

# CRP、PCT、NC 及 NLR 在非小细胞肺癌化疗后细菌感染诊断中的价值

方妙婵<sup>1</sup>, 钟孟如<sup>1</sup>, 张泳仪<sup>1</sup>, 李庆贤<sup>2</sup>

(东莞市人民医院, 1. 检验科; 2. 普外科, 广东 东莞 523200)

**【摘要】目的:** 分析外周血 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、中性粒细胞计数 (NC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 化疗后细菌感染诊断中的价值。**方法:** 选取住院化疗后合并细菌感染的 NSCLC 患者作为感染组 ( $n=50$ ); 选取同期住院化疗后未合并细菌感染的 NSCLC 患者作为非感染组 ( $n=50$ ); 选取同期健康体检者作为对照组 ( $n=50$ )。对各组研究对象的血清 CRP、PCT 水平及 NC、NLR 水平进行比较, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线比较上述指标对于化疗后细菌感染的诊断价值。**结果:** 感染组患者的血清 CRP、PCT、NC 及 NLR 水平分别为  $(61.44 \pm 31.90)$  mg/L、 $(2.58 \pm 1.41)$  ng/mL、 $(7.50 \pm 2.60) \times 10^9/L$ 、 $(7.67 \pm 3.00)$ , 均高于非感染组和对照组; 非感染组患者的 CRP、NC、NLR 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。PCT、NC、NLR 诊断 NSCLC 患者化疗后细菌感染的 ROC 曲线下面积 (AUC) 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中, PCT 的 AUC 值最高, 为 0.900; 其次为 NLR, 为 0.877。**结论:** 针对 NSCLC 患者化疗后细菌感染, PCT 和 NLR 的诊断价值高于传统感染标志物。

**【关键词】** C 反应蛋白; 降钙素原; 中性粒细胞计数; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 非小细胞肺癌; 化疗; 细菌感染; 诊断

**【中图分类号】** R446.1 **【文献标志码】** A

## The values of CRP, PCT, NC and NLR in the peripheral blood in the diagnosis of bacterial infections in patients with NSCLC after chemotherapy

FANG Miao-chan<sup>1</sup>, ZHONG Meng-ru<sup>1</sup>, ZHANG Yong-yi<sup>1</sup>, LI Qing-xian<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory; 2. Department of General Surgery, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523200, Guangdong, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the values of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), neutrophil count (NC) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in the peripheral blood in the diagnosis of bacterial infections in patients with non small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy. **Methods:** 50 NSCLC patients with bacterial infections after chemotherapy were selected as the infection group, 50 NSCLC patients without bacterial infections after chemotherapy during the same period were selected as the non infection group, and 50 healthy people were selected as the control group. The serum CRP, PCT levels and NC and NLR levels among the groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to compare the diagnostic values of the above indicators for bacterial infections after chemotherapy. **Results:** The levels of CRP, PCT, NC and NLR of the patients in the infection group were  $(61.44 \pm 31.90)$  mg/L,  $(2.58 \pm 1.41)$  ng/mL,  $(7.50 \pm 2.60) \times 10^9/L$ ,  $(7.67 \pm 3.00)$  respectively, which were higher than those in the non infection group and the control group, and the levels of CRP, NC and NLR of the patients in the non infection group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The areas under ROC curve (AUC) of PCT, NC and NLR in the diagnosis of bacterial infections after chemotherapy in NSCLC patients were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The AUC of PCT was the highest (0.900), followed by NLR (0.877). **Conclusion:** The diagnostic value of PCT and NLR for bacterial infections after chemotherapy in NSCLC patients is higher than that of traditional infection markers.

**【Key words】** C-reactive protein; Procalcitonin; Neutrophil count; Neutrophil to lymphocyte ratio; Non-small cell lung cancer; Chemotherapy; Bacterial infection; Diagnosis

肺癌是全世界范围内发病率和死亡率均列首位的恶性肿瘤, 非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的主要类型, 约占全部肺癌病例的 85%<sup>[1]</sup>。虽然早期 NSCLC 可通过以手术为

主的综合性治疗获得较好的临床收益, 但 NSCLC 患者的总体 5 年生存率仍不足 20%<sup>[2]</sup>, 主要原因是其早期诊断率较低, 临床上超过 75% 的 NSCLC 患者确诊时已进展至中晚期, 丧失了手术根治的机会。

含铂类的化疗仍然是针对晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案,一部分患者可通过传统化疗方案达到完全缓解<sup>[3]</sup>。由于晚期 NSCLC 患者的免疫功能和器官储备能力较低,且化疗具有骨髓抑制副反应,故化疗期间的医院感染较为常见。这不仅增加了治疗费用,而且严重影响了治疗效果和生活质量,甚至可能导致患者对治疗不耐受、失去二线治疗机会或住院死亡<sup>[4]</sup>,因此,对化疗期间的医院感染进行及时诊断和治疗对于确保晚期 NSCLC 化疗效果、延长生存期、改善生活质量具有重要的临床意义。然而,针对 NSCLC 化疗后医院获得性细菌感染的早期诊断难度较高<sup>[5]</sup>,这影响了医院感染的防控效果。本研究旨在探究临床上较为常用的血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及中性粒细胞计数(NC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)等感染辅助诊断指标在晚期 NSCLC 患者化疗后细菌感染诊断中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2021 年 12 月东莞市人民医院收治的 100 例 NSCLC 患者作为研究对象,化疗后合并细菌感染的 50 例 NSCLC 患者作为感染组;化疗后未合并细菌感染的 50 例 NSCLC 患者作为非感染组;选取同期 50 名健康体检者作为对照组。所有研究对象均签署知情同意书自愿参与本研究。研究方案经医院医学伦理委员会审核通过。纳入标准: NSCLC 患者均符合美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)制订的《非小细胞肺癌临床实践指南(第 5 版,2017 年)》中的 NSCLC 诊断标准<sup>[6]</sup>,临床分期符合美国癌症联合会(american joint committee on cancer, AJCC)、国际抗癌联盟(union for international cancer control, UICC)制订的《肿瘤分期临床标准(第 8 版,2017 年)》中的 III~IV 期 NSCLC 分期标准<sup>[7]</sup>,均住院接受化疗 1 个疗程以上,临床资料完整,预计生存期大于 3 个月。感染组患者均符合国家卫健委制订的《医院感染诊断标准》<sup>[8]</sup>,经病原学检查确诊为细菌感染;非感染组患者均经临床检查排除医院感染;对照组均经临床检查排除恶性肿瘤及细菌感染。排除标准:(1)合并心脑血管卒中、原发性肝肾肾功能不全、血液系统疾病、免疫缺陷病的患者;(2)入院前已确诊合并细菌感染的患者;(3)入组前已接受抗肿瘤治疗的患者;(4)肿瘤复发、发生远处转移或合并肺外原性恶性肿瘤的患者。

### 1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 通过查阅入院病历和体检登记

表对所有研究对象的年龄、性别构成、合并基础疾病进行比较;通过查阅入院病历对感染组和非感染组患者的病理类型、肿瘤分期等进行比较。其中,糖尿病、高血压、冠心病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive lung disease, COPD)的诊断分别依据《糖尿病医学诊疗标准(2019 年版)》<sup>[9]</sup>、《国际高血压实践指南(2020 年版)》<sup>[10]</sup>、冠心病的诊断依据《稳定性冠心病诊治指南(2012 年版)》<sup>[11]</sup>、《慢性阻塞性肺疾病诊断、管理及预防全球策略(2017 年版)》<sup>[12]</sup>; NSCLC 的病理类型、肿瘤分期依据《肿瘤分期临床标准(第 8 版,2017 年)》<sup>[7]</sup>。

1.2.2 CRP、PCT 水平 采集所有研究对象的空腹外周静脉血样本两份共 4 mL,其中 1 份进行抗凝处理。感染组患者的采血时间为确诊感染当日;非感染组患者的采血时间为化疗达到完全缓解次日;对照组的采血时间为体检当日。取其中未做抗凝处理血样于室温下静置凝固后以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 制备血清样本,采用 A5000 干式荧光免疫分析仪[巴迪泰(广西)生物技术有限公司]对全血 CRP 及血清 PCT 水平进行检测,检测方法为免疫荧光干式定量法。

1.2.3 外周血 NC、NLR 水平 取抗凝全血样本采用 Bayer ADVIA 2120 全自动血液分析仪(德国拜耳公司)进行血常规指标检测;采用流式细胞化学反应与激光计数等相结合的原理进行血常规五分类检测分析。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。正态计量数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用完全随机设计方差分析,两两比较用 SNK-*q* 检验;计数资料采用[*n*(%)]表示,组间采用  $\chi^2$  检验;指标诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,以 ROC 曲线下面积(AUC)作为评价依据。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组研究对象一般资料的比较

各组研究对象在年龄、性别、合并基础疾病方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),感染组与非感染组患者在病理类型和临床分期方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组研究对象外周血 CRP、PCT、NC、NLR 水平的比较

各组研究对象外周血 CRP、PCT、NC、NLR 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,感染组患者的上述指标水平高于非感染组和对照组;非

感染组患者的 CRP、NC、NLR 水平高于对照组, 各组分间比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 非感染组与对照组研究对象血 PCT 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组研究对象一般资料的比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	感染组 (n=50)	非感染组 (n=50)	对照组 (n=50)	$F/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	59.79 ± 8.65	59.04 ± 8.13	60.03 ± 9.37	0.663	0.749
性别				2.009	0.366
男	37(74.00)	35(70.00)	41(82.00)		
女	13(26.00)	15(30.00)	9(18.00)		
糖尿病	12(24.00)	10(20.00)	8(16.00)	1.000	0.607
高血压	15(50.00)	16(32.00)	18(36.00)	0.424	0.809
冠心病	8(16.00)	9(18.00)	6(12.00)	0.719	0.698
COPD	7(14.00)	6(12.00)	5(10.00)	0.379	0.827
病理类型			-	0.167	0.683
鳞癌	29(58.00)	31(62.00)			
腺癌	21(42.00)	19(38.00)			
临床分期			-	0.361	0.548
III 期	25(50.00)	28(56.00)			
IV 期	25(50.00)	22(44.00)			

表 2 各组研究对象外周血 CRP、PCT、NC、NLR 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组 (n=50)	非感染组 (n=50)	对照组 (n=50)	F 值	P 值
CRP(mg/L)	61.44 ± 31.90 * #	50.21 ± 21.62 #	6.24 ± 2.62	85.561	<0.001
PCT(ng/mL)	2.58 ± 1.41 * #	0.52 ± 0.31	0.35 ± 0.20	108.944	<0.001
NC( $\times 10^9/L$ )	7.50 ± 2.60 * #	5.64 ± 2.13 #	3.42 ± 0.99	51.103	<0.001
NLR	7.67 ± 3.00 * #	3.53 ± 1.41 #	1.62 ± 0.57	127.011	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与非感染组; #  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 外周血 CRP、PCT、NC、NLR 水平诊断 NSCLC 患者化疗后细菌感染的价值比较

在四种血液标志物中, PCT、NC、NLR 诊断 NSCLC 患者化疗后细菌感染的 AUC 值比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中, PCT 的 AUC 值最高, 为 0.900, 在截断值下灵敏度和特异度分别为 82.0% 和 100.0%; 其次为 NLR, 为 87.7%, 在截断值下灵敏度和特异度分别为 68.0% 和 100.0%; 而 CRP 诊断 NSCLC 患者化疗后细菌感染的 AUC 值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 外周血 CRP、PCT、NC、NLR 对 NSCLC 患者化疗后细菌感染的诊断价值

指标	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
CRP	0.608	0.058	0.063	0.495 - 0.721	82.148	36.0	94.0
PCT	0.900	0.036	<0.001	0.831 - 0.970	1.033	82.0	100.0
NC	0.709	0.051	<0.001	0.608 - 0.810	8.220	48.0	86.0
NLR	0.877	0.034	<0.001	0.809 - 0.944	5.935	68.0	100.0

### 3 讨论

目前临床上针对晚期 NSCLC 的治疗以内科治疗为主, 虽然近年来针对晚期 NSCLC 患者的靶向治疗和免疫治疗等新型治疗技术取得了长足的进步, 但晚期 NSCLC 的一线治疗方案仍以化疗为主。相关研究<sup>[13]</sup> 结果显示, 影响 NSCLC 患者化疗后无进展生存期的因素十分多样, 不仅包括了临床分期、肿瘤标志物变化; 还包括了完成化疗疗程数, 能够完成 4~6 个疗程患者的中位无进展生存期长于仅完成 1~3 个疗程的患者, 因此, 减少化疗副反应和并发症、提高患者对化疗的耐受性、确保充分的治疗周期是延缓肿瘤进展、延长生存期的关键环节。医院感染是住院化疗患者的最常见并发症。晚期 NSCLC 患者的年龄、化疗前的体力和营养状态、基础疾病、临床分期、病理类型、化疗方案、化疗周期、化疗后白细胞计数、侵入性操作等因素均可对其化疗后感染风险和类型产生影响<sup>[14]</sup>, 其感染部位以呼吸系统为主; 其次为消化系统和泌尿系统, 革兰阴性菌是导致化疗后细菌感染的主要病原菌<sup>[15]</sup>。这提示了对于接受化疗的晚期 NSCLC 患者临床医生应注意评价其感染风险; 在化疗过程中要注重对其免疫功能、营养状态进行调节和支持; 在住院治疗过程中应注意无菌操作和病房消杀, 减少医院环境条件致病菌的定植和繁殖; 对于出现感染症状的患者, 应选取广谱抗菌药物进行经验性治疗, 从而确保抗感染治疗效果。

本研究通过对比分析肯定了 PCT 和 NLR 在化疗后细菌感染中的诊断价值, 而 NC 和 CRP 则存在明显的灵敏度不足问题, 诊断价值相对较低, 这与相关研究<sup>[16]</sup> 的结果基本一致。其原因可能是 NC 和 CRP 受到肿瘤、化疗等免疫应激因素影响而未能特异地反映细菌感染的发生。虽然近年来针对细菌感染的标志物研究取得了一定的成果, 筛选出了大量具有良好应用前景的感染标志物。但目前针对细菌感染的临床诊断仍然主要依据临床状态、影像学表现、血常规、病原菌培养和 PCT、CRP 等急性时相蛋白水平, 而对于接受化疗的晚期 NSCLC 患者, 影像学表现和白细胞计数(WBC) 均因异于普通患者而难以作为诊断依据, 临床症状缺乏特异性。而病原学检查具有阳性率低、获得结果周期长的局限性, 故血清急性时机蛋白是其重要的诊断辅助指标。多年来, PCT 与感染的关系已被学术界所认可, 特别是机体发生严重细菌感染时可观察到血清 PCT 水平的上调, 而在病毒性感染、自身免疫性疾病、器官移植排斥等导致的炎症反应和轻度感染中, 血清 PCT 水平的上调并不明显, 故 PCT 在细菌感染的诊断和

鉴别中具有较高的特异性和敏感性。在相关研究<sup>[17]</sup>中已报道了血清 PCT 对于肺癌、COPD 等肺部疾病患者细菌感染的诊断价值,并可用于指导抗菌药物的应用、预测病情的转归和预后。而 NLR 是近年来开始受到广泛重视的一种新型炎性指标,NLR 与恶性肿瘤、脓毒症、急性胰腺炎、心血管等疾病具有相关性。由于 NLR 可依据血常规结果进行计算,故具有方便、快捷、廉价、可重复检测等优势,在社区及基层医疗机构中具有较好的应用前景。在晚期 NSCLC 患者化疗期间,在 WBC 等传统血常规指标变化无法提示感染发生时,NLR 等系统性炎症指标对于感染的指示作用被突显。在近年来研究<sup>[18]</sup>报道中,学者们发现,在化疗后细菌感染的诊断中,NLR 的诊断价值高于 WBC、NC、中性粒细胞平均体积等传统血常规指标,这与本研究结果基本一致。

本研究通过对比多种标志物诊断价值,提示了临床医生在针对晚期 NSCLC 患者化疗后细菌感染诊断中应重视 PCT 和 NLR 等新型指标的应用价值,克服传统感染诊断指标在此类感染诊断中的局限性。同时,相关研究<sup>[19]</sup>结果提示,在肿瘤患者早期细菌感染的诊断中,NLR 表现为较高的灵敏度,而 PCT 具有较高的特异度和预测预后价值,将两者联合应用能够提高对细菌感染的早期诊断效率。因此,在未能及时获得病原学诊断结果时,临床医生可考虑联合应用上述两种指标以提高临床诊断效率。

#### 参考文献

[1] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2020, 198 (6): 897 - 907.

[2] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes [J]. *Clinical cancer research*, 2019, 25 (15): 4592 - 4602.

[3] Relli V, Trerotola M, Guerra E, et al. Abandoning the notion of non-small cell lung cancer [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2019, 25 (7): 585 - 594.

[4] Pertejo-Fernandez A, Ricciuti B, Hammond SP, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and hepatitis B or hepatitis C infection [J]. *Lung Cancer*, 2020, 145 (2): 181 - 185.

[5] Chen SL, Li XH, Lv H, et al. Prognostic dynamic nomogram integrated with inflammation-based factors for non-small cell lung cancer patients with chronic hepatitis B viral infection [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2018, 14 (13): 1813 - 1821.

[6] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer,

er, version 5 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2017, 15 (4): 504 - 535.

[7] Yang L, Wang SD, Zhou YY, et al. Evaluation of the 7 (th) and 8 (th) editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (40): 66784 - 66795.

[8] 中华人民共和国卫生部,中华医院管理学会医院感染管理专业委员会. 医院感染诊断标准(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (5): 314 - 320.

[9] American diabetes association. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (1): 13 - 27.

[10] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines [J]. *Hypertension*, 2020, 38 (6): 982 - 1004.

[11] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. American association for thoracic surgery, preventive cardiovascular nurses association, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons [J]. *Circulation*, 2012, 126 (25): 3097 - 3137.

[12] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary [J]. *Archivos de Bronconeumologia*, 2017, 53 (3): 128 - 149.

[13] 赵新, 韩鲁军, 张淼, 等. 气管镜下消融术结合图像引导放疗对阻塞性 NSCLC 的疗效及相关因子的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2021, 36 (5): 573 - 576.

[14] Middleton PG, Brock K, Savage J, et al. Pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer of performance status 2 (PePS2): a single arm, phase 2 trial [J]. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8 (9): 895 - 904.

[15] 郎中平, 罗柳林, 乐军, 等. 晚期非小细胞肺癌化疗患者医院感染病原学特点及影响因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29 (17): 2615 - 2618.

[16] 郑守冰, 王松炎, 欧佳美. 肺癌患者化疗后细菌感染患者 C 反应蛋白、降钙素原、中性粒细胞及 NLR 水平研究 [J]. *广州医药*, 2020, 51 (3): 57 - 60.

[17] Barlesi F, Vansteenkiste J, Spigel D, et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet Oncology*, 2018, 19 (11): 1468 - 1479.

[18] 刘乐乐, 李华. 中性粒细胞和淋巴细胞 VCS 参数与 NLR 对肿瘤患者化疗后细菌感染辅助诊断价值 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26 (3): 190 - 193.

[19] 李黎, 冯潇宇, 王敏华. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及降钙素原对糖尿病酮症酸中毒患者合并细菌感染的预测价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (6): 669 - 673.

(收稿日期: 2022 - 07 - 19

修回日期: 2022 - 09 - 07)