

· 论 著 ·

## 降钙素原在 20 例输入性疟疾诊治中的应用\*

黄富礼<sup>1</sup>, 郑海三<sup>2</sup>, 彭颖<sup>1△</sup>, 邹永胜<sup>1</sup>, 钟利<sup>1</sup>, 黄永茂<sup>1</sup>

(1. 西南医科大学附属医院感染科, 四川泸州 646000; 2. 四川省泸州市疾病预防控制中心 646000)

**摘要:**目的 评价血清降钙素原(PCT)在 20 例输入性疟疾诊治中的价值。方法 回顾性分析该院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月 3 年间输入性疟疾患者 PCT 检测结果与疟原虫分型、临床表现及预后的关系。结果 本研究共有 20 例患者进行了 PCT 检测, 其结果 100%(20/20)有升高, 范围在 0.38~100.00 ng/mL。间日疟 PCT 为(0.85±0.58)ng/mL, 最高达正常值 30 倍; 恶性疟 PCT 为(28.20±34.50)ng/mL, 最高达 2 000 倍。白细胞总数升高者占 20%(4/20), 降低者占 25%(5/20)。中性粒细胞比例升高者占 95%(19/20), 中性粒细胞(NEU)/淋巴细胞(LYM) >4 倍者占 75%(15/20), PLT 降低者占 80%(16/20)。结论 恶性疟患者 PCT 升高程度明显高于间日疟患者, PCT 高低及 NEU/LYM 值的大小可能预示输入性疟疾患者疾病严重程度及预后。

**关键词:**降钙素原; 输入性疟疾; 应用

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.011 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)16-2264-03

## Application of procalcitonin in treatment and diagnosis of imported malaria: a study in 20 cases\*

HUANG Fuli<sup>1</sup>, ZHENG Haisan<sup>2</sup>, PENG Ying<sup>1△</sup>,  
ZOU Yongsheng<sup>1</sup>, ZHONG Li<sup>1</sup>, HUANG Yongmao<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Southwest Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Luzhou Center for Disease Control and Prevention, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the value of serum procalcitonin (PCT) in the diagnosis and treatment of 20 cases with imported malaria. **Methods** Retrospective analysis was performed to analyze the relationship between the PCT results and plasmodium typing, clinical manifestation and prognosis of imported malaria patients in Luzhou during the 3 years from January of 2013 to December of 2015. **Results** A total of 20 patients were detected for PCT, and the results showed that level of PCT had increased in all the cases [100%(20/20)], which was in the range of 0.38 to 100.00 ng/mL. The level of PCT in vivax malaria was (0.85±0.58) ng/mL, maximum was up to 30 times than the normal value, and which in falciparum malaria was (28.20±34.50) ng/mL, maximum was up to 2 000 times than the normal value. Patients with increased white blood cell counted 20%(4/20), and patients with decreased white blood cell counted 25%. And patients with increased neutrophil ratio was up to 95%(19/20), and patients with increased neutrophil (NEU)/lymphocyte (LYM) higher than 4 times accounted for 75%, which with decreased PLT counted 80%(16/20). **Conclusion** The level of PCT in falciparum malaria has increased more obviously than that in vivax malaria, and level of PCT and NEU/LYM value may indicate severity and prognosis of imported malaria disease.

**Key words:** procalcitonin; imported malaria; application

降钙素原(PCT)检测在感染性疾病中的应用已达成共识, 特别是在鉴别细菌<sup>[1]</sup>、真菌、病毒等感染性疾病中的作用尤为明显。近年来由于涉外事务、出国旅游及交流学习的显著增加, 原本发病率已明显下降的疟原虫感染又明显增多, 包括恶性疟及脑型疟。2014 年全球疟疾报告显示, 有近 584 000 人死亡<sup>[2]</sup>, 目前控制输入性疟疾已成为我国疟疾防控的主要目标与任务<sup>[3]</sup>, 但对突发的输入性疟疾患者的诊断及病情轻重判定存在困难。已有报道寄生虫感染患者其 PCT 会增高, 但国内无 PCT 在疟原虫感染中的应用文献报道。本文就西南医科大学附属医院 20 例输入性疟疾 PCT 检测结果进行分析, 探讨 PCT 检测在疟疾诊治中的应用价值。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 回顾性分析该院 2013 年 1 月至 2015 年 12 月 3 年间确诊的输入性疟疾患者, 共 30 例, 除去无 PCT 检测

结果的患者, 共有 20 例确诊患者纳入统计分析。

**1.2 方法** 采集患者人口学特点及病史特点, 包括性别、年龄、籍贯、流行病学史、临床症状, 实验室检测指标包括 PCT、血常规、肝肾功能等在该院临床实验室进行, 疟原虫分型在泸州市疾病预防控制中心进行。所有患者均符合 WHO 诊断标准<sup>[4]</sup>。

**1.3 统计学处理** 数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析和描述。

**2 结果**

**2.1 人口流行病学特征** 20 例患者中, 男 19 例, 女 1 例, 年龄 25~51 岁, 平均(44.0±5.9)岁, 病程 2~330 d, 其中 1 个月以内 15 例, 意识障碍 4 例, 死亡 1 例。输入地: 安哥拉 3 例, 巴基斯坦 1 例, 多哥 4 例, 加纳 3 例, 加蓬 5 例, 苏丹 3 例, 坦桑尼亚 1 例。

\* 基金项目: 泸州市科技局资助项目[2014-s-45(7/12)]; 西南医科大学附属医院博士基金(14047)。

作者简介: 黄富礼, 男, 主治医师, 主要从事耐药结核及不明原因发热的诊治。△ 通讯作者, E-mail: 654892862@qq.com。

**2.2 临床表现及实验室指标** 入院时体温高热 7 例,中度发热 4 例,低热 2 例,正常 7 例。低血压 3 例(88/52 mm Hg; 114/56 mm Hg; 87/51 mm Hg)。中度贫血 7 例,轻度贫血 2 例,正常 11 例。肝/脾大 13 例,正常 7 例。头痛 10 例,寒战 10 例,乏力 11 例。胆红素升高者 13 例,最高为正常值 4 倍,其中升高 1~2 倍者 9 例,正常 7 例。疟原虫病原学分型,恶性疟 16 例,间日疟 3 例,未分型 1 例,见表 1。

表 1 疟疾患者人口学特点及实验室检测指标

变量	分类	n	所占比例(%)
性别	男	19	95
病程	≤1 个月	15	75
	>1 个月	5	25
意识障碍	是	4	20
寒颤	是	10	50
PCT 升高倍数	≤10	3	15
	>10~<40	7	35
	≥40	10	50
病原分型	恶性疟	16	80
	间日疟	3	15
	未分型	1	5
发热	低热	2	10
	中热	4	20
	高热	7	35
低血压	有	3	15
肝/脾大	是	13	65
乏力	是	11	55
贫血	正常	11	55
	轻度	2	10
	中度	7	35
总胆红素	正常	7	35
	升高 1~2 倍	10	50
	升高 3~4 倍	3	15

**2.3 血小板(PLT)、PCT 及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NEU/LYM)情况** PLT 降低者占 80%(16/20),正常者占 20%(4/20),中至重度降低者占 35%(7/20),其中 2 例最低均为  $7 \times 10^9/L$ 。这 7 例患者均为恶性疟患者,且都出现了肝功能损害。白细胞总数升高者占 20%(4/20),降低者占 25%(5/20)。中性粒细胞比例升高 19 例,NEU/LYM>2 倍者占 95%(19/20),>4 倍者占 75%(15/20)。PCT 检测 20 例患者均升高,其中升高 40 倍(PCT≥2 ng/mL)者 10 例,升高 800 倍以上者 7 例,其中 2 例高达 100 ng/mL(升高 2 000 倍)。间日疟患者 PCT 为(0.85±0.58)ng/mL,最高达正常值 30 倍;恶性疟 PCT 为(28.20±34.50)ng/mL,最高达正常值 2 000 倍。恶性疟 PCT 升高 10~20 倍者 5 例,大于 20 倍者 10 例。

**2.4 治疗及预后** 抗疟原虫治疗,所有患者都采用 WHO 推荐的以青蒿素为基础的联合疗法(ACTs)。方案进行治疗。20 例患者,18 例采用蒿甲醚+氯/伯喹联合疗法,蒿甲醚,首剂

160 mg im qd,第 2 天,80 mg im qd×5 天;氯/伯喹三八疗法为氯喹口服总剂量 8 片,第 1 天顿服 4 片,第 2、3 天各每天每次 2 片,在服用氯喹的第一天起同时服用伯氨喹,每天服 1 次,每次 3 片,连服 8 天,伯氨喹口服总剂量 24 片(每片磷酸氯喹 250 mg 相当于氯喹 155 mg,每片磷酸伯氨喹 13.2 mg 相当于伯氨喹 7.5 mg)。1 例服用青蒿琥酯+氯/伯喹三八疗法,1 例则采用蒿甲醚+双氢青蒿素哌喹片。对症及支持治疗包括降温、保肝、维持水电解质平衡,对脑型疟予甘露醇脱水降颅内压,监测患者血糖,改善微循环,贫血者输血,合并感染者使用抗菌药物,短期应用激素等。20 例患者治疗成功 19 例,死亡 1 例。10 例患者在 24 h 内体温降至正常,7 例患者 72 h 内降至正常,2 例患者 96 h 内降至正常,1 例患者一直高热,最终死亡。死亡患者为 46 岁男性,因“发热 4 d,意识障碍 1 d”入院,半年前到加蓬务工,入院时体温 39.6℃,心率 138 次/分,呼吸 34 次/分,血压 136/100 mm Hg。血常规提示白细胞  $19.55 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 80.9%,血红蛋白 75 g/L,PCT 为 100 ng/mL,总胆红素 85 μmol/L。其余 19 例患者住院 4~9 d 均临床治愈出院,出院时疗程未滿者嘱继续抗疟治疗满疗程。治疗成功患者随访至少 3 个月内无复发。

**3 讨 论**

PCT 是 CAPA 蛋白家族的成员之一,为降钙素的前体物质,首次发现是在 1975 年<sup>[5]</sup>。PCT 由 CALC-1 基因编码,该基因位于 11 号染色体(11p15.4)上,通过选择性剪接生成 Calc-I mRNA,转录后在甲状腺滤泡旁细胞粗面内质网翻译成 PCT 前体,继而修饰成由 116 个氨基酸组成的 PCT,相对分子质量为  $13 \times 10^3$ <sup>[6]</sup>。在生理状态下,转录 CALC-I 基因被限制在甲状腺和肺的神经内分泌细胞中,并且 PCT 的最终加工和储存都是在高尔基体内进行。当机体处于感染状态,特别是全身性的感染如脓毒血症,CALC-I 基因表达上调,PCT 则由附近的组织和细胞不断的释放出来<sup>[7]</sup>。此时,整个机体可视为一个内分泌腺,PCT 可视为炎性介质。对炎性因子与 PCT 协同作用的研究表明,白介素(IL)-1β 被认为是对 CT-mRNA 表达和 PCT 合成最有效的。而肿瘤坏死因子 TNF-α 和 IL-6 仅有轻度刺激作用<sup>[8]</sup>。在细菌感染及其细菌成分如脂多糖和促炎因子的作用下,引起 CT-mRNA 的上调,继而引起 PCT 的分泌。然而研究者发现在血细胞里 PCT 仅有短暂且较低的表达<sup>[7]</sup>。更重要的是确诊脓毒血症患者的白细胞并不会引起 CT-mRNA 的上调。体外试验也证实,导致白细胞增加的脂多糖并不会引起 PCT 的分泌,而且发现在病毒感染时,PCT 的分泌会因为细胞因子如 γ-干扰素的释放而减少,所以 PCT 可用来鉴别细菌与病毒等不同的感染,特别是在脓毒血症、严重脓毒血症及脓毒症休克的鉴别诊断及指导抗生素的合理使用等。

在本文的研究中,20 例输入性疟疾患者,95%都为男性,年龄也以中青年为主,且主要来自非洲国家,这与国家援外人员派出地及要求有关。疟原虫分型也主要以恶性疟为主,与外派地疟疾流行类型相符。患者中有贫血者 7 例,但多为轻度贫血,无重度贫血者,这可能与患者都为急性感染者有关。PCT 检测都明显升高,其中间日疟为(0.85±0.58)ng/mL,最高达正常值 30 倍;恶性疟为(28.20±34.50)ng/mL,最高达 2 000 倍,大于 20 倍 10 例(50%),提示在恶性疟患者中,PCT 明显升高,说明患者产生的 TNF-、IL-1、IL-6 干扰素等炎性因子刺激机体产生大量的 PCT,Chiwakata 等<sup>[9]</sup>对 66 例恶性疟患者

PCT进行检测,发现其浓度与疟疾严重程度及机体免疫有关。而 Manegold 等<sup>[10]</sup>发现间日疟患者治疗前 PCT 的水平与疟原虫的数量、体温及自身免疫无关,这不同于恶性疟的 PCT 表现。本研究中间日疟患者 PCT 虽有升高,但明显低于恶性疟患者,提示两者刺激机体产生 PCT 的机制或刺激强度可能不同。在 PCT 显著升高(PCT>40 ng/mL)的 7 例患者中,入院时意识障碍有 2 例,出现肝功能损害的阳性预测值为 100%,且 100%为恶性疟患者,4 例患者中度贫血,7 例患者 PLT 降低,2 例患者 PLT 仅有  $7 \times 10^9/L$ ,1 例 PCT 为 100 ng/mL 患者最终死亡,入院第 3 天多器官功能衰竭死亡。提示 PCT 明显升高者其临床症状明显重于 PCT 较低者。20 例患者治疗成功 19 例,成功率 95%,另有 1 例 PCT 也升高到 100 ng/mL,但患者 PLT 计数有  $50 \times 10^9/L$ ,肝功能损害也没有死亡患者重,经积极的抢救患者最终治愈,说明 PCT 高也不预示患者预后一定很差,但住院时间达到 14 d,明显长于 PCT 不高者及 4~9 d 的平均住院日。7 例 PCT 明显升高的患者,在治疗后 3 d 时都复查了 PCT,非死亡患者其下降的幅度都达到了 50%及以上,死亡患者治疗后第一次复查 PCT 有降低,但不明显。

同时研究发现,在 PCT 较高的患者中,其 NEU/LYM 值也明显升高,并且发现 NEU/LYM>8 的患者有 9 例,PLT 下降阳性预测值为 100%,胆红素升高阳性预测值为 89%,其中 PCT>40 ng/mL 者有占 86%(6/7)。PLT 降低 80%(16/20),中至重度降低 35%(7/20),这 7 例患者均为恶性疟患者,且都出现了肝功能损害,其中 2 例 PLT 仅为  $7 \times 10^9/L$ 。说明 NEU/LYM 值明显升高及 PLT 中至重度降低也可能预示患者病情严重,在既往文献中无类似报道。

PCT 作为一种感染性疾病诊断及疗效监测指标仍存在较多局限性<sup>[11]</sup>。假阳性与假阴性结果的出现<sup>[12]</sup>,非特异性的升高可以出现在很多非疟原虫感染的状态,比如巨大的压力,如严重的精神创伤及外伤,或患者心源性休克等都有关系<sup>[13-15]</sup>。其他引起 PCT 增高的情况如分娩压力、热休克、急性移植物宿主反应以及各种免疫治疗等<sup>[16]</sup>。一些自身免疫性疾病如川崎病、脉管炎和伴癌综合征等<sup>[17]</sup>。所以尽管 PCT 作为一种生物标志物在重危疟疾的早期诊断及疗效监测方面有较大帮助,但是其检测结果必须结合病史、临床表现及其他实验室检测综合分析。

## 参考文献

[1] 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.

[2] World Health Organization. World Malaria Report 2014 [R]. Geneva: WHO, 2014.

[3] Liu Y, Hsiang MS, Zhou H, et al. Malaria in overseas labourers returning to China: an analysis of imported malaria in Jiangsu Province, 2001-2011 [J]. *Malar J*, 2014, 13 (1): 29.

[4] World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria [R]. Geneva: WHO, 2015.

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

[6] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. *Lancet*, 1993, 341(5): 515-518.

[7] Meisner M, Lohs T, Huettemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18(2): 79-87.

[8] Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5578-5584.

[9] Chiwakata CB, Manegold C, Bonicke L, et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with Plasmodium falciparum malaria [J]. *J Infect Dis*, 2001, 183(7): 1161-1164.

[10] Manegold C, Schmiedel S, Chiwakata CB, et al. Procalcitonin serum levels in tertian malaria [J]. *Malar J*, 2003, 2 (1): 34.

[11] Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(3): 285-291.

[12] Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2009, 139(3): 318-326.

[13] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future [J]. *BMC Med*, 2011, 9(1): 107.

[14] Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(4): 583-592.

[15] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7): 1996-2003.

[16] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 941-952.

[17] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(4): 609-634.