

红细胞沉降率/C 反应蛋白比值联合降钙素原在鉴别诊断系统性红斑狼疮活动和细菌性感染中的价值

刘晓霞 曾家顺 陈美玲 朱春玲

【摘要】 目的 评价红细胞沉降率(ESR)/C 反应蛋白(CRP)比值联合降钙素原(PCT)在鉴别诊断系统性红斑狼疮(SLE)活动和细菌性感染中的价值。**方法** 将 167 例 SLE 患者分为活动组(SLE 活动患者)64 例和感染组(SLE 合并细菌性感染患者)103 例,比较两组患者的 ESR、CRP、ESR/CRP 比值及 PCT 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估上述指标鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的价值。**结果** 活动组患者 CRP 及 PCT 均低于感染组,ESR 和 ESR/CRP 比值均高于感染组($P < 0.05$)。PCT 联合 ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的灵敏度均高于单独检测 PCT、CRP、ESR/CRP 比值及 PCT 联合 CRP($P < 0.05$);而上述 5 项指标的特异度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PCT 联合 ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的 ROC 曲线下面积(AUC)均高于 CRP、ESR、PCT、ESR/CRP 比值、PCT 联合 CRP($P < 0.05$),CRP、ESR、PCT、ESR/CRP 比值的约登指数(YI)分别为 0.36、0.23、0.40、0.54,对应值分别为 22.02 mg/L、39 mm/h、1.69 ng/ml、11.75。**结论** PCT 和 CRP 水平在 SLE 合并细菌性感染者中升高,ESR/CRP 比值可作为鉴别诊断 SLE 活动与细菌性感染的新指标,且 ESR/CRP 比值 < 11.75 提示 SLE 合并细菌性感染的可能性大,PCT 联合 ESR/CRP 比值更能提高鉴别诊断 SLE 活动与细菌性感染的价值。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 红细胞沉降率/C 反应蛋白比值; 降钙素原; 细菌性感染

Value of erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein ratio combined with procalcitonin in differential diagnosis of systemic lupus erythematosus activity and bacterial infection Liu Xiaoxia, Zeng Jiaoshun, Chen Meiling, Zhu Chunling. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of erythrocyte sedimentation rate(ESR)/C-reactive protein(CRP) ratio combined with procalcitonin(PCT) in the differential diagnosis of systemic lupus erythematosus(SLE) activity and bacterial infection. **Methods** A total of 167 patients with SLE were divided into active group(SLE active patients, 64 cases) and infection group(SLE patients with bacterial infection, 103 cases). Levels of ESR, CRP, ESR/CRP ratio and PCT were compared between the two groups. Value of above indexes in differential diagnosis of SLE activity and bacterial infection was evaluated by receiver operating characteristic(ROC) curve. **Results** CRP and PCT in patients of active group were lower than those of infection group, while ESR and ESR/CRP ratio were higher than those of infection group($P < 0.05$). Sensitivity of PCT combined with ESR/CRP ratio in differential diagnosis of SLE activity and bacterial infection was higher than that of PCT, CRP, ESR/CRP ratio and PCT combined with CRP($P < 0.05$), while there were no significant differences among specificity of above 5 indexes($P > 0.05$). Area under ROC curve(AUC) for differential diagnosis of SLE activity and bacterial infection by PCT combined with ESR/CRP ratio was higher than that of CRP, ESR, PCT, ESR/CRP ratio and PCT combined with CRP($P < 0.05$), and Youden index(YI) of CRP, ESR, PCT, ESR/CRP ratio was 0.36, 0.23, 0.40 and 0.54 respectively, whose corresponding values were 22.02 mg/L, 39 mm/h, 1.69 ng/ml and 11.75 respectively. **Conclusion** Levels of PCT and CRP increase in SLE patients with bacterial infection. ESR/CRP ratio can be used as a new index to identify SLE activity and bacterial infection, and ESR/CRP ratio < 11.75 indicates a high possibility of bacterial infection. PCT combined with ESR/CRP ratio can improve the differential diagnosis value of SLE activity and bacterial infection.

【Key words】 Systemic lupus erythematosus; Erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein ratio; Procalcitonin; Bacterial infection

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多系统的慢性自身免疫性疾病,临床症状多样,可表现为发热、皮疹、关节炎、浆膜炎、肾脏损害、心包炎等,其治疗药物糖皮质激素和免疫抑制剂等易导致患者发生感染,而感染是SLE患者病情严重程度和死亡的重要危险因素。红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)在SLE中均可非特异性升高。多项研究均证实SLE合并感染组患者CRP水平明显高于SLE非感染组^[1-3]。降钙素原(PCT)是降钙素的前体物,是目前公认的反映感染的指标之一^[4]。临床中如何鉴别SLE合并感染和活动者为常见难题。我们通过评价ESR/CRP比值联合PCT在鉴别诊断SLE活动和细菌性感染中的价值,旨在为临床工作提供依据。

对象与方法

1. 对象:纳入2013年7月~2018年6月于我院住院且病历资料完整的SLE患者167例,所有患者均符合1997年美国风湿病学会关于SLE的诊断标准。纳入标准:(1)检测CRP前后3天内有血常规、ESR、PCT检测结果;(2)入组时可明确是否合并感染。排除标准:(1)合并其他结缔组织病;(2)同时合并SLE活动和感染;(3)合并慢性感染、肿瘤;(4)妊娠。根据SLE活动或合并细菌性感染分为活动组64例和感染组103例。细菌性感染评判标准:(1)症状和体征:发热(体温>37.2℃);呼吸系统感染者有咳嗽、咳痰、咽痛等症状,体征有咽部充血、扁桃体肿大或脓点、肺部可闻及湿啰音等;消化系统感染者有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等症状,体征有腹部压痛、反跳痛及肠鸣音亢进等;泌尿系统感染者有尿频、尿急、尿痛等症状,体征有肾区叩击痛、输尿管点压痛;皮肤及软组织感染者可有局部红、肿、热、痛等症状;(2)经口服或静脉应用抗生素治疗,上述症状或体征好转;(3)辅助检查:病原学检查如血、尿、痰等培养结果阳性,大小便中见大量白细胞,胸部X线片或CT检查可见肺部感染病灶。(1)+(2)为必备条件,除上呼吸道细菌感染外均需符合辅助

检查中的1项或多项。细菌性感染排除标准:(1)病毒DNA水平升高或病毒IgM抗体阳性;(2)真菌1,3-β-D葡聚糖检测(G试验)和(或)半乳糖甘露醇聚糖抗原检测(GM试验)阳性;(3)结核γ-干扰素释放试验(QFT)和(或)结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT)阳性。

2. 方法:将PCT≥2 ng/ml、CRP≥10 mg/L、ESR/CRP比值≤10判断为阳性。PCT、CRP、ESR/CRP比值3项指标联合检查,若均为阴性则判断为阴性,若超过1项为阳性则判断为阳性。灵敏度(%)=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数)×100%;特异度(%)=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数)×100%。

3. 统计学处理:应用SPSS 24.0软件进行统计分析。符合或近似符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估CRP、PCT、ESR/CRP比值鉴别诊断SLE活动和细菌性感染的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较:两组患者性别构成比、年龄及病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。活动组患者WBC计数、CRP及PCT均低于感染组,ESR和ESR/CRP比值均高于感染组($P < 0.05$)。见表1。

2. PCT、CRP及ESR/CRP比值鉴别诊断SLE活动和细菌性感染的灵敏度和特异度:PCT联合ESR/CRP比值鉴别诊断SLE活动和细菌性感染的灵敏度均高于单独检测PCT、CRP、ESR/CRP比值及PCT联合CRP($\chi^2 = 11.518, 77.889, 45.096, 34.173, P$ 均 < 0.05);PCT、CRP、ESR/CRP比值、PCT联合CRP、PCT联合ESR/CRP比值鉴别诊断SLE活动和细菌性感染的特异度比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3. CRP、ESR、PCT、ESR/CRP比值、PCT联合CRP、

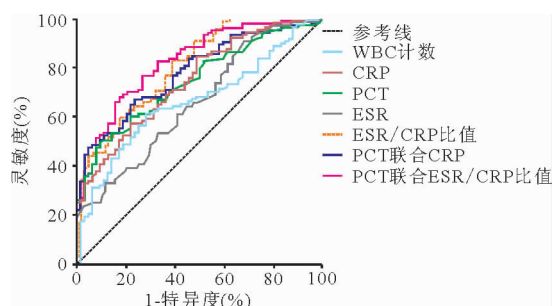
表1 两组患者临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(个月)	WBC计数($\times 10^9/L$)
活动组	64	4/60	32.58 ± 13.02	6.0(1.0, 36.5)	3.99(2.83, 5.64)
感染组	103	15/103	36.72 ± 14.92	7.0(1.0, 42.0)	6.05(3.35, 9.07)
$\chi^2/t/u$ 值		2.841	-1.829	3 067.500	2 238.000
P 值		0.092	0.069	0.451	0.001
组别	例数	ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	CRP(mg/L)	PCT(ng/ml)	ESR/CRP比值
活动组	64	72.95 ± 29.45	6.07(2.23, 21.43)	0.21(0.11, 0.41)	9.43(3.39, 27.67)
感染组	103	55.13 ± 28.79	27.26(9.83, 84.88)	0.78(0.23, 4.01)	1.84(0.59, 5.07)
$\chi^2/t/u$ 值		3.856	1 676.500	1 682.500	1 699.000
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 PCT、CRP 及 ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的灵敏度和特异度 (%)

指标	灵敏度	特异度
PCT	45.92	95.31
CRP	76.76	59.62
ESR/CRP 比值	88.34	66.87
PCT 联合 CRP	78.64	54.58
PCT 联合 ESR/CRP 比值	89.32	46.87

PCT 联合 ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的 ROC 曲线: PCT 联合 ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的 ROC 曲线下面积 (AUC) 均高于 CRP、ESR、PCT、ESR/CRP 比值、PCT 联合 CRP, 其中 ESR 的 AUC 最小 ($P < 0.05$)。CRP、ESR、PCT、ESR/CRP 比值的约登指数 (YI) 分别为 0.36、0.23、0.40、0.54, 其对应值分别为 22.02 mg/L、39 mm/h、1.69 ng/ml、11.75。见图 1 和表 3。

**图 1** 各指标鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的 ROC 曲线**表 3** ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95% CI
CRP	0.746	0.671 ~ 0.820
ESR	0.659	0.575 ~ 0.743
PCT	0.745	0.672 ~ 0.818
ESR/CRP 比值	0.803	0.738 ~ 0.868
PCT 联合 CRP	0.780	0.711 ~ 0.849
PCT 联合 ESR/CRP 比值	0.826	0.763 ~ 0.889

讨 论

SLE 可累及人体多个系统,多数 SLE 患者长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂,常易合并感染,而感染是诱发和加重 SLE 的重要因素及 SLE 患者死亡的主要原因之一。SLE 患者可表现为发热,感染亦可表现为发热,所以在临床工作中迅速鉴别 SLE 活动和感染较重要。

CRP 是一种由肝脏合成、能与肺炎双球菌细胞壁 C 多糖起反应的急性时相反应蛋白,细菌感染时 CRP 明显升高^[5]。本研究通过回顾性分析 167 例 SLE 患者的临床资料,发现感染组患者 CRP 水平明显高于活动组,与既往研究中多数学者认为 SLE 合并感染时

CRP 水平明显升高的研究结果相似^[1-3]。Sjowall 等^[6]认为在单纯 SLE 患者中 CRP 水平较低,可能与体内存在抗 CRP 抗体相关,提示 CRP 可作为鉴别 SLE 是否合并细菌性感染的指标之一。

PCT 是一种无激素活性的降钙素前肽物质,在健康机体中的浓度非常低 (< 0.1 ng/ml),当发生严重细菌、真菌、寄生虫感染、脓毒血症和多脏器功能衰竭时,血浆 PCT 水平升高,而在自身免疫、过敏和病毒感染时不会升高,因此 PCT 可作为一项急性炎症指标鉴别诊断细菌性和非细菌性感染。PCT 为 $0.25 \sim 0.50$ ng/ml 提示可能存在细菌感染, > 0.50 ng/ml 提示很可能存在需要治疗的细菌感染, > 2.00 ng/ml 提示存在严重感染和脓毒血症^[7-8]。而 PCT 在 SLE 患者体内保持正常或轻微升高水平,且与狼疮的病情活动无明显关系,但在合并感染时明显升高^[9]。本研究中感染组患者 PCT 水平明显高于活动组,与既往研究结果一致^[10-11]。但最近一项 Meta 分析结果显示, SLE 活动和感染患者的 PCT 水平比较差异无统计学意义^[12],且 EI-Serougy 等^[13]学者也认为 PCT 不能作为鉴别 SLE 是否合并细菌性感染的炎症指标。因此, PCT 是否可作为鉴别 SLE 活动或合并细菌性感染的指标之一尚存在争议。

为进一步探讨 PCT 和 CRP 诊断的灵敏度和特异度,本研究中 PCT 及 CRP 单独检测诊断的灵敏度均无明显优势,分别为 45.92%、76.76%,而 PCT 联合 ESR/CRP 比值鉴别诊断的灵敏度 (89.32%) 均明显高于其他检测指标,提示 PCT 联合 ESR/CRP 比值可能是鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的潜在指标之一。本研究中单独检测 PCT 的特异度虽高于其他指标,如 CRP、ESR/CRP 比值等,但均无统计学意义,而多数研究报道 PCT 和 CRP 联合检测可提高诊断的灵敏度和特异度^[9,14]。本研究中 PCT 联合 CRP 诊断的灵敏度和特异度分别为 78.64%、54.58%,低于既往研究。本研究将纳入对象的 $PCT \geq 2$ ng/ml 定义为细菌性感染阳性截断点,《降钙素原 (PCT) 急诊临床应用的专家共识》^[7]提出 $PCT \geq 2$ ng/ml 提示很可能存在细菌性感染,而 PCT 为 $0.5 \sim 2.0$ ng/ml 提示可能存在其他导致 PCT 升高的因素如休克、创伤、胰腺炎等; Chalupa 等^[15]比较多种生物标记物对于细菌性感染和病毒性感染的鉴别能力,结果发现 PCT 诊断细菌性感染的灵敏度和特异度最佳,该研究中细菌性感染患者 PCT 的中位数为 1.84 ng/ml。因此,本研究将 $PCT \geq 2$ ng/ml 作为阳性截断点对细菌性感染具有更高的诊断价值。而既往研究将 $PCT > 0.5$ ng/ml 作为阳性截断点,这可能是本研究中灵敏度和特异度低于既往研究的主要原因。

Littlejohn 等^[16]认为 ESR/CRP 比值可鉴别诊断 SLE 合并发热者为 SLE 活动或感染,其依据 ESR/CRP 比值分为 3 组,分别为 <2 组、2~15 组、>15 组,结果显示,ESR/CRP 比值越低,感染的可能性越大,但未阐明比值阳性的临界点。ESR 是反映 SLE 活动的指标之一,其本身与感染无明显关系,而 CRP 并不是反映 SLE 活动的指标,但与感染明显相关,故 ESR/CRP 比值可作为一项新的指标以探讨其诊断 SLE 感染与活动的临床意义。本研究中,活动组患者 ESR/CRP 比值高于感染组,因此,我们推测 ESR/CRP 比值可作为鉴别诊断 SLE 活动与细菌性感染的指标之一。

在亚洲人群中,CRP 和 PCT 可作为鉴别 SLE 合并感染的炎症指标,而 Littlejohn 等^[16]认为 ESR/CRP 比值较 PCT 及 CRP 更具有鉴别意义。本研究以 CRP ≥ 10 mg/L、PCT ≥ 2 ng/ml、ESR/CRP 比值 <10 为诊断截断点,CRP、PCT、ESR/CRP 比值的 AUC 分别为 0.746、0.745、0.803,3 者间比较差异无统计学意义,而 AUC 为 0.5~0.7 时诊断价值较低,为 0.7~0.9 时诊断价值中等,高于 0.9 时诊断价值较高,因此,CRP、PCT、ESR/CRP 比值鉴别诊断 SLE 活动和细菌性感染的价值均为中等。对于 PCT 和 CRP 单独检测的诊断价值,多数学者认为 PCT 在诊断 SLE 合并感染中比 CRP 更具有优势^[9,11,17],这与本研究结果不一致。我们分析其原因可能为本研究主要为回顾性研究,仅能观察到某一截断面的 PCT 水平;其次可能为本研究中将 PCT ≥ 2 ng/ml 作为诊断的截断点,明显高于多数研究中将 PCT >0.5 ng/ml 作为阳性。本研究中,PCT 联合 CRP 及 PCT 联合 ESR/CRP 比值的 AUC 分别为 0.780、0.826,PCT 联合 ESR/CRP 比值的诊断价值更高,提示 PCT 联合 ESR/CRP 比值检测可作为鉴别诊断 SLE 合并感染的常规项目,以提高感染的诊断率及灵敏度。本研究中,CRP、ESR、PCT 及 ESR/CRP 比值的 *YI* 分别为 0.36、0.23、0.40 及 0.54,其中 ESR 的 *YI* 最小,表明 ESR 在诊断 SLE 合并感染中的价值较差。根据 ROC 曲线制定的诊断界值,当 CRP ≥ 22.02 mg/L、PCT ≥ 1.69 ng/ml、ESR/CRP 比值 ≤ 11.75 时,可能对诊断 SLE 合并细菌性感染的意义较大。

本研究的局限性在于未进一步对 ESR/CRP 比值进行分层以探讨最佳诊断阳性值,未来将深入探讨 ESR/CRP 比值诊断 SLE 合并细菌性感染的阳性值;其次,本研究中 SLE 合并细菌性感染的样本量偏小,同时未纳入 SLE 合并非细菌性感染患者以评估上述指

标在病毒性感染和真菌性感染中的诊断意义。

综上所述,PCT 和 CRP 水平在 SLE 合并细菌性感染者中升高,ESR/CRP 比值可作为鉴别诊断 SLE 活动与细菌性感染的新指标,ESR/CRP 比值 <11.75 提示 SLE 合并细菌性感染的可能性大,PCT 联合 ESR/CRP 比值更能提高鉴别诊断 SLE 活动与细菌性感染的价值。

参 考 文 献

- [1] 张晓慧,张卓莉. C 反应蛋白与系统性红斑狼疮的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2014,8(1):45-51.
- [2] 安媛,李茹,栗占国. C 反应蛋白在鉴别系统性红斑狼疮活动与合并感染中的意义[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(5):299-302.
- [3] Carvalho JF, Hanaoka B, Szyper-Kravitz M, et al. C-Reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus[J]. Acta Reumatol Port,2007,32(4):317-322.
- [4] 苏艳,张玥,刘义庆,等. 血清降钙素原检测在心力衰竭合并感染诊断中的应用价值[J]. 中国医药,2018,13(9):1285-1287.
- [5] Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins(pentaxins) and serum amyloid A protein[J]. Adv Immunol,1983,34:141-212.
- [6] Sjowall C, Zickert A, Skogh T, et al. Serum levels of autoantibodies against C-reactive protein correlate with renal disease activity and response to therapy in lupus nephritis[J]. Arthritis Res Ther,2009,11(6):R188.
- [7] 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.
- [8] 任佳荣,朱小玉,汤宝林,等. 降钙素原与 C 反应蛋白在恶性血液病合并细菌感染患者中的应用价值[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):774-776.
- [9] 刘海俊,戴冽,谢敏妍,等. C 反应蛋白联合降钙素原检测在鉴别系统性红斑狼疮合并发热的临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(20):9368-9371.
- [10] Consiglio FJ, Ordi Ros J. Procalcitonin as a biomarker in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Med Clin (Barc),2013,140(5):214-216.
- [11] 姚冬云,霍河水,赵文敏,等. 降钙素原用于系统性红斑狼疮活动和细菌性感染快速鉴别[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2014,8(3):221-227.
- [12] Liu LN, Wang P, Guan SY, et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. Rheumatol Int,2017,37(12):1991-1998.
- [13] El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues[J]. Lupus,2018,28(11):1329-1336.
- [14] 郑擎,郑玲,陈树强. C 反应蛋白联合降钙素鉴别诊断老年系统性红斑狼疮感染的价值[J]. 中国老年学杂志,2015,35(1):19-20.
- [15] Chalupa P, Beran O, Herwald H, et al. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections[J]. Infektion,2011,39(5):411-417.
- [16] Littlejohn E, Marder W, Lewis E, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever[J]. Lupus,2018,27(7):1123-1129.
- [17] 吴少卿,文道林,曹文平. 血清降钙素原和 C-反应蛋白在细菌感染性疾病诊断中的意义[J]. 中国现代医药杂志,2009,11(4):66-68.

(收稿日期:2019-05-20)

(本文编辑:周三凤)