

· 临床研究 ·

降钙素原对肺癌患者发热的临床意义

孙红梅¹, 陈文彰^{1*}, 鲍云华²

(¹首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科, 北京 100043; ²解放军第307医院肿瘤中心, 北京 100071)

【摘要】目的 探讨降钙素原(Pct)、白细胞(WBC)、中性粒细胞比例(N)和高敏C-反应蛋白(hs-CRP)对肺癌患者发热的临床意义。**方法** 纳入2013年6月至2018年1月在首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科住院的发热肺癌患者共113例,依据发热原因分为2组:炎性发热组($n=71$)和肿瘤热组($n=42$)。其中炎性发热组又分为2个亚组:败血症亚组($n=28$)和非败血症亚组($n=43$)。同期纳入20例无发热以及感染的肺癌患者作为对照组。所有患者均于入院后以及感染控制后抽血进行Pct、WBC、N以及hs-CRP检测。采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析。不同变量间相关性使用Spearman分析。受试者工作特征(ROC)曲线分析Pct对诊断肺癌发热患者感染的价值。**结果** 炎性发热组患者的Pct水平显著高于肿瘤热组($Z=5.101, P<0.001$)和对照组($Z=5.169, P<0.001$),非败血症亚组的Pct水平显著高于肿瘤热组($Z=4.334, P<0.001$)。在炎性发热组中,Pct与WBC($r=0.352, P=0.003$)、N($r=0.385, P=0.001$)和hs-CRP($r=0.427, P=0.002$)呈显著正相关。炎性发热组以肿瘤热组为参照时,Pct的AUC为0.907(95%CI 0.833~0.982),最佳截断点为0.53 ng/ml,灵敏度和特异度分别为0.833和0.857。**结论** Pct在肺癌患者中鉴别肿瘤热和炎性发热具有较高的诊断价值。

【关键词】 降钙素原;肿瘤;发热

【中图分类号】 R73

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.12.210

Clinical value of procalcitonin in febrile patients with lung cancer

SUN Hong-Mei¹, CHEN Wen-Zhang^{1*}, BAO Yun-Hua²

(¹Department of Oncology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China; ²Department of Oncology, Chinese PLA Hospital No. 307, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective To evaluate procalcitonin (Pct), white blood cell (WBC), neutrophil percentage (N), and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the diagnosis of febrile patients with lung cancer. **Methods** A total of 113 febrile patients with lung cancer were enrolled in the study, who were treated in the Department of Oncology of Shijingshan Hospital. Based on the causes of fever, the patients were divided into fever-induced-by-inflammation (FIBI) group ($n=71$) and fever-induced-by-tumor (FIBT) group ($n=42$). The former was further divided into the sepsis subgroup (28 cases) and non-sepsis subgroup (43 cases). Also enrolled in the study as control group were 20 patients with lung cancer without fever and inflammation, who were treated during the same period. Blood samples were obtained for Pct, WBC, N and hs-CRP after their admission to the hospital and cure of infection. SPSS statistics 16.0 was used for data analysis. Spearman analysis was performed to investigate the relationships between variables. Receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to analyze the value of Pct in diagnosis of infection in febrile patients with lung cancer.

Results Pct was significantly higher in the FIBI group than both the FIBT group ($Z=5.101, P<0.001$) and the control group ($Z=5.169, P<0.001$), and it was also significantly higher in non-sepsis group than in the FIBT group ($Z=4.334, P<0.001$). Pct was positively correlated with WBC ($r=0.352, P=0.003$), N ($r=0.385, P=0.001$), and hs-CRP ($r=0.427, P=0.002$) in the FIBI group. Using FIBT group as control, area under ROC curve (AUC) of Pct for the FIBI group was 0.907 (95% CI 0.833-0.982), with the optimal cutoff value being 0.53 ng/ml, a sensitivity of 0.833 and a specificity of 0.857. **Conclusion** Pct is valuable in the differential diagnosis of fever induced by tumor and inflammation in the patients with lung cancer.

【Key words】 procalcitonin; tumor; fever

Corresponding author: CHEN Wen-Zhang, E-mail: chenwzhang@yahoo.com

肺癌患者常常合并发热,常见为感染引起的炎性发热、肿瘤热、药物引起的发热等。药物引起的发热一旦停药,体温即会恢复至正常。而炎性发热和肿瘤热常常难以鉴别,如何正确区分炎性发热和肿

瘤热在临床工作中意义重大。本研究旨在回顾性分析肺癌发热患者降钙素原(procalcitonin, Pct)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil percentage, N)、高敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)表达水平的差异程度,以探讨上述指标是否对发热原因的鉴别诊断具有指导意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2013年6月至2018年1月在首都医科大学石景山教学医院北京市石景山医院肿瘤科住院的发热肺癌患者共113例,其中男性62例,女性51例,中位年龄73.5(19~90)岁。肿瘤热的诊断标准^[1]如下:(1)体温每天至少1次超过38.0℃(腋下);(2)持续时间超过2周;(3)体格检查、实验室检查、放射检查缺乏感染证据;(4)缺乏过敏机制;(5)抗生素至少应用了7d,但发热无变化;(6)应用萘普生治疗,发热可消退并维持正常体温(本项供参考)。依据发热原因分为2组:炎性发热组($n=71$)和肿瘤热组($n=42$)。其中炎性发热组又分为2个亚组:败血症亚组(血培养细菌为阳性, $n=28$)和非败血症亚组(影像学检查发现感染灶或局部病灶而血培养细菌为阴性, $n=43$)。同期纳入20例无发热以及感染的肺癌患者作为对照组,其中男性10例,女性10例,中位年龄71.3(36~85)岁。排除标准:(1)真菌感染;(2)病毒感染;(3)自身免疫性疾病;(4)神经内分泌肿瘤;(5)住院时间小于3d。

1.2 方法

所有患者均于入院后以及感染控制后抽血进行Pct、血常规以及hs-CRP的检测。体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ (腋下)患者抽取血培养,所有血样标本送至我院检验科进行检测。Pct采用荧光免疫定量分析法进行检测,

Pct <0.05 ng/ml为正常参考值;WBC采用全自动分析仪,正常值范围为 $(4\sim 10)\times 10^9/\text{L}$;中性粒细胞比例正常值范围为40%~75%,hs-CRP采用生化自动分析仪进行检测,正常值参考范围为 <3 mg/L。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行分析。计量资料中呈正态分布者采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;呈偏态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q_1, Q_3)分别表示数据的集中趋势和离散趋势,多组间比较采用Kruskal Wallis检验,两组间比较采用Mann-Whitney检验。计数资料以例数(百分率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。不同炎性指标相关性利用双变量的Spearman分析。建立Pct对肺癌患者发热诊断的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线以及计算曲线下面积(area under curve, AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者Pct、WBC、N和hs-CRP水平比较

炎性发热组Pct水平显著高于肿瘤热组($Z=5.101, P<0.001$)和对照组($Z=5.169, P<0.001$),非败血症亚组Pct水平显著高于肿瘤热组($Z=4.334, P<0.001$),败血症和非败血症亚组Pct水平差异无统计学意义($P>0.05$),肿瘤热组和对照组Pct水平差异无统计学意义($P>0.05$)。WBC、N和hs-CRP在炎性发热组、肿瘤热组以及败血症和非败血症亚组中的水平差异均无统计学意义,炎性发热组和肿瘤热组WBC、N和hs-CRP水平均显著高于对照组($P<0.05$;表1)。

2.2 Pct、WBC、N和hs-CRP相互之间的关联性

在炎性发热组中,Pct与WBC($r=0.352, P=0.003$)、N($r=0.385, P=0.001$)和hs-CRP($r=0.427,$

表1 各组患者Pct、WBC、N和hs-CRP水平比较

Table 1 Comparison of Pct, WBC, N and hs-CRP among different groups

Group	Pct [ng/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	WBC ($\times 10^9/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	N [% , $M(Q_1, Q_3)$]	hs-CRP [mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]
FIBI($n=71$)	4.70(0.52, 7.87)*#	15.09 \pm 2.97*	79.6(78.0, 88.5)*	108.1(92.0, 126.3)*
Sepsis subgroup($n=28$)	6.35(0.79, 9.88)*#	16.51 \pm 3.54*	80.5(78.2, 85.6)*	112.8(102.5, 143.6)*
Non-sepsis subgroup($n=43$)	3.95(0.49, 6.70)*#	14.19 \pm 2.17*	79.4(77.9, 84.8)*	106.6(88.5, 121.1)*
FIBT($n=42$)	0.05(0.03, 0.09) Δ	15.06 \pm 3.24*	81.9(77.8, 88.1)*	88.7(79.2, 127.0)*
Control($n=20$)	0.03(0.02, 0.05)	6.34 \pm 0.98	65.5(57.8, 67.8)	2.2(1.6, 2.6)

Pct: procalcitonin; WBC: white blood cell; N: neutrophil percentage; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; FIBI: fever-induced-by-inflammation; FIBT: fever-induced-by-tumor. Compared with control group, * $P<0.05$; compared with FIBT group, # $P<0.05$; compared with non-sepsis subgroup, $\Delta P<0.05$

$P = 0.002$) 呈显著正相关, WBC 与 N ($r = 0.642$, $P < 0.001$) 和 hs-CRP ($r = 0.625$, $P < 0.001$) 呈显著正相关。而在肿瘤热组中, Pct 与 BC、 N 和 hs-CRP 均无显著关联性 ($P > 0.05$)。

2.3 血清 Pct 诊断肺癌患者感染的价值

采用 ROC 曲线评价 Pct 诊断感染的价值, 见图 1。炎症发热组以肿瘤热组为参照时, Pct 的 AUC 为 0.907 (95% CI 0.833 ~ 0.982), 最佳截断点为 0.53 ng/ml, 灵敏度和特异度分别为 0.833 和 0.857, 提示其对感染有诊断意义 ($P < 0.001$); 而 WBC (AUC = 0.491, 95% CI 0.330 ~ 0.653)、 N (AUC = 0.440, 95% CI 0.270 ~ 0.609) 和 hs-CRP (AUC = 0.624, 95% CI 0.464 ~ 0.785) 的 AUC 均小于 Pct, 且对感染诊断意义不大 ($P > 0.05$)。

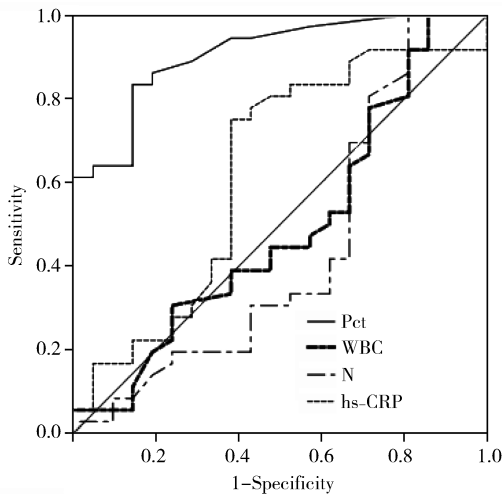


图 1 Pct 诊断肺癌患者感染的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of Pct diagnosis value on infection of lung cancer patients

Pct: procalcitonin; ROC: receiver operating characteristic; WBC: white blood cell; N : neutrophil percentage; hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein

2.4 感染控制后 Pct 水平

炎症发热组 71 例患者中, Pct > 0.50 ng/ml 者共 65 例, 炎症得到控制后: 60 例患者的 Pct 转为正常 (Pct < 0.05 ng/ml); 另外 5 例发热时 Pct 水平均高于 10 ng/ml, 经抗生素治疗后 Pct 在 0.06 ~ 0.08 ng/ml 之间。所有病例症状和体征均消失后出院, 出院随访 1 个月无明显感染征象。

3 讨论

尽管《内科疾病鉴别诊断学》^[1] 中有明确的肿瘤热诊断标准, 但在鉴别诊断过程中仍存在种种困难, 如肿瘤晚期合并感染患者应用抗生素治疗 7 d

以上发热仍难以消退, 且血常规变化不明显; 临床上感染患者细菌学检查的假阴性率仍然很高, 都使发热原因难以鉴别。本研究旨在探讨不同诱因引起发热的肺癌患者的 Pct、WBC、 N 以及 hs-CRP 水平的差异, 以期找到能够鉴别发热原因的有诊断价值的临床指标。

Pct 是血清降钙素无活性的前肽物质, 在健康生理状态下血中几乎检测不到 (< 0.1 ng/ml), 但在严重感染时全身各种组织的多种类型细胞可连续性释放该物质。国内外多种研究表明, Pct 水平在感染引起的发热患者中明显升高^[2-6], 且与预后相关^[3,4]。Pct 在细菌毒素和炎性细胞因子的刺激下产生, 有的研究认为真菌和病毒感染后 Pct 水平与正常人群相似^[7,8]; 而有的研究则表明 Pct 在真菌和病毒感染时水平会明显升高^[9]。为了避免干扰, 本研究将疑似真菌和病毒感染的患者均排除在外。有文献报道^[10], 小细胞肺癌患者血 Pct 水平升高, 提示肺脏的神经内分泌细胞可能分泌 Pct, 因而本研究亦将确诊为神经内分泌肿瘤的患者排除在外。

本研究结果表明, 肺癌患者出现感染后, Pct 水平明显升高, 而肿瘤热组 Pct 水平基本正常, 进一步的 ROC 曲线研究表明, Pct 对感染有诊断意义, AUC 为 0.907 (95% CI 0.833 ~ 0.982), 最佳截断点为 0.53 ng/ml, 灵敏度和特异度分别为 0.833 和 0.857; 而 WBC、 N 、hs-CRP 的 AUC 均小于 Pct, 且对感染诊断意义不大。Tang 等^[11] 通过荟萃分析表明, 在诊断准确优势方面, Pct 明显优于 hs-CRP, 提示对感染的患者, Pct 比 hs-CRP 敏感, 国内报道亦有相似的结果^[12,13]。本研究结果表明, 肺癌患者出现感染后, Pct 水平与 WBC ($r = 0.352$, $P = 0.003$)、 N ($r = 0.385$, $P = 0.001$) 和 hs-CRP ($r = 0.427$, $P = 0.002$) 呈显著正相关, 提示感染后 Pct 与其他炎性因子之间存在着密切的联系, 此结果与陈炜等^[2] 研究结果一致。而肺癌患者出现肿瘤热时, 各炎性指标之间并无明显关联性, 因而临床中如果发现各项指标变化不一致时, 尤其 Pct 在正常范围内时, 应警惕是否存在肿瘤热。临床工作中很多感染患者反复多次血培养均为阴性, 但血培养耗时长 (约需 3 ~ 7 d), 如果单纯依赖血培养结果难免贻误病情。本研究结果表明, 非败血症组的 Pct 水平显著高于肿瘤热组, 提示 Pct 在鉴别非败血症和肿瘤热时具有较高的诊断价值。本研究结果表明, 感染患者经抗生素治疗后, 血清 Pct 水平可恢复正常。Pct 水平升高标志着存在炎症反应, 给予抗生素抗感染治疗后, 如果 Pct 水平降低, 并伴随着症状和体征的改

善,表明治疗方案正确,提示预后良好;如果 Pct 水平无明显下降或者继续升高,则应改变治疗方案。

综上所述,Pct 在肺癌炎性发热的鉴别诊断、疗效观察等方面具有较高的临床价值,值得在临床中推广。

【参考文献】

[1] 邝贺龄. 内科疾病鉴别诊断学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,1996:12.
Kuang HL. Differential Diagnosis of Internal Diseases[M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996; 12.

[2] 陈炜,赵磊,牛素平,等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(3):165-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008.
Chen W, Zhao L, Niu SP, et al. The diagnostic value of different pro-inflammatory factor in early diagnosis of sepsis in patients with blood stream infection[J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26(3): 165-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.008.

[3] 曹桂花,许荣,薛明涛,等. 中性粒细胞百分比与高龄感染患者死亡率相关性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(1):39-42. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.008.
Cao GH, Xu R, Xue MT, et al. Correlation between neutrophil percentage and mortality of very old infected patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 39-42. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.008.

[4] 张运君,卓小岸,周小曼,等. 血清降钙素原、C-反应蛋白及乳酸对老年脓毒症患者的预后评估[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(1):47-52. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.010.
Zhang YJ, Zhuo XA, Zhou XM, et al. Prognostic values of serum procalcitonin, C-reactive protein and lactate in elderly patients with sepsis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 47-52. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.010.

[5] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6): 593-601. DOI: 10.1080/14737159.2017.1324299.

[6] KH Shabuj, Hossain J, Moni SC, et al. C-reactive protein (CRP) as a single biomarker for diagnosis of neonatal sepsis: a

comprehensive meta-analysis[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(2): 364-371.

[7] 罗贤生,黄海妹,王智明,等. 降钙素原、超敏C反应蛋白、血沉和血清铁蛋白对恶性血液病患者发热的诊断价值[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(6):40-42.
Luo XS, Huang HM, Wang ZM, et al. Diagnostic value of procalcitonin, high-sensitivity C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum ferritin in fever patients with hematologic malignancies[J]. Prac J Clin Med, 2013, 10(6): 40-42.

[8] 曾利军,陈建魁,尹秀云,等. 血清降钙素原检测在恶性肿瘤患者感染诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(8):1021-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.053.
Zeng LJ, Chen JK, Yin XY, et al. The value of serum procalcitonin detecting in diagnosis of infection in cancer patients[J]. Int J Lab Med, 2013, 34(8): 1021-1022. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.053.

[9] 林琳,孙晓非,谭肖鹏,等. 血清降钙素原(PCT)鉴别肿瘤患者发热原因的价值探讨[J]. 实用癌症杂志,2009,24(1):48-51.
Lin L, Sun XF, Tan XL, et al. Value of serum procalcitonin in the differentiation of the cause of fever in patients with malignant diseases[J]. Pract J Cancer, 2009, 24(1): 48-51.

[10] Bohuon C. A brief history of procalcitonin[J]. Intemie Care Med, 2000, 26(Suppl 4): S146-S147. DOI: 10.1007/BF02900727.

[11] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 210-217. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70052-X.

[12] 鞠文翠. 肿瘤晚期患者感染与肿瘤热早期诊断的临床分析[J]. 医药论坛杂志,2016,37(12):96.
Ju WC. The clinical analysis of the early diagnosis of infection and tumor fever of advanced cancer patients[J]. J Med Forum, 2016, 37(12): 96.

[13] 周春艳,王存德,李雪芹,等. 降钙素原在恶性肿瘤合并细菌感染诊断中的应用[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2015,42(1):33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2015.01.008.
Zhou CY, Wang CD, Li XQ, et al. Procalcitonin in diagnosis of malignant tumor complicated with bacterial infection[J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2015, 42(1): 33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2015.01.008.

(编辑:吕青远)