

• 专家述评 •

降钙素原 PCT 感染诊治新技术

陆一鸣

(上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊部, 上海 200025)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)20-2641-02

据世界卫生组织统计数据显示:感染是造成人类死亡最重要的因素,约占全球每年总体死亡率的 25.5%(约 1 500 万人)。其中呼吸道感染是导致患者死亡最主要的感染性疾病,每年约造成 430 万人死亡^[1]。由于感染性疾病的患者临床症状和体征缺乏特异性,依靠血常规、胸部影像或者是微生物学检查无法客观的反映感染的真实情况,可能漏诊疑似病例,不便危重患者随访,无法快速鉴别致病菌。因此,如何早期诊断感染,鉴别病原体类型,评估感染程度并有效指导抗菌药物的使用成为感染临床诊疗所面临的重要挑战。

1 降钙素原(PCT):急诊感染诊断的“理想”生物标志物

作为常见的感染类型,急诊感染除了包括普通感染,还包括急、危、重症感染、特殊人群感染、慢性疾病急性加重感染等,其发病情况往往更加危急,甚至向不可逆发展。在急诊感染中,全身炎症反应综合征(SIRS)的发病率极高,且呈逐年上升的发展趋势,逐渐成为威胁国人生命健康的重大疾病之一。以往,对急诊感染常用的检测方法包括:血常规、胸部影像以及微生物学检查,但血常规检测不能客观的反映严重感染者的真实情况,胸片可能出现漏诊;胸部 CT 的敏感性和特异性虽然优于胸片,但不适用于危重患者,且不便随访;微生物学检查虽被视为“金标准”,但其耗时长,而且很多到达急诊室的患者都已接受了抗感染治疗,影响病原体的检出率。

因此,急诊科迫切需要“理想”的生物标志物能在感染早期发生显著变化,不受非感染因素影响,以实现在紧急情况下的早诊早治;可鉴别诊断病原体类型;在复杂而连续变化的过程中,帮助评估感染的严重程度和预后;准确有效地指导抗菌药的使用,从而提高治疗成功率,降低死亡率,更有效的利用医疗资源。

根据这些要求, PCT 的临床应用越来越受到关注。作为血清降钙素(CT)的前肽物质, PCT 是由 116 个氨基酸组成的糖蛋白质。在正常生理情况下,由甲状腺 C 细胞分泌产生。健康人血液中的 PCT 浓度非常低,小于 0.05 ng/mL。在炎症刺激特别是细菌感染/脓毒症状态下,机体各个组织、多种细胞类型均可产生 PCT 并释放进入血液循环系统。因此通过测量人体血清中 PCT 的含量,可以鉴别细菌感染^[2]。

PCT 在感染开始后的最初 3 h 即可测得, 6~12 h 后可达到最高峰值,与传统的生物标志物相比, PCT 的半衰期接近 24 h,且几乎不受肾功能状态、激素治疗的影响。独特的生物学特点,使 PCT 对机体感染的反映具有快速准确的特征。经过近 20 年的研究和实践, PCT 作为一种理想的生物标志物,已经被推荐用于细菌感染性脓毒症的诊断、分层、治疗监测和预后

评估^[3]。

2 PCT 帮助 SIRS/脓毒症的早期诊断,评估疾病的严重程度及预后

由于脓毒症是由感染或高度可疑的感染灶引起的 SIRS,其病原体包括细菌、真菌等,常用的诊断方法特异性、检出率、灵敏性较低,临床上如果未能及时把脓毒症从 SIRS 中鉴别出来,随着时间的推移, SIRS 会逐步发展成脓毒症、重度脓毒症、脓毒症休克。每推迟 1 h,患者的死亡风险会上升 7.6%,死亡率也将从 7%逐步攀升到 46%^[4],远高于肺癌和急性心梗,成为目前死亡率最高的疾病。因此,只有早期诊断才能使挽救脓毒症患者生命成为可能。

2012 年 9 月发表的《PCT 急临床应用的专家共识》(以下简称“共识”)指出:脓毒症患者的 PCT 水平明显高于非脓毒症患者。且 PCT 升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高,可作为诊断脓毒症和鉴别严重细菌感染的生物标志物。同时,与单纯的临床检测标准相比, PCT 检测可显著提高 SIRS/脓毒症诊断的敏感性(97%)和特异性(78%)。把 PCT 加入诊断标准后,诊断准确率从 77%提高到 94%。

“共识”指出: PCT 在 SIRS、脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克患者的质量浓度依次增高,与病情的严重度呈正相关。目前 PCT 诊断脓毒症的界值水平为大于 0.5 ng/mL。PCT < 0.05 ng/mL 的患者患高风险细菌性感染的可能性非常小。PCT 浓度从 0.5 ng/mL 上升超过 2 ng/mL 时,严重细菌感染或脓毒症的发病率增高。如果 PCT 值大于 2 ng/mL 甚至大于 10 ng/mL 时,脓毒症、严重脓毒症或者脓毒症休克的可能性非常大(超过 90%)。高水平 PCT 表明全身炎症反应非常严重,死亡风险很高,应立即开始抗菌药物及针对性治疗。

由于 PCT 与脓毒症的病情严重程度相关,动态监测 PCT 水平的变化趋势可以判断病情进展情况。PCT 持续升高,表示感染加重或治疗失败, PCT 降低可以视为感染好转和治疗成功。大量数据表明,治疗后患者 PCT 水平快速下降至小于 1 ng/mL 时,表示预后良好;而 PCT 初始水平高,且在治疗过程中持续升高、无变化或下降缓慢不能至 1 ng/mL 以下,则表明预后较差,需要调整治疗计划。且 PCT 的峰值与重症患者的死亡率呈正相关, PCT 的变化趋势对于预后的判断十分重要,因此,在诊治过程中可以通过 PCT 监测患者病程,及时发现高死亡分线的重症患者人群,从而达到降低死亡率的最终目的^[5]。

此外,采用 PCT 监测疾病治疗的疗效,指导抗菌药物的应用,可以减少临床非必需抗菌药物的使用和使用时间,降低耐

药率和不良反应发生率,从而减少脓毒症患者的住院时间。当 PCT<0.1 ng/mL,不建议使用抗菌药物。若 PCT>0.5 ng/mL,则提示存在严重的细菌感染或脓毒症,排除其他导致 PCT 增高的原因,则需要开始抗菌药物治疗。一个抗菌药物治疗方案持续 1 周左右就应该考虑其有效性,延长疗程应慎重权衡。如果 PCT 水平较初始值下降 90% 以上,建议停止抗菌药物治疗。

3 PCT 指导呼吸道感染者的临床抗菌药物使用

抗菌药物滥用已经成为全球共同问题。据统计,呼吸道感染治疗的 70% 处方为抗菌药物,而大部分实际为病毒感染^[6]。近十余年来,由于多重耐药菌的出现,造成临床治疗困难,导致死亡率增加。如何根据每个患者的实际情况制定合理的个体化抗菌药物方案、控制耐药菌的出现,是全球医生的共同目标。

作为一个敏感性较高的生物学指标,PCT 能及时反映抗菌药物是否有效,指导抗菌药物治疗,减少抗菌药物的使用,降低患者的治疗成本,避免细菌耐药性的产生。一项针对我国 5 所大学附属医院的 7 个(5 个内科,2 个外科)重症监护室(ICU)和 1 所综合医院的内外科重症监护室,共计 630 名疑似细菌感染的患者的多中心随机对照研究^[7],将 311 名患者分配到 PCT 组,319 名患者分配到对照组。研究结果表明:对于疑似感染的患者,无论是在转入 ICU 时、还是在住院期,PCT 指导的抗菌药物治疗显著降低了抗菌药物用量并且在疗效上非劣于标准疗法;在研究开始的第 28 天后,PCT 组中的患者不使用抗菌药物的平均天数的绝对差值为 2.7 d,比使用抗菌药物组减少了 23%。

Schuetz 等^[8]进行随机对照临床研究,对 4 211 位患者的荟萃分析结果证实:PCT 指导抗菌药物使用可以减少抗菌药物暴露(有效性),且不增加 30 d 全因死亡率和治疗失败率(安全性)。通过不同的研究,“共识”对呼吸道感染者 PCT 水平指导临床抗菌药物的使用给出了处置建议。同时,“共识”也指出:通过每日监测 PCT 作为使用抗菌药物的指征可使抗菌药物治疗的疗程缩短,从而减少了不必要的抗菌药物使用,使耐药率和不良反应发生率降低。不过,PCT 水平必须结合临床情况进行判读。应避免脱离患者具体病情来判读 PCT 结果,并应考虑可能存在假阳性或假阴性。

PCT 检测的出现是感染诊断领域的一次创新性飞跃,它可以及时有效地找出致病原,为感染治疗争取宝贵的时间,还为医学界的抗菌药物使用提供了可参照的科学标准,对防止抗菌药物滥用具有重要意义。经过从 2004 年到 2013 年 PCT 临床感染诊断与管理应用 3 阶段研究,其应用价值得到我国和美国、欧洲、日本的相关指南推荐,在临床上推广成为一线应用。

参考文献

[1] Anthony S,Fauci MD,David M,et al. The perpetual challenge of infectious diseases[J]. N Engl J Med,2012,366(5):454-461.

[2] Müller B,White JC,Nylen ES,et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86 (1):396-404.

[3] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):944-951.

[4] Frausto R,Pittet D,Costigan M,et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [J]. JAMA, 1995,273(2):117-123.

[5] Harbarth S,Holeckova K,Froidevaux C,et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med,2001,164(3):396-402.

[6] Evans AT, Husain S,Durairaj L, et al. Azithromycin for acute bronchitis:a randomised, double blind, controlled trial[J]. Lancet, 2002,359(9318):1648-1654.

[7] Bouadma L,Luyt CE,Tubach F,et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial):a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet,2010,375(9713):463-474

[8] Schuetz P,Briel M,Mueller B. Clinical Outcomes Associated With Procalcitonin Algorithms to Guide Antibiotic Therapy in Respiratory Tract Infections[J]. JAMA,2013,309(7):717-718.

(收稿日期:2013-08-05)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。