·临床研究·

血清降钙素原测定对合理应用抗菌药物治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的指导价值

马 丽[1],文仲光[2]*
([1]解放军医学院,北京 100853;[2]解放军总医院第一附属医院呼吸科,北京 100037)

【摘 要】 **目的** 探讨检测血清降钙素原(PCT)对老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者合并细菌感染的临床应用价值。**方法** 选取2012年7月至2013年1月在解放军总医院第一附属医院呼吸科住院的老年AECOPD患者140例,随机分为PCT指导治疗组($n=72$)和常规治疗组($n=68$),在相同常规治疗基础上,PCT组通过血清PCT测定来指导抗菌药物的使用,常规治疗组由医师根据临床经验结合患者症状使用抗菌药物进行治疗,比较两组抗菌药物使用时间、临床有效率、患者住院费用、抗菌药物费用、住院时间及抗生素治疗结束后两组患者炎性指标[白细胞总数和C反应蛋白(CRP)]之间的差异。**结果** 两组治疗后PCT组患者白细胞总数和CRP与常规治疗组差异均无统计学意义($P>0.05$),但PCT组患者住院时间与常规治疗组相比明显缩短($P<0.01$),住院费用及抗菌药物费用明显低于常规治疗组($P<0.05$)。另外,PCT组患者抗菌疗程较常规治疗组明显缩短($P<0.01$)。**结论** 在老年AECOPD患者治疗中根据PCT水平使用抗生素可以达到有效治疗效果,可避免过度使用抗菌药物,缩短住院时间,同时降低住院费用及抗菌药物费用。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期;降钙素原;抗菌药物;治疗结果
【中图分类号】 R563.9 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.187

Guiding value of procalcitonin in rational antiobiotic therapy for the elderly with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

MA Li[1], WEN Zhong-Guang[2]*
([1]Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; [2]Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the clinical value of monitoring the level of procalcitonin (PCT) in the elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) combined with bacterial infection. **Methods** A total of 140 elderly patients with AECOPD admitted in our hospital from July 2012 to January 2013 were enrolled in this study. They were randomly divided into the PCT guidance group ($n=72$) and the routine therapy group ($n=68$). On the basis of similar routine treatment, the patients of the PCT guidance group were treated with antibiotics according to their serum PCT level. While, for those in the routine therapy group, antibiotics were administered according to the physician's clinical experiences combined with patient's conditions. The duration of antibiotic therapy, clinical efficacy, costs of hospitalization and antibiotics, length of hospital stay, and inflammatory indices after antibiotic therapy[total white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP)] were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in the WBC count and CRP level between the 2 groups ($P>0.05$), but the PCT guidance group had obviously shorter length of hospital stay ($P<0.01$), and lower costs of hospitalization and antibiotics when compared with the routine therapy group ($P<0.05$). In addition, the PCT guidance group had obviously shorter duration of antibiotic therapy, when compared with the routine therapy group ($P<0.01$). **Conclusion** Using PCT level to guide the antibiotic treatment strategies will improve the efficacy of the antibiotics, avoid the unnecessary antibiotic exposure, shorten length of hospital stay and lower the costs of hospitalization and antibiotics in the treatment of the elderly patients with AECOPD.

【**Key words**】 acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; procalcitonin; antibiotics; treatment outcome

Corresponding author: *WEN Zhong-Guang*, *E-mail*: *drmali2015@126.com*

收稿日期:2016-04-11;**修回日期**:2016-07-25
通信作者:文仲光,E-mail:drmali2015@126.com

目前，慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）的发病率约为1.7%，COPD是一个多因素、复杂的系统疾病，其特征是持续存在的气流受阻，病情进行性发展，COPD急性加重（acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease，AECOPD）可致肺功能恶化，导致呼吸衰竭甚至死亡，其诱因以下呼吸道的细菌感染为主[1]。然而AECOPD严重程度缺乏客观指标，主要依据患者的主观症状和医师的判断，并且AECOPD反复住院导致疾病治疗费用增加，抗菌药物的反复使用导致严重的细菌耐药和巨大的医疗资源浪费[2,3]。血清降钙素原（procalcitonin，PCT）是细菌感染的敏感指标，并与感染的严重程度和预后密切相关[4]。国外研究表明，下呼吸道感染中当血清PCT>0.5 μg/L时往往提示有细菌感染，可以使用抗菌药物，而且认为根据PCT水平指导抗菌药物治疗，可以安全地减少呼吸道细菌感染患者抗菌药物的使用[5]。本研究旨在探讨PCT指导对老年AECOPD患者进行抗菌药物治疗的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2012年7月至2013年1月解放军总医院第一附属医院呼吸科收治的老年AECOPD患者140例，其中男性75例，女性65例，年龄60～81（67.48±4.12）岁。入选患者随机分成PCT组和常规治疗组，其中PCT组72例，男43例，女29例，年龄（69.12±5.68）岁，COPD病程为（25.42±7.12）年；常规治疗组68例，男40例，女28例，年龄（66.81±6.12）岁，COPD病程为（24.30±5.72）年。其病史、查体及胸部影像学资料、心电图、肺功能检测均符合中华医学会呼吸病学分会2013年颁布的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》的诊断标准与急性加重期各项指标。两组患者均无影响PCT水平的各种基础疾病，如心肌梗死、急性肺水肿、肺梗死、支气管扩张、恶性肿瘤、风湿性疾病、慢性肝脏疾病、肠道疾病及放射性损伤。两组间性别（$\chi^2=3.128$，$P=0.107$）、年龄（$t=0.749$，$P=0.298$）差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者入院后均采用相同的常规治疗措施，如支气管解痉剂、祛痰、吸氧、糖皮质激素（全身或局部用药）和纠正水、电解质紊乱等。常规治疗组加用抗菌药物治疗，PCT组患者血清PCT>0.5 μg/L时加用抗菌药物治疗，血清PCT<0.5 μg/L时不予抗菌药物治疗，如首次PCT检测结果正常，则8～12 h后再次复查PCT，根据复查结果决定是否应用抗菌药物，每3 d复查PCT。常规治疗组由医师根据临床经验结合患者症状决定何时停用抗菌药物，主要观察指标为抗菌药物的使用天数、住院时间、住院费用及临床有效率等。临床有效率根据原卫生部1993年颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》判定，分为痊愈、显效、进步、无效，痊愈与显效合计为有效，据此计算有效率。两组患者实验室指标如体温、白细胞总数、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、痰培养阳性、血气分析等差异均无统计学意义。

1.2.2 检测方法 PCT测定采用免疫荧光法，PCT>0.5 μg/L为阳性。所用试验严格按照说明书操作。

1.3 统计学处理

所有数据用SPSS15.0统计软件进行分析。计量资料数据进行正态分布检验，正态分布数据以均数±标准差表示，组间比较采用t检验；非正态分布数据以中位数及四分位间距[M（Q_1，Q_3）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以百分率表示，组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗后的临床比较

两组患者治疗后比较临床和实验室指标差异均无统计学意义，临床有效率相近（分别为79.2%和77.9%），一些感染指标如白细胞总数、CRP等治疗结束后两组间差异均无统计学意义（$P>0.05$），但PCT组住院时间与常规治疗组相比明显缩短（$P<0.01$），住院费用及抗菌药物费用明显低于常规治疗组（$P<0.05$）。常规治疗组使用抗生素种类及所占比例依次为头孢菌素类（34%）、青霉素类（30%）、喹诺酮类（20%）、大环内酯类（10%）、氨基糖苷类（5%）和其他抗生素（1%）；PCT组为头孢菌素类（38%）、青霉素类（28%）、大环内酯类（11%）、喹诺酮类（16%）、氨基糖苷类（4%）和其他抗生素（3%）。两组共有11例患者加重（PCT组6例，常规治疗组5例），7例患者死亡，死因为呼吸衰竭或合并其他实质性脏器疾病（PCT组3例，常规治疗组4例），详见表1。

2.2 两组患者间抗菌疗程比较

PCT组：疗程≥10 d的为22例，疗程<10 d的为50例；常规治疗组：疗程≥10 d的为55例，疗

表1 两组患者治疗结果的比较

Table 1 Comparison of treatment outcome between the two groups

Item	PCT guidance group ($n=72$)	Routine therapy group ($n=68$)
WBC($\times10^9$/L, $\bar{x}\pm s$)	6.45±2.13	7.22±1.21
CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	10.24±5.27	11.56±3.36
Clinical efficacy[n(%)]	57(79.2)	53(77.9)
Hospital stay length(d, $\bar{x}\pm s$)	11.14±3.45**	18.42±4.82
Aggravated cases[n(%)]	6(8.3)	5(7.4)
Mortality[n(%)]	3(4.2)	4(5.9)
Cost of hospitalization [RMB Yuan, M(Q_1, Q_3)]	7800.0(6380.5, 8690.5)*	9600.0(7930.5, 12 040.5)
Cost of antibiotics [RMB Yuan, M(Q_1, Q_3)]	6700.0(5210.5, 7950.5)*	8500.0(6940.5, 10 500.5)

WBC: white blood cell; PCT: procalcitonin; CRP: C-reactive protein. Compared with routine therapy group, *$P<0.05$, **$P<0.01$

程<10 d的为13例。PCT组患者抗菌疗程较常规治疗组明显缩短,且差异有统计学意义($P<0.01$)。

3 讨 论

近年来,随着大气环境污染逐渐加剧,COPD发病率呈现出逐年增加的趋势,COPD由于其患病人数多、病死率高、社会经济负担重,已成为一个重要的公共卫生问题,预计到2030年COPD将会成为人类的第4大致死疾病[6]。AECOPD诱发因素绝大部分为细菌感染,抗菌药物治疗是AECOPD治疗中一个重要环节,而抗菌药物使用是否合理是影响患者预后的重要指标[7]。长期以来,病原学检测虽然是诊断感染性疾病的金标准,但细菌培养时间长同时受实验室条件限制,病原学诊断阳性率低;另外,即使培养出来细菌,是代表感染还是定殖菌,仍很有争议。目前根据呼吸困难、痰量增加、脓性痰出现频率来判断是否为细菌感染并作为抗菌治疗依据,也常用外周血白细胞总数和CRP作为感染的客观指标,然而这些并非敏感性和特异性高的指标。

PCT是降钙素的前体分子,在生理情况下,是由甲状腺C细胞产生、含量极低的一种无激素活性、含116个氨基酸的蛋白质,相对分子质量13ku,由N末端-降钙素-C末端3部分组成,PCTmRNA由位于11号染色体的*CALC-1*基因合成,体内半衰期为25~30 h。PCT是反映严重细菌感染的一个重要炎性标志物[8]。健康人或个体不存在细菌感染时血清PCT含量很低(<0.1 μg/L),当机体受到细菌毒素的刺激时,甲状腺以外的多种组织表达降钙素,引起PCT大量释放,血清PCT浓度会急剧升高,而自身免疫性炎症或病毒感染时PCT水平并不升高,当感染控制后,血清PCT水平会明显降低,PCT的体内外稳定性好,被认为是有价值的炎性标志物并用于疗效评估[9-11]。根据呼吸道感染患者的PCT水平选择抗菌药物,可以减少抗菌药物使用次数和时间[12]。本组患者根据PCT水平判断是否为细菌感染从而决定是否使用抗菌药物,使部分非细菌感染的AECOPD避免过度使用抗菌药物。有研究表明短程抗菌药物治疗AECOPD患者效果与长疗程相当[13]。目前PCT诊断上呼吸道细菌感染比较公认的截断值为>0.5 μg/L。为了排除病毒等非典型病原体诱发AECOPD,更好地观察血清PCT水平随抗菌疗程变化,本研究入组患者基线PCT水平均>0.5 μg/L。结果表明,PCT指导治疗可以减少AECOPD患者抗菌药物用量,缩短平均住院时间。实验室指标如白细胞总数、CRP、病死率等与常规治疗组差异无统计学意义。痰细菌学差异亦无统计学意义。PCT组并没有因为及早停用抗菌药物而导致病情加重。

本研究显示,两组AECOPD患者外周血白细胞总数无明显差异,而PCT存在显著性差异,表明外周血白细胞总数并不能反映AECOPD的细菌感染状态,而PCT可以作为AECOPD的细菌感染标志物并指导抗菌药物的使用。通过在治疗过程中动态监测血清PCT水平指导抗菌药物治疗,能够避免AECOPD患者过度使用抗菌药物,缩短抗菌药物使用时间和住院时间,节约患者的医疗费用,降低医疗成本。Rosell等[14]的研究也有类似结果,在预计抗菌药物处方相似的情况下,PCT组与传统治疗组比较处方开具率为38% *vs* 87%($P<0.01$),抗菌药物费用647 *vs* 1014美元($P=0.01$)。抗菌药物暴露的相对风险为0.39(95% CI: 0.36~0.42, $P<0.01$),绝对风险下降50%,病死率、急性加重率和再住院率差异无统计学意义。上述试验表明,根据PCT水平指导的抗菌药物治疗具有与传统抗菌药物治疗相似的疗效,而抗菌药物使用明显减少[4]。ProHOSP是一项随机、对照、多中心性研究,纳入了1359例患者,结果显示,与传统治疗比较,PCT指导的抗菌药物治疗在病死率、ICU再住院率、并发症发生率以及再次使用抗菌药物方面差异均不显著,而抗菌药物暴露天数显著降低(50.4%)[15]。Schuetz等[16]报道血清PCT的动态监测还可以减少AECOPD患者因过度使用抗菌药物而引起的细菌耐药和抗菌药物副反应的发生。2011年GOLD指南建议抗菌药物选择应根据当地AECOPD细菌流行情况及药敏试验结果,经验治疗的药物包括氨基青霉素/克拉维酸

钾、大环内酯、四环素等，可根据患者吞咽能力和药代动力学参数采用口服或静脉注射。

综上所述，PCT作为炎性标志物，既可以指导抗菌药物合理使用，改善患者病情和预后，同时也可以避免抗菌药物过度使用，从而降低住院费用，减少细菌耐药性的发生，对于老年AECOPD患者具有一定临床意义。

【参考文献】

[1] Jemal A, Ward E, Hao Y, *et al*. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970 - 2002 [J]. JAMA, 2005, 294(10): 1255 - 1259.

[2] Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, *et al*. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2006, 4(1): 101 - 124.

[3] Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, *et al*. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(12): 894 - 903.

[4] Polzin A, Pletz M, Erbes R, *et al*. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis[J]. Eur Respir J, 2003, 21(6): 939 - 943.

[5] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, *et al*. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. Lancet, 2004, 363(9409): 600 - 607.

[6] Stockley RA. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(5): 1235 - 1245.

[7] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(22): 2355 - 2365.

[8] Nseir S, Ader F. Prevalence and outcome of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria [J]. Curr Opin Pulm Med, 2008, 14(2): 95 - 100.

[9] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3): 941 - 952.

[10] Preas HL 2nd, Nylen ES, Snider RH, *et al*. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia [J]. J Infect Dis, 2001, 184(3): 373 - 376.

[11] Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, *et al*. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2001, 88(2): 222 - 227.

[12] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, *et al*. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(1): 84 - 93.

[13] El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, *et al*. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies [J]. Thorax, 2008, 63(5): 415 - 422.

[14] Rosell A, Monso E, Soler N, *et al*. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(8): 891 - 897.

[15] Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, *et al*. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis [J]. Am J Med, 2000, 109(4): 288 - 295.

[16] 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): 1322 - 1331.

（编辑：周宇红）