

# 降钙素原在医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的诊断和抗感染管理中的应用价值

占扬清, 叶枫

基金项目: 国家科技重大专项课题(编号:2017ZX09304005002)

作者单位: 510120 广东,广州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,广州呼吸健康研究院,呼吸疾病国家重点实验室,呼吸疾病国家临床医学研究中心

作者简介: 占扬清(1982-),男,医学博士,主治医师,研究方向:呼吸道病毒感染、肺真菌病、临床药物验证研究。E-mail: zhan071119@163.com

通讯作者: 叶枫(1971-),女,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:肺部感染性疾病的诊治及抗菌药物的合理应用。E-mail: yefeng@girdl.cn



叶枫,主任医师,广州医科大学硕士研究生导师。现任广州医科大学附属第一医院呼吸内科副主任,肺部感染与肺移植部部长,兼任中华医学会呼吸分会感染学组委员、中国医师协会呼吸医师分会呼吸系感染工作委员会委员、广东省医学会呼吸分会感染学组副组长、广东省药学会呼吸用药专家委员会副主任委员、广东省女医师协会呼吸与危重症专业委员会副主任委员、广东省药学会药物治疗学专业委员会常务委员、广东省医学会结核病学分会常务委员、广东省药学会抗感染用药专家委员会常务委员、广东省卫生健康委员会免疫规划专家咨询委员会委员。主要研究方向为肺部感染性疾病的诊治及抗菌药物的合理应用。对

肺部真菌病、免疫抑制人群肺部感染、病毒性肺炎、肺奴卡菌病等的诊治及抗菌药物的合理使用有深入的研究。受邀任《中华结核和呼吸杂志》、《药物不良反应杂志》、《医学参考报社》等杂志编委及审稿专家。作为主要负责人参与2项科技部重大专项及多项省级课题,发表论文50余篇,参与了《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》、《经气道抗感染药物应用专家共识》、《糖尿病合并肺炎诊治路径中国专家共识》、《社区获得性细菌性肺炎抗菌新药临床试验技术指导原则》等多个指南及共识的撰写,曾获广州市科技进步一等奖、广州市科技进步三等奖各1项。

**[摘要]** 医院获得性肺炎(HAP)和呼吸机相关性肺炎(VAP)是我国现患率居第一位的医院感染性疾病。国内外相关指南相继进行了更新,旨在提高HAP/VAP诊断和治疗水平,改善患者的结局,但我们仍然面临诸多挑战。降钙素原(PCT)是较C反应蛋白(CRP)更特异的感染相关生物学标志物,对重症细菌感染和脓毒症具有反应快速、特异性高的优点,动态监测PCT可指导HAP/VAP的诊断及抗菌药物治疗的疗程。

**[关键词]** 医院获得性肺炎; 呼吸机相关性肺炎; 降钙素原; 抗菌药物

**[中图分类号]** R 563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)01-0016-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.01.04

**Application value of procalcitonin in diagnosis and anti-infection management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia** ZHAN Yang-qing, YE Feng. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Health, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Centre for Respiratory Disease, Guangdong 510120, China

**[Abstract]** Hospital-acquired pneumonia(HAP) and ventilator-associated pneumonia(VAP) rank first among prevalence rates of nosocomial infections in China. Although the guidelines of HAP/VAP have been updated in China

and at abroad recently, there are still some challenges to improve the skills of diagnosis and treatment of HAP/VAP, and ultimately to improve the outcomes. Procalcitonin(PCT), a more specific biomarker of infection than C-reactive protein(CRP), is elevated rapidly in severe bacterial infection and sepsis. Dynamic monitoring of PCT can be used to guide the diagnosis of HAP/VAP and the course of antimicrobial treatment.

[Key words] Hospital-acquired pneumonia(HAP); Ventilator-associated pneumonia(VAP); Procalcitonin(PCT); Antibacterial agents

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是我国现患率居第一位的医院感染性疾病,更是重症监护病房(intensive care unit, ICU)最常见的医院感染性疾病之一。一项大规模横断面调查显示<sup>[1]</sup>,我国医院感染的现患率为2.67%,其中呼吸道感染占现患率的47.53%。一旦发生HAP/VAP,将显著延长患者抗菌药物治疗时间,发生HAP患者抗菌药物的治疗费用占总费用的41.3%,死亡率为22.3%<sup>[2]</sup>。随着HAP/VAP病原学的变迁和临床研究的积累,国内外相关指南相继进行了更新,旨在提高HAP/VAP诊断和治疗水平,改善患者的结局,但我们仍然面临诸多挑战。感染相关生物标志物是感染性疾病诊断和治疗中广泛应用的实验室指标,包括白细胞(white blood cell, WBC)计数、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)等。虽然现有的临床指南并未将感染相关生物标志物作为HAP/VAP的诊断标准,但其对于判断是否存在细菌感染及指导抗菌药物的临床应用和管理,具有较高的参考价值。抗菌药物是HAP/VAP治疗的核心,抗感染治疗疗程不足可能导致治疗失败和复发;但延长疗程,患者亦无获益,却增加耐药风险及治疗费用<sup>[3]</sup>。因此,如何优化抗菌药物治疗疗程,是HAP/VAP诊疗决策中要考虑的重要问题之一。然而在现有的这些标志物中,目前仅有PCT被证实能够用于指导抗菌药物的疗程,这也赋予了其在辅助感染性疾病诊治中的独特价值。

## 1 PCT 指导 HAP/VAP 的诊断

PCT是较CRP更特异的诊断HAP/VAP的感染相关生物学标志物指标<sup>[4,5]</sup>,起病后3~6h血清中PCT水平升高,8~24h达高峰,半衰期为22~35h,对重症细菌感染和脓毒症具有反应快速、特异性高的优点<sup>[6]</sup>。不同的研究有不同的诊断阈值,其敏感性、特异性不同。Sotillo-Díaz等<sup>[6]</sup>的Meta分析显示,血浆内高水平PCT(>0.5~3.9 ng/ml)的患者罹患VAP的概率增加( $OR = 8.39, 95\% CI: 5.4 \sim 12.6$ ),敏感性、特异性、阳性似然比和阴性似然比分别是

76%(69%~82%)、79%(74%~84%)、4.35(2.48~7.62)、0.26(0.15~0.46),诊断OR值为17.9(10.1~31.7)。随着PCT的阈值从>0.5 ng/ml升高至>3 ng/ml,敏感性从83%下降至48%,特异性从60%升高至96%,提示PCT数值越高,感染越严重,存在VAP及脓毒症的可能性越大<sup>[6,7]</sup>;不足之处是其诊断效率受先前抗菌素暴露的影响<sup>[6]</sup>。虽然2016年美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)和美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)的HAP/VAP诊治指南中,并未推荐PCT作为HAP/VAP的诊断标准<sup>[8]</sup>,但我国成人HAP/VAP指南2018版推荐可应用PCT辅助诊断HAP/VAP<sup>[9]</sup>。笔者认为,虽然PCT并未能作为HAP/VAP的诊断标准之一,但可以充分利用不同PCT阈值诊断VAP的敏感性与特异性差异,结合病史差别化应用PCT辅助诊断HAP/VAP。出现低水平的PCT( $\leq 0.5$  ng/ml)时,由于敏感性高,特异性低,侧重于依靠病史诊断HAP/VAP,结合其他感染学指标辅助诊断HAP/VAP,必要时动态监测。出现高水平的PCT(>0.5 ng/ml)时,由于敏感性下降,特异性升高,因此需考虑HAP/VAP的诊断,可结合其他临床特征,警惕及辅助诊断是否存在脓毒症。抗感染治疗一旦延误,HAP/VAP患者的死亡率将增加,依据国内外HAP/VAP相关指南的推荐,建议临床诊断确立后立即开始经验性抗菌治疗,不要因等待检测结果而延误早期经验性抗菌治疗的时机。

## 2 PCT 指导 HAP/VAP 的抗感染治疗

大量随机对照研究证实,依据PCT水平指导社区获得性肺炎(communitary-acquired pneumonia, CAP)<sup>[10]</sup>、慢性阻塞性肺疾病急性加重期<sup>[11]</sup>与急性支气管炎在内的下呼吸道感染<sup>[12]</sup>和脓毒症<sup>[13]</sup>启用或停用抗菌药物,能够显著减少抗菌药物的暴露,同时不影响治疗结局。此外,亦有研究评估PCT在VAP治疗中的指导价值。PRORATA<sup>[14]</sup>和SAPS研究<sup>[15]</sup>均为多中心随机对照研究,纳入ICU疑似或确诊细菌感染的患者,评估依据PCT水平指导抗菌药物的启用、停药对抗菌药物暴露时间及死亡率的影响。在SAPS研究中,49%是医院获得性感染,肺部感染占64%。

PCT 指导组在 PCT  $< 0.5 \mu\text{g/L}$  或下降  $\geq 80\%$  时停用抗菌药物,结果显示与对照组相比,PCT 指导组的抗菌药物暴露时间缩短,PRORATA 研究显示并未增加 28 d 死亡率,SAPS 研究显示 PCT 指导组的 28 d 死亡率和 1 年死亡率更低。ProVAP 研究<sup>[16]</sup>在初始抗菌药物治疗 72 h 后,PCT 指导组根据 PCT 水平指导减量或停药:(1) PCT  $< 0.25 \mu\text{g/L}$  时,强烈建议不使用抗菌药物;(2) PCT 在  $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/L}$  之间或下降  $\geq 80\%$  时,建议减量或停用;(3) PCT  $\geq 0.5 \mu\text{g/L}$  或下降  $< 80\%$  提示仍存在细菌感染,不建议减量或停药;(4) PCT  $> 1 \mu\text{g/L}$  时,强烈不建议停药。与根据指南治疗的对照组相比,PCT 指导组抗菌药物治疗时间显著缩短,达 27%;初始治疗 72 h 后,PCT 指导组降阶为单药治疗的患者比例更高;而住院时间两组相似。2017 年的 Cochrane 系统评价<sup>[17]</sup>分析了 26 项随机对照研究的 6 708 例急性呼吸道感染患者数据,显示 PCT 指导组的 30 d 死亡率更低,抗菌药物暴露时间减少了 2.4 d,抗菌药物相关不良反应发生率更低。这为临床医生在诊治重症感染的机械通气患者时抗菌药物的疗程提供了重要的循证医学证据。由此可见,依据 PCT 的水平指导 ICU 疑似或确诊细菌感染、VAP 患者的抗菌药物疗程,有助于减少抗菌药物的使用时间,缩短疗程。经济学评价的研究提示 PCT 指导下的抗菌药物治疗,由于缩短了抗菌药物的治疗时间,降低了抗菌药物相关不良反应的发生率,患者的住院费用随之下降,具有显著经济学价值<sup>[18]</sup>。不管是患者角度、医疗保险角度还是社会经济学角度,均是获益的。目前,国内外大部分指南均建议 HAP/VAP 抗感染治疗的疗程,需要依据致病菌种类和耐药特征、感染严重程度以及治疗反应等因素决定,一般为 7 d 或以上,并推荐将血清 PCT 水平作为停药的参考指标之一。见表 1。在 HAP/VAP 的抗感染治疗中,临床医生需及时对疗效进行评价。监测脓毒症休克患者的 PCT 水平,治疗有效者 PCT 逐渐下降,死亡患者 PCT 下降不明显<sup>[19]</sup>。PASS 研究<sup>[20]</sup>试图回答 PCT 能否指导抗菌药物升级的问题,当 PCT  $\geq 1.0 \mu\text{g/L}$  或较前 1 d 下降不足 10% 时,PCT 指导组换用更广谱的抗菌药物或进一步明确未控制的感染源。但是,PCT 指导的抗菌药物升级策略并没有降低 28 d 死亡率,而 ICU 的住院时间延长 1 d、ICU 内的机械通气患者的比例更高。这是否与研究纳入的病种过多、PCT 阈值设定不合理或其他研究设计相关,还需要更多的临床研究来探讨。PCT 不仅见于感染性疾病,还可见于手术后、严重创伤或烧

伤、心源性休克、多脏器功能不全、肾功能不全、肿瘤晚期、药物因素(如使用抗淋巴细胞球蛋白)等非感染性因素<sup>[21]</sup>。在临床实践中,对于抗感染疗效的评价,不但需要对临床反应、微生物学结果、生物学标记物的动态变化进行综合分析,还需要考虑宿主因素、病原学因素对疗效的影响。抗菌药物的升级治疗策略,要比抗菌药物的停用更加复杂,需要更详细、更个体化的综合评估。

表 1 不同地区 HAP/VAP 指南对于 PCT 指导抗菌药物治疗的推荐意见

年份	学会	PCT 指导抗菌药物治疗时间的推荐意见
2016	ATS 和 IDSA <sup>[8]</sup>	对于 HAP/VAP 患者,建议结合 PCT 水平和临床症状指导停用抗感染治疗,而非仅依靠临床症状。
2017	欧洲呼吸学会 <sup>[22]</sup>	对于短疗程治疗可能不适用的患者,动态监测 PCT 水平结合临床评估,能够有效缩短抗感染治疗时间。
2018	中华医学会呼吸病学分会感染学组 <sup>[9]</sup>	根据患者的临床症状和体征、影像学 and 实验室检查(特别是 PCT)等结果决定停药时机。在病程中动态监测 PCT 水平,有助于指导抗菌药物的疗程。

### 3 PCT 指导停止抗菌药物治疗的界值

PCT 指导抗菌药物停药的界值,不同的研究或疾病有所差异。目前的研究多以  $0.25 \mu\text{g/L}$  为界值,指导是否启用或停止社区获得性下呼吸道感染的抗菌药物治疗;以  $0.5 \mu\text{g/L}$  或下降  $\geq 80\%$  峰值浓度为界值,指导重症感染的抗菌药物治疗。2012 年发布的《降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识》<sup>[21]</sup>中以 PCT 较初始值下降 90% 作为指导呼吸道感染和脓症患者抗菌药物停药的指征。PROROTA<sup>[14]</sup>、SAPS<sup>[15]</sup>和 ProVAP<sup>[16]</sup>的研究设计中,对于 VAP 患者是否减量或停用抗菌药物均参考  $0.5 \mu\text{g/L}$  或下降  $\geq 80\%$  峰值浓度的标准。不同的是,PROROTA 依据 PCT 水平管理抗菌药物治疗,是从两方面来干预,一方面在诊断时参考 PCT 水平决定是否启用抗感染治疗;另一方面,对于已经接受抗感染治疗的患者,参考 PCT 水平评估是否停药。但是 SAPS 和 ProVAP 研究中,入组的所有患者均接受初始经验性抗感染治疗,72 h 后参考 PCT 浓度指导减量或停药。ProVAP 研究<sup>[16]</sup>中,提出了明确的不同 PCT 阈值时的抗菌药物指导策略,因此停药时机明确,有很强的可操作性,相当于群体性的个体化抗菌药物停用指导标准。临床医生可依据不同的 PCT 阈值,通过监测 PCT 水平,实时指导采取何种抗菌药物治疗策略,决定是停药或继续使用、决定是继续联合或改为单药等。依据 PCT 指导的抗菌药物疗程管理,可有效地避免抗

菌药物的延长使用带来的风险。

#### 4 PCT 参与 HAP/VAP 诊疗的参考流程

虽然 ProVAP 研究为临床医生提供了指导抗菌药物管理的 PCT 阈值,但临床的治疗过程不尽相同,抗感染疗效的评价指标不仅限于 PCT。因此 Pinzone 等<sup>[23]</sup> 基于现有的研究证据,推荐如下基于 PCT 水平,联合多重耐药菌 (multidrug-resistant organisms, MDRs)

感染风险、病原学指标、临床肺部感染评分 (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)、影像学疗效等动态监测的 HAP/VAP 诊疗流程 (见图 1),供临床医生参考。需要强调的是,动态监测 PCT 水平的变化往往比单个检测值更有参考价值,同时,任何实验室指标都需要和临床症状、体征相结合进行综合判断。

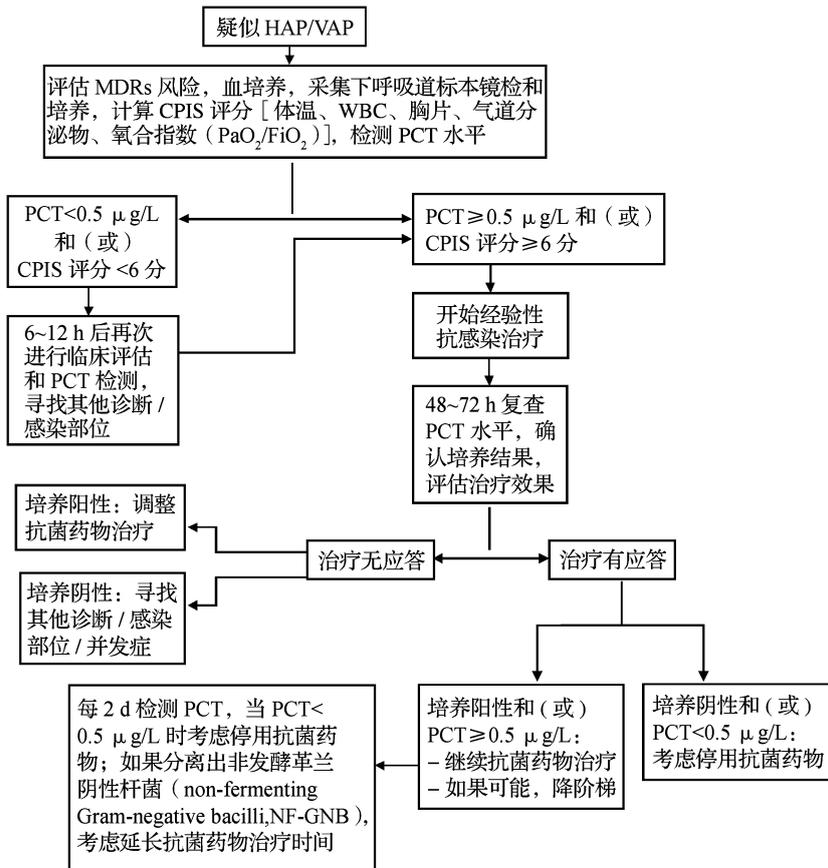


图 1 基于 PCT 水平监测的 HAP/VAP 诊疗流程

#### 5 结语

综上所述,动态监测 PCT 可指导 HAP/VAP 的诊断和抗菌药物的疗程。但相关研究的数量并不多,部分仅为亚组分析。此外,随机对照研究中均为“标准化”病人,缺乏相应“真实世界”研究来评估 PCT 指导的抗感染治疗策略在 HAP/VAP 诊治临床实践中的有效性和安全性。因此,仍需积累更多的数据和经验来指导临床,进一步优化 HAP/VAP 患者的抗感染治疗策略,这也是未来研究的方向之一。

#### 参考文献

- 1 任南,文细毛,吴安华. 2014 年全国医院感染横断面调查报告[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(2):83-87.
- 2 刘又宁,曹彬,王辉,等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(10):739-746.

- 3 Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (8):CD007577.
- 4 Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection; a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004,39(2):206-217.
- 5 Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections[J]. Chest, 2012, 141(4):1063-1073.
- 6 Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, et al. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis[J]. Med Intensiva, 2014, 38(6):337-346.
- 7 Liu D, Su LX, Guan W, et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis[J]. Respiriology, 2016,21(2):280-288.
- 8 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults

- With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia; 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016,63(5):e61 - e111.
- 9 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018,41(4):255 - 280.
  - 10 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.
  - 11 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD; a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J]. *Chest*, 2007,131(1):9 - 19.
  - 12 Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2009,302(10):1059 - 1066.
  - 13 Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients; a randomized trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008,177(5):498 - 505.
  - 14 Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRO-RATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010,375(9713):463 - 474.
  - 15 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients; a randomised, controlled, open-label trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016,16(7):819 - 827.
  - 16 Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia; a randomised study[J]. *Eur Respir J*, 2009,34(6):1364 - 1375.
  - 17 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,10:CD007498.
  - 18 Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017,55(4):561 - 570.
  - 19 蒋玲玉,熊滨,韩林,等. 感染性休克患者降钙素原和 C-反应蛋白动态变化研究[J]. *中国临床新医学*, 2017,10(4):333 - 336.
  - 20 Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit; a randomized trial [J]. *Crit Care Med*, 2011,39(9):2048 - 2058.
  - 21 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012,21(9):944 - 951.
  - 22 Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ES-ICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia; Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) [J]. *Eur Respir J*, 2017,50(3). pii:1700582.
  - 23 Pinzone MR, Cacopardo B, Abbo L, et al. Optimal duration of antimicrobial therapy in ventilator-associated pneumonia; What is the role for procalcitonin? [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2014,2(4):239 - 244.

[收稿日期 2019 - 12 - 18][本文编辑 吕文娟 余军]