

降钙素原在感染性疾病中的临床应用研究进展

熊中政 综述, 廖俐雅 审校 (重庆市垫江县人民医院 408399)

【关键词】 降钙素原; 感染性疾病; 综述

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 17. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)17-2448-02

细菌性感染疾病患者降钙素原(PCT)水平明显升高, 抗菌药物治疗后, PCT 水平逐渐下降至正常水平, 而病毒感染、自身免疫性疾病及器官移植等引起炎症时, PCT 仍维持较低水平^[1-2]。因此, PCT 是可用于细菌性感染与非细菌性感染鉴别诊断的指标, 且诊断准确度优于体温、白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素(IL)-6 等炎症因子^[2]。本文现就 PCT 生物学特征及其在感染性疾病中的应用研究综述如下。

1 生化结构

PCT 编码基因 Calc-I 位于 11 号染色体, 由 2 800 个碱基对构成, 包括 5 个内含子、6 个外显子, 经转录、剪切、翻译、修饰后, 最终生成由 116 个氨基酸组成的 PCT。外周血中 PCT 的半衰期为 25~30 h, 稳定性好, 不需特殊储存条件, 血清和血浆均可用于 PCT 检测, 但标本采集后需尽量避免反复冻融。有研究显示, 在正常情况下, 除甲状腺 C 细胞和神经内分泌细胞合成 PCT 外, 其他组织细胞也合成少量 PCT^[3], 且在不同组织中存在 PCT-I、PCT-II 两种不同亚型, 二者仅在羧基端第 8 个氨基酸存在差异, 常用检测试剂均可同时检出两种亚型。

2 主要合成来源

在健康人体内, 甲状腺 C 细胞的高尔基复合体可合成 PCT, 并将其储存于分泌小囊中, 最终仅有少量 PCT 释放进入外周血中, 因此健康者外周血 PCT 浓度极低, 一般小于 0.05 $\mu\text{g/L}$, 常用方法无法检出。而脓毒血症、全身严重细菌性感染等患者外周血 PCT 浓度可超过 100 $\mu\text{g/L}$ 。此外, 甲状腺切除患者发生严重细菌性感染时, 血清 PCT 水平仍明显升高, 说明除甲状腺以外的其他器官或组织也能产生大量的 PCT。体外试验证实, 采用内毒素及多种炎症调节因子刺激人外周血单核细胞, 可使其 PCT mRNA 水平升高超过 100 倍^[4]。有学者认为, 外周血单核细胞可能是脓毒血症时 PCT 的主要来源, 但也有学者认为肝脏为 PCT 的主要来源, 白细胞在败血症刺激 PCT 合成方面的作用并不明显^[5], 因为脓毒血症动物模型肝、肺、胰、结肠等组织中的 PCT-I、PCT-II mRNA 呈高水平表达^[3]。Redl 等^[6]则发现, 尽管肝脏切除且继发休克的动物模型症状严重, 细胞因子水平明显升高, 但 PCT 水平未出现明显升高, 而肝脏切除术后合并脓毒血症的患者, PCT 水平明显低于未切除肝脏的患者, 也间接证实了动物模型研究结果。由此可见, 关于 PCT 的来源尚无定论, 需进行较为深入的研究。

3 生物学功能

有研究显示, 外周血 PCT 浓度可用于败血症患者病情评估^[7-8]。另有文献表明, PCT 可能具有免疫调节作用, PCT 合成增多有可能对机体造成损伤^[9]。脓毒血症动物模型研究表明, 血液 PCT 水平升高程度与模型动物病死率密切相关^[10]。Nylen 等^[11]的致死性脓毒血症仓鼠模型试验研究显示, 以抗体封闭 PCT 可有效保护 90% 被感染的动物, 且给予外源性 PCT, 可导致增加模型动物病死率。Martinez 等^[12]的研究显示, 给予脓毒血症猪模型 PCT 中和抗体, 可有效改善其生理和新陈代谢指标, 提高模型动物生存率。上述研究均说明 PCT

不仅是细菌性感染的分子标志物, 同时也具有免疫学功能。另一方面, 有学者认为造血细胞是 PCT 发挥作用的关键靶细胞之一。Liappis 等^[7]的研究显示, 经 PCT 处理的全血细胞可释放更多的促炎因子, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF α)、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等; 细菌性感染通过诱导促炎因子刺激 PCT 的释放, 而 PCT 浓度升高引起促炎因子表达增多, 进一步刺激 PCT 的释放, 认为 PCT 正反馈循环是发生细菌性感染后 PCT 水平显著增加的主要原因之一。Wei 等^[8]的研究也表明, 经 PCT 处理的人单核细胞和中性粒细胞, 其细胞膜上 CD16 和 CD14 表达增多, 细胞内钙离子和环磷酸腺苷(cAMP)浓度增加, 诱导 PCT 转录增多, 并且可导致细胞吞噬作用、定向迁移能力及杀菌活性减弱^[13]。该研究从细胞内信号转导通路层面进一步解释了 PCT 对机体产生损伤的途径。此外, PCT 的促炎作用极为复杂。同时采用 PCT 和脂多糖(LPS)处理细胞, 可抑制 LPS 对 TNF α 合成的诱导作用, 但 IL-1、IL-6 和 IL-8 的合成未受影响。也有研究发现, PCT 可抑制前炎症因子对诱生型一氧化氮合酶的合成促进作用, 降低一氧化氮的合成水平^[14]。虽然上述研究证实 PCT 具有抗炎作用, 但 PCT 作为免疫调节蛋白的致炎作用尚需进一步的研究证实。

4 PCT 的检测

采用凝胶层析法及高效液相色谱法进行 PCT 检测, 不仅耗时长, 而且不易自动化。因此临床常用采用如下方法进行 PCT 检测。

4.1 酶免和放免法 酶免法通常采用单克隆 PCT 抗体和单克隆抗 PCT 抗体, 以双抗体夹心法进行检测。酶免法特异度较高, 灵敏度略低, 最低检测限为 10 $\mu\text{g/L}$ 。放免法检测耗时长, 而且存在放射性污染, 但灵敏度较酶免法高。

4.2 胶体金标记法 胶体金标记法采用与胶体金结合的抗 PCT 单克隆小鼠抗体和抗 PCT 多克隆绵羊抗体进行半定量检测。胶体金标记法灵敏度高, 特异性高, 无需特殊仪器, 操作简便, 结果易观察, 适用于床旁快速检验。

4.3 酶联免疫荧光法 酶联免疫荧光法采用具有 2 个抗原特异性的单克隆抗体, 同时与 PCT 分子中的钙抑肽和降钙素结合, 形成夹心复合物, 经荧光标记后进行定量检测; 荧光信号强度与 PCT 浓度呈正比, 以标准曲线作为参考, 即可计算 PCT 浓度。检测耗时约为 2 h。

4.4 全自动快速定量法 全自动快速定量法灵敏度高, 重复性好, 可采用全自动检测, 检测耗时约为 20 min, 线性范围为 0.06~50.00 $\mu\text{g/L}$ 。

健康人血清 PCT 浓度通常小于 0.1 $\mu\text{g/L}$, 0.5 $\mu\text{g/L}$ 被认为是诊断感染的临界值。局部感染、病毒感染及慢性炎症患者血清 PCT 浓度通常小于 0.5 $\mu\text{g/L}$, 烧伤、多发创伤患者血清 PCT 水平通常为 0.5~2.0 $\mu\text{g/L}$, 血清 PCT 浓度超过 2.0 $\mu\text{g/L}$ 通常见于严重细菌性感染、脓毒血症患者。目前, 临床多采用半定量快速检测法进行 PCT 检测。定量检测法的线性范围、准确度优于半定量检测法, 更适用于脓毒血症患者的诊断。

5 PCT 的临床应用

传统的感染性疾病诊断指标包括白细胞分类计数、CRP、体温、血细胞沉降率等,但特异性不强,应用价值有限。病原菌培养是诊断感染性疾病的金标准,但检测耗时长,阳性率低。PCT 作为一种急性时相反应蛋白,能反映感染性疾病的活动程度。病毒或非特异性炎症不会导致 PCT 水平升高,但细菌性感染、严重休克、多器官功能衰竭综合征等均可导致 PCT 水平的明显升高,而且其升高程度与病情严重程度和患者预后密切相关^[15]。因此,PCT 在感染性疾病鉴别诊断、危重患者监测,以及疗效评价、预后判断及指导用药等方面具有很高的临床应用价值。

5.1 PCT 在感染性疾病中的应用 系统性感染、严重炎症及脓毒血症可导致 PCT 水平显著升高,甚至较正常水平升高数百倍^[10-12]。临床研究结果显示,肺炎、急性吸入损伤、胰腺炎、多处烧伤、中暑、多处创伤、大型外科手术可导致 PCT 水平明显升高,系统性肠炎、系统性红斑狼疮不会导致 PCT 水平升高,并且 PCT 水平不受皮质类固醇和非类固醇抗炎药物的影响^[1]。病毒感染可导致 γ -干扰素生成增多,进而抑制 PCT 的合成,因此病毒感染不会导致 PCT 水平升高^[1]。在新生儿出生 48 h 内,PCT 浓度逐渐升高,达到峰值后迅速下降,出生 3 d 后恢复至正常水平。在各种小儿脑炎中,PCT 可用于化脓性脑炎、病毒性脑炎及结核性脑炎的鉴别诊断^[16]。脓毒血症新生儿 PCT 水平高于健康新生儿,因此 PCT 也是早期诊断新生儿脓毒血症的重要指标^[17]。PCT 在内科常见疾病的鉴别诊断方面有较好的应用价值,例如胰腺炎感染性坏死和无菌性坏死、感染性和非感染性呼吸窘迫综合征、风湿性疾病伴系统性细菌性感染和慢性自身免疫性疾病急性恶化等。PCT 也可用于肿瘤患者因免疫抑制及白细胞低下所致感染性发热与化疗或肿瘤分解所致发热的鉴别诊断。有研究报道,因长期机械通气继发呼吸机相关性肺炎(VAP)的患者血清 PCT 水平升高显著,认为 PCT 对 VAP 具有较高的诊断灵敏度和特异度,优于传统的炎症诊断指标^[18]。多处创伤患者外周血 PCT 浓度升高明显,且升高程度与创伤严重程度密切相关。肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者血浆和腹水 PCT 浓度均高于肝硬化单纯腹水患者,给予抗菌治疗后,前者腹水 PCT 浓度明显下降。重症急性胰腺炎患者血浆 PCT 浓度明显高于轻型胰腺炎患者。PCT 水平监测有利于感染性疾病的类别判断、早期诊断、病情监测、疗效评价和预后判断。

5.2 指导抗菌药物治疗 滥用抗菌药物极易导致耐药菌的产生。因此,通过建立抗菌药物应用管理系统,限制抗菌药物的使用,是避免产生耐药菌的有效措施。然而,由于缺乏特异而敏感的生物学指标的指导,滥用抗菌药物的现象依然存在。有研究显示,给予健康者一定剂量的 LPS,3 h 内外周血 PCT 水平即可上升,24 h 后达到峰值,且 1 周以后才能恢复至正常水平^[19]。PCT 水平升高反映了从健康状态到脓毒血症或脓毒血症性休克的持续进展过程,PCT 浓度越高,病情越严重;PCT 浓度下降则提示病情得以有效控制,炎症逐步消失^[15]。由此可见,PCT 能早期、特异、敏感地鉴别细菌性感染和非细菌性感染,且抗菌药物治疗有效时,其浓度水平逐渐下降,是可用于指导抗菌药物合理使用的重要生物学指标。有学者认为,应根据患者外周血 PCT 浓度指导临床医生合理使用抗菌药物。以呼吸道感染、慢性阻塞性肺疾病急性发作患者为例:PCT $<0.1 \mu\text{g/L}$ 时,应避免使用抗菌药物;PCT 浓度为 $0.10 \sim <0.25 \mu\text{g/L}$ 时,不推荐使用抗菌药物;PCT 浓度为 $0.25 \sim <0.50 \mu\text{g/L}$ 时,建议使用抗菌药物;PCT $>0.5 \mu\text{g/L}$ 强烈建议使用

抗菌药物;PCT $>10 \mu\text{g/L}$ 但治疗后下降至峰值的 80% 时,建议停用抗菌药物^[20-21]。对于重症监护病房患者,PCT $<0.5 \mu\text{g/L}$ 时,不推荐使用抗菌药物;PCT 水平下降至峰值的 80% 或下降至浓度水平小于 $0.5 \mu\text{g/L}$ 时,建议停用抗菌药物^[22]。而且,根据 PCT 浓度合理选择抗菌药物,可使抗菌药物的使用量明显减少^[20-22]。另一方面,如何根据疾病的不同病程建立更为精确且合理的 PCT 阳性临界值,有待进一步的深入研究。

6 小结

PCT 的生物学功能,以及发挥功能的具体作用机制尚需更深入的研究。PCT 作为可用于脓毒血症、全身性细菌性感染疾病早期诊断的标志物,在病情检测、预后评估及指导合理用药方面也具有极大的临床应用价值。

参考文献

- [1] Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(Suppl 4): 346-350.
- [2] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target[J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(2): 253-264.
- [3] Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 396-404.
- [4] Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro[J]. J Lab Clin Med, 1999, 134(1): 49-55.
- [5] Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells[J]. Infection, 1999, 27(1): 34-35.
- [6] Redl H, Schlag G, Togel E, et al. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin[J]. Crit Care Med, 2000, 28(11): 3659-3663.
- [7] Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES, et al. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response[J]. Inflamm Res, 2011, 60(2): 203-207.
- [8] Wei JX, Verity A, Garle M, et al. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery[J]. Br J Anaesth, 2008, 100(5): 612-621.
- [9] 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.
- [10] Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, et al. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis[J]. Crit Care, 1999, 3(1): 11-16.
- [11] Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis[J]. Crit Care Med, 1998, 26(6): 1001-1006.
- [12] Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, et al. Late immunoneutralization of procalcitonin arrests(下转第 2452 页)

20(7);2014-2020.

- [19] Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7(54):83-94.
- [20] Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, et al. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy; a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo[J]. *Euro J Obstetr Gynecol Reprod Biol*, 2009, 147(1):72-77.
- [21] Mariani M, Vigano P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation[J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(7):2010-2019.
- [22] Wieser F, Yu J, Park J, et al. A botanical extract from channel flow inhibits cell proliferation, induces apoptosis, and suppresses CCL5 in human endometriotic stromal cells[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(2):371-377.
- [23] Yang DX, Ma WG, Qu F, et al. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis[J]. *Chin J Integrat Med*, 2006, 12(3):218-220.
- [24] Collins NH, Lessey EC, DuSell CD, et al. Characterization of antiestrogenic activity of the Chinese herb, prunella vulgaris, using in vitro and in vivo (Mouse Xenograft) models[J]. *Biol Reprod*, 2009, 80(2):375-383.
- [25] Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(1):106-112.
- [26] Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, et al. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis?; A randomised controlled cross-over trial[J]. *Euro J Obstetr Gynecol Reprod Biol*, 2010, 153(1):90-93.
- [27] Machado DE, Abrao MS, Berardo PT, et al. Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(1):148-155.
- [28] Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, et al. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(7):614-622.
- [29] Imesch P, Samartzis EP, Schneider M, et al. Inhibition of transcription, expression, and secretion of the vascular epithelial growth factor in human epithelial endometriotic cells by romidepsin[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5):1579-1583.
- [30] Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation[J]. *Brit J Pharmacol*, 2006, 149(2):137-144.
- [31] Xu H, Lui WT, Chu CY, et al. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model[J]. *Human Reproduction*, 2009, 24(3):608-618.
- [32] Itoh H, Sashihara T, Hosono A, et al. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model[J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(2):133-141.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-04-13)

(上接第 2449 页)

- the progression of lethal porcine sepsis[J]. *Surg Infect*, 2001, 2(3):193-202.
- [13] Serezani CH, Ballinger MN, Aronoff DM, et al. Cyclic AMP; master regulator of innate immune cell function[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(2):127-132.
- [14] Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, et al. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(9):2091-2095.
- [15] Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis[J]. *Minerva Anestesiol*, 2006, 72(1/2):69-80.
- [16] Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection[J]. *Infection*, 1997, 25(3):133-134.
- [17] Chaouachi S, Marrakchi O, Ben HE, et al. Usefulness of serum procalcitonin in the early diagnosis of maternal-fetal bacterial infection[J]. *Arch Pediatr*, 2011, 18(3):267-271.
- [18] Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(2):356-362.
- [19] Preas HL 2nd, Nylen ES, Snider RH, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia[J]. *J Infect Dis*, 2001, 184(3):373-376.
- [20] Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(18):2000-2007.
- [21] Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(3):601-607.
- [22] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713):463-467.

(收稿日期:2014-02-22 修回日期:2014-05-13)