

· 综述 ·

降钙素原在感染性疾病中的诊断及预测价值

任芳萍 刘玲莉 吴昌归

降钙素原 (procalcitonin, PCT) 是一种内源性非类固醇类抗炎物质, 可在炎症刺激下由不同细胞和多种器官分泌产生, 尤其是在细菌感染的情况下。因此, PCT可应用于检测细菌感染, 判定炎症类别和严重程度, 且具有较高灵敏度和特异性。近年来, PCT多用于判断感染性疾病治疗的有效性和预后。本文就PCT有关的生物学特性及其与其他炎症指标的比较、PCT的诊断和预测价值等最新研究进展作一综述。

一、PCT的生物学特性

1. PCT的分子结构及其生成: PCT是一种无激素活性的降钙素 (calcitonin, CT) 前肽物质, 主要由甲状腺神经内分泌C细胞产生。非感染情况下, PCT表达主要局限于甲状腺和肺脏的神经内分泌细胞中, 其活性形式在细胞分泌颗粒中储存。细菌感染后可普遍性表达, 并且可从除甲状腺外的全身多种脏器组织, 包括肝脏、肾脏、胰腺、脂肪细胞和白细胞中释放^[1], 然而其产生机制仍未完全明了, 可能主要通过以下两个途径产生: 主要途径: 通过微生物释放的毒素或脂多糖诱导; 间接途径: 通过由炎症细胞因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL) -1b, IL-6, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 参与的细胞介导的宿主反应诱导^[2-3]。

2. 引起PCT水平升高的因素: 新生儿出生时因对正常肠道菌群最初定植的宿主反应使体循环血液中PCT生理性增高, 出生后1周内自然降低至健康成人水平^[4]。健康个体中血浆PCT水平表达量非常低 ($< 0.5 \text{ ng/ml}$), 在严重细菌感染以及败血症时升高, 可达 1000 ng/ml ^[5-6]。有报道显示血浆PCT的升高程度与感染的严重程度和临床结局相关^[7]。然而, 一些非感染情况亦能使血浆PCT水平增加, 包括①较大的外伤、手术创伤 (包括体外循环)、烧伤; ②婴儿出生后前2天; ③髓状C细胞癌、小细胞肺癌、支气管良性肿瘤; ④应用抗-OKT3、白细胞介素、肿瘤坏死因子等可刺激促炎细胞因子的释放; ⑤长时间或严重的心源性休克、长时间严重的灌注异常、肝硬化Child-Pugh C级和腹膜透析的患者。

二、PCT与其他炎症指标的比较

目前临床常用的炎症反应指标有体温、白细胞计数、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-

反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等, 但体温改变、白细胞计数增加和ESR加快可能存在非感染的原因, 如创伤、烧伤和肿瘤等。这些常规的指标对于不明原因炎症反应的诊断灵敏度和特异性均不高。较多研究将PCT与白细胞计数、ESR、CRP、IL-6和IL-8等进行比较, 发现在通常情况下PCT对细菌感染的敏感性和特异性优于这些炎症指标, 并且在合用CRP、IL-6等指标后并未显著提高PCT诊断的准确性^[8-9]。

1. 白细胞计数: 用于诊断感染的特异性很低, 微生物感染时白细胞计数可以升高、降低或不变。血白细胞计数还受多种感染外因素影响 (如应激等), 故其缺乏敏感性 & 特异性。PCT与白细胞计数相比, 能够更好反映社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 病情严重程度, 可用于动态监测CAP病情^[10]。

2. ESR: ESR为临床上常用的监测项目之一, 可作为许多感染和非感染疾病诊断的辅助参考指标, 但无特异性且影响因素甚多。凡能引起体内血液中的免疫球蛋白、纤维蛋白原、胆固醇、甘油三酯增高; 患有某些疾病, 如结核病、风湿性关节炎、恶性肿瘤、急慢性肝炎、肝硬化以及各种感染等, 均会使ESR增快, 因而其在细菌感染的疾病中的诊断价值较血清PCT差^[11]。

3. CRP: CRP是一种急性期蛋白, 炎症过程发生12 h后才能检出CRP。多种感染及非感染因素均可引起CRP升高, 如CRP水平在细菌性肺炎患者中全部升高, 病毒性肺炎中88%患者升高, CRP的诊断灵敏度高达96%, 特异度 (38%) 和阳性预测值 (42%) 均较低^[12]。近来研究发现, 血PCT水平受非感染因素影响较小, 其对感染的诊断价值较CRP敏感性、特异性均较高^[11-13], 而且对于8 h以内的发热, PCT较CRP水平上升得更快^[14]。另有研究表明, CRP浓度在革兰阴性菌感染组、革兰阳性菌感染组和真菌感染组无显著性差异, 而血清PCT浓度在革兰阴性菌感染组较其他组显著升高^[15]。

4. 细胞因子: 炎症过程中起重要调节作用的细胞因子中目前研究较多的为白细胞介素。全身感染的情况下, 前炎症细胞因子血浆IL-6水平变化很大, 且缺乏特异性, 而且其检测方法繁琐。而血PCT水平升高对于诊断细菌感染的特异性优于通常使用的生物标志物 (如CRP、白细胞计数等)^[16]。多发性创伤患者中, 血清IL-6和PCT都可以预测多器官功能不全综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 但是对于发展为脓毒症的患者, 血清PCT水平的

诊断价值更高^[17]。

5. 补体: 补体是由30余种广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的蛋白质组成的, 具有精密调控机制的蛋白质反应系统。炎症早期临床症状出现之前, 补体系统即可激活, 故可预测炎症。但补体增高无特异性, 肿瘤患者补体亦可升高, 而某些急性炎症或者传染病晚期则降低。在脓毒症时补体3a (C3a) 升高, 因微生物与补体系统发生反应所致。一项对103例重症监护室中可疑脓毒症患者的研究发现, 用于诊断脓毒症时, 血PCT的准确性高于补体蛋白, 而且PCT对于合并序贯性器官衰竭的感染具有更高的诊断价值^[18]。

三、PCT的诊断及预测价值

自1993年首次报道PCT可作为细菌感染的早期标志物以来, PCT已作为一个新的炎性指标, 广泛应用于感染性疾病的诊断、鉴别诊断及细菌菌种预测中^[19]。PCT显示出较高的敏感性 & 特异性, 不仅可区分细菌感染和病毒感染, 甚至可区分革兰阴性菌和革兰阳性菌感染^[15], 此外, 血培养阳性的患者测定PCT还能排除血标本污染所致的假阳性^[20]。

10%~25%的3岁以下幼儿发热为严重的细菌感染所致, 而发热原因的诊断较为困难, 尤其是定位依据不足^[21]。因此, 需要有一个针对感染敏感且特异的实验室指标。Andreola等^[14]发现PCT在高度侵袭性细菌感染中, 如败血症、脑膜炎等疾病的患儿血液中浓聚且滴度显著升高, 提示PCT不仅仅是细菌感染的标志物, 更是严重细菌感染的标志物。其他临床研究结果亦表明, PCT具有较高的敏感性 & 特异性^[22-24]。

PCT在儿童肺炎的诊断中同样扮演了重要角色^[12]。大多数儿童肺炎患者由于病原菌很难确定, 常多采用经验性治疗。长时间的经验性抗菌治疗效果不确定, 且可能导致抗菌药物耐药性的增加。为减少此种情况的发生, 抗菌药物的使用必须限定在有明确病原菌的细菌感染者中。由于儿童肺炎的单一临床表现、影像学检查或实验室指标对于预测机体感染的价值有限^[12, 25-27], 造成对该病的识别非常困难。因此, 临床医生需要能够反映严重细菌感染的早期标志物来区别细菌性肺炎和病毒性肺炎。

一项有关细菌性和病毒性肺炎的研究发现, 细菌性肺炎的患儿入院时血液PCT水平升高达8.31 ng/ml, 而病毒性肺炎的患儿血液PCT水平仅有0.21 ng/ml^[28]。另有研究显示, PCT浓度 > 2 ng/ml对于儿童细菌性肺炎诊断灵敏度为100%, 特异度为98%, 阳性预测值为93%, 有助于与病毒性肺炎相区别^[12]。上述结果表明PCT不但是筛查感染性疾病的很好指标, 且还能区分细菌和病毒感染。

PCT在免疫抑制患者中亦有很重要的诊断价值^[29-31]。骨髓恶性肿瘤患者在集中化疗阶段常面临嗜中白细胞减少的问题。此类患者中细菌感染所致的发病率和病死率非常高。然而诊断细菌感染的典型临床特征如发热, 常由机体功能紊乱、药物或血制品的使用引起。常规实验室检查 (如CRP、白细胞或乳酸盐) 对细菌感染诊断缺乏准确性,

可能造成误诊^[29-34]。而以PCT水平为2 ng/ml为截断点进行研究发现, 细菌感染组的PCT升高, 其敏感性和特异性分别为94%和96.5%, 且均高于CRP、IL-6、IL-8、IL-1b、可溶性肿瘤坏死因子受体II (sTNFR II)、TNF- α 和可溶性黏附分子等标志物^[29-31]。在使用皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗的自身免疫性疾病患者中, PCT也显示了对细菌感染较高的诊断价值^[35-36]。

PCT不仅仅是感染性疾病的一个特异性指标, 且可通过连续监测PCT水平来监测宿主感染严重程度和对治疗的反应及判断预后^[37]。若在最初抗菌治疗的24 h内PCT水平下降超过初始值的30%, 则提示治疗恰当且感染得到控制^[30-31]。若PCT水平上升, 则意味着抗菌治疗方案需要改变。如果PCT水平持续上升, 宿主对感染的反应很弱, 宿主的免疫能力需要加强^[30-31], 可能预示治疗失败^[38]。因严重感染而死亡的患者中, 感染第1天血清中PCT水平比存活者显著升高, 而且在对PCT的系列监测中还发现, 存活患者在感染第3天PCT水平下降, 而最终死亡患者的PCT水平在感染第3天升高。

PCT的检测可以缩短抗菌治疗疗程。一项随机对照临床试验中, 采用一些实验室参数来检测抗菌治疗的时间, 发现使用PCT作为参考可以将治疗天数由12 d缩短为5 d, 抗菌治疗的持续时间也减少了65%^[25]。对重症患者使用PCT作为参考指标可减少抗菌药物用量及时间, 同时未对患者生存率产生影响^[39]。从严重的社区活动性肺炎患者、肿瘤感染患者的研究所得结果一致^[40-41]。

PCT作为细菌感染的一个有价值标志物, 因其检测简单、快速, 医者在患者床旁即可进行, 而无需其他特殊装备。PCT在感染开始后即可用PCT-Q的半定量法测得。检测患者PCT-Q水平可减少患者住院时间, 减少过度的抗菌治疗, 减少细菌对于抗菌药物的耐药。

四、结论与展望

PCT作为降钙素前体物质, 其产生机制尚待进一步研究。但其作为临床新的炎性标志物, 具有早期、特异、敏感的特性, 优于传统的炎性标志物, 可在临床广泛应用, 尤其对于急诊、重症监护和免疫缺陷患者中具有重要意义。而且其具有对病情早期评估、预后评价及疗效观察的价值, 临床上可用于指导抗菌药物的应用, 减少抗菌药物滥用, 有重要的临床和经济学意义。PCT测定是一个快速的诊断试验, 可在患者床旁进行, 其半衰期特点适合于疾病进展的每日监测; 然而PCT不能代替详细询问病史与体格检查, 不能将其单独作为绝对的标准来决定是否住院及抗菌治疗, 需要结合其他指标来指导临床诊断及治疗。

参 考 文 献

- 1 Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1):396-404.
- 2 Chastre J, Luyt CE, Trouillet JL, et al. New diagnostic and prognostic

- markers of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*,2006,12(5):446-451.
- 3 Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*,2000,28(2):458-461.
 - 4 Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med*,2008,9(4):407-413.
 - 5 Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*,2007,39(4):383-390.
 - 6 Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*,2008,36(3):941-952.
 - 7 de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med*,2010,38(2):457-463.
 - 8 de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*,1997,25(4):607-613.
 - 9 Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et al. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. *J Infect*,2012,65(4):292-301.
 - 10 罗旭颖, 王红, 任爱民, 等. 降钙素原与社区获得性肺炎病情严重程度评估. *中国急救医学*,2009,29(11):1026-1028.
 - 11 Barati M, Alinejad F, Bahar MA, et al. Comparison of WBC, ESR, CRP and PCT serum levels in septic and non-septic burn cases. *Burns*,2008,34(6):770-774.
 - 12 Hatzistilianou M, Hitoglou S, Gougoustamou D, et al. Serum procalcitonin, adenosine deaminase and its isoenzymes in the aetiological diagnosis of pneumonia in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*,2002,15(2):119-127.
 - 13 Guven H, Altintop L, Baydin A, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med*,2002,20(3):202-206.
 - 14 Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*,2007,26(8):672-677.
 - 15 Brodska H, Malickova K, Adamkova V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*,2012,(5):1-6.
 - 16 Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*,2010,14(1):203.
 - 17 Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care*,2010,18(2):89-100.
 - 18 Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*,2009,24(1):63-71.
 - 19 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*,1993,341(8844):515-518.
 - 20 Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta*,2012,413(21-22):1731-1736.
 - 21 Don M, Valent F, Korppi M, et al. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis*,2007,39(2):129-137.
 - 22 Bressan S, Andreola B, Cattelan F, et al. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*,2010,29(3):227-232.
 - 23 Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, et al. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). *Pediatrics*,2006,118(1):34-40.
 - 24 Olaciregui I, Hernandez U, Munoz JA, et al. Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child*,2009,94(7):501-505.
 - 25 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*,2006,174(1):84-93.
 - 26 Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*,2008,168(18):2000-2007
 - 27 Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother*,2002,49(1):31-40.
 - 28 Diez-Padrisa N, Bassat Q, Machevo S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein for invasive bacterial pneumonia diagnosis among children in Mozambique, a malaria-endemic area. *PLoS*

- One,2010,5(10):e13226.
- 29 Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*,2008,36(5):396-407.
- 30 Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res*,2010,59(5):339-347.
- 31 Hatzistilianou M, Rekleity A, Athanassiadou F, et al. Serial procalcitonin responses in infection of children with secondary immunodeficiency. *Clin Invest Med*,2007,30(2):E75-E85.
- 32 Massaro KS, Costa SF, Leone C, et al. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*,2007,7(11):137.
- 33 Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*,2007,29(2):107-111.
- 34 Zivanovic S, Saranac L, Kostic G, et al. A case of acute tuberculous pleuropneumonia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Scientific World Journal*,2010,10(4):578-585.
- 35 Takajo I, Yamamoto I, Umeki K, et al. Usefulness of serum procalcitonin measurement in the diagnosis of bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *Rinsho Byori*,2012,60(4):294-299.
- 36 Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: A systemic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*,2012,64(9):3034-3042.
- 37 Kenzaka T, Okayama M, Kuroki S, et al. Use of a semiquantitative procalcitonin kit for evaluating severity and predicting mortality in patients with sepsis. *Int J Gen Med*,2012,(5):483-488.
- 38 Torres A, Ramirez P, Montull B, et al. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Semin Respir Crit Care Med*,2012,33(3):266-271.
- 39 Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, et al. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*,2012,38(6):940-949.
- 40 Liew YX, Lee W, Cai YY, et al. Utility and safety of procalcitonin in an antimicrobial stewardship program (ASP) in patients with malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2012,31(11):3041-3046.
- 41 Cohen JF, Leis A, Lecarpentier T, et al. Procalcitonin predicts response to Beta-lactam treatment in hospitalized children with community-acquired pneumonia. *PLoS One*,2012,7(5):e36927.
- (收稿日期: 2012-07-10)
- (本文编辑: 孙荣华)

任芳萍, 刘玲莉, 吴昌归, 等. 降钙素原在感染性疾病中的诊断及预测价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 306-309.

中华医学会