

## · 临床研究 ·

# Presepsin 区分脓毒症患者 G- 菌与 G+ 菌、真菌感染的价值

叶志辉<sup>1</sup> 丁洪光<sup>2</sup> 叶靖坤<sup>2</sup> 蔡耿鑫<sup>2</sup> 曾红科<sup>2</sup> 温妙云<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 深圳市龙岗中心医院 ( 深圳市第九人民医院 ) 急诊科, 深圳 518116; <sup>2</sup> 广东省人民医院 ( 广东省医学科学院 ) 急危重症医学部, 广州 510080;

通信作者: 温妙云, Email:wenmiaoyun041105@163.com

**【摘要】目的** 验证可溶性白细胞分化抗原 14 亚型 (presepsin) 能否用于区分脓毒症患者革兰氏阴性菌 (G- 菌) 感染与革兰氏阳性菌 (G+)、真菌感染。**方法** 采用前瞻性研究方法, 收集于 2017 年 6 月至 2018 年 11 月重症监护病房 (ICUs) 细菌或真菌培养阳性的脓毒症患者, 根据培养结果分为 G- 菌组、G+ 菌组和真菌组。入院时取外周血检测 presepsin 和降钙素素原 (PCT) 水平。**结果** (1) 共 156 例患者纳入研究, 96 例 (62%) 患者 G- 菌感染, 25 例 (16%) 患者 G+ 菌感染, 35 例 (22%) 患者真菌感染; (2) G- 菌组 presepsin 水平明显高于 G+ 菌组 ( $P=0.005$ ) 和真菌组 ( $P=0.000$ ); (3) ROC 曲线下面积 (AUC) 比较, presepsin 区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于 PCT (AUC: 0.809 vs 0.712,  $P=0.024$ ), presepsin 联合 PCT 后区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于单独 presepsin (AUC: 0.866 vs 0.809,  $P=0.041$ )。 **结论** 与 PCT 相比, presepsin 可更好地用于区分脓毒症患者 G- 菌与 G+ 菌、真菌感染。

**【关键词】** 脓毒症; 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; 降钙素素原; 感染

**基金项目:** 广东省自然科学基金项目 (2016A030313763); 广州市科技计划项目 (201707010322)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.023

## The value of serum presepsin in differentiating Gram-negative bacteria from Gram-positive bacteria and fungal infection in sepsis patients

Ye Zhihui<sup>1</sup>, Ding Hongguang<sup>2</sup>, Ye Jingkun<sup>2</sup>, Cai Gengxin<sup>2</sup>, Zeng Hongke<sup>2</sup>, Wen Miaoyun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emergency Department, Longgang District Central Hospital of Shen Zhen, Shen Zhen 518116, China;

<sup>2</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Wen Miaoyun, Email: wenmiaoyun041105@163.com

**【Abstract】 Objective** To examine whether presepsin level can serve as a distinguishing marker between G- bacteria and G+ bacteria, fungal infection in sepsis patients. **Methods** A prospective observation study was conducted on the consecutive patients with positive bacterial cultures in intensive care unit (ICU) from June 2017 to November 2018. The patients were divided into the G- group, G+ group and fungal group. Blood samples were collected upon admission to measure the levels of presepsin and procalcitonin (PCT). **Results** (1) Of the 156 patients met the inclusion criteria. 96 (62% G- rods, 25 (16%) G+ microbes, and 35 (22%) fungi were detected. (2) Presepsin concentrations were significantly higher in the G- group compared with the G+ and fungal groups ( $P=0.000$ ). (3) Presepsin level has a higher accuracy in differentiating G-sepsis from Gram+ and fungal sepsis than PCT level [area under the curve (AUC): 0.809 vs 0.712]. The AUC value of a combination of presepsin and PCT level was significantly larger than that of presepsin level alone in differentiating G- sepsis from Gram+ and fungal sepsis (AUC: 0.866 vs 0.809). **Conclusions** In contrast to PCT, presepsin is a good discriminative biomarker in different infections.

**【Keywords】** Sepsis; Presepsin; Procalcitonin; Infection

**Fundprogram:** Natural Science Foundation of Guangdong Province (2016A030313763); Science and Technology Program of Guangzhou, (201707010322)

DOI : 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.023

早期识别致病菌和及时、有效的抗生素治疗是改善脓毒症患者预后的重要因素<sup>[1]</sup>。研究表明, 抗生素的不恰当使用会诱导多重耐药菌的产生和二重感染<sup>[2]</sup>, 增加脓毒症患者的死亡风险<sup>[3]</sup>。病原菌培养是确定脓毒症患者感染源的金标准, 但有很大的局限性, 病原菌培养耗费时间长, 而且有 30% 左右的假阴性率<sup>[4]</sup>。基于聚合酶链式反应 (PCR) 技术的病原菌诊断系统虽然可较快的得出检验结果, 但是假阳性率偏高且费用昂贵<sup>[5]</sup>。因此, 能快速、准确识别致病菌, 且价格低廉的生物标记物将有望成为指导临床抗生素合理应用的新选择。

CD14 是糖蛋白家族的成员之一, 是宿主识别细菌及宿主反应的感染相关模式受体<sup>[6]</sup>。CD14 有两种形式, 即可溶性 (sCD14) 和膜结合型 (mCD14)。脓毒症时, 激活的血浆蛋白酶促进 sCD14 裂解为 sCD14 亚型 (sCD14-ST, presepsin)<sup>[7]</sup>。Presepsin 是近年来发现的新型生物标记物, 在脓毒血症的诊断及预后预测等方面有重要的价值, 甚至优于 PCT、C-反应蛋白 (CRP)、白介素 -6 (IL-6) 等指标<sup>[8-9]</sup>。Presepsin 能否用于识别脓毒症患者的致病菌, 尚未见报道。本研究旨在探讨 presepsin 能否用于区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性观察研究方法, 收集于 2017 年 6 月至 2018 年 11 月入住 ICUs 的脓毒症患者。纳入标准包括: (1) 符合脓毒症 3.0 定义标准<sup>[10]</sup>; (2) 年龄  $\geq 18$  岁; (3) 入院时同时检测血清 presepsin 和 PCT 水平。排除标准: (1) 年龄  $< 18$  岁; (2) 甲状腺疾病; (3) 严重免疫抑制; (4) 慢性肝肾疾病; (5) 孕妇; (6) 肿瘤晚期。根据病原菌培养结果分为 G- 菌组、G+ 菌组和真菌组。本研究获得患者或家属的知情同意, 并经医学伦理委员会批准 (No. GDREC 2016318H)。

### 1.2 研究方法

记录患者年龄、性别、病原菌培养结果、感染部位、是否机械通气等一般情况。根据入院当日最差指标评定急性生理学及慢性健康状况 II 评分 (APACHE II score) 和序贯器官功能衰竭评分 (SOFA score)。入院当天取血检测白细胞、血小板、

总胆红素、血肌酐、血乳酸、PCT、presepsin 等。

### 1.3 研究方法

PCT 采用双抗体免疫夹心法检测 (Bio Mérieux, Marcy L' Etoile, France), 检测范围为 0.05 ~ 200 ng/mL; presepsin 采用化学发光酶联免疫法检测 (LSI Medience Corporation, Tokyo, Japan), 检测范围为 20 ~ 20 000 pg/mL。

### 1.4 统计学方法

计量资料以中位数 (四分位数间距)  $M (IQ)$  表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。绘制 ROC 曲线, 结合 Logistic 回归方法联合 presepsin 和 PCT, 比较 presepsin 和 PCT 区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染的准确性。所有数据均由 SPSS16.0 统计软件完成, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共 156 例患者纳入研究, 男性 79 例、女性 77 例, 年龄 62.0 (50.3 ~ 70.8) 岁; 机械通气患者 117 例 (75%); 96 例 (62%) 患者 G- 菌感染, 25 例 (16%) 患者 G+ 菌感染, 35 例 (22%) 患者真菌感染。见表 1。

PCT 水平为 6.6 (1.9 ~ 30.6) ng/mL, presepsin 水平为 1 420.0 (840.8 ~ 2 564.5) pg/mL, SOFA score 水平为 8 (6 ~ 10.5), APACHE II score 水平为 21.5 (17 ~ 25), 白细胞水平为 13.6 (8.5 ~ 19.4)  $\times 10^9/L$ , 血小板水平为 149.5 (70.8 ~ 232.0)  $\times 10^9/L$ , 总胆红素水平为 1.3 (0.8 ~ 2.9) mg/dL, 血肌酐水平为 1.4 (1.0 ~ 2.2) mg/dL, 动脉血乳酸水平为 1.70 (1.20 ~ 3.00) mmol/L。见表 1。

### 2.2 Presepsin 和 PCT 的组间比较

G- 菌组 presepsin 水平明显高于 G+ 菌组 ( $P = 0.005$ ) 和真菌组 ( $P = 0.000$ ), G- 菌组 PCT 水平明显高于 G+ 菌组 ( $P = 0.017$ ) 和真菌组 ( $P = 0.013$ )。见图 1、表 2。

腹腔感染患者 presepsin 水平明显高于呼吸道感染、尿路感染和其它部位感染的患者 ( $P = 0.002$ ); 尿路感染患者 PCT 水平明显高于呼吸道感染、腹腔感染和其他部位感染的患者 ( $P = 0.004$ )。见表 2。

埃希杆菌属所致脓毒症患者血清 presepsin 水

表 1 患者一般情况

Table 1 Basic demographic characteristics of patients

年龄 (岁)	62.00 (50.25 ~ 70.75)
男性 (n,%)	79 (51)
实验室指标	
白细胞 (10 <sup>9</sup> /L)	13.55 (8.50 ~ 19.39)
血小板 (10 <sup>9</sup> /L)	149.50 (70.75 ~ 232.00)
总胆红素 (mg/dL)	1.32 (0.84 ~ 2.89)
血肌酐 (mg/dL)	1.42 (0.96 ~ 2.16)
PCT (ng/mL)	6.60 (1.85 ~ 30.56)
Presepsin (pg/mL)	1420.00 (840.75 ~ 2564.50)
动脉血乳酸 (mmol/L)	1.70 (1.20 ~ 3.00)
机械通气 (n,%)	
患者数	117 (75)
重症评分	
SOFA score	8 (6 ~ 10.5)
APACHE II score	21.5 (17 ~ 25)
病原菌分类 (n,%)	
G- 菌	96 (62)
G+ 菌	25 (16)
真菌	35 (22)

注: PCT 降钙素原; presepsin 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; APACHE II 急性生理学与慢性健康评分; SOFA 序贯器官功能衰竭评分。

平明显高于其他病原菌 ( $P=0.008$ ), 假单胞菌属所致脓毒症患者血清 PCT 水平明显高于其他病原菌 ( $P=0.038$ )。见表 2。

### 2.3 Presepsin 与 PCT 的 ROC 曲线下面积比较

用 ROC 曲线下面积 (AUC) 大小比较 presepsin 和 PCT 区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染的准确性, 得出最佳截断点及其敏感度、特异度、阳性预测值 (PPV)、阴性预测值 (NPV)。

Presepsin 区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于 PCT (AUC: 0.809 vs. 0.712,  $P=0.024$ )。当 presepsin 以 1 408 ng/mL 为截断点时, 其区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染的敏感度为 74.0% (95%CI 64.0% ~ 82.4%)、特异度为 76.7% (95%CI 64.0% ~ 86.6%)、PPV 为 76.05% (95%CI 63.97% ~ 86.03%)、NPV 为 74.68% (95%CI 63.99% ~ 83.10%)。见图 2、表 3。应用 Logistic 回归方法, 将 presepsin 和 PCT 结合起来, 其区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于单独 presepsin (AUC: 0.866 vs. 0.809,  $P=0.041$ )。见图 2、表 3。

## 3 讨论

本研究评估了入院时的 presepsin 水平在区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染中的价值。研究结果表明, G- 菌组 presepsin 水平明显高于 G+ 菌组和真菌组; ROC 曲线下面积比较, presepsin 区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于 PCT。提示 Presepsin 是一个能早

表 2 Presepsin 和 PCT 水平的组间比较 [mg/dL, M(IQ)]

Table 2 Comparison of presepsin and PCT among groups [mg/dL, M(IQ)]

指标	PCT		Presepsin	
		P 值		P 值
性别				
女 (n=77)	8.0 (1.9-31.9)	0.691	1382.0 (865.0-2291.0)	0.744
男 (n=79)	6.0 (1.9-30.0)		1506.0 (796.0-2743.0)	
微生物分类				
G- 菌 (n=96)	11.0 (3.4-46.7)	0.002	1833.5 (1119.0-3417.0)	0.000
G+ 菌 (n=25)	3.8 (0.7-28.1)		888.0 (578.5-1719.5)	
真菌 (n=35)	5.1 (1.1-8.6)		1190.0 (466.0-1396.0)	
感染部位		0.004		0.002
呼吸道感染 (n=71)	8.8 (1.2-21.7)		1382.0 (671.0-1865.0)	
尿路感染 (n=32)	20.0 (2.0-114.0)		1836.0 (1009.3-2895.5)	
腹腔感染 (n=39)	15.0 (4.8-44.8)		2062.0 (1216.0-3628.0)	
其他 (n=14)	4.6 (0.8-13.0)		1061.0 (464.3-1347.0)	
病原菌种属		0.038		0.008
不动杆菌属 (n=32)	3.6 (1.5-19.3)		1041.5 (492.5-2336.0)	
念珠菌属 (n=22)	3.7 (0.7-26.1)		1204.0 (700.0-2193.0)	
肠杆菌属 (n=13)	20.0 (3.4-55.3)		1551.0 (1230.0-2140.5)	
肠球菌属 (n=9)	3.2 (0.8-43.6)		1216.0 (550.0-1340.0)	
埃希杆菌属 (n=25)	10.7 (5.4-58.0)		2212.0 (1134.0-4158.0)	
克雷伯氏菌属 (n=17)	10.8 (3.3-47.6)		2028.0 (1098.0-3006.5)	
假单胞菌属 (n=25)	18.6 (3.5-42.6)		1865.0 (1369.5-3929.0)	
葡萄球菌属 (n=10)	3.9 (7.4-20.4)		1114.5 (417.5-1441.0)	
链球菌属 (n=3)	1.85 (0.09-6.48)		778.00 (352.00-3628.00)	

注: 尿路感染患者 PCT 水平明显高于其它部位感染的患者 (尿路感染 vs. 呼吸道感染:  $P=0.000$ ; 尿路感染 vs. 腹腔感染:  $P=0.014$ ; 尿路感染 vs. 其他:  $P=0.000$ ); 腹腔感染患者 Presepsin 水平明显高于其它部位感染的患者 (腹腔感染 vs. 呼吸道感染:  $P=0.000$ ; 腹腔感染 vs. 尿路感染:  $P=0.010$ ; 腹腔感染 vs. 其他:  $P=0.000$ )。肠杆菌属感染患者 PCT 水平明显高于其他菌感染患者 (肠杆菌属 vs. 不动杆菌属:  $P=0.000$ ; 肠杆菌属 vs. 念珠菌属:  $P=0.000$ ; 肠杆菌属 vs. 肠球菌属:  $P=0.000$ ; 肠杆菌属 vs. 埃希杆菌属:  $P=0.012$ ; 肠杆菌属 vs. 克雷伯氏菌属:  $P=0.009$ ; 肠杆菌属 vs. 假单胞菌属:  $P=0.094$ ; 肠杆菌属 vs. 葡萄球菌属:  $P=0.000$ ; 肠杆菌属 vs. 链球菌属:  $P=0.000$ ); 埃希杆菌属感染患者 Presepsin 水平明显高于其他菌感染患者 (埃希杆菌属 vs. 不动杆菌属:  $P=0.000$ ; 埃希杆菌属 vs. 念珠菌属:  $P=0.000$ ; 埃希杆菌属 vs. 肠杆菌属:  $P=0.003$ ; 埃希杆菌属 vs. 肠球菌属:  $P=0.000$ ; 埃希杆菌属 vs. 克雷伯氏菌属:  $P=0.056$ ; 埃希杆菌属 vs. 假单胞菌属:  $P=0.014$ ; 埃希杆菌属 vs. 葡萄球菌属:  $P=0.000$ ; 埃希杆菌属 vs. 链球菌属:  $P=0.000$ )。

表 3 Presepsin 和 PCT 的 ROC 曲线下面积比较

Table 3 Comparison of area under ROC curves between presepsin and PCT

指标	AUC	95% CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
PCT, (mg/dL)	0.712	0.632-0.793	0.000	14.1	50.0	83.3	74.96	62.49
presepsin, (ng/mL)	0.809	0.740-0.877	0.000	1408	74.0	76.7	76.05	74.68
Presepsin+PCT	0.866	0.809-0.922	0.000		79.2	80.0	79.84	79.37

注: ROC 受试者特征操作曲线; PCT 降钙素原; presepsin 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型; PPV 阳性预测值; NPV 阴性预测值。

期识别脓毒症患者致病菌的生物标记物。

作为脂多糖 (G- 菌细胞壁成分) - 脂多糖结合蛋白复合体的受体, CD14 可激活炎症反应级联信号传导通路, 在脓毒症的发生、发展过程中起着至关重要的作用。脓毒症患者较健康人 sCD14 水平

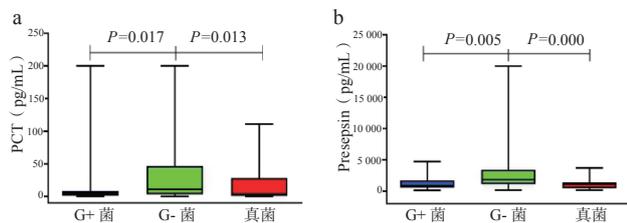


图 1 Presepsin 和 PCT 水平的组间比较  
Fig 1 Comparison of presepsin and PCT levels among groups

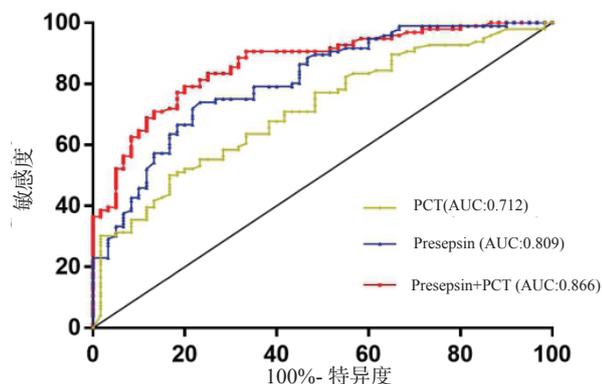


图 2 Presepsin 和 PCT 区分脓毒症患者 G- 菌感染与 G+ 菌感染、真菌感染的 ROC 曲线  
Fig 2 ROC curve of presepsin and PCT for differentiating Gram-negative infection from Gram+ infection and fungal infection

明显升高，且 sCD14 水平与脓毒症患者病情的严重程度和预后呈正相关。sCD14 在肝硬化、糖尿病、冠心病等疾病状态下均可升高，提示 sCD14 有较差的特异性。目前普遍认为，presepsin (sCD14-ST) 是机体针对细菌感染时所产生的，在细菌吞噬过程中发挥作用，具有较强的特异性；G- 菌感染诱导的全身炎症反应明显强于 G+ 菌和真菌。综上，这些可能是本研究中发现 G- 菌所致脓毒症患者血清 presepsin 水平明显高于 G+ 菌和真菌感染患者的重要原因。本研究中腹腔感染的脓毒症患者 presepsin 水平明显高于其他部位感染的患者；埃希杆菌属 (G- 菌) 感染的脓毒症患者 presepsin 水平明显高于其它细菌和真菌。结合报道，大肠埃希杆菌 (G- 菌) 是腹腔感染的常见致病菌。这些结果均从不同角度论证了 presepsin 在识别 G- 菌感染中的准确性和特异性。

在 ROC 曲线下面积的比较时，发现 presepsin 区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于 PCT。取截断点为 1 408 ng/mL，presepsin 区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染的敏感度为 73.96%、特异度为 76.67%、阳性预测值为 76.05%、阴性预测值为 74.68%。PCT 识别 G- 感染的准确度低于 presepsin 的原因可能是：在感染 4 h 后血清 PCT 开始升高，8 ~ 24 h 间缓慢上升，1 d 后达峰值；相对与 PCT，

presepsin 在脓毒症时升高的速度更快，时间也更早，在感染 2 h 后血清 presepsin 开始升高，3 h 达峰值。本研究的取血的时间是患者入院时，更接近于血清 presepsin 的达峰时间。而且 presepsin 针对脓毒症的特异性明显高于 PCT，PCT 在手术、外伤、主动脉夹层、烧伤等非感染性疾病中也明显升高。应用 Logistic 回归方法，将 presepsin 和 PCT 结合起来后，其区分 G- 菌感染与 G+ 菌、真菌感染明显优于单独用 presepsin。这提示多个生物标记物的联合使用来识别病原菌、指导脓毒症患者抗生素的合理应用，是临床医生和科研工作者所面对的重要课题，也提示了未来的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Whittle J, Walker D. The new international sepsis guidelines (Sepsis-3): the central message remains[J]. Br J Hosp Med, 2016, 77(4): 208-211. DOI : 10.12968/hmed.2016.77.4.208.
- [2] Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes[J]. Int J Infect Dis, 2015, 37: 129-134. DOI : 10.1016/j.ijid.2015.06.024.
- [3] Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. Pseudomonas aeruginosabacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(6): 745-751. DOI : 10.1086/377200.
- [4] Arai T, Kumasaka K, Nagata K, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers[J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(4): 330-333. DOI : 10.1016/j.ajem.2013.12.035.
- [5] Huang AM, Newton D, Kunapuli A, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(9): 1237-1245. DOI : 10.1093/cid/cit498.
- [6] Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 507. DOI : 10.1186/s13054-014-0507-z.
- [7] Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1): 12-20. DOI : 10.1007/s00134-014-3514-2.

(收稿日期: 2019-04-23)

(本文编辑: 何小军)