

· 临床研究 ·

血降钙素原在儿童化脓性脑膜炎 与病毒性脑膜炎中的变化

刘春峰, 蔡栩栩, 许巍

(中国医科大学附属二院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 化脓性脑膜炎病原学检出率较低, 尤其脑脊液改变不典型时给临床诊断带来困难。已证实血降钙素原(PCT)测定对鉴别细菌与病毒感染有重要价值, 但在化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎的鉴别诊断方面与CRP、血沉比较孰优孰劣未见报道, 另外诊断化脓性脑膜炎时PCT临界值的确定也未见报道。该文通过血PCT测定并与CRP、血沉比较探讨其对儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎的鉴别诊断意义。**方法** 用免疫荧光法测定了41例急性脑膜炎患儿血PCT(其中化脓性脑膜炎18例, 病毒性脑膜炎23例), 同时测定血CRP、血沉。**结果** 化脓性脑膜炎组PCT, CRP及血沉分别为 $51.73 \pm 30.75 \mu\text{g/L}$, $182.36 \pm 54.5 \text{ mg/L}$ 和 $50.44 \pm 8.95 \text{ mm/h}$; 明显高于病毒性脑膜炎组 $0.84 \pm 0.99 \mu\text{g/L}$, $8.90 \pm 10.66 \text{ mg/L}$ 和 $16.75 \pm 13.23 \text{ mm/h}$ ($P < 0.01$), 受试者工作特征曲线下面积PCT为0.984(95%可信区间0.953~1.013), 而CRP为0.983(95%可信区间0.954~1.012), 二者比较差异无显著性($P > 0.05$)。有2例病毒性脑膜炎PCT值高于 $0.5 \mu\text{g/L}$, 而化脓性脑膜炎病人均高于此值。**结论** 血PCT同CRP在儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎的鉴别诊断方面有重要参考价值, 优于血沉。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(1):17-20]

[关键词] 降钙素原; 细菌; 病毒; 脑膜炎; 儿童

[中图分类号] R729 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)01-0017-04

Serum procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis

LIU Chun-Feng, CAI Xu-Xu, XU Wei. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Email: zhliu258@hotmail.com)

Abstract: **Objective** To investigate the ability of serum procalcitonin (PCT) to differentiate between bacterial and viral meningitis. **Methods** The serum PCT levels were measured in 41 children with acute bacterial ($n = 18$) or viral ($n = 23$) meningitis by immunoluminometric assay. Meanwhile serum CRP levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured. **Results** The children with acute bacterial meningitis had higher levels of PCT ($51.73 \pm 30.75 \mu\text{g/L}$) and CRP ($182.36 \pm 54.5 \text{ mg/L}$) and ESR ($50.44 \pm 8.95 \text{ mm/h}$) than those with viral meningitis ($0.84 \pm 0.99 \mu\text{g/L}$, $8.90 \pm 10.66 \text{ mg/L}$ and $16.75 \pm 13.23 \text{ mm/h}$ respectively, $P < 0.01$). Both PCT and CRP had high predictive value for bacterial meningitis based on the area under curve of the receiver operating characteristics curves, 0.984 for PCT (95% confidence interval 0.953-1.013) and 0.983 for CRP (95% confidence interval 0.954-1.012) ($P > 0.05$). All of the children with bacterial meningitis had serum PCT levels above $0.5 \mu\text{g/L}$, but only 2 patients with viral meningitis exceeded this value. **Conclusions** The measurement of serum PCT levels may be of value in the differential diagnosis of meningitis due to either bacterial or viruses.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(1):17-20]

Key words: Procalcitonin; Bacteria; Virus; Meningitis; Child

血降钙素原(procalcitonin, PCT)作为鉴别细菌和病毒感染的敏感指标已得到公认, 而且国外有学者报道^[1~4]血PCT对鉴别细菌和病毒性脑膜炎有重要价值。本研究通过对化脓性脑膜炎(以下简称化脑)与病毒性脑膜炎(以下简称病脑)患儿血清PCT测定, 并与CRP与血沉比较, 进一步探讨血

PCT变化在儿童化脑与病脑鉴别诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从2003年5月至2005年5月, 我院PICU及儿

[收稿日期] 2005-08-21; [修回日期] 2005-11-10

[作者简介] 刘春峰, 男, 博士, 教授。主攻方向: 儿科呼吸急救。

科神经病房收治急性脑膜炎患儿41例。所有患者均于入院当日行脑脊液常规及生化检查,并涂片革兰染色检菌及脑脊液、血细菌培养,血及脑脊液病毒抗体测定。根据临床表现并符合以下指标之一者诊断化脓性脑膜炎:①脑脊液涂片或脑脊液培养细菌阳性;②脑脊液涂片或脑脊液培养细菌阴性,但血细菌培养阳性且脑脊液符合典型化脑脑脊液改变,外观浑浊,蛋白明显增高($>1\text{ g/L}$),白细胞数显著增多($>1 \times 10^9/\text{L}$),分类以中性粒细胞为主,常伴有糖含量降低。病毒性脑膜炎则根据临床表现及脑脊液特点,结合脑电图、MRI特点、血清学检测明确诊断。病脑脑脊液外观清亮,细胞数正常或轻度升高,分类以淋巴细胞为主,蛋白正常或轻度升高,糖和氯化物正常,脑脊液检菌阴性。血或脑脊液查到肺炎支原体抗体者不包括在本研究中。

本研究中诊断化脓性脑膜炎18例,男11例,女7例,年龄平均2.3岁(4月至10岁)。病原学检查:脑脊液涂片或培养阳性12例,血培养阳性6例。其中肺炎链球菌8例,肺炎克雷伯杆菌2例。流感嗜血杆菌3例,大肠杆菌3例,表皮葡萄球菌2例。诊断病毒性脑膜炎23例,男13例,女10例,年龄平均5.8岁(2月~14岁)。血清学阳性23例,其中柯萨奇病毒12例,腺病毒3例,单纯疱疹病毒5例,巨细胞病毒3例。有2例化脑入院前有使用抗生素史,所有化脑病例给予抗生素治疗均获痊愈(2例合并硬膜下积液)。对诊断单纯疱疹病毒脑膜炎和巨细胞病毒脑膜炎者给予更昔洛韦治疗。有2例病脑死亡,其余均治愈或好转。两组病例脑脊液特点见表1。

1.2 实验方法

1.2.1 血PCT测定 入院后24 h内采静脉血2 mL,1 h内送我院免疫实验室。PCT用免疫荧光法测定(Brahms Diagnostica, Berlin, Germany),正常值0~0.5 $\mu\text{g/L}$ (正常人群 $<0.1\text{ }\mu\text{g/L}$),PCT $>0.5\text{ }\mu\text{g/L}$ 定为异常界值,批间或批内误差分别为8%及7%,实验室每日进行质量控制。

1.2.2 其他 所有病例均常规行血CRP(速率

散射比浊法)、全血细胞记数、分类,并进行血沉测定,CRP及血沉分别 $>8\text{ mg/L}$ 及 20 mm/h 为异常界值。

1.2.3 统计方法 数据以均数 $\pm$ 标准差表示,组间差异根据方差齐否采用相应的 t 检验, $P<0.05$ 为有统计学差异。采用SPSS10.0 For Windows统计软件绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)并计算曲线下面积,比较PCT与CRP的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 两组WBC,PCT,CRP,血沉的测定及比较

化脑组PCT,CRP及血沉明显高于病脑组($P<0.01$),化脑组血白细胞总数亦明显高于病脑组($P<0.01$),见表2。

如果以入院时血PCT值 $>0.5\text{ }\mu\text{g/L}$ 作为异常,则化脑组均高于此值(18/18),而病脑组也有2例超过该值(2/23)。

CRP以 8 mg/L 为异常,化脑组均高于此值(18/18),病脑组有3例超过该值(3/23)。血沉若以 20 mm/h 为异常,化脑组16例大于该值(16/18),而病脑组则有7例超过该值(7/23)。以常用临床异常值作为界值,PCT,CRP及血沉在化脑诊断方面的敏感性、特异性见表3。由表3可看出在常用临床界值下,PCT特异性和敏感性高于CRP及血沉。

2.2 PCT与CRP的ROC下面积比较

PCT的ROC曲线下面积为0.984(95%可信区间0.953~1.013),而CRP为0.983(95%可信区间0.954~1.012),二者比较无统计学差异($P>0.05$),即总体上讲,本研究中PCT与CRP在诊断化脑的特异性与敏感性方面都较高,没有明显差异。根据ROC曲线列出的PCT与CRP几个界点的敏感性和特异性见表4。由表可见PCT $\geq 0.5\text{ }\mu\text{g/L}$ 为界点时敏感性特异性较好,而CRP在 $\geq 28\text{ mg/L}$ 时敏感性与特异性都较好。

表1 化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎脑脊液特征

($\bar{x} \pm s$)

诊断	年龄(月)	蛋白(g/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	氯化物(mmol/L)	糖(mmol/L)
化脓性脑膜炎($n=18$)	27.6 ± 24	3.38 ± 1.79	4.92 ± 4.98	105.61 ± 6.64	1.75 ± 0.80
病毒性脑膜炎($n=23$)	69.6 ± 43^a	0.39 ± 0.07^a	0.002 ± 0.002^b	121.17 ± 2.67^a	3.85 ± 0.22^a

两组比较 a $P<0.01$; b $P<0.05$

表2 化脑组与病脑组血 WBC, PCT, CRP, 血沉的变化

($\bar{x} \pm s$)

诊断	WBC($\times 10^9/L$)	中性分叶粒细胞(%)	PCT($\mu g/L$)	CRP(mg/L)	血沉(mm/h)
化脓性脑膜炎($n=18$)	17.68 $\pm$ 6.30	80.47 $\pm$ 5.11	51.73 $\pm$ 30.75	182.36 $\pm$ 54.52	50.44 $\pm$ 8.95
病毒性脑膜炎($n=23$)	8.02 $\pm$ 0.77	61.41 $\pm$ 2.33	0.84 $\pm$ 0.99	8.90 $\pm$ 10.66	16.75 $\pm$ 13.23

两组各项指标比较,均 $P < 0.01$

表3 血 PCT, CRP, 血沉对化脑诊断的敏感性及其特异性

(%)

指标(界值)	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
PCT(0.5 $\mu g/L$)	100	91.3	90	100
CRP(8 mg/L)	100	86.9	85.7	100
血沉(20 mm/h)	88.9	69.6	69.6	88.9

表4 不同界值下 PCT 与 CRP 诊断化脑敏感性与特异性

PCT($\mu g/L$)	敏感性(%)	特异性(%)	CRP(mg/L)	敏感性(%)	特异性(%)
0.445	100	87	7.30	100	78.3
0.500	100	91.3	8.25	100	86.9
1.050	100	91.3	28.10	100	91.3
2.000	94.4	91.3	41.25	94.4	91.3
4.060	88.9	95.7	58.15	83.3	95.7
4.830	77.8	95.7	84.95	77.8	100
8.395	72.2	100			

3 讨论

小儿化脓性脑膜炎仍然有较高的发病率和致死率、致残率,及时诊断尽早治疗是预后的关键。化脑常常根据典型的脑脊液改变可作出诊断,但有时与病脑不易区别,尤其病程初期或经抗生素治疗后,脑脊液不典型,而病原学检出率不高的情况下,可能将化脑误诊为病脑而延误治疗,或病脑当作化脑治疗而导致抗生素滥用。研究表明 PCT 在被诱导后快速上升,在感染后较 CRP 升高的时间早,且半衰期较长(20~24 h),与其他炎症介质不同,PCT 在体内外稳定性很好,采集标本后室温下数小时不受影响,方法简便、可靠、耗时短。近来对 PCT 的大量研究证实,全身细菌性感染时,PCT 明显增高,而病毒感染时即使是严重的病毒感染,PCT 也正常或仅有轻微增高,而且与 CRP 不同,在某些自身免疫性疾病如类风湿病等无明显增高,这点优于其他急性反应蛋白^[6-8]。本文作者^[9]既往的研究提示血 PCT 检测在鉴别细菌性肺炎方面有重要意义。汪明明等^[10]报道 PCT 检测鉴别细菌感染与病毒感染有重要价值。Gendrel 等^[1]还发现血 PCT 在鉴别儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎方面有重要价值,成人的研究也支持这一观点^[2-4]。国内也有儿童化脑与病脑血 PCT 测定的报道^[11-14],均认为血 PCT 在鉴别细菌与病毒性脑膜炎方面有重要价值,PCT 在化

脑时明显增高,而病脑一般不高。此外也有报道血 PCT 对成人化脑诊断敏感性较差^[5]。本研究通过对小儿化脑与病脑血 PCT 的检测并通过与 CRP、血沉等指标进行比较以探讨 PCT 在儿童化脑诊断方面的辅助诊断意义。

本文的研究表明所有化脑患儿血 PCT 水平都明显增高,明显高于病脑患者,虽然病脑组也有高于正常的病例,但为个别病例,绝大多数都为正常。本文中化脑患儿血中的高水平 PCT 同过去文献报道的全身性细菌感染类似,与 Gendrel^[1]报道的化脑患儿也类似,但与 Schwarz 等^[2]报道的成人细菌性脑膜炎血 PCT 增高幅度较小不同,考虑本研究多数化脑为婴幼儿,其化脑大多经过血行途径感染有关,有6例血培养细菌阳性也说明了这点。本文结果也证实血 PCT 检测确可作为化脑的辅助诊断指标,其特异性较血沉高,但与血 CRP 相比,虽然在临床常用界值下敏感度、特异度略高,但通过 ROC 曲线下面积比较并无明显差异,都有较高的辅助诊断价值^[15]。与有作者报道病脑几乎均无明显增高不同,本研究有2例血 PCT 偏高,机制尚不清楚,考虑可能与这两例患儿有明显的多脏器受损有关。

本文中化脑组血沉明显高于病脑组,说明血沉在化脑与病脑的鉴别诊断方面有一定意义,但特异性较差。对于基层医院血沉也不失为一种辅助指标。

本文的结果表明血 PCT、CRP 和血沉测定对鉴别化脑与病脑均有重要价值,尤其 PCT 与 CRP 特异

性敏感性更高。本实验结果未显示 PCT 较 CRP 在化脑诊断特异性与敏感性方面更高,可能与本研究病例数偏少有关。与既往报道病脑时血 PCT 都在正常范围或仅轻微增加不同,本研究有 2 例病脑血 PCT 较高,其机制尚不清楚,有待今后进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis[J]. Clin Infect Dis, 1997, 24(6):1240-1242.
- [2] Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis[J]. Crit Care Med, 2000, 28(6):1828-1832.
- [3] Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 1999, 28(6):1313-1316.
- [4] Jerch M, Muzlovics I, Hojker S. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis[J]. Infection, 2001, 29(4):209-212.
- [5] Hoffmann O, Reuter U, Masuhr F, Holtkamp M, Kassim N, Weber JR. Low sensitivity of serum procalcitonin in bacterial meningitis in adults[J]. Scand J Infect Dis, 2001, 33(3):215-218.
- [6] Muller B, Becker KL, Schachinger H. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit[J]. Crit

- Care Med, 2000, 28(4): 977-983.
- [7] Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis[J]. Pediatr Crit Care Med, 2003, 4(1):21-25.
- [8] Casad-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count[J]. Pediatr Crit Care Med, 2003, 4(2):190-195.
- [9] 刘春峰,梁丽,蔡栩栩,韩晓华,尚云晓. 婴幼儿社区获得性肺炎血清 CRP、PCT 检测的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(3):188-190.
- [10] 汪明明,刘天路,崔速南,孙玉秋,张娟. 病毒感染与细菌感染患儿血清降钙素原水平比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(4):432-434.
- [11] 余健,蔡根秀,聂国明,罗莉漫,靳桂明. 降钙素原对儿童化脓性脑膜炎诊断价值的探讨[J]. 临床儿科杂志, 2002, 20(5):264-265.
- [12] 胡瑞梅,孙若鹏,李保敏,郭淑华,王明. 血清降钙素原与细菌性脑膜炎患儿病情程度及预后的关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(12):839-842.
- [13] 李波,杜曾庆,倪林仙. 降钙素原在诊断中枢感染性疾病中的应用研究[J]. 小儿急救医学, 2003, 10(3):154-155.
- [14] 苏赞彩,黄志敏,王优,黄秀兰. 不同病原体脑病患儿血浆降钙素原改变的临床意义[J]. 中国综合临床, 2005, 21(1):79-80.
- [15] Hansson LO, Axelsson G, Linne T, Aurelius E, Lindquist L. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of acute meningitis[J]. Scand J Infect Dis, 1993, 25(5):625-630.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和国际权威检索机构美国 MEDLINE、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊,是《中国医学文摘·儿科学》引用的核心期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》和《万方数据——数字化网络期刊》全文收录。已被复旦大学、浙江大学、中南大学和中国医科大学等国内著名大学认定为儿科核心期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为双月刊,大 16 开本,80 页,亚光铜版纸印刷,逢双月 15 日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 12 元,全年 72 元。邮发代号:42-188。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008

电话:0731-4327402 传真:0731-4327922 Email: ddek@vip.163.com 网址:www.cjcp.org