

降钙素原在辨别感染及指导抗生素使用的新进展*

王继辉, 王 昕 综述, 张 庆 审校(安徽医科大学附属合肥医院/合肥市第二人民医院 230011)

【关键词】 降钙素原; 感染; 早期诊断; 生物标记物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.01.049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)01-0119-02

不同的医学领域已经成功地实现了诊断性生物标记物, 当前很多微生物学方法存在的最大缺陷就是诊断延迟, 敏感性、特异性不高, 传统的炎症指标 C 反应蛋白(CRP)或白细胞计数(WBC)在细菌性感染中缺乏特异性^[1]。近年来, 降钙素原(PCT)被认为是细菌性感染及脓毒症的有效标记物, 且 PCT 与细菌性感染的严重程度呈正相关, 在疾病的预后及指导抗生素的合理使用上都显示出了独特的作用。现就 PCT 在临床上不同类型感染的早期诊断及指导抗生素的使用予以阐述。

1 降钙素原的生化特征

1975 年 Moya 等^[2]首次在文献中提到 PCT, 1984 年 Le-Moullec 等^[3]对其结构作出了阐释。PCT 是由位于人类第 11 号染色体上(11p15.4)的 CALC-1 基因转录, PCT-mRNA 在甲状腺滤泡旁细胞内质网内翻译后产生 PCT 前体, 包括 N 端的 84 个氨基酸、活性降钙素和降钙蛋白 3 个部分, 经裂解酶水解后产生 PCT。PCT 是 CAPA 蛋白家族一员, 是无激素活性的降钙素(CT)的前肽物质由 116 个氨基酸组成的多肽, 相对分子质量约为 14.5×10^3 。

2 PCT 的来源

正常生理状态下, CALC-1 基因转录表达的 PCT 局限于甲状腺 C 细胞及肺的神经内分泌细胞 K 细胞上, PCT 在健康人体内浓度非常低 $[0.033 \pm 0.003 \text{ ng/mL}]$, 且男性体内 PCT 水平高于女性^[4]。Becker 等^[5]在感染了革兰阴性菌的仓鼠体内发现 CALC-1 基因的表达上调, 机体的所有组织和细胞包括白细胞、脾、肾、胰腺、结肠、脂肪细胞和脑发现了不同浓度的 PCT-mRNA, 而健康的仓鼠体内 PCT-mRNA 主要来源于甲状腺, 少量来自于肺组织。在给健康志愿者注入大肠杆菌毒素的试验中, 发现患者在 1~3 h 内出现不同程度的发冷、发热、寒战和肌痛, PCT 在 4 h 后开始升高, 6 h 达到高峰, 并持续 8~24 h。与其他炎性标记物相比, 肿瘤坏死因子(TNF)- α 达峰时间是 90 min, IL-6 是 3 h, 但是分别在 6、8 h 开始回落, 窗口期较窄, 而 CRP 需要 12~24 h 才开始升高, 持续 20~72 h。在脓毒症患者的脂肪细胞里也发现了 CALC-1 基因转录和 PCT 的分泌。在系统性炎症或细菌性感染后, 内毒素及促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的大量释放, PCT 可在 2~4 h 迅速升高, 且升高程度与感染的严重程度呈正相关。PCT 的生物半衰期是 22~26 h, 优于 CRP 及其他急性期反应物^[6]。

3 PCT 的细菌特异性

早期发现 PCT 时, 被认为仅仅在脓毒症时会升高, 而在无细菌性全身炎症反应综合征(SIRS)、局部感染、自身免疫性疾病、严重创伤、外科手术、中暑、心源性休克、真菌及寄生虫感染也会升高。Linscheid 等^[7]在体外培养的细胞中加入 IL-1 β , 可诱发 PCT 的表达, 但在同时加入了 IL-1 β 和干扰素(IFN)- γ 的

对照组, PCT 的产生却受到明显抑制, 受到病毒感染的细胞通常会合成 IFN- γ , 会抑制 PCT 的产生, 病毒性感染通常不会引起 PCT 的升高可能与此机制有关。因此 PCT 可用来鉴别诊断细菌或病毒感染。在系统性细菌感染及创伤后引发的多器官功能衰竭时, PCT 浓度可达 10 ng/mL。当 PCT 浓度达到 2~10 ng/mL, 提示脓毒症感染, 当达到 0.5~2 ng/mL 时, 提示脓毒症感染的可能, 也可见于其他情况下。虽然脓毒症时 PCT 不会低于 0.5 ng/mL, 也应当考虑局部感染的可能。在下呼吸道感染患者中, PCT 浓度在 0.25~0.5 ng/mL 时, 考虑抗生素治疗。

4 PCT 的生物学作用

到目前为止还没有明确地阐明 PCT 的生物作用。Nylen 等^[8]对脓毒症的小鼠注射 PCT 后, 小鼠的病死亡率是注射 PCT 抗体小鼠的 2 倍, 认为在脓毒症的发病机制中 PCT 起到有害作用。PCT 也被认为是炎症级联反应的一部分, 但在炎症通路中的具体作用目前还不是很清楚。Matera 等^[9]在体外试验下首次证明了, PCT 因其化学结构上的几个阳离子氨基酸, 可表现出一定的抗炎作用, 能直接中和细菌产生的内毒素, 并明显抑制由内毒素引起的 Th1、Treg 和单核细胞活化产生的炎症级联反应。这可能为临床脓毒症的病理生理学和生物学带来新的认识。

5 PCT 在临床中的应用

1993 年 Assicot 等^[10]首次在临床上将 PCT 用于小儿细菌性感染及病毒性感染的检测。作为一种诊断工具, PCT 的使用应该符合临床背景及不同类型的感染, 因为对于不同部位、不同类型的疾病 PCT 的临界值不同, 其敏感性也不尽相同。经过 20 年的发展, PCT 如今在全身性细菌性感染、脓毒症、呼吸道感染、术后感染、指导临床抗生素的合理使用及疾病的预后等情况下都显示出独特的作用。

5.1 PCT 用于脓毒症的监测 脓毒症是一个与感染有关的复杂的临床综合征, 且发病率和病死率都很高, 在美国, 每年至少有 75 万人受到脓毒症的折磨, 病死率高达 60%^[11]。2012 年的调查表明, 引起死亡的病因中脓毒症排名第 11 位^[12]。因此对脓毒症的病因学及生理学的研究, 快速、准确、诊断病原体及及早使用抗生素都显得极为重要。目前临床上对脓毒症的诊断是 SIRS 临床表现同时伴有血培养阳性, 但 SIRS 的临床表现不具有特异性, 且 30%~50% 的患者病原体培养是假阴性^[13]。PCT 被认为是能够快速、准确、有效诊断和标记脓毒症的诊断工具, 明显优于其他实验室指标, 在严重脓毒症的发展及相关病死率中扮演一个病理生理作用^[14]。

最近的一项包括 30 份高质量的研究、涉及 3 244 例研究对象的 Meta 分析认为 PCT 可以有效辨别脓毒症和无感染性

* 基金项目:安徽省合肥市 2010 年度科技计划项目[合科(2011)25 号]。

的 SIRS, ROC 曲线下面积为 0.85, 95% 置信区间 (CI) 0.81~0.88^[15], 不同的研究 PCT 的截点值不同, 当其取值 1 ng/mL 时, PCT 的敏感性 & 特异性均为 75%~80%, 从该分析可以看出 PCT 在脓毒症的诊断上具有较高的精确度。在发热性癌症患者的研究中发现 PCT 可以预测并判断是否存在脓毒症或 SIRS 及没有感染的患者^[16]。

5.2 PCT 在呼吸道感染的应用 与 WBC、CRP 相比, PCT 表现出更好的判别能力。当其临界值取 0.1 ng/mL 时, PCT 排除真正感染具有很高的灵敏度。Müller 等^[17] 将 PCT 用于社区获得性肺炎患者菌血症的预测, 当 PCT 临界值取 0.25 ng/mL 时, 在排除菌血症方面有很大帮助, 且表现出很高的阴性预测值。PCT 与感染的严重程度呈正相关性, 可预测严重感染和机械通气相关肺炎患者的死亡风险^[18]。

5.3 PCT 指导抗生素的使用 细菌耐药性已经成为影响患者治疗效果的主要因素, 这就需要减少抗生素的过度使用。临床上第一次把 PCT 指导抗生素使用的干预性研究就是应用于呼吸道感染, PCT 浓度低于 0.1 ng/mL 时, 无细菌感染, 应避免使用抗生素; PCT 浓度在 0.1~<0.25 ng/mL 时, 为可能无细菌感染, 不主张使用抗生素; PCT 浓度在 0.25~<0.5 ng/mL 浓度时, 为可能有细菌感染, 建议使用抗生素; 而当 PCT 浓度大于或等于 0.5 ng/mL 时, 则认为存在细菌感染, 强烈建议使用抗生素。抗生素使用期间, 应于第 3、5、7 天检测 PCT, 若 PCT 从峰值回落 80%~90%, 建议停用抗生素, 若 PCT 持续升高, 则考虑抗生素治疗失败^[19]。PCT 指导下, 社区获得性肺炎患者可减少 65% 抗生素治疗时间^[20], 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者抗生素的使用率从 72% 减少到 40%^[21]。一项多中心的研究发现在 PCT 指导下, 社区获得性肺炎患者抗生素使用率减少 32%, 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者减少 50%, 急性支气管炎的患者减少 65%^[22]。

重症监护病房 (ICU) 中的患者有 30%~40% 发展成为脓毒症的可能, 进一步发展可导致严重脓毒症或脓毒症休克, 且脓毒症患者的病死率 (27%) 较非脓毒症患者的病死率 (14%) 高^[23]。Schuetz 等^[24] 将 598 例 ICU 患者分为 PCT 指导组 ($n=287$) 和对照组 ($n=311$), 研究发现 PCT 指导组抗生素使用的平均时间 (8 d) 比对照组 (12 d) 少 4 d, 而 30 d 病死率 (19.9%) 比对照组的病死率 (23.8%) 低, 但差异无统计学意义 ($P=0.443$), 平均住院时间减少 3 d。

5.4 PCT 其他潜在的应用 Giovanella 等^[25] 在对入选的 1 236 例患有结节性甲状腺疾病的患者检查后, 14 例患甲状腺结节, 其中 2 例患甲状腺髓样癌, 且 PCT 均超过 0.1 ng/mL, 而不患甲状腺髓样癌的患者 PCT 水平小于 0.1 ng/mL, 阳性预测值及阴性预测值都达到 100%, 因此得出结论, 在对患有甲状腺结节的患者辅助 PCT 监测, 可提高诊断甲状腺髓样癌的阳性率。Cotoi 等^[26] 首次揭露了在健康男性中, PCT 与结肠癌的发病率表现出一定的相关性, 但其机制有待进一步研究。

6 结 语

在脓毒症和感染研究的众多标记物中, PCT 是迄今为止被最广泛评估的。PCT 可帮助医生早期作出诊断, 鉴别无菌性引起的严重系统性炎症以及评估由细菌感染引起的系统性炎症的严重程度。对于 PCT 的使用, 需结合临床及考虑与患者相关的因素, 才能使 PCT 发挥更大的作用。

参考文献

[1] Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prog-

nostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2007, 7:10-14.

[2] Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor[J]. Eur J Biochem, 1975, 55(2): 407-413.

[3] LeMoullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human pre-pro-calcitonin [J]. FEBS Lett, 1984, 167(1):93-97.

[4] Schiopu A, Hedblad B, Engstrom G, et al. Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study [J]. J Intern Med, 2012, 272(5):484-491.

[5] 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.

[6] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever[J]. J Infect, 2010, 60(6):409-416.

[7] Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8):1715-1721.

[8] 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.

[9] Matera G, Quirino A, Giacotti A, et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells [J]. BMC Microbiology, 2012, 12:68-72.

[10] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844):515-518.

[11] Wang P, Yang ZT, He YG, et al. Pitfalls in the rapid diagnosis of positive blood culture[J]. Rev Med Microbiol, 2010, 21(3):39-43.

[12] Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2010[J]. Natl Vital Stat Rep, 2012, 60(4):1-68.

[13] Villar J, Espinosa E, Flores C, et al. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis[J]. PLoS ONE, 2009, 4(8):e6818-e6821.

[14] Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2):253-263.

[15] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5):426-435.

[16] Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hema- (下转第 123 页)

意义[J]. 中国药物经济学, 2013, 2(2): 433-434.

[8] 高琳琳, 李国福, 臧彬. 纳洛酮对心肺复苏后大鼠血浆内皮素水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 522-524.

[9] 周武, 于步润. 脑梗塞患者血浆内皮素与肾素-血管紧张素系统及降钙素基因相关肽的动态观察[J]. 同济医科大学学报, 1997, 26(3): 195-197.

[10] 朱开端, 雷惠新, 郑峥. 同型半胱氨酸与脑梗死相关性研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 95-97.

[11] 薛莉, 陈树兰, 张建荣. 高同型半胱氨酸血症对急性冠状动脉综合征患病的作用及其机制探讨[J]. 中国循环杂志, 2002, 17(3): 183-185.

[12] 王冬梅. 高同型半胱氨酸血症致脑梗死作用机制的研究进展[J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10(6): 465-768.

[13] Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6): 1107-1113.

[14] 黄延焱, 程梅芬. 老年脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及药物干预研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 264-266.

[15] 王少兰, 乔海平, 赵玉红, 等. B 族维生素对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(27): 76-77.

[16] 陈红燕, 彭绍蓉, 杨柳. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗塞的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1279-1281.

[17] 孟丽琴, 利定建, 陈进. 高同型半胱氨酸血症患者炎性反

应血管内皮功能脉搏波速度的表达[J]. 检验医学与临床, 2013, 11(22): 3004-3005.

[18] 周晋贤, 赵中. 尼莫地平对脑梗塞患者血浆中内皮素的调节作用研究[J]. 苏州医学院学报, 1995, 15(6): 1047-1048.

[19] 张介眉, 常学辉, 吴辉, 等. 黄角汤对脑梗塞急性期患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中国中医急症, 2002, 11(4): 244-245.

[20] 于淑燕, 洪俊平. 紫外线照射自血回输对脑梗塞患者血浆内皮素变化的观察及护理[J]. 黑龙江护理杂志, 2000, 6(10): 2-3.

[21] 李玮, 赵玉霞. 耳尖穴针刺放血治疗脑梗死临床疗效观察及对血浆内皮素的影响[J]. 泰山医学院学报, 2005, 26(1): 51-52.

[22] 潘晓蓉, 高红涛, 黎敏燕. 活血利水法对脑梗塞的脑保护作用及血小板膜蛋白-140、血浆内皮素含量的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 302-304.

[23] 许贞峰, 杨学伟, 蒋建章, 等. 低强度激光疗法对脑梗塞病人血浆内皮素的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 1997, 33(3): 272.

[24] 关红青, 张步延, 黄文增, 等. 高同型半胱氨酸血症促进白介素-8 的表达及辛伐他汀的拮抗作用[J]. 医学新知杂志, 2004, 14(4): 242-244.

[25] 付云峰, 熊燕, 邓华菲, 等. 卡托普利抗同型半胱氨酸和溶血性磷脂酰胆碱损伤大鼠血管内皮功能[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17(3): 179-183.

(收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-09-01)

(上接第 120 页)

tologic malignancies[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(7): 943-950.

[17] Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia; a prospective cohort trial[J]. Chest, 2010, 138(1): 121-129.

[18] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3): 396-402.

[19] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial [J]. Lancet, 2004, 363(9409): 600-607.

[20] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(1): 84-93.

[21] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J].

Chest, 2007, 131(1): 9-19.

[22] 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.

[23] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units; results of the SOAP study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 344-353.

[24] Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD007498.

[25] Giovannella L, Verburg FA, Imperiali M, et al. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7): 1477-1481.

[26] Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, et al. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men; a prospective population-based study [J]. BMC Med, 2013, 11: 180-184.

(收稿日期: 2014-04-19 修回日期: 2014-09-02)