

DOI:10.13350/j.cjpb.220921

• 临床研究 •

# VAP 患者感染病原菌的调查和 PCT、CRP 水平的变化及诊断价值\*

夏进, 陈培, 王丹, 官和立, 周晖\*\*

(成都大学附属医院呼吸与危重症医学科, 四川成都 610081)

**【摘要】 目的** 调查呼吸机相关性肺炎(VAP)患者感染病原菌的分布,探讨 PCT、CRP 水平的变化及其诊断价值。

**方法** 2019年6月-2021年6月于我院行机械通气治疗的328例患者,根据是否发生VAP分为VAP组、非VAP组。采用全自动细菌鉴定仪检测VAP患者痰液或支气管液等标本的病原菌,分析VAP患者病原菌特点。检测并比较两组患者的血清PCT、CRP炎症因子的水平,采用ROC曲线分析血清PCT、CRP诊断VAP的效能。**结果** 328例患者中VAP患者144例(43.90%),共检查出188株病原菌,其中革兰阴性菌130株(69.15%),革兰阳性菌48株(25.53%),真菌10株(5.32%)。主要感染病原菌为鲍曼不动杆菌(40株)、肺炎克雷伯菌(31株)、大肠埃希菌(23株)。VAP组的血清PCT( $5.16 \pm 1.52$ )ng/ml、CRP( $18.76 \pm 5.23$ )mg/L水平以及CPIS评分( $6.36 \pm 0.73$ )明显高于非VAP组血清PCT( $0.44 \pm 0.13$ )ng/ml、CRP( $5.42 \pm 1.53$ )mg/L水平以及CPIS评分( $3.82 \pm 0.58$ )分,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。Pearson相关分析显示,血清PCT、CRP水平均与CPIS评分呈正相关性( $r = 0.496, 0.472$ ,均 $P < 0.05$ )。血清PCT诊断VAP的AUC为0.772(95%CI:0.712~0.835),截断值为4.46 ng/ml。血清CRP诊断VAP的AUC为0.758(95%CI:0.694~0.826),截断值为11.66 mg/L。血清PCT、CRP联合诊断VAP的AUC为0.865(95%CI:0.802~0.914),明显高于单独诊断( $P < 0.05$ )。**结论** VAP患者感染病原菌主要为革兰阴性菌,VAP患者血清PCT、CRP处于高表达状态,两者联合检测可提高VAP诊断效能。

**【关键词】** 呼吸机相关性肺炎;降钙素原;C-反应蛋白

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)09-1086-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Sep.;17(9):1086-1089.]

## The types of pathogenic bacteria and the changes of PCT and CRP levels in patients with VAP and their diagnostic value

XIA Jin, CHEN Pei, WANG Dan, GUAN He-li, ZHOU Hui (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610081, China)\*\*\*

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution of pathogens in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP), and to explore the changes of PCT and CRP levels and their diagnostic value. **Methods** 328 patients who underwent mechanical ventilation in our hospital from June 2019 to June 2021 were divided into VAP group and non VAP group according to whether VAP occurred or not. The medical records of patients were collected, including gender, age, mechanical ventilation, accompanying diseases, pathogen culture results, drug sensitivity test results, etc. 5ml venous blood was collected and cultured at 35 °C for 72 hours by BacT/Alert3D automatic blood culture instrument. Collect 1ml of sputum or bronchial fluid, dissolve them in 99 ml of sterilized normal saline, shake them well, and culture them in BSC II a2-1102 automatic bacterial incubator at 35 °C for 48 hours. The pathogens in saliva or sputum of VAP patients were detected by automatic bacterial identification instrument. The degree of pulmonary infection was evaluated by CPIs score. In addition, 4 ml of venous blood was collected, centrifuged at 3 500 r/min for 20 min, and the supernatant was taken. The level of PCT was measured by 7600-020 automatic biochemical instrument and Cobas E601 automatic electrochemiluminescence instrument. The characteristics of pathogens in VAP patients were analyzed. The levels of serum PCT, CRP and inflammatory factors were compared between the two groups, and the efficacy of serum PCT and CRP in the diagnosis of VAP was analyzed by ROC curve. **Results** Among 328 patients, 144(43.90%) were VAP patients. 188 strains of pathogens were detected, including 130(69.15%) gram negative bacteria, 48(25.53%) gram positive bacteria and 10(5.32%) fungi. The main pathogens were *Acinetobacter baumannii* (40 strains), *Klebsiella pneumoniae* (31 strains) and *Escherichia coli*

\* **【基金项目】** 成都大学教学改革项目(No. CDJGB2019088, CDJGB2019100)。

\*\* **【通讯作者】** 周晖, E-mail: zhouhuicdu@hotmail.com

**【作者简介】** 夏进(1986-), 女, 四川内江人, 硕士, 主治医师, 主要从事呼吸系统感染性疾病的研究。E-mail: xiajingjing88@yeah.net

(23 strains). The levels of serum PCT( $5.16 \pm 1.52$ ) ng/ml, CRP( $18.76 \pm 5.23$ ) mg/L and CPIS score( $6.36 \pm 0.73$ ) in VAP group were significantly higher than those in non VAP group( $0.44 \pm 0.13$ ) ng/ml, CRP( $5.42 \pm 1.53$ ) mg/L and CPIS score( $3.82 \pm 0.58$ ) ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum PCT and CRP were positively correlated with CPIS score( $r = 0.496, 0.472, P < 0.05$ ). The AUC of serum PCT in diagnosis of VAP was  $0.772$  (95% CI:  $0.712 - 0.835$ ), and the cutoff value was  $4.46$  ng/ml. The AUC of serum CRP in diagnosing VAP was  $0.758$  (95% CI:  $0.694 - 0.826$ ), and the cutoff value was  $11.66$  mg/L. The AUC of serum PCT and CRP in the diagnosis of VAP was  $0.865$  (95% CI:  $0.802 - 0.914$ ), which was significantly higher than that of single diagnosis ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** The pathogens of VAP patients are mainly Gram-negative bacteria. The serum PCT and CRP in VAP patients are highly expressed. The combined detection of the two can improve the diagnostic efficiency of VAP.

**【Key words】** ventilator-associated pneumonia; procalcitonin; C-reactive protein

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)为重症监护病房患者机械通气 48 h 后或拔管后 48 h 内出现的一种常见医院获得性肺炎,极大地增加患者的死亡风险<sup>[1]</sup>。VAP 的发生与多种因素有关,例如吸痰、插管等操作,损伤气管黏膜,降低患者的口腔与鼻腔等生理防御能力,造成机体多个器官发生炎症损伤,进一步导致器官衰竭,一定程度上危及患者的生命安全<sup>[2]</sup>。在临床上,人工机械通气以及抗感染等方法被用于对 VAP 患者的治疗,然而在 VAP 治疗过程中患者却对抗感染的大多数抗生素不敏感,致使该病的治疗难度较高,患者病死率居高不下,预后不良<sup>[3]</sup>。在患者病原学资料明确前,医生经验性用药是否合适将影响到直接治疗效果及治疗周期,其中重症 VAP 的病死率可达 76%<sup>[4]</sup>。相关研究发现,若 VAP 患者诊断早期未使用针对性强或者抗菌谱较窄的抗生素,会一定程度上降低其临床疗效,换用其他类型抗生素后又会导致其抗感染效果降低。此外,病人体内会增殖大量的病原菌,正常的菌群生态平衡被打破,条件致病菌快速繁殖,其抗感染手段选择难度进一步加大,导致病人的病情加重,严重者甚至发生医院病原体耐药,导致其能够使用的抗生素越来越少,最后发生无法控制感染的局面<sup>[5]</sup>。因此,早期采取有效措施预防 VAP 以及合理选择抗菌药物治疗具有重要临床意义。了解 VAP 患者感染病原菌的种类可为临床预防、治疗提供指导。相比常规的血常规检查,降钙素原(procalcitonin, PCT)对于细菌性感染具有较高的灵敏度以及特异度;C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体在细菌感染过程中,通过对患者补体系统的激活以及巨噬细胞吞噬作用的增强,进而对患者的疾病进展进行预测<sup>[6]</sup>。本文通过调查 VAP 患者感染病原菌的种类,并探讨炎症因子对于 VAP 的诊断价值,旨在为临床诊治提供指导。

## 对象与方法

### 1 病例

选取 2019 年 6 月-2021 年 6 月于我院行机械通气

治疗的 328 例患者,年龄 25(65 岁,男 174 例,女 154 例。根据是否发生 VAP 分为 VAP 组、非 VAP 组。患者入组前均签署知情同意书,且该研究已获院伦理委员会批准。纳入标准:(1)VAP 患者符合 2013 版《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》中关于 VAP 的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)胸部 X 线影像显示新发生或进展性浸润阴影;外周血白细胞计数  $< 4 \times 10^9/L$  或者  $> 10 \times 10^9/L$ ,体温  $< 36^\circ C$  或  $> 38^\circ C$ ;气管支气管内存在脓性分泌物,满足以上 3 项中的至少 2 项。排除标准:(1)伴随急性呼吸窘迫综合征、肺栓塞、肺结核、肺水肿、肺部肿瘤等肺部疾病;(2)近期使用激素、免疫抑制剂;(3)身体状况极差,无法协作完成本次试验;(4)哺乳期、妊娠期女性。

### 2 方法

**2.1 一般资料收集** 收集患者的病历资料,包括性别、年龄、机械通气、伴随疾病、病原菌培养结果、药敏试验结果等。

**2.2 细菌培养及鉴定** 采集患者 5 ml 静脉血,采用 BACT/ALERT 3D 型全自动血培养仪(法国生物梅里埃公司)进行培养,35 °C 条件下培养 72 h。采集患者痰液、支气管液标本各 1 ml,溶于 99 ml 灭菌生理盐水中,充分震荡摇匀,采用 BSC II A2-1102 型全自动细菌培养箱(济南安畅医疗设备有限公司)进行培养,35 °C 条件下培养 48 h。细菌鉴定均采用 VITER2-COMPACT 型全自动细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司)进行鉴定。

**2.3 临床肺部感染评分(CPIS)** 采用 CPIS 评分<sup>[8]</sup>评估患者肺部感染程度,CPIS 评分由 6 个变量组成,分别为体温、分泌物、白细胞计数、气体交换指数、X 线胸片浸润影、气道吸出物细菌培养情况,每项变量分为 0 分、1 分、2 分,总分 12 分,分值越高表明感染越严重。

**2.4 血清 PCT、CRP 水平检测** 采取患者静脉血液 4 ml,3 500 r/min(离心半径 7.5 cm)离心 20 min,取上清液。血清 CRP 水平采用 7600-020 型全自动生化仪(日本日立公司产品)测定,PCT 水平采用 Cobas E601 型全自动电化学发光仪(瑞士罗氏公司产品)测

定。

**2.5 统计学分析** 采用 IBM SPSS Statistics 20.0 统计软件进行分析。计量资料用均值±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用频数或百分比进行表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 ROC 曲线分析血清 PCT、CRP 诊断 VAP 的效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 VAP 患者感染病原菌分布情况

328 例患者中 VAP 患者 144 例(43.90%),共检出 188 株病原菌,其中革兰阴性菌 130 株(69.15%),革兰阳性菌 48 株(25.53%),真菌 10 株(5.32%)。主要感染病原菌为鲍曼不动杆菌(40 株)、肺炎克雷伯菌(31 株)、大肠埃希菌(23 株)(表 1)。

表 1 VAP 患者感染病原菌特点

病原菌 Pathogenic bacteria	株数 No. of strain	构成比(%) Constituent ratio
革兰阴性菌	130	69.15
鲍曼不动杆菌	40	21.28
肺炎克雷伯菌	31	16.49
大肠埃希菌	23	12.23
阴沟肠杆菌	12	6.38
铜绿假单胞菌	8	4.26
洋葱伯克霍尔德菌	6	3.19
其他	10	5.32
革兰阳性菌	48	25.53
表皮葡萄球菌	18	9.57
金黄色葡萄球菌	12	6.38
粪肠球菌	5	2.66
棒杆菌	4	2.13
溶血葡萄球菌	2	1.06
其他	7	3.72
真菌	10	5.32
白假丝酵母菌	4	2.13
光滑假丝酵母菌	2	1.06
白色念珠菌	1	0.53
其他	3	1.60

### 2 两组患者炎症因子水平以及 CPIS 评分比较

VAP 组的血清 PCT、CRP 明显高于非 VAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。*Pearson* 相关分析显示,血清 PCT、CRP 水平均与 CPIS 评分呈正相关性( $r = 0.496, 0.472$ ,均  $P < 0.05$ )。

表 2 两组患者血清 PCT、CRP 水平

组别 Group	例数 No. of cases	PCT (ng/ml)	CRP (mg/L)	CPIS (分)
VAP 组	144	5.16±1.52	18.76±5.23	6.36±0.73
非 VAP 组	184	0.44±0.13	5.42±1.53	3.82±0.58
<i>t</i>		37.157	29.632	34.160
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

### 3 血清 PCT、CRP 水平诊断 VAP 患者的价值

血清 PCT 诊断 VAP 的 AUC 为 0.772(95%CI: 0.712~0.835),截断值为 4.46 ng/ml。血清 CRP 诊断 VAP 的 AUC 为 0.758(95%CI:0.694~0.826),截断值为 11.66 mg/L。血清 PCT、CRP 联合诊断 VAP 的 AUC 为 0.865(95%CI:0.802~0.914),AUC 明显高于单独诊断( $P < 0.05$ )(图 1)。

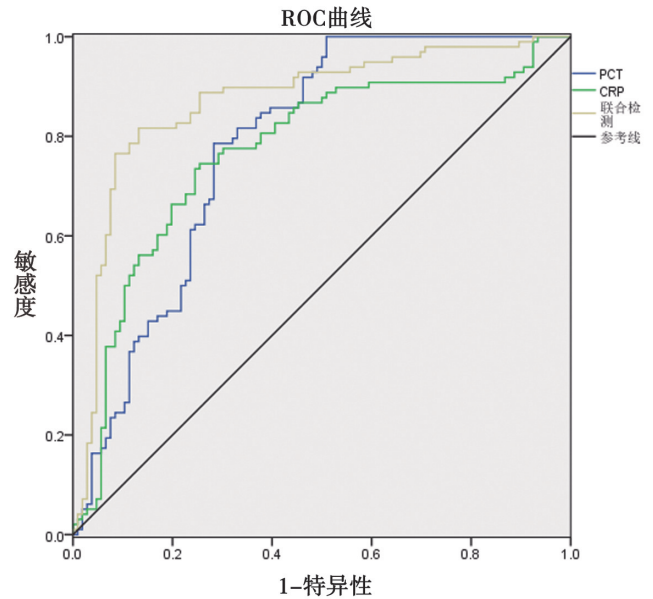


图 1 血清 PCT、CRP 诊断 VAP 的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve of serum PCT and CRP in the diagnosis of VAP

## 讨 论

VAP 是患者在接受呼吸机辅助通气 48 h 后直至拔管后 48 h 之内受致病菌感染而发生的肺炎,发病率、病死率均较高,全球范围内的发病率为 6%~52%,死亡率为 14%~50%,目前尚缺乏有效的早期预防方法<sup>[9]</sup>。发生严重肺部感染的重症 VAP 患者的肺部通气和换气功能会显著降低,如若治疗不及时,患者可能会发生全身性感染,引发败血症等并发症,甚至可能造成患者机体的多器官的功能衰竭。此外,VAP 患者的痰液会导致支气管堵塞,堵塞的支气管是病原菌的天然培养基,非常有利于肺部致病菌的快速繁殖,影响患者的正常呼吸,对患者的生命安全带来威胁<sup>[10]</sup>。因此,早期采集 VAP 患者血液标本和痰液、支气管液标本进行细菌培养,明确其感染的致病菌群,对于提高诊治效率、优化抗菌治疗流程,改善患者预后尤为重要。本次研究结果显示,革兰阴性菌(鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌以及大肠埃希菌)是 VAP 发生的主要感染致病菌,与张占岭等<sup>[11]</sup>研究结果一致。鲍曼不动杆菌属于非发酵菌属,为条件致病菌,是人体正常菌群的组成部分,广泛存在于自然环境、医院环境,同时鲍曼不动杆菌还具有强大的克隆传播,已成为我国

VAP的重要致病菌<sup>[12]</sup>。近年来,由于抗菌药物的滥用愈发严重等问题,增加了临床抗菌治疗的困难程度,故应根据医院病原菌分布的特点、耐药情况采取针对性的治疗,待确定病原菌后改为靶向治疗,尽可能缩短抗菌周期<sup>[13]</sup>。另外,鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等常见病原菌的传播途径主要为接触传播,严格遵守无菌操作和感染控制规范,强化手卫生,加强环境清洁与消毒,阻断其传播途径,从而有效防止感染的爆发流行。

病原菌入侵机体产生的内毒素可激活炎性细胞(单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等),导致免疫功能异常,并引起异常炎性反应,如白细胞释放大量的氧自由基,刺激氧化应激反应,因此炎性因子变化情况与疾病的发生发展密切相关<sup>[14]</sup>。病原菌培养是临床诊断细菌感染的金标准,但培养鉴定耗时较长,且患者感染起病急,若不及时治疗极易危及生命安全,因此寻找敏感的标志物具有重要价值。PCT是评价机体感染严重程度度的关键因子,可降低抗菌药物的过度应用;机体感染时,淋巴细胞、单核细胞以及巨噬细胞等免疫细胞短时间内大量合成PCT,导致血液含量急剧增加<sup>[15]</sup>。CRP是急性时相蛋白,在机体感染、组织损伤、应激状态下可由肝脏大量合成、分泌,进而活化单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞,增强炎症反应,其已成为诊断病原菌感染的常用指标<sup>[16]</sup>。

CPIS评分是一项综合了影像学、临床、微生物学等标准的感染严重程度评分系统,已广泛应用于评估肺部感染的严重程度。本次研究结果显示,VAP组的血清PCT、CRP明显高于非VAP组( $P < 0.05$ ),且Pearson相关分析显示血清PCT、CRP水平均与CPIS评分呈正相关性( $r = 0.496, 0.472, P < 0.05$ ),表明血清PCT、CRP与VAP的发生以及肺部感染程度密切相关。进一步通过ROC曲线分析显示,血清PCT、CRP诊断VAP的AUC均接近于0.8,表明两者对于VAP具有一定的诊断价值。此次研究存在一定局限性,如血清PCT在病原菌感染后存在生理性高峰波动,如感染6h后急剧上升,并在6~24h内维持较高水平,缺乏稳定的诊断临界值,导致诊断滞后或者容易出现假阳性<sup>[17]</sup>。而此次研究显示,联合诊断可提高诊断效能,进一步表明血清PCT、CRP联合检测可弥补单一血清因子的不足,在临床上结合CPIS评分辅助诊断肺部感染情况具有较好的应用价值。

综上所述,VAP患者感染病原菌主要为革兰阴性菌,VAP患者血清PCT、CRP处于高表达状态,两者联合检测可提高VAP的诊断效能。

#### 【参考文献】

- [1] Kim YK, Lee JH, Lee HK, et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): 555-567.
- [2] 郑月月,倪朝民,吴鸣,等. 早期综合肺康复干预对有创机械通气患者呼吸机相关性肺炎的预防效果观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 041(006): 453-457.
- [3] 谢朝云,蒙桂鸾,熊芸,等. 多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎影响因素分析[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 223(03): 32-35.
- [4] Konca C, Tekin M, Geyik M. Susceptibility patterns of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(2): 120-126.
- [5] 张云霞,阮联英,王征军,等. 重症肺炎伴呼吸衰竭患儿的临床治疗及VAP感染病原菌与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(07): 1102-1105.
- [6] 叶云燕,王欢,王艺沙,等. 血清PCT与CRP和血小板对重症感染患者病情程度的评估效果研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10): 1487-1490.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗的指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- [8] 李永华,施春波,厉为良. 临床肺部感染评分和降钙素原与重症肺炎患者病情严重程度评分的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(5): 323-325.
- [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] 程莉莉,张秀月,杨洪艳. 某医院综合重症监护病房呼吸机相关肺炎的发病率及危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(001): 70-72.
- [11] 张占岭,胡笑笑,刘隆查,等. 温州某院ICU重症监护中心呼吸机相关性肺炎危险因素及感染致病菌群的调查[J]. 实用预防医学, 2020, 27(11): 107-109.
- [12] Russo A, Bassetti M, Bellelli V, et al. Efficacy of a fosfomycin-containing regimen for treatment of severe pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A prospective, observational study [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(1): 187-200.
- [13] 黄艳,朱光发,武元星,等. 呼吸与危重症医学科鲍曼不动杆菌感染情况及耐药性分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(01): 49-53.
- [14] 毛文杰,李晓卿,郭狄娜,等. 呼吸机相关性肺炎患者炎性因子表达及病原学特点分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 029(005): 673-675.
- [15] Coelho L, Rabello L, Salluh J, et al. C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections [J]. J Crit Care, 2018, 48(1): 385-389.
- [16] Song YY, Zhang B, Gu JW, et al. The predictive value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia after cardiac valve replacement [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80(5): 423-426.
- [17] Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecase CJ, et al. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia [J]. Med Clin (Barc), 2019, 152(6): 216-211.

【收稿日期】 2022-05-06 【修回日期】 2022-08-01