

[20] 马宇虹. 老年急性心肌梗死患者血尿酸水平变化对预后的影响[J]. 中国急救医学, 2014, 34(11): 1006-1007.

[21] 舒燕, 姜荣建, 孔洪, 等. 老年心力衰竭患者心功能与血浆 B 型钠尿酸和尿酸的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(10): 1041-1043.

[22] 秦永刚. 尿酸对老年冠心病心力衰竭患者预后的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(1): 39-42.

[23] 王中良, 赵兰蒂. 慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度及血清胆红素、尿酸水平与心功能分级的关系研究[J]. 临床合理用药, 2016, 9(3C): 99-100.

[24] 赵欣, 赵全明. 血尿酸水平与射血分数保留心力衰竭的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(7): 517-519.

[25] AMIN A, CHITSAZAN M, FATEMEH S A A, et al. On admission serum sodium and uric acid levels predict 30 day rehospitalization or death in patients with acute decompensated heart failure[J]. Esc Heart Failure, 2017, 4(2): 162-168.

[26] 韩贤珍, 刘艳丽, 宋书凯. 慢性心力衰竭并高尿酸患者降尿酸治疗的临床意义[J]. 临床研究, 2015, 35(7): 1390-

1393.

[27] 单瑞, 程爱娟, 吴尚勤. 苯溴马隆与别嘌醇对心力衰竭伴高尿酸血症患者炎症因子及心功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(4): 380-383.

[28] 商卓, 王文. 高尿酸血症和高血压[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(2): 87-89.

[29] 王彦斌, 董星辉, 任素芳. 原发性高血压与血尿酸水平的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(16): 1889-1891.

[30] NYMES A, TOIL I, NJOLATAD I, et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11 year follow up of 6308 men and women-the Tromso Study[J]. Europace, 2014, 16(3): 320-326.

[31] 贾先慧, 王仲恺, 甘国钧. 尿酸对预测心房颤动发病及疗效的评估价值[J]. 中华全科医学, 2015, 13(4): 571-573.

[32] 徐建爱, 吕玲春. 血尿酸在老年心脏瓣膜病患者中的诊断价值[J]. 中国乡村医药杂志, 2014, 21(3): 53-54.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-26)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 18. 042

降钙素原在非感染性疾病中的研究进展

米 慧, 陈江伟, 李宗英, 杨 伟, 邵丽丽 综述, 赵先进 审校
(山西医科大学附属长治市人民医院检验科, 山西长治 046000)

关键词: 降钙素原; 全身炎症反应综合征; 非感染性疾病

中图法分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)18-2821-04

目前, 感染性疾病严重威胁患者生命及造成社会经济负担, 临床上评价感染及程度的指标有很多, 但敏感度和特异度均较高的指标甚少。降钙素原(PCT)是近年来研究较多的感染标志物, 可以快速被检出, 而且特异度及敏感度高于其他指标。大量研究表明, PCT 与感染所致的全身炎症反应综合征(SIRS)、脓毒症、脓毒性休克等疾病的感染严重程度和预后具有明确关系^[1-4]。但是, 在临床上一些非感染性疾病也可见 PCT 的升高, 本文就其在临床上非感染性疾病的应用价值和研究进展进行综述。

国内外有大量研究表明脂多糖是 PCT 产生的一个强烈刺激因素, 而革兰阴性杆菌细胞壁最外层的组成成分就是脂多糖, 革兰阳性细菌的细胞壁主要是肽聚糖, 病毒则是由蛋白质和核酸组成, 故由此推断 PCT 的升高与革兰阴性杆菌的感染密切相关。GUO 等^[5]的研究表明, PCT 对于鉴别革兰阴性菌和革兰阳性菌感染是一个有价值的生物学标志物, 其在革兰阴性菌血症中升高显著。但是, PCT 也有其局限性, 局部感染不会诱发其升高, 如脓肿、扁桃体炎等, 而且在临床应用中, PCT 的升高不仅仅在炎症反应过程中, 在某些非感染性疾病发生时, 也会发生 PCT 的变化。

1 心脏骤停

LOS ARCOS 等^[6]对 11 例大于 14 岁的儿科重症患者监测心脏骤停后 12 h 和 24 h 内的 PCT 水平, 发现幸存者 12 h 内升高, 12~24 h 内未发现明显升高, 而非幸存者中, PCT 在 12 h 内升高, 12~24 h 内持续升高, PCT 水平在心脏骤停后 24 h 幸存者为 22.7 ng/mL(0.2~41.0)和非幸存者为 205.5 ng/mL(116.6~600.0) ($P < 0.05$), 同时也监测 C 反应蛋白(CRP)水平, 在所有患者中均升高, 而且在幸存者和非幸存者未发现不同, 两组在 12 h 内和 12~24 h 时段也未发现有意义的变化。说明心脏骤停后第 1 个 24 h PCT 水平可以作为判断儿科生存与否的标志物。早期监测 PCT 的水平, 可以判断心脏骤停后综合症的严重性, 其与心肺复苏和低体温后神经系统的恢复呈负相关, 这种情况检测 PCT 水平无法反映炎症感染程度^[7]。患者在心肺复苏后血清中的 PCT 值大于诊断阈值, 与心肺复苏持续时间长短有关, 其原因可能是心肺复苏后综合症有关, 如自身菌群失调导致的脓毒血症。

2 肝硬化

俞如权等^[8]采用免疫荧光法对肝硬化患者监测 PCT 水平, 同时比较不同病因、有无细菌感染、Child-

Tureotre-Pugh(CTP)评分不同以及不同疾病转归的 PCT 水平,发现肝硬化患者 PCT 水平明显高于慢性肝炎患者($P<0.05$),病因不同的肝硬化患者(酒精肝病组、乙型肝炎病毒感染组、肿瘤组和其他病因组) PCT 水平无明显差异($P>0.05$),而细菌感染组显著高于未感染组($P<0.05$),CTP 评分 C 级的患者明显高于 A 和 B 级患者,证明血清 PCT 有助于监测肝硬化患者合并细菌感染,而且 PCT 水平与肝功能储备情况和预后有关,但与病因无关。肝功能 CTP 评分者的 PCT 水平较 B 级患者高,表明前者较后者更易受革兰阴性菌感染,同时肝硬化患者的 PCT 与白细胞(WBC)及中性粒细胞百分比呈正相关,而慢性肝病患者及非肝病患者的 PCT 则未表现出与 WBC 及中性粒细胞百分比的相关性^[9]。故血清 PCT 在评价肝硬化患者的肝功能及预后方面起着一定的作用。

3 肾衰竭

孙玉真^[10]对 40 例急性肾衰竭患者及 40 例健康对照者测定 PCT 和血肌酐水平,结果发现急性肾衰竭患者 PCT 水平显著高于对照组,而且随着急性肾衰竭患者治疗过程中的血肌酐水平的不断下降,PCT 水平亦随之下降,证明 PCT 对急性肾衰竭患者的临床诊治和疗效观察起着非常重要的作用。PCT 很少经肾脏排出,血浆 PCT 的肾脏清除率 <1 mL/min,对于肾衰竭患者,血浆 PCT 水平升高并不明显。有一部分血液透析患者中出现 PCT 水平轻度上升,但未发现感染体征,因此在临床应用中,建议长期血液透析患者,血浆 PCT 参考值应小于 1.5 ng/mL^[11]。

4 器官移植术后

这类患者的研究报道比较少,但 PCT 水平在手术后未发生感染的情况下也会有升高,这个可能与手术后应激状态或手术时器械操作导致菌群移位有关,动态检测血清 PCT 的水平可以早期发现排斥反应,同时也可以发现手术后感染引起并发症,如果 PCT 在手术后出现持续升高,则这种情况下可能预后较差,也有可能合并感染等并发症,PCT 在器官移植术后的感染预警也具有一定的特异性和敏感性^[12]。FRANEKOVÁ 等^[13]在研究中发现,心脏移植手术后第 1 天,超过 25% 的未感染患者 PCT 高于 42 μ g/L。PRIETO 等^[14]也发现,原位肝移植患者在术后 12 h 血浆 PCT 开始升高,在 24 h 达到峰值;合并感染者 PCT 则会出现第 2 个峰值,出现并发症的患者在术后 5 d PCT 依然保持较高水平;在移植术后 24 h,若 PCT 水平高于 1.92 ng/mL,则出现并发症的可能性增加 9.1 倍。PERRAKIS 等^[15]对 2007 年 1 月到 2011 年 4 月的肝移植患者进行研究,发现 PCT 在 1 d 内出现峰值对患者的预后及有无并发症无临床意义,而在 2 d 后持续升高并出现峰值有明显临床意义,证明 PCT 2 d 后峰值的出现似乎对肝移植术后判断其预后具有重要的意义。

5 自身免疫性疾病

在自身免疫性疾病中,疾病的活动程度与 CRP、红细胞沉降率(ESR)值有关,但与 PCT 的水平没有关系。YU 等^[16]研究发现,即使自身免疫性疾病的患者在治疗期间,或者风湿性疾病活动期间的患者,PCT 对于发现感染的价值都优于 CRP。但在活动性自身免疫性疾病中,其检测价值仅仅用于明确是否同时合并细菌或者霉菌的感染,而当合并病毒感染,PCT 就无临床意义了。李珍宇等^[17]对 230 例自身免疫性疾病患者进行研究,将其分为两组(活动组 130 例和非活动期合并感染 100 例两组),所有患者均在入院后 24 h 内检测 CRP、PCT、ESR、WBC,比较两组患者之间的差异,同时比较 PCT、CRP 的灵敏度、特异性和准确度,结果发现 PCT、CRP 差异均有统计学意义($P<0.05$),但 PCT 诊断自身免疫疾病非活动期合并感染的灵敏度、特异性和准确度均高于 CRP,说明测定 PCT 水平对自身免疫疾病活动期和非活动期合并感染的鉴别具有较大临床意义。SCHWENGER 等^[18]对 81 例抗中性粒细胞胞质抗体阳性结节性脉管炎患者进行研究,其中 25 例伴有系统性红斑狼疮,27 例伴有类风湿性关节炎,PCT 检测发现,伴有系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎患者中 95% PCT 水平小于 0.5 ng/mL。抗中性粒细胞胞浆抗体相关性结节性脉管炎患者中 95% PCT 浓度 <0.89 ng/mL,推荐自身免疫性疾病患者细菌感染的界值为 1 ng/mL^[11]。

6 恶性肿瘤

MACHENS 等^[19]对 112 例甲状腺髓质细胞癌患者术前检测 PCT 水平,结果显示有 107 例患者 PCT >0.1 ng/mL,且随 PCT 水平升高其治愈率也逐渐降低。PATOUT 等^[20]对 147 例原发性肺癌患者的血清 PCT 进行分析,研究显示血清 PCT >0.15 ng/mL 是肺癌含神经内分泌成分的独立危险因素。含神经内分泌成分的大细胞肺癌、小细胞肺癌患者的血清 PCT 分别为 6.79 ng/mL(0.057~14.58)、0.33 ng/mL(0.11~0.99),而鳞癌和腺癌患者均低于 0.1 ng/mL。血清 PCT 可作为判断肺癌不良预后的独立因素,不论何种肺癌组织学类型,当肺癌肝转移时血清 PCT 会更高^[21]。因此,在恶性肿瘤患者中,PCT 水平也会发生变化。

7 急性胰腺炎

徐永红等^[22]发现选取 PCT >0.5 ng/mL 诊断重症胰腺炎时,特异性可达 87%,而血清 PCT 超过 2.0 ng/mL 是急性胰腺炎患者病情严重、预后不良的指征。故血清 PCT 水平可以作为判断急性胰腺炎的严重程度及预后的一个有用指标^[22-23]。

8 中毒

在急性中毒患者中,PCT 也会发生变化,而且与疾病严重程度有关。张晓凡等^[24]发现有机磷中毒和

百草枯中毒患者也会发生 PCT 的明显升高,而且 PCT 水平越高,疾病病情越重,预后也越差。法国曾有报道,一家人误食毒蘑菇后 12 h PCT 有明显升高,平均水平达 25.44 ng/mL(7.29~48.22 ng/mL),3~4 d 后降至正常^[25]。

9 新生儿评估及其特殊性

KOPYRA 等^[26]通过对 48 例胎膜早破的孕妇研究发现,以 5 ng/mL 作为孕妇血清 PCT 水平的临界值,在判断新生儿是否存在严重感染方面,具有重要价值。孕妇 PCT 水平越高,新生儿出现重度感染的可能性越大。血清 PCT 优于 CRP 等其他指标。但新生儿在出生后两天内血浆 PCT 水平会出现生理性升高,最高可达 21 ng/mL,在 3 d 后降至成人健康水平。新生儿作为一个特殊群体,血清 PCT 的参考范围的制订目前主要依据胎龄及出生后的天数,但 HAHN 等^[27]的研究发现,血清 PCT 还与很多因素有关系,譬如出生时的体质量、身高、血小板计数、中性粒细胞绝对值等,故要将血清 PCT 用于新生儿指导临床治疗,则有更多需要考虑的因素。

综上所述,PCT 作为新的炎症标志物,相对于传统的炎症标志物而言,具有早期诊断、特异性高、敏感性高、快速、准确等特点,但在临床上,应建立特殊人群或特种疾病患者相对应的参考值范围,使得检测结果对临床评估更具有意义。

PCT 是一种提示炎症感染的敏感指标,但其应用价值也有一定的局限性,在这种情况下,应用价值有限;对于特殊人群患者,如新生儿,是否有其他可能影响 PCT 的因素,目前尚未清楚,可根据相关影响因素,为新生儿这类特殊的人群制订一个参考范围,指导新生儿病情的判断和治疗;在心脏骤停、肝硬化、自身免疫疾病、肾衰竭、恶性肿瘤等疾病中也有 PCT 的变化,在这些特殊疾病中也应当制订相应的参考范围,在评价这些非感染性疾病方面,PCT 对其病情预后的判断是否有其应用价值,这些问题都值得进一步探讨。

参考文献

[1] LINSCHIED P, SEBOEK D, NYLEN E S, 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.

[2] TAVARES E, MIÑANO F J. Immunoneutralization of the aminoprocaltitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(12): 519-534.

[3] FENDLER W M, PIOTROWSKI A J. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates [J]. *J Paediatr Child Health*, 2008, 44(3): 114-118.

[4] CHARLES P E, DALLE F, AHO S, et al. Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of

candidemia in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(10): 1577-1583.

[5] GUO S Y, ZHOU Y, HU Q F, et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(6): 499-504.

[6] LOS ARCOS M, REY C, CONCHA A, et al. Acute-phase reactants after paediatric cardiac arrest. Procalcitonin as marker of immediate outcome[J]. *BMC Pediatr*, 2008, 8(1): 1-6.

[7] ENGEL H, BEN HAMOUDA N, PORTMANN K, et al. Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(6): 776-781.

[8] 俞如权, 高国生, 董飞波, 等. 肝硬化患者血清降钙素原检测的临床意义探讨[J]. *现代实用医学*, 2015, 27(3): 339-341.

[9] ZHAN Z, ZHANG D, HU P, et al. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with sepsis [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2015, 23(6): 428-432.

[10] 孙玉真. 降钙素原、C 反应蛋白等指标在急性肾衰竭诊治中的临床应用价值[J]. *实用医技杂志*, 2015, 22(3): 234-236.

[11] 杨琦, 孙伟莉. 降钙素原的临床应用进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2013, 38(5): 640-643.

[12] YU X Y, WANG Y, ZHONG H, et al. Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1): 26-32.

[13] FRANEKOVÁ J, SEČNÍK P, LAVŘIKOVÁ P, et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2017, 31(1): 1287.

[14] PRIETO B, LLORENTE E, GONZÁLEZ-PINTO I, et al. Plasma procalcitonin measured by time-resolved amplified cryptate emission (TRACE) in liver transplant patients. A prognosis marker of early infectious and non-infectious postoperative complications [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(5): 660-666.

[15] PERRAKIS A, STIRKAT F, CRONER R S, et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(2): 372-379.

[16] YU J, XU B, HUANG Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Mod Rheumatol*, 2014, 24(3): 457-463.

[17] 李珍宇, 陈子荣, 陈贤, 等. 评价降钙素原在鉴别自身免疫疾病活动和合并全身性感染中的临床应用 [J]. *中国实用医药*, 2016, 11(12): 29-30.

[18] SCHWENGER V, SIS J, BREITBART A, et al. CRP lev-

- els in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin[J]. *Infection*, 1998, 26(5):274-276.
- [19] MACHENS A, LORENZ K, DRALLE H. Utility of serum procalcitonin for screening and risk stratification of medullary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2986-2994.
- [20] PATOUT M, SALAUEN M, BRUNEL V, et al. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(18):263-267.
- [21] 陈先梦, 孙耕耘. Romo1 与肿瘤相关性的研究进展[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(2):196-198.
- [22] 徐永红, 闫领, 边城, 等. 降钙素原在急性胰腺炎中的病情判断价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(30):4898-4904.
- [23] STAUBLI S M, OERTLI D, NEBIKER C A. Laboratory markers predicting severity of acute ancreatitis[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(6):273-283.
- [24] 张晓凡, 李莉, 高艳霞, 等. 急性百草枯中毒患者血清降钙素原水平的动态变化及意义[J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(10):586-589.
- [25] MERLET A, DAUCHY F A, DUPON M. Hyperprocalcitonemia due to mushroom poisoning[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2):307-308.
- [26] KOPYRA P, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, DREWS K. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes[J]. *Ginek Pol*, 2010, 81(5):336-341.
- [27] HAHN W H, SONG J H, PARK I S, et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 Days after birth[J]. *Neonatology*, 2015, 108(1):60-64.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-04-07)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.043

维生素 D 与急性心肌梗死的研究进展

杨 阳¹, 吴 嘉²综述, 汪俊军^{2△}审校

(1. 江苏省常州市金坛区人民医院检验科 213200; 2. 南京大学医学院附属金陵医院检验科 210002)

关键词: 维生素 D; 心肌梗死; 瘦素; 炎症反应; 血管内皮细胞; 动脉粥样硬化**中图分类号:** R446.1**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)18-2824-03

维生素 D(VD)是一种脂溶性维生素,在钙和骨代谢中起着至关重要的作用。近年来,VD 的其他作用越来越引起人们的兴趣,严重缺乏 VD 是急性冠状动脉综合征患者住院期间发生心血管死亡事件的独立预测因子^[1]。VD 受体存在于血管平滑肌和心肌细胞表面,VD 活性形式 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D]与 VD 受体的相互作用有多种潜在的心血管益处,包括减少肾素的产生,保持血管平滑肌细胞的松弛,减少形成动脉粥样硬化的泡沫细胞等。本综述介绍了 VD 与心肌梗死的作用机制,对于预防心肌梗死及改善心肌梗死患者预后具有一定意义。

1 VD 与心血管疾病的病理生理

VD 是一种脂溶性维生素,主要是经紫外线照射后在皮肤组织中合成,少量经摄取食物获得。VD 进入血液后,与 VD 结合蛋白结合并被转运至肝脏,在肝脏微粒体 25-羟化酶的作用下,羟化生成 VD 的主要形式 25-羟 VD(25-OH-D),然后在肾小管上皮细胞线粒体内的 1 α -羟化酶的催化作用下,转变成具有生物活性形式的 VD,即 1,25(OH)₂D,最后 VD 与 VD 受体结合,可在全身组织细胞中发挥生物学效应,包括脑、心肌、血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞等。最近的研究表明,在心肌细胞和血管平滑肌细胞

中也发现了 1 α -羟化酶,并且 VD 受体在体内多种组织细胞广泛表达,包括脑、心肌、血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞等,VD 对于心血管疾病尤其是心肌梗死的影响引起人们较多的关注^[2-3]。VD 可能通过影响动脉粥样硬化斑块、瘦素、炎症反应等机制来引发心肌梗死。

2 VD 和动脉粥样硬化斑块

心肌梗死作为一种严重的心血管疾病,是由于冠状动脉闭塞,使部分心肌因严重的持久性缺血而发生局部坏死的病理过程。动脉粥样硬化斑块破裂是引起冠状动脉闭塞的主要原因。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组蛋白水解酶的家族,它们受到多种信号的调控,在动脉粥样硬化期间,这些信号介导细胞外基质(ECM)的变化。过度表达 MMPs 激活形式的细胞聚集,可促进动脉粥样硬化内细胞外基质的局部结构破坏,导致斑块不稳定和破裂。MMPs 可参与心肌梗死后的心脏重塑和心肌病的发展。在动脉粥样硬化斑块和泡沫细胞聚集区域发现不同类型的 MMPs,并与斑块重塑及斑块的稳定性和心肌重塑直接相关。因此,MMPs 可能是参与心肌梗死发病机制的一部分原因。有关报道表明,血浆 MMP-4 水平与糖尿病患者在 5 年内并发急性心肌梗死有关,可作为