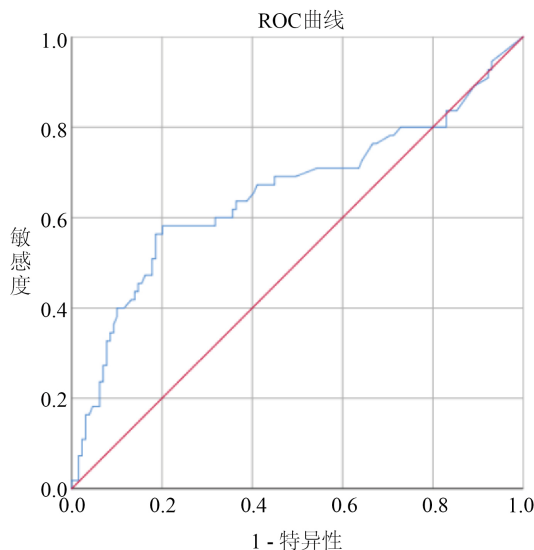


Figure 2. ROC curve of PCT with bloodstream infection and non-bloodstream infection

图 2. 血流感染与非血流感染 PCT 的 ROC 曲线

5. 讨论

血流感染为一种严重的全身感染性疾病,且早期缺乏特异性诊断,血培养是诊断血流感染的“金标准”,因儿童免疫功能不成熟,易发生感染性疾病,且患儿一旦发生脓毒血症,病情往往较重,但血培养报告需要一定时间,且血培养阳性率较低,故早期的快速检查对疾病的控制显得尤为重要。有研究表明,PCT在血流感染发生2h之后就显著上升,在6h左右能够达到最高峰,可以稳定于患者血液中,容易检测发现。CRP在患者炎症反应之后的5h开始上升,在30h之后逐渐达到高峰[3],所以早期检测CRP、PCT对明确患儿有无败血症,对患儿早期败血症类型予以判断,从而正确指导用药,避免增加耐药性。

本研究回顾性统计了375名儿童血培养标本,共检出病原菌55例,阳性率占14.6%,其中新生儿阳性9例(5.8%),婴儿阳性16例(21.9%),幼儿阳性8例(16.3%),学龄前期儿童阳性12例(20.3%),学龄期至青春期儿童阳性10例(22.7%)。幼儿期以内血培养阳性占血培养总阳性率的60%,这可能与3岁以内儿童免疫功能差、皮肤黏膜保护功能不完善有关[4]。

本研究革兰氏阳性菌共培养出36例,革兰氏阴性菌共培养出16例,以革兰氏阳性菌为主,与国与所报道相符[5]。在革兰氏阳性菌属中,以凝固酶阴性的葡萄球菌最常见,该菌通常为机会致病菌,这可能与儿童免疫功能不成熟有关,也可能是因为临床侵入性操作增多以及抗生素滥用导致。阳性菌对青霉素、红霉素耐药率高,不建议上述药物经验性治疗,而喹诺酮类与庆大霉素对革兰氏阳性菌耐药率低,因喹诺酮类药物对儿童副作用较大,所以对于革兰氏阳性菌属建议以庆大霉素作为经验用药。目前尚无证据表明革兰氏阳性菌对利奈唑胺、万古霉素、替加环素耐药,故药物可作为耐药菌的治疗选择。在革兰氏阴性菌中,以肺炎克雷伯亚种最多,在所培养出的阴性菌中,ESBL阴性的对哌拉西林他唑巴坦、三代头孢敏感型好,故可作为经验性用药;而ESBL阳性对三代头孢耐药率高。

PCT是一种无激素活性降钙素前肽物质,由116个氨基酸组成,正常条件下人血清PCT含量非常低,其在细菌感染后2h内升高[6]。PCT与CRP对血流感染有较高的预测价值,其中PCT被认为是判断血流感染最有价值的指标之一[7]。且PCT水平的升高与人体免疫、外科手术等无关[8],因此PCT对细菌

感染有较好的特异性与灵敏度[9]。而 CRP 为一种急性产生的反应蛋白, 是白细胞介素 6、白细胞介素 1、肿瘤坏死因子等刺激肝脏上皮细胞合成, 一般在细菌感染 12~18 小时升高[10], CRP 指标水平不单单与感染相关, 肿瘤、免疫系统疾病、组织损伤等均可导致 CRP 升高, 故需具体情况具体分析。早期应用合理的抗生素, 对患儿疾病的恢复有利, 因血培养需时间较长, 且 CRP、PCT 的方便时效, 易于检查[11]。本次研究显示, 脓毒症患儿 CRP (45.13 ± 61.05 mg/l)、PCT (0.87 ± 0.94 ng/ml)水平明显高于血培养阴性患儿 CRP (18.85 ± 30.89 mg/l)、PCT (1.26 ± 1.18 ng/ml), 且革兰氏阳性耐药菌 PCT (0.70 ± 0.77 ng/ml)水平明显低于革兰氏阴性菌 PCT (1.23 ± 1.18 ng/ml)水平, 之间有统计学差异。

6. 结论

综上所述, 儿童血流感染的病原菌以球菌为主, CRP、PCT 有可能作为儿童血培养结果前作为血培养结果的提示, CRP 可能提示是否存在血流感染, 值为 12.16 mg/L 时灵敏度与特异度最高, PCT 也可能提示是否存在血流感染, 值为 0.40 ng/L 时灵敏度与特异度最高, 并且可能区分血培养病原菌种类。

参考文献

- [1] 周梦兰, 杨启文, 于淑颖, 徐英春. 血流感染流行病学研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(2): 212-217.
- [2] 张婷, 丁爽, 李洪春, 等. 血 PCT, CRP 及 NEU% 联合检测对细菌性血流感染的早期诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(3): 75-77.
- [3] 刘乐平, 刘文恩, 晏群, 等. 2012-2015 年某三甲医院血培养常见病原菌及其耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(6): 374-379.
- [4] 张交生, 董意妹, 郑跃杰, 等. 不同年龄发热患儿血培养阳性菌株分布及其耐药性分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(3): 215-218.
- [5] 景春梅, 许红梅, 赵瑞秋, 等. 2016-2018 年 11 所医院儿童血培养分离菌的耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(1): 78-87.
- [6] Müller, B., White, J.C., Nylén, E.S., *et al.* (2001) Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 396-404. <https://doi.org/10.1210/jc.86.1.396>
- [7] 黄浩, 陈湘平, 陈凤朱, 等. 细菌性血流感染患者炎症因子的对比分析[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(3): 173-177.
- [8] Cho, S.Y. and Choi, J.H. (2014) Biomarkers of Sepsis. *Infection & Chemotherapy*, **46**, 1-12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>
- [9] Smith, K.J., Wateska, A., Nowalk, M.P., *et al.* (2013) Cost-Effectiveness of Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Community Acquired Pneumonia. *Journal of General Internal Medicine*, **28**, 1157-1164. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2400-x>
- [10] Pepys, M.B. and Baltz, M.L. (1982) Acute Phase Proteins with Special Reference to C-Reactive Protein and related Proteins (Pentaxins) and Serum Amyloid A Protein. *Advances in Immunology*, **34**, 141-212. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60379-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60379-X)
- [11] Xu, X.J., Luo, Z.B., Xia, *et al.* (2019) Comparison of Interleukin-6, Inter-Leukin-10, Procalcitonin and C-Reactive Protein in Identifying High-Risk Febrile Illness in Pediatric Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *Cytokine*, **116**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.01.004>