

• 临床研究 •

降钙素原在肺癌患者感染与癌性发热的鉴别诊断中的价值

栾念旭[#], 王新梅[#], 兰淑娟, 靳岱红[△]

266011 山东 青岛, 青岛市立医院 呼吸内科(栾念旭); 266200 山东 青岛 青岛市第九人民医院·青岛市立医院西院区 呼吸内科(王新梅、兰淑娟、靳岱红)

[摘要] 目的: 探讨降钙素原(procalcitonin, PCT)检测在肺癌发热患者感染诊断中的应用价值及与癌性发热鉴别诊断中的应用。方法: 回顾性收集2013年1月至2018年10月在我院行血清PCT检测的140例肺癌患者的临床及实验室资料,将患者分为感染伴发热、感染不伴发热、无感染伴癌性发热、无感染无发热4组,比较4组患者的血清PCT水平,绘制接受者操作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价血清PCT在肺癌感染与癌性发热鉴别诊断中的价值。结果: 感染肺癌患者中,小细胞肺癌的血清PCT水平高于非小细胞肺癌(4.322 vs 0.142; $Z = -4.240$, $P < 0.001$);有转移患者的血清PCT水平高于无转移患者(0.609 vs 0.111; $Z = -2.517$, $P = 0.006$)。感染伴发热血清PCT水平为0.652(0.290~1.147) $\mu\text{g/L}$ 最高、其次为癌性发热无感染组0.439(0.174~1.074) $\mu\text{g/L}$ 、再次为感染不伴发热组0.378(0.117~0.581) $\mu\text{g/L}$ 、最低为无感染无发热组0.126(0.038~0.451) $\mu\text{g/L}$ 。PCT诊断肺癌患者感染的最佳截断点为0.349 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积为0.645 \pm 0.043,灵敏度、特异度分别为0.449、0.769;PCT诊断未发热肺癌患者感染的最佳截断点为0.098 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积为0.678 \pm 0.051,灵敏度、特异度分别为0.518、0.763;PCT诊断发热肺癌患者感染的最佳截断点为0.954 $\mu\text{g/L}$,曲线下面积为0.704 \pm 0.074,灵敏度、特异度分别为0.341、0.939。结论: 血清PCT作为一种快速、简单、易获得的一项实验室诊断指标,可以作为肺癌发热患者感染诊断及的一项参考指标,但血清PCT水平升高并不完全意味着感染。

[关键词] 降钙素原;癌性发热;感染;鉴别诊断;应用价值

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2019.06.004

引文格式: Luan NX, Wang XM, Lan SJ, et al. Serum procalcitonin level in differential diagnosis of infection and cancerous fever of patients with lung cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(6):494-498. [栾念旭,王新梅,兰淑娟,等.降钙素原在肺癌患者感染与癌性发热的鉴别诊断中的价值[J].肿瘤预防与治疗,2019,32(6):494-498.]

Serum Procalcitonin Level in Differential Diagnosis of Infection and Cancerous Fever of Patients with Lung Cancer

Luan Nianxu[#], Wang Xinmei[#], Lan Shujuan, Jin Daihong

Department of Respiratory Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China (Luan Nianxu); Department of Respiratory Medicine, Qingdao NO. 9 People's Hospital, Qingdao 266200, Shandong, China (Wang Xinmei, Lan Shujuan, Jin Daihong)

[#]Contributed equally

Corresponding author: Jin Daihong, E-mail: 920554300@qq.com

[Abstract] **Objective:** To evaluate the value of serum procalcitonin (PCT) level in the differential diagnosis of infection and cancerous fever of patients with malignant tumor. **Methods:** We retrospectively collected clinical and laboratory data of 140 patients with lung cancer who underwent PCT detection in Qingdao NO. 9 People's Hospital from January 2013 to October 2018. The patients were divided into four groups: the infection with fever group, the infection without fever group, the cancerous fever without infection group and the non infection without fever group. Level of PCT in four groups were compared, and receiver operating characteristic curve was

drawn to evaluate the value of PCT in differential diagnosis in lung cancer infection and cancerous fever. **Results:** The serum PCT level of small cell lung cancer patients was higher than that of non-small cell lung cancer patients (4.322 vs 0.142; $Z = -4.240$,

[收稿日期] 2019-01-06 **[修回日期]** 2019-04-16

[#]共同第一作者

[通讯作者] [△]靳岱红, E-mail: 920554300@qq.com

$P < 0.001$); the serum PCT level of patients with metastasis was higher than that of patients without metastasis (0.609 vs 0.111; $Z = -2.517$, $P = 0.006$). The serum PCT level was 0.652 (0.290 ~ 1.147) ug/L in the infection with fever group, 0.439 (0.174 ~ 1.074) ug/L in the cancerous fever without infection group, 0.378 (0.117 ~ 0.581) ug/L in the infection without fever group, and 0.126 (0.038 ~ 0.451) ug/L in the non infection without fever group. The best cut-off point of PCT for diagnosis of lung cancer was 0.349 ug/L, the area under the curve was 0.645 ± 0.043 , and the sensitivity and specificity were 0.449 and 0.769, respectively. The best cut-off point of PCT for diagnosis of infection without fever in lung cancer patients was 0.098 ug/L, and the area under the curve was 0.678 ± 0.051 . The sensitivity and specificity were 0.518 and 0.763, respectively. The best cut-off point of PCT for diagnosis of infection with fever in lung cancer patients was 0.954 ug/L, and the area under the curve was 0.704 ± 0.074 . The sensitivity and specificity were 0.341 and 0.939, respectively. **Conclusion:** Serum PCT, as a rapid, simple and easily available laboratory diagnostic index, can be used as a reference for the diagnosis of infection in patients with lung cancer fever. However, elevated serum PCT level does not always mean infection.

[Key words] Procalcitonin; Cancerous fever; Infected; Differential diagnosis; Application value

恶性肿瘤患者由于免疫力低下,易遭受各种感染,感染后往往导致发热^[1-2];而癌性发热是恶性肿瘤患者最为常见的临床症状之一,它是指直接与癌症有关的非感染性因素导致的发热^[3-4]。癌性发热临床上无特异性症状,与恶性肿瘤患者感染所致的发热难以鉴别。因此,在临床实践中,为了排他性诊断,往往对恶性肿瘤发热患者均常规行抗生素治疗,这不仅浪费宝贵的医疗资源、提高医疗成本,同时增加了细菌耐药性及二次感染的风险^[5-6]。影像学指标诊断感染的时效性及便捷性在临床应用中比较受限,而降钙素原(procalcitonin, PCT)作为最近兴起的一个炎症指标,在判断细菌感染时具有较高敏感性和特异性,已经广泛应用于恶性肿瘤患者感染的早期诊断当中^[7]。但随着研究的深入,国外有学者发现癌症发热等非感染因素也会导致患者血清 PCT 水平的升高^[8-9]。因此,本研究拟通过对 140 例肺癌患者的血清 PCT 水平及临床相关资料进行回顾性分析,探讨血清 PCT 在肺癌患者感染与癌性发热鉴别诊断中的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用回顾性病例对照研究设计,收集 2013 年 1 月至 2018 年 10 月在青岛市第九人民医院呼吸内科住院治疗并行血清 PCT 检测的肺癌患者 140 例作为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②经病理学证实为肺癌;③患者在入院当天抽取静脉血检测 PCT,发热患者于次日清晨再次检测血清 PCT。排除标准:伴发心、脑、肾、肝等重要脏器严重功能障碍者。所有研究对象的知情同意均已获得。并按照是否发热及是否感染,分为病例组和对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 查阅患者病历资料回顾性收集

一般资料,包括性别、年龄、肿瘤类型、临床分期、是否转移、转移部位、体温、血清 PCT 值等。

1.2.2 血清 PCT 检测 全部研究对象均于入院后次日清晨抽取静脉血,发热患者于发热次日清晨再次抽取静脉血,血清 PCT 测定采用免疫发光法检查法,仪器深圳新产业生物医学工程股份有限公司的 M2000P 全自动化学发光免疫分析仪,试剂使用该公司提供的配套试剂。

1.2.3 诊断标准 感染参照原卫生部颁布的《医院感染诊断标准》,即满足:①临床有感染症状、体征;②影像学检查有炎症阴影的感染征象;③细菌培养阳性,经抗生素治疗有效;④白细胞计数升高或不升高,中性粒细胞的百分率升高。发热:腋窝温度 $> 37^{\circ}\text{C}$ 。癌性发热:肺癌患者,每天至少 1 次发热,体温超过 38°C ,持续 2 周以上;临床、影像学及实验室检查均未发现感染征象;排除过敏反应和(或)药物治疗引起的发热;经验性抗生素治疗 7d 以上无效。

1.3 研究分组

根据患者的感染、发热及癌性发热情况,将患者进一步分为感染伴发热(52 例, 37.14%)、感染不伴发热(36 例, 25.71%)、无感染伴癌性发热(29 例, 20.71%)、无感染无发热(23 例, 16.43%) 4 组。根据患者是否发生感染,分为感染组(88 例, 62.86%)和非感染组(52 例, 37.14%) 2 组。根据是否发热分为发热组(81 例, 57.86%)和未发热组(59 例, 42.14%)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合或近似符合正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,组间比较采用两组独立样本的 t 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M (P_{25} \sim P_{75})$] 表示,组间比较采用非参数的秩和检验

(Mann-Whitney Test) 或 (Kruskal Wallis H Test)。计数资料采用率或百分比 (%) 进行统计描述, 组间比较采用 χ^2 检验。采用接受者操作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线选择敏感性和特异性最大的血清 PCT 值作为最佳截断点, 计算血清 PCT 诊断肺癌患者感染的灵敏度、特异度等指标。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床特征患者血清 PCT 水平比较

表 1 不同临床特征患者血清 PCT 水平比较

Table 1. Serum Procalcitonin Levels in Patients with Different Clinical Characteristics

Group	Case	Procalcitonin [$M(P_{25} \sim P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	Z/χ^2	P
Infection group ($n = 88$)				
Gender			-1.996	0.051
Male	65	0.190 (0.074 ~ 0.561)		
Female	23	0.577 (0.117 ~ 1.681)		
Age (age)			-0.052	0.961
<60	40	0.221 (0.088 ~ 0.833)		
≥ 60	48	0.307 (0.071 ~ 0.991)		
Tumor type			-4.240	<0.001
Non-small cell lung cancer	67	0.142 (0.061 ~ 0.501)		
Small cell lung cancer	21	4.322 (0.027 ~ 18.332)		
Whether to transfer or not			-2.517	0.006
No	30	0.111 (0.011 ~ 0.567)		
Yes	58	0.609 (0.103 ~ 3.391)		
Non-infection group ($n = 52$)				
Gender			-1.225	0.219
Male	34	0.095 (0.051 ~ 0.461)		
Female	18	0.082 (0.036 ~ 0.149)		
Age (age)			-0.889	0.375
<60	30	0.099 (0.049 ~ 0.335)		
≥ 60	22	0.076 (0.051 ~ 0.138)		
Tumor type			-1.905	0.057
Non-small cell lung cancer	32	0.051 (0.038 ~ 0.086)		
Small cell lung cancer	20	0.289 (0.104 ~ 1.269)		
Whether to transfer or not			-0.107	0.854
No	18	0.052 (0.038 ~ 0.097)		
Yes	34	0.081 (0.045 ~ 0.493)		

2.2 各组肿瘤患者血清 PCT 值比较

感染伴发热血清 PCT 水平最高为 0.652 (0.290 ~ 1.147) $\mu\text{g/L}$ 、其次为癌性发热无感染组 0.439 (0.174 ~ 1.074) $\mu\text{g/L}$ 、再次为感染不伴发热组 0.378 (0.117 ~ 0.581) $\mu\text{g/L}$ 、最低为无感染无发热组 0.126 (0.038 ~ 0.451) $\mu\text{g/L}$ 、经非参数 Kruskal Wallis H 检验, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 =$

按照是否感染分层后, 非感染组中, 不同性别、年龄段、肿瘤类型及是否转移的患者血清 PCT 水平之间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。感染组中, 小细胞肺癌的血清 PCT 水平高于非小细胞肺癌 (4.322 vs 0.142; $Z = -4.240$, $P < 0.001$); 有转移患者的血清 PCT 水平高于无转移患者 (0.609 vs 0.111; $Z = -2.517$, $P = 0.006$); 而不同性别、年龄段患者的患者血清 PCT 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

20.155, $P < 0.001$)。见图 1。

2.3 PCT 对肺癌患者感染诊断价值的 ROC 曲线分析

2.3.1 PCT 诊断肿瘤患者感染的 ROC 曲线分析

在全部 140 例肺癌患者中, 以感染患者和未感染患者的 PCT 值绘制 ROC 曲线, 以约登指数最大值对应的截点作为 PCT 诊断感染的最佳截断点为 0.349

$\mu\text{g/L}$, PCT 的曲线下面积为 0.645 ± 0.043 , 灵敏度、特异度分别为 0.449 、 0.769 , $P < 0.001$ 。见图 1。

2.3.2 PCT 诊断未发热肿瘤患者感染的 ROC 曲线分析 在全部 59 例未发热肿瘤患者中, 以感染和未感染患者的 PCT 值绘制 ROC 曲线, PCT 诊断感染的最佳截断点为 $0.098 \mu\text{g/L}$, PCT 的曲线下面积为 0.678 ± 0.051 , 灵敏度、特异度分别为 0.518 、

0.763 , $P < 0.001$ 。见图 2。

2.3.3 PCT 诊断发热肿瘤患者感染的 ROC 曲线分析 在全部 81 例发热肿瘤患者中, 以感染和未感染患者的 PCT 值绘制 ROC 曲线, PCT 诊断感染的最佳截断点为 $0.954 \mu\text{g/L}$, PCT 的曲线下面积为 0.704 ± 0.074 , 灵敏度、特异度分别为 0.341 、 0.939 , $P < 0.001$ 。见图 2。

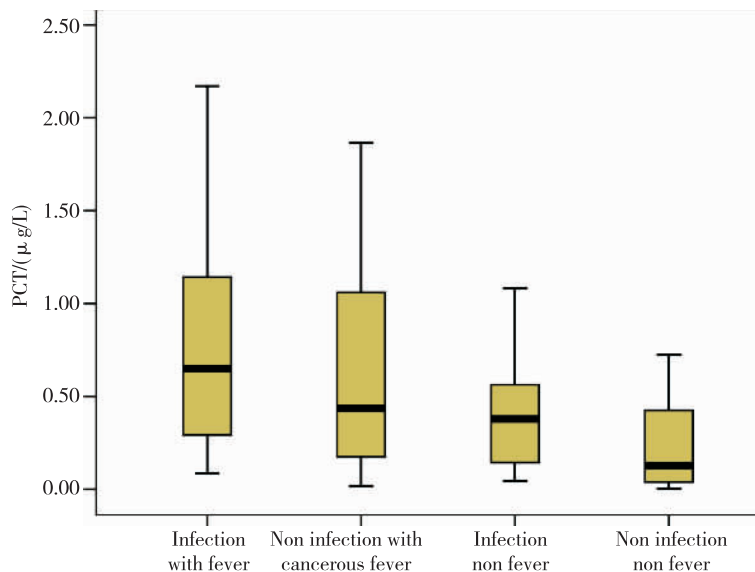


图 1 各组肿瘤患者血清 PCT 值比较

Figure 1. Serum PCT Values in Different Groups of Cancer Patients

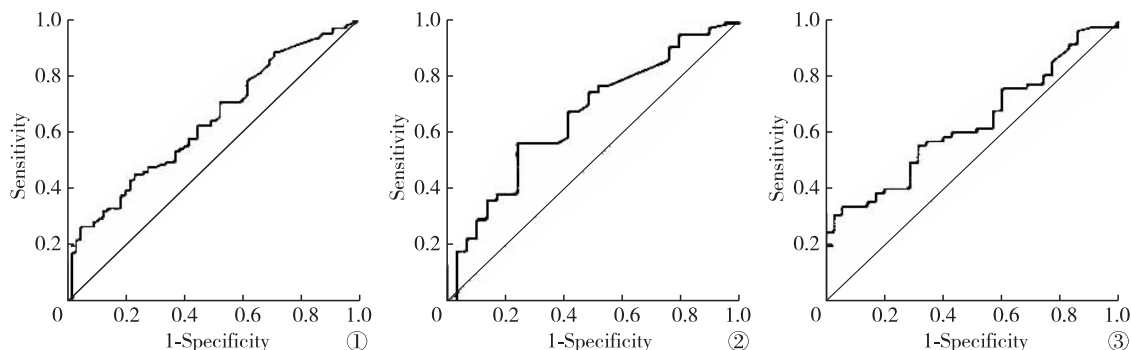


图 2 PCT 对肺癌患者感染诊断价值的 ROC 曲线

Figure 2. ROC Curve Showing PCT in the Diagnosis of Infection in Lung Cancer Patients

① ROC curve showing PCT in the diagnosis of infection in lung cancer patients; ② ROC curve showing PCT in the diagnosis of infection without fever in lung cancer patients; ③ ROC curve showing PCT in the diagnosis of infection with fever in lung cancer patients.

3 讨论

发热是恶性肿瘤患者常见的临床症状之一, 最常见的可以分为感染性发热和非感染性发热, 临床上引起发热的原因很多, 可能由于长期治疗使得患者免疫力低下, 极易合并细菌感染所致, 也可能由于肿瘤生长所释放的致热因子所致, 也可能多种因素同时存在所致^[10-12]。在发热的早期鉴别诊断是否为感染所致, 对恶性肿瘤患者的治疗十分重要, 这样

既可以减少因诊断错误导致的抗生素滥用又可以避免治疗延误所致的严重感染并发症^[13-14]。因此, 在恶性肿瘤患者感染早期找到一个能有效鉴别诊断感染所致发热的早期指标对恶性肿瘤患者的治疗及生命质量具有重要意义。

PCT 是降钙素的前体蛋白质, 由甲状腺 C 细胞产生及分泌, 并不释放到血液中, 故在健康人的血清中几乎检测不到 PCT, 但是在细菌感染时, 在炎症细胞因子的刺激下, 血清 PCT 水平会持续升高。近年

来 PCT 已经被广泛用作细菌感染诊断的重要血清标志物。有研究显示^[14-15], PCT 在感染的早期(感染发生 2h 后)便可检测到,感染后 6~12h 升高明显,24h 时 PCT 值达到高峰,且 PCT 值与感染的严重程度呈正相关关系。但是,血清 PCT 水平的升高并非完全意味着感染的存在,一些非感染性因素也会导致 PCT 升高,包括烧伤^[16]、严重创伤^[17]、不同肿瘤类型^[18]、肿瘤热^[5-6]等因素。本研究中,按照感染进行分层后,非感染组肿瘤患者的血清 PCT 水平在性别、年龄、肿瘤类型、是否转移等因素之间无明显差异;而在感染患者中,小细胞肺癌的血清 PCT 水平高于非小细胞肺癌,有转移患者的血清 PCT 水平高于无转移患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。说明肿瘤类型、是否转移可能是影响肺癌患者血清 PCT 水平的非感染性因素。

研究结果显示,感染伴发热血清 PCT 水平最高,其次为癌性发热无感染组和感染不伴发热组,最低为无感染无发热组,经非参数 Kruskal Wallis H 检验,组间差异有统计学意义($\chi^2 = 20.155$, $P < 0.001$)。进一步以全部肺癌患者、未发热肺癌患者和发热肺癌患者为研究对象,以感染和未感染患者的 PCT 值绘制 ROC 曲线,PCT 诊断肺癌患者感染、未发热肺癌患者感染和发热肺癌感染的最佳临界值分别为 $0.349\mu\text{g/L}$ 、 $0.098\mu\text{g/L}$ 和 $0.954\mu\text{g/L}$,曲线下面积分别为:0.645、0.678 和 0.704。提示血清 PCT 在发热肺癌患者感染的诊断中具有明显的临床诊断价值,但灵敏度仅为 0.341,在对肺癌发热患者是否存在感染进行鉴别诊断时,早期考虑 PCT 指标的同时,还需结合其他临床指标。

综上所述,血清 PCT 作为一种快速、简单、易获得的一项实验室诊断指标,可以作为肺癌发热患者感染诊断的一项参考指标。但肺癌血清 PCT 水平升高并不完全意味着感染,肿瘤类型、是否转移以及癌性发热都可能影响其血清 PCT 水平。

作者声明:本文第一作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;

利益冲突:本文全部作者均认同文章无相关利益冲突;

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统学术不端检测;

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

[参考文献]

- [1] 张忠伟,申丽华,傅凤鸣,等. 降钙素原在化疗致粒细胞减少伴发热患者中的临床意义[J]. 中国癌症杂志,2016,26(3): 263-267.
- [2] 高然,颜晓菁,于锦香,等. 血清降钙素原和 C 反应蛋白联合检测在恶性血液病发热中的诊断价值[J]. 中国医师进修杂志,2015,38(4): 249-252.
- [3] 赵志芳,李旭泽,赵云霞,等. 降钙素原、C 反应蛋白鉴别肺癌患者肿瘤热与感染性发热的价值[J]. 河北医科大学学报,2018,39(5): 500-503.
- [4] 谢华,程凯,屈进文,等. 感染标志物对住院肿瘤患者感染性发热的诊断价值[J]. 肿瘤预防与治疗,2015,28(4): 196-199.
- [5] 陈银葵,邓欢,蔡思娜,等. 肿瘤晚期患者感染与肿瘤热早期诊断的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(12): 2721-2723.
- [6] 张娜,孙耕耘. 降钙素原对鉴别肿瘤患者感染与肿瘤热的价值[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(9): 709-713.
- [7] 张亮,吴振安,付慧哲. 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]. 现代中西医结合杂志,2017,26(28): 3152-3153,3159.
- [8] Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130999.
- [9] Patout M, Salaün M, Brunel V, et al. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers [J]. Clin Biochem, 2014, 47(18): 263-267.
- [10] 王兴昌,李应宏,张宇杰. PCT、hs-CRP、IL-6 联合检测在鉴别恶性肿瘤发热中的价值[J]. 甘肃医药,2017,36(11): 934-935.
- [11] 颜欣,金晶兰,董洪静,等. 以发热为主要临床表现的子宫颈癌肝转移误诊为肝脓肿 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(12): 2400-2402.
- [12] 涂俊才,周平,李晓娟,等. 500 例不明原因发热患者临床病因分析[J]. 中国医学科学院学报,2015,37(3): 348-351.
- [13] 王迎难,冯罡,王小莲. 肺癌患者肺部感染并发症研究进展[J]. 中国老年医学,2016,36(2): 502-505.
- [14] Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, et al. Measurement of serum procalcitonin level for the early diagnostic is of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis[J] BMC Infect Dis, 2015, 15: 55.
- [15] Tanrıverdi H, Tor MM, Kart L, et al. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein level in critical ally ill patients who developed ventilator-associated pneumonia [J]. Ann Thorac Med, 2015, 10(2): 137-142.
- [16] 沈江涌,马强,杨智斌. 血清降钙素原与烧伤脓毒症患者血细菌培养类别的关系[J]. 中华烧伤杂志,2015,31(2): 304-305.
- [17] 余猛进,张黔. 降钙素原与严重创伤感染并发症关系的研究进展[J]. 中华创伤杂志,2015,31(8): 761-763.
- [18] Trimboli P, Giovannella L. Serum Calcitonin negative medullary thymid carcinoma; a systematic review of the literature [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(10): 1507-1514.