

降钙素原在感染性疾病中的应用进展

徐爱蕾 综述, 王 为 审校(解放军 169 医院检验科, 湖南衡阳 421002)

【关键词】 细菌感染; 降钙素原; 全身炎症反应综合征; 脓毒症; 呼吸窘迫综合征

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 18. 040 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)18-2253-02

降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前肽,一种无激素活性的糖蛋白,是新近发现的一种炎症性疾病的诊断指标^[1],被认为是系统性炎症反应综合征、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征等疾病的预警指标,已引起临床与检验界很多学者的密切关注,但是它的存在还有很多争议。本文通过查阅国内外文献,就 PCT 与感染性疾病的相关性作一综述。

1 PCT 概述

PCT 是一种由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子质量约 13×10^3 ,是 11 号染色体上降钙素 I 基因(CALC-I)的表达产物,在不存在感染的情况下,甲状腺外 CALC-I 表达被抑制,而主要局限于甲状腺和肺的神经内分泌细胞有一定程度的表达,在健康生理状态下血中几乎不能被检测到($< 0.1 \text{ ng/mL}$),在病理状态下,PCT 的生成过程受细菌毒素和炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)]等多种因素的调节。有学者研究发现,内毒素和 TNF 均可作用于靶细胞,诱导 PCT 的产生^[2]。在全身严重细菌感染等异常情况下,PCT 并不始动或促发 IL-6 和 TNF 的表达,相反,PCT 持续明显升高受到有关细胞因子的诱导,故认为 PCT 是一种继发介质,对感染的炎症反应具有放大效应,但不是始动因素,从而有人设想,通过对 PCT 的免疫中和作用来治疗早期感染。另有研究发现,PCT 可抑制前炎症因子对诱生型一氧化氮合酶的诱生作用,对抗一氧化氮的大量合成,避免感染时低血压的发生^[3]。PCT 的生物学作用尚不完全清楚,一般认为它是一种非甾体类抗炎物质,在调控细胞因子网络中发挥着重要作用。

2 PCT 与感染性疾病

2.1 PCT 检测在败血症中的应用 败血症(sepsis)指感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),是人体对于感染的先天免疫反应所引起。它可以导致细胞和组织的损伤,进而可以导致多器官功能衰竭,这也是败血症导致患者死亡的主要原因^[4]。根据败血症的严重程度分为 3 级:败血症、严重败血症和败血症性休克。随着严重程度的上升,病死率也相应升高。在败血症时,感染的传统临床症状和常规实验室检测缺少诊断的准确性,且有可能误诊,PCT 相对于其他指标,其诊断的准确性不会受外界影响。另外,与之相比,PCT 在感染时升高更早,并有更高的阴性预测值。因此 PCT 在诊断感染引起的败血症时有更高的准确性,在感染发生后 3~6 h 即可检测到 PCT 水平升高,同时 PCT 的检测水平可以对败血症的预后进行预测,若 PCT 水平持续升高或一直维持在比较高的水平,常常提示预后不良;若 PCT 水平快速降低至正常水平,常提示预后良好。国外学者研究发现 PCT 对诊断新生儿垂直传播败血症有很高的价值,患儿 PCT 在出生 12~24 h 明显高于出生时及出生后 36~48 h,且可能是与新生儿复苏及绒毛膜羊膜炎独立相关^[5]。

2.2 PCT 检测在脓毒症、全身严重细菌感染中的应用 脓毒症是重症监护室最常见的严重疾病之一,是引起全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征的常见原因,也是致残、致死率非常高的疾病之一,所以对脓毒症及早确诊,让患者及时得到治疗尤为重要。吴丽娟等^[6]研究发现,脓毒症患者 PCT 值明显高于非脓毒症患者,认为 PCT 优于目前临床上应用的炎症

反应指标,可作为早期鉴别全身感染,尤其是细菌感染的快捷、敏感、准确的检测手段。在全身严重感染时,大多数经典的炎症早期因子仅仅暂时或间歇性地增加,国外有研究者发现,体温、白细胞计数、单核细胞人类白细胞抗原(HLA)-DR 表达量及血浆 C 反应蛋白(CRP)、TNF- α 、IL-6、PCT 与脓毒症预后相关,并经过统计分析表明在严重感染和脓毒症的辅助诊断中 PCT 为最好的指标。也可作为脓毒症的一个早期标志物。同时有学者研究发现 PCT 浓度与脓毒性休克、血培养结果有着显著的相关性^[7],高浓度 PCT 可以从系统性炎症反应综合征及不同程度感染阶段分辨出脓毒性休克。在新生儿脓毒症辅助诊断方面,PCT 是一个具有高度特异性和敏感性的新指标。据国外学者报道,在新生儿出生后 0~48 h 内,PCT 对脓毒症辅助诊断的敏感性、特异性最为准确,可以通过 PCT 对其确诊,3~30 d 内辅助诊断敏感性和特异性的准确性为 100%^[8]。

2.3 PCT 检测在下呼吸道感染、感染性心内膜炎、急性心肌梗死(AMI)中的应用 下呼吸道感染如急性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作、哮喘、社区获得性肺炎占世界范围内发病率和病死率的 10%。所有抗生素应用中 75% 被用于急性呼吸道感染,但其大多数是由病毒引起,抗生素的大量使用是导致广泛抗生素耐药细菌产生的主要原因。国外报道在下呼吸道感染中常规使用抗生素治疗和以 PCT 作为指导抗生素治疗的指标^[9],均可降低抗生素的使用,在急性支气管炎和 COPD 急性发作时尤其显著。临床上感染性心内膜炎存在变异性,应用目前的影像学技术诊断感染性心内膜炎也是非常困难的。利用超声心动图诊断感染性心内膜炎不是一个理想的指标,与确诊其他疾病的患者相比,在急性感染性心内膜炎患者中,PCT 显著升高。国外学者研究发现,PCT 与其他的炎症指标相比,是在一个多中心实验中被认可的唯一能显著独立预测急性感染性心内膜炎的指标^[10]。PCT 是 AMI 的一个敏感的血液学指标,可能与 AMI 的炎症过程有关。国外报道无 AMI 并发症患者的 PCT 浓度水平均正常,当合并肺水肿和心源性休克时血浆 PCT 水平稍微增高,在心脏停搏或伴细菌感染后显著增高^[11]。

2.4 PCT 检测在细菌性与非细菌性炎症反应中的鉴别 国内外大量临床研究表明,在细菌引起的全身性炎症反应时,血清 PCT 浓度会出现明显增高,但在病毒感染、自身免疫性疾病、器官移植排斥反应等炎症反应时,血清 PCT 浓度仅维持低水平,提示血清 PCT 浓度可以鉴别诊断细菌性或非细菌性炎症。国外有研究发现,单纯性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者 PCT 浓度正常,HIV 合并继发细菌感染患者 PCT 浓度则明显升高。对脓毒性铜绿假单胞菌感染与脓毒性流感嗜血杆菌感染的比较研究发现,PCT 浓度在脓毒性铜绿假单胞菌感染中升高显著,继发细菌感染患者在抗微生物治疗后血浆 PCT 迅速降低^[12]。Gendrel 等^[13]报道在细菌性脑膜炎患者中 PCT 浓度升高明显,而在病毒性脑膜炎患者中 PCT 浓度维持低水平,PCT 对细菌性的辅助诊断敏感性与特异性明显,PCT 在鉴别儿童细菌性与非细菌性脑膜炎诊断时是非常敏感、特异的指标。Kang 等^[14]研究发现,肺结核和细菌性社区获得性肺炎患

者血清 PCT 浓度有显著的差别,其高敏感度及阴性预测值对于从细菌性社区获得性肺炎中区分和排除肺结核起到一个重要的补充作用。除细菌感染外,疟疾是主要的感染情况,PCT 水平也会升高。即使在没有神经系统并发症的疟疾发作时,PCT 的水平也常常升高,在疟疾患者体内 PCT 水平升高的原因可能是因为 TNF- α 水平升高,因为已知大量的 PCT 产生是在 TNF- α 在人体内释放后。

2.5 PCT 检测在大手术和严重创伤患者细菌感染并发症、胰腺炎鉴别诊断、早期诊断严重细菌感染及评价病情活动等方面的应用 PCT 与细胞因子和其他炎症指标不同,在创伤和手术时血浆 PCT 浓度通常不升高或仅轻微升高。无细菌感染或内毒素释放的轻度创伤和小手术患者,PCT 多在正常范围内;心胸外科手术时 PCT 出现轻微升高;胃肠道手术及严重多发伤和烧伤患者血浆 PCT 通常在术后或伤后 2 d 内出现暂时性升高,可能是肠道内毒素移位所致,若不并发细菌感染、脓毒症和多器官功能不全综合征,则 PCT 浓度很快下降。术后或伤后并发细菌感染,PCT 则一直保持高水平或持续升高,若感染和脓毒症得到根除和控制,则很快下降至正常水平^[15]。国外有学者发现,在感染坏死性胰腺炎时 PCT、IL-8 均值明显高于无菌坏死性胰腺炎,水肿性胰腺炎时均值最低,相比之下,PCT 与感染坏死性胰腺炎最为相关^[16]。严重细菌感染时血清 PCT 浓度不仅明显升高,并且与严重程度密切相关。PCT 对诊断感染有指导意义,尤其对重症感染的诊断价值更高。徐裕海等^[17]应用敏感抗生素治疗感染性休克 PCT 会迅速下降。说明血清 PCT 含量监测对感染性休克的早期诊断和疾病发展的监测及治疗具有重要意义,可作为感染性休克早期诊断指标之一。检测 PCT 水平还可以用于评估治疗效果,若感染被控制,则 PCT 水平在一个半衰期后(即 24 h)迅速降低到小于 0.5 ng/mL,有利于及时调整治疗措施和评估治疗效果。在卫生经济学方面,依据 PCT 水平来决定是否使用抗生素治疗或抗生素持续使用的时间,有利于降低抗生素的使用,减少患者的住院时间,从而降低患者的医疗费用。

3 展 望

随着实验性研究的不断深入和大量临床资料的积累,PCT 作为一种新的感染性炎症标志物,目前已被广泛认可,并得到推广。尽管学者们对 PCT 的研究做了很多工作,但在不同的病理情况下,其确切的产生机制还不甚明了,其病理、生理特点还不完全清楚,有待于进一步的研究和探索。但它可能成为一项快捷、有效的常规实验室指标,帮助临床对疾病的诊断、鉴别诊断、疗效观察及指导用药。

参考文献

[1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 Scem/ES-KM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.

- [2] 杨滨,康梅.降钙素原在细菌感染性疾病诊断及治疗中的应用[J].现代预防医学,2009,36(3):596-598.
- [3] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality[J]. Crit Care Med, 2006, 34(10): 2596-2602.
- [4] 俞娅芬,陈德昌,宋秀琴.早期诊断严重脓毒症脓毒性休克研究进展[J].中国急救医学,2007,2(27):154-156.
- [5] 王瑾,张蓉,邵肖梅.降钙素原在新生儿感染中的应用价值[J].临床儿科杂志,2005,23(2):105-107.
- [6] 吴丽娟,鲁涛,尹培刚,等.脓毒血症患者血浆降钙素原的变化及意义[J].中日友好医院学报,2007,18(2):73-76.
- [7] Ghorbani G. Procalcitonin role in differential diagnosis of infection stages and non infection inflammation[J]. Pak J Biol Sci, 2009, 12(4): 393-396.
- [8] 何建平,申昆玲,林影,等.降钙素原对新生儿重症感染的诊断价值[J].首都医科大学学报,2007,26(5):545-548.
- [9] 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; cluster randomised, single-blinded intervention trial[J]. Lancet, 2008, 363(9409): 600-607.
- [10] Mueller C, Huber P, Laifer G, et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis [J]. Circulation, 2009, 119(14): 1707-1710.
- [11] Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction [J]. Acute Card Care, 2008, 10(1): 30-36.
- [12] Gerard Y, Hober D, Assicot M, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1 [J]. J Infect, 2007, 35(1): 41-46.
- [13] Gendrel D, Raymond J, Assicot M, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis [J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(6): 1240-1242.
- [14] Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia [J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(4): 337-342.
- [15] 刘息平,芦嘉,陈雪琴,等.血清降钙素原在危重患者细菌感染检测中的应用[J].中国现代医药杂志,2008,10(3):29-31.
- [16] 向大开,夏庆.降钙素原在急性胰腺炎中的研究进展[J].华西医学,2008,23(2):412-413.
- [17] 徐裕海,李桂新,刘谦慧.感染性休克体液复苏治疗后 C 反应蛋白和降钙素原动态变化的研究[J].大连医科大学学报,2009,31(1):95-97.

(收稿日期:2011-04-10)

人类免疫缺陷病毒实验室诊断进展

石泽林¹综述,彭述英²,吴炳义¹审校(1.广州市戒毒管理局医院 510435; 2.广州市民政局精神病医院救助区检验科 510430)

【关键词】 HIV 感染; HIV 抗体; HIV 抗原; DNA, 病毒; 实验室技术和方法

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.18.041 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)18-2254-03

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)简称艾滋病,是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的。HIV 呈球形或卵形双层结构,核

心由 2 个相同拷贝的 RNA 及蛋白质、反转录酶、核糖核酸及整合酶组成。核心外为病毒衣壳,衣壳最外层为膜蛋白,包膜