

降钙素原在血流感染中的临床应用

李明芬¹综述,陈金月²,林英辉^{1△}审校(1. 广西壮族自治区中医药大学第一附属医院:1. 检验科;
2. 药学部临床药理学室,南宁 530023)

【关键词】 降钙素原; 血流感染; 细菌感染; 败血症
DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 13. 049 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)13-1853-03

血流感染是各种病原微生物侵入血液循环并繁殖,释放毒素和代谢产物,造成全身感染、中毒和全身炎症反应综合征(SIRS)。血流感染可引起全身多器官功能障碍综合征(MODS),严重威胁患者生命,早期诊断对改善预后至关重要。研究证明,某些对存在系统性感染具有提示作用的生物标志物,如白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)等对血流感染的诊断有重要作用。其中 PCT 被证明是预测细菌性败血症最可靠的指标之一^[1]。本文对 PCT 在血流感染的早期诊断、病情评估、预后判断和指导抗菌药物使用的应用价值综述如下。

1 PCT 的概述

PCT 最早由 Moya 等报道。它是一种由 116 种氨基酸组成的糖蛋白,是无激素活性的降钙素前肽物质。正常生理情况下,PCT 主要由甲状腺的髓质细胞分泌,不释放入周围循环血,因此健康人体 PCT 水平极低,且体内水平稳定。某些病理情况如脓毒症和内毒素侵入时,由于细菌毒素和炎性细胞因子等的诱导刺激,甲状腺 C 细胞以外的其他细胞和组织可大量合成 PCT,提示炎症条件下 PCT 的产生可能是不同于甲状腺 C 细胞的独立过程^[2]。严重细菌感染、真菌感染、败血症等 PCT 明显升高,而病毒感染、肿瘤、自身免疫性疾病等则 PCT 基本正常或仅轻度升高。低基础水平以及对细菌感染的高敏感性使 PCT 成为诊断和鉴别诊断感染性疾病的良好指标。

病理情况下 PCT 生成快,但生理代谢率较低,室温放置 24 h 其浓度下降约 12%,4 ℃ 时下降约 6%。严重肾衰竭患者 PCT 清除半衰期与健康成人相比未见明显延长,提示肾脏不是 PCT 的主要排泄器官。PCT 检测的样品收集和储存无需特殊条件,有利于常规实验室开展应用;其水平在一定程度上不受基础疾病的影响,可客观反映感染情况,具有评估病情和观察疗效的潜在价值。PCT 对感染性疾病的作用及其机制尚未完全阐明。研究证实 PCT 本身不能启动炎症,但可放大炎症的级联反应,并可增加嗜中性粒细胞和淋巴细胞表面标志物的表达,抑制多核型白细胞的吞噬和杀菌活性等^[3]。其具体的作用机制有待进一步研究。

2 PCT 与血流感染

2.1 早期诊断 血流感染在重症监护病房(ICU)重症患者,大手术和创伤患者,儿科、肿瘤及血液病患者等的发生率和病死率较高。早期诊断是提高疗效、挽救患者生命的重要前提。血培养虽是诊断细菌性和真菌性血流感染的金标准,但其影响因素多、阳性率低、耗时长,不利于患者的早期诊断和及时治疗。寻找其他准确可靠的诊断指标是当前的研究热点。PCT 以其对细菌感染的高敏感性和特异性可应用于多种感染性疾病(包括血流感染)的早期诊断。

Uzzan 等^[4]通过对相关文献进行系统评价和 Meta 分析,考察 PCT 检测对 ICU、外科手术及创伤等患者出现脓毒症、重

症脓毒症及脓毒性休克的诊断准确度,并与 CRP 进行比较。发现 PCT 是诊断脓毒症优良的生物性指标,其诊断准确度优于 CRP,由此提出应将 PCT 作为 ICU 重症患者的常规检测项目并写入脓毒症的诊断指南。Schuetz 等^[4]的研究表明,PCT 检测可有效提高免疫功能不全患者血流感染的诊断准确率,其 PCT 水平与败血症的发生密切相关。其中细菌感染患者血浆 PCT 水平明显高于其他患者。以 2 ng/mL 为阈值时,细菌性血流感染的诊断敏感性为 90%,特异性为 75%。因此 PCT 可用于鉴别诊断细菌性感染与非细菌性感染。Jaimes 等观察急诊室可疑败血症患者的 PCT 水平发现,虽然统计数据提示 0.3 ng/mL 为 PCT 最佳诊断阈值,但 PCT ≥ 0.3 ng/mL 对败血症的诊断敏感性和特异性均小于 70%,PCT ≥ 2 ng/mL 的诊断准确率明显升高。此外,ICU 败血症患者 PCT 水平普遍明显升高,且初次感染者显著高于再次感染者。当使用 2 ng/mL 作为诊断阈值时,初次血流感染的诊断敏感性达 83.8%,再次感染为 58.0%。因此,研究者认为在判断二次感染时,应使用更低的 PCT 诊断阈值,以提高诊断敏感性。对儿科重症监护病房患儿住院 6 h 内的 PCT 和 CRP 进行检测也发现,血清 PCT 对脓毒症血流感染与其他部位感染的诊断与鉴别诊断价值明显优于 CRP。PCT > 10 ng/mL 对脓毒症血流感染阳性预测值为 77%,PCT < 2 ng/mL 阴性预测值达 100%^[5]。对恶性血液病发热患者的研究也表明,PCT 与发热患者的感染严重程度相关,尤其对于败血症特异性高。可用于鉴别感染性发热与非感染性发热,败血症发热与非败血症发热^[6]。研究还发现 PCT 的初始检测结果以及抗菌药物治疗前后对比有利于非中性粒细胞减少肿瘤患者的发热原因诊断,其中由脓毒血症引起的发热组其初期 PCT 水平显著升高,经过抗菌药物治疗后则下降明显^[7]。此外,对儿童败血症患者的研究也发现,PCT 和 CRP 在患儿发生败血症早期其阳性率均较高,当血液感染被控制后,PCT 转阴时间最短,与疾病的转归关系密切,PCT 可作为协助诊断儿童败血症的优先指标^[8]。

PCT 对血流感染的早期诊断价值已得到许多研究的证实,但因各研究选择的实验对象不同,检测方法和统计分析也有差异,得出的结论并不完全统一,尤其对于血流感染的诊断阈值,不同研究的结论并不一致。由此可见,PCT 在血流感染的临床应用价值虽已得到初步确认,但其在临床的推广应用仍需更多的理论支持。

2.2 病情评估 细菌感染时,全身多种组织和细胞参与分泌 PCT,使 PCT 水平与炎症严重程度呈正相关,并且随着炎症控制和病情缓解而下降。因此,PCT 可作为评估感染病情和预后观察的参考指标。

有研究结果表明,败血症合并严重并发症组 PCT 水平高于单纯败血症组,而败血症组又高于局部感染组。PCT 水平与败血症的严重程度呈正相关,且该相关性强于 CRP。此外,

△ 通讯作者,E-mail:linyinghui63@163.com。

观察 PCT 在败血症病程的动态变化发现, PCT 的变化趋势与感染的控制情况基本同步, 可准确反映感染的病情变化^[9]。新生儿败血症患者 PCT 阳性率显著高于健康和非细菌感染新生儿。随着 PCT 水平升高, 新生儿发生呼吸衰竭、心力衰竭及休克等严重并发症的概率也增高, 由此提示 PCT 可作为一项评估病情的观察指标^[10]。此外, 败血症患儿血清 PCT 水平与感染相关的器官衰竭(SOFA)评分呈正相关, 与小儿危重病例(PCIS)评分呈负相关, 可用于评估新生儿败血症的严重程度^[11]。脓毒症患者的血清 PCT 水平明显高于非脓毒症患者, 且不同程度脓毒症(脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克)患者间 PCT 水平有显著差异, 病情越重则 PCT 水平越高^[12]。结合 SOFA 评分评价 PCT 对脓毒症的临床应用价值发现, PCT 是早期诊断脓毒症并与 SIRS 评分鉴别的特异性较高的炎症指标。结合 SOFA 评分和 PCT 可以预测脓毒症的发病概率, 根据 PCT 水平的变化结合 SOFA 评分可以客观判断脓毒症的病情^[13]。

2.3 预后判断 Theodorou 等研究 PCT 对静脉导管相关血流感染(CRBSI)的诊断和预后判断价值结果表明, CRBSI 患者感染发生当天 PCT 水平明显高于未发生感染者, PCT 对 CRBSI 的诊断敏感性和特异性明显优于 WBC 和 CRP。感染发作前 4 d 内, 任意一次 PCT 检测值与感染发作当天比较, 若升高超过 0.2 ng/mL, 则对感染发生的预测敏感性达 96%。感染发作后第 2~6 天, 感染得到控制者其 PCT 水平进行性降低, 而感染未控制者则 PCT 保持稳定的高水平。感染后 3 d 内若 PCT 水平大于 1.5 ng/mL, 则提示治疗无效。证明 PCT 对 CRBSI 是一个及时、准确的诊断和预测指标, 同时考察 PCT 水平和动态变化有利于对疾病进行早期诊断和预后观察。Schuetz 等发现 ICU 脓毒血症患者发病 72 h 内 PCT 动态变化与住院患者病死率密切相关, 当 PCT 下降超过 80%, 其对死亡事件的阴性预测值为 90%。提出 ICU 脓毒血症患者发病后 72 h 内 PCT 的动态变化, 是除临床风险评估外, 另一项有效的预后判断指标。临床医生可参考 PCT 的动态改变来决定患者需进行强化护理或从 ICU 早期转移到普通病房。Azevedo 等^[14]则认为居高不下的初始 PCT 水平, 以及 24 h 内 PCT 水平不下降, 可明显增加重症脓毒症和脓毒性休克患者的病死率。伍方红等^[15]发现脓毒血症患者第 1、2 天 PCT 水平均较高, 之后水平呈下降趋势; 预后良好的患者第 2 周 PCT 水平下降幅度明显, 预后不良则呈上升趋势。采用脓毒血症患者确诊后 10 d 内 PCT、CRP 水平变化预测 28 d 内患者的预后, 发现第 7 天的监测结果对预后评估的可靠性比第 1~3 天的单次检测效果好。术后重度脓毒血症患者确诊后第 7 天 PCT、CRP 水平与病情变化密切相关。

此外有研究发现, 住院期间死亡的脓毒血症新生儿其血清 PCT 水平显著高于存活新生儿, 且与新生儿危重病例评分(NCIS)分级有关。PCT 对于预测新生儿发生住院期间死亡事件和生存状况具有一定的价值, 可以弥补 NCIS 的不足^[16]。观察新生儿败血症及败血症休克患者 PCT 变化发现, 败血症患儿血浆 PCT 阳性率明显高于健康对照组, 败血症休克患儿发生率及病死率随 PCT 水平升高而升高。由此说明 PCT 可用于新生儿败血症的早期诊断和预后评估^[17]。

2.4 指导使用抗菌药物 血流感染发病隐匿、进展快, 临床症状缺乏特异性, 早期诊断困难。临床上为了减少严重感染及其并发症发生, 常经验性应用广谱抗菌药物。其结果是抗菌药物滥用, 耐药菌株不断产生, 抗菌药物治疗的有效性降低, 给真正需要抗菌药物治疗的患者在选择抗菌药物时带来困难。因此, 适当的抗菌药物治疗指导极其重要。

Charles 等研究发现, 当抗菌药物使用不当时, ICU 败血症患者感染后第 1~2 天其 PCT 水平将出现升高; 而得到正确治疗后, 败血症发作第 2~3 天 PCT 水平将显著降低。由此提出 PCT 水平动态变化可作为经验性抗菌药物治疗的独立参考指标。此外, 感染后第 2~3 天 PCT 水平下降值大于或等于 30% 可作为幸存与否的预测因子。Hohn 等考察 PCT 指导对重症脓毒症和脓毒性休克患者抗菌药物使用的长期影响。当感染者临床症状和体征有所改善, 且 $PCT \leq 1$ ng/mL 时或当 $PCT > 1$ ng/mL 但与初始水平比较, 3 d 内下降达 25%~35% 时, 则停用抗菌药物。试验考察了 4 年共 4 212 例患者结果发现, 在 PCT 的指导下, 平均每年抗菌药物使用时间可减少 1 d, 感染复发率减少 35.1%, ICU 住院天数减少 2.7 d, 28 d 病死率减少 22.4%, 抗菌药物消费减少 14.3%。由此证明在临床实践中, PCT 指导有助于改善抗菌药物治疗。国内研究也发现, 在非中性粒细胞减少的肿瘤发热患者中, 诊断为脓毒血症组其基线 PCT 水平明显升高, 且经过有效的抗菌药物治疗 72 h 后 PCT 水平下降明显, 对于发热患者的病因确定、排除感染及判断治疗效果等具有指导作用^[18]。此外, 研究证明使用 PCT 指导新生儿败血症患者的抗菌药物治疗, 可使抗菌药物使用时间平均减少 22.4 h, 并使持续使用抗菌药物大于或等于 72 h 的患者减少 27%^[19]。

3 小 结

作为一种对细菌感染敏感的生物标记物, PCT 在血流感染中的应用价值已被许多临床研究证实。但其在临床的推广应用还面临许多尚未解决的问题。(1)PCT 不是诊断感染的特异性标志物, 在外伤、重大外科手术、心源性休克等患者中即使没有感染 PCT 水平也会升高。如何排除基础疾病的影响, 制订一个适当的诊断阈值是实现 PCT 临床应用的首要问题。(2)PCT 的动态变化比单次检测结果更能反映感染的病情和预后, 但各研究中使用的检测方法并不相同。如何规范 PCT 的动态监测方案, 统一其检测方法也是有待解决的问题。(3)PCT 不能鉴别血流感染的病原体类型, 细菌感染、真菌感染、混合感染(细菌与病毒、细菌与真菌)以及继发性细菌感染等都能引起 PCT 水平升高, 而不同的感染类型其临床治疗方案不同。此外, 考虑到血流感染的进展快、并发症严重、病死率高, PCT 用于指导停用抗菌药物仍需谨慎, 更大范围以及大样本量的临床观察实验可提供更强大的实践依据。(4)PCT 在血流感染中的作用及其机制尚未明确。有研究通过建立脓毒症动物模型, 证明抗 PCT 的免疫中和治疗可提高脓毒症动物的存活率。血流感染发生时 PCT 水平明显升高, 提示抗 PCT 或许可以成为治疗血流感染的一种有效方法, 这为血流感染的临床治疗提供了新的可能和前景。

总之, 随着研究的不断扩展和深入, PCT 在血流感染中的临床应用价值将得到进一步证实, 以期待更多更好的临床研究成果, 加速 PCT 研究向临床实践的最终转化。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(5): 290-295.
- [3] Pinciková T, Bucová M, Slobodníková L. Influence of re-

combinant human procalcitonin on phagocytic and candidacidal ability of polymorphonuclear leukocytes and on killing mechanisms of serum and blood against bacteria *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *Vnitr Lek*, 2005, 51(12): 1365-1370.

[4] Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci [J]. *Infection*, 2007, 35(5): 352-355.

[5] 李玖军, 张涛. C 反应蛋白及降钙素原在小儿脓毒症血流感染及其他部位感染性疾病中的诊断价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(3): 212-215.

[6] 张洪涛, 邵彬, 麻宏亮, 等. 降钙素原在恶性血液病发热中的诊断价值 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(12): 1099-1104.

[7] 陆粤就, 陆森. 降钙素原在非中性粒细胞减少肿瘤发热患者中的应用研究 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20(15): 51-52.

[8] 郑文亮, 任丽娟. 血液降钙素原与儿童败血症的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(5): 558-559.

[9] 任艳丽, 杨长仪, 陈涵强. 降钙素原诊断新生儿败血症的临床价值 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2009, 24(6): 335-338.

[10] 彭运生, 万胜明, 吴建曾, 等. 血清降钙素原检测对新生儿败血症的临床诊断价值及分析 [J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11(11): 1481-1482.

[11] 冯亚群, 胡祥华, 梁亚勇. 联合检测降钙素原和超敏 C 反应蛋白对新生儿败血症早期诊断的临床价值 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(9): 1582-1584.

[12] 蒋贤高, 汪晓波, 王仁数. 脓毒血症患者监测血清降钙素原、C 反应蛋白的临床意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(5): 429-431.

[13] 邢豫宾, 戴路明, 赵芝焕, 等. 血清降钙素原和常用炎症指标结合 SOFA 评分对脓毒症早期诊断和预后价值的评价 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(1): 23-28.

[14] Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, et al. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock [J]. *Rev Col Bras Cir*, 2012, 39(6): 456-461.

[15] 伍方红, 许得泽, 韦继政, 等. 降钙素原及 C 反应蛋白检测在术后重度脓毒血症患者预后判断中的意义 [J]. *广东医学*, 2013, 34(9): 1369-1371.

[16] 葛小丽, 孙海斌, 陈洪敏. 血清降钙素原对新生儿脓毒血症预后的预测价值 [J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(10): 953-956.

[17] 王优, 庞国象, 苏赞彩, 等. 新生儿严重细菌感染血浆降钙素原与 CRP 和 IL-6 临床价值对比研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2005, 21(10): 790-792.

[18] 刘年开, 黄英, 肖茂良, 等. 降钙素原在非中性粒细胞减少肿瘤发热患者中的临床应用 [J]. *中国医药指南*, 2012, 10(32): 413-414.

[19] Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hosp Med*, 2013, 8(9): 530-540.

(收稿日期: 2013-10-02 修回日期: 2014-02-20)

(上接第 1852 页)

胆囊切除术、LC、小切口胆囊切除术, 患者失去了胆囊, 改变了胆汁代谢的生理过程。对于功能正常的胆囊为良性息肉而被切除未免可惜。同时, 胆囊切除术的不良反应或并发症亦应引起术者的高度重视, 因此越来越多的学者认为 PLG 手术应持慎重态度。随着影像学的发展和现代医疗手段的发展, 对胆囊息肉诊断的准确性与早期发现, 开展微创保胆息肉切除术的方法不仅安全、创伤小, 又保留了有功能的胆囊, 避免了胆囊切除术引起的不良影响, 是 PLG 患者的又一选择。

参考文献

[1] 吴孟超, 吴在德, 黄家驷. 外科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1820-1821.

[2] 刘英, 刘勇, 张立华. 彩色多普勒超声检查诊断胆囊息肉样病变的价值分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(1): 65-66.

[3] 高汝晏. 小切口胆囊切除术治疗胆囊息肉的临床观察 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2011, 32(17): 2780-2781.

[4] 梁力建, 韩雨生. 肝胆管残余结石的诊断方法及治疗选择 [J]. *中国实用外科杂志*, 2000, 20(9): 520-521.

[5] 郑民华. 中国腹腔镜外科的现状与进展 [J]. *中华腔镜外科杂志: 电子版*, 2010, 3(1): 1-6.

[6] 王秋生. 胆囊息肉样病变的诊治策略 [J]. *外科理论与实践*, 2005, 10(4): 312-314.

[7] 翟喜超, 庞少军, 陈峰, 等. 微创保胆息肉摘除活检术的临床价值 [J]. *中华腔镜外科杂志: 电子版*, 2011, 4(4): 297-

300.

[8] 张东, 周仁鸥, 冯德元, 等. 腹腔镜联合胆道镜保胆取石(息肉)术的临床分析(附 1 006 例报告) [J]. *腹腔镜外科杂志*, 2012, 17(12): 923-927.

[9] 饶洪兴. 新式硬性胆道镜微创保胆取石(息肉)术的治疗效果观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(11): 30-31.

[10] Kwon W, Jang JY, Lee SE, et al. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder Cancer [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(3): 481-487.

[11] Ito H, Hann LE, D'angelica M, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and follow up [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(4): 570-575.

[12] Tsuji S, Sofuni A, Moriyasu F, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of gallbladder disease [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114): 336-340.

[13] Fang X, Gupta N, Shen SS, et al. Intraluminal polypoid metastasis of renal cell carcinoma in gallbladder mimicking gallbladder polyp [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(7): 1003-1009.

[14] 刘学农, 王志杰. 温化痰饮法治疗胆囊息肉的心得体会 [J]. *内蒙古中医药*, 2011, 30(3): 53.

[15] 左道奇, 聂立静. 自拟消息胆宁丸治疗胆囊息肉 46 例疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2011, 3(15): 47-48.

(收稿日期: 2013-09-15 修回日期: 2014-02-22)