

床意义[J]. 中国医刊, 2014, 49(6): 64-66.

[28] Gibot S, Cravoisy A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection[J]. Clin Med Res, 2004, 2(3): 181-187.

[29] Casserly B, Read R, Levy MM. Multimarker panels in sepsis[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(2): 391-405.

[30] Gibot S. Clinical review: role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis[J]. Crit Care, 2005, 9(5): 485-489.

[31] Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, et al. Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(5): 864-868.

[32] Oncel MY, Dilmen U, Erdeve O, et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis[J]. Pediatr Res, 2012, 72(5): 507-512.

(收稿日期: 2016-01-12 修回日期: 2016-05-13)

• 综 述 •

2 型糖尿病患者肠道菌群特异性生物标志物研究进展*

曾艺鹏¹, 胡凌红²综述, 冯新格¹审校

(上海市浦东医院: 1. 中医科; 2. 检验科 201399)

关键词: 2 型糖尿病; 肠道菌群; 生物标志物

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 035

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)15-2142-04

2 型糖尿病(T2DM)是一种受遗传和环境双重影响的综合性疾病,而后者被认为是导致发病率增加的主要原因。近年来已有报道肠道菌群与肥胖存在关联^[1],同时有诸多研究报道胰岛素抵抗也是一种低级的炎性反应^[2],而胃肠道菌群兼具基因及环境双重因素。假设肠道菌群对宿主的肥胖表型、代谢及炎性状况具有预测性意义,肠道菌群的分布、基因及代谢产物等可以作为研究人体代谢性疾病的生物性标志物。

1 人体肠道菌群的组成

人肠道中至少存在 1 014 个微生物,这些微生物基因有数百个人类不具备的基因^[3]。这样一个复杂的肠道微生物群,主要由细菌组成,其中大部分不能培养。肠道菌群能增加能量吸收和储存,增加酵解和吸收不消化的糖类^[4]。同时肠道菌群参与免疫反应维持肠道免疫系统的动态平衡,如它们在肠道对 T 细胞亚群分化和 B 细胞分化成 IgA 分泌细胞起重要作用^[5-6]。肠道菌群主要由 3 个门的细菌组成,分别是革兰阳性的厚壁菌门和放线菌门,以及革兰阴性的拟杆菌门。目前主要通过 16S rRNA 技术进行肠道菌群多样性的分析,厚壁菌是最大的菌门,而放线菌门虽然也是一个主要的菌门,但是通过 RNA 测序通常被遗漏,只能通过荧光原位杂交检测^[7]。新生儿肠道菌群的建立起初是通过母亲的产道或皮肤,肠道菌群一开始是定植的兼性需氧菌,随后是厌氧菌。肠道菌群在组成上会保持一种相对的稳定,直至老年,但是只有在许多变量保持不变的情况下才能保持暂时的稳定。如饮食改变能明显影响肠道菌群,在动物实验中,老鼠从高脂肪、高糖饮食转向低脂肪、富含植物多聚糖饮食,在 24 h 后就能改变肠道微生物菌群结构。一些研究甚至发现,环境与肠道菌群分布更密切,有时甚至超过基因遗传。如,异卵双胞胎和同卵双胞胎的肠道菌群分布都相似^[4],不同小鼠共同生活后肠道菌群结构趋于相似^[8]。抗生素的使用是改变肠道菌群的另一个环境因素。一些研究显示采用抗菌药物治疗后,导致肠道菌群大的改变。肠道抗细菌定植

作用下降,使得一些外来菌生长,可能导致肠道菌群结构的长期性改变,这种改变可能导致疾病。尽管这些改变的菌种存在个体差异,其中一些不能在治疗后的数月内恢复,事实上大多数个体存在菌种多样性的下降。动物试验发现,研究组小鼠经低剂量的抗菌药物治疗后,会导致代谢活动增加,消化复杂的糖类摄取更多卡路里^[9]。这种方式也增加了代谢活动的产物——短链脂肪酸的产量,同时伴随增加了向肝脏门静脉循环的输出量,促进了脂肪合成。

2 肠道菌群与肥胖、胰岛素抵抗及 T2DM 的关系研究

生活方式的改变和高能量食物的摄取,无疑是世界范围内肥胖病流行的重要因素之一。同时,肠道内菌群通过从食物中摄取能量对新陈代谢活动也会产生影响。而后者被认为是导致肥胖及肥胖并发症(如胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病)的重要外界环境因素。肠道微生物移植入这些无菌小鼠体内后,可以起到调节其骨质密度、促进脂肪的囤积、促进肠血管生成及促进免疫应答发育的作用^[10]。通过宏基因组学和无菌动物模型等技术方法为研究肠道菌群在能量代谢中的作用及其与代谢性疾病之间的联系奠定基础。

肥胖患者肠道内的菌群组成会发生改变,并且可能随着体质量的变化而变化。在人类肥胖病患者的粪便排泄物中,相比对照,厚壁菌门细菌相对较多,而拟杆菌门细菌相对较少。通过限制脂肪或糖类的摄入,体质量减少伴随拟杆菌水平相应提高^[1]。在胃旁路手术后体质量降低的肥胖患者身上也出现了类似的情况,这些患者体内拟杆菌和普氏菌的数量与能量和脂肪的摄入量呈负相关^[11]。但也有研究并未发现类似现象,甚至有相反的结论,原因可能是因为使用了不同的临床标准(如肥胖的程度、年龄、减肥的强度和热量限制持续的时间)、地理位置、人口规模和微生物分析方法。尽管肥胖和能量摄取可以影响微生物菌群的组成比例,但是否会影响人类肥胖病的机制还不甚清楚。

* 基金项目:上海市浦东新区区科委项目(PKJ2012-Y20)。

胰岛素是维持血糖动态稳定的主要激素,通过胰岛素受体的自磷酸化激活其生物学效应。细胞因子和趋化因子分泌可能削弱胰岛素信号通路,在 T2DM 患者中 T 细胞分泌更高的 IL-17 和 IFN- γ ,导致一种炎症前状态;其他一些细胞因子如 TNF- α 和 IL-6,都与胰岛素抵抗相关。同时,体内固有免疫也能影响胰岛素抵抗,Toll 样受体起着重要作用。细菌脂多糖能激活 Toll 样受体 4,上调炎症表达水平,然后诱导胰岛素抵抗。如果 Toll 样受体 4 基因变异或被敲除,则可能防止胰岛素抵抗^[12]。高脂肪饮食可能会增加革兰阴性菌/革兰阳性菌的比值,致血液脂多糖增加引起内毒素血症和代谢性疾病^[13]。动物试验中,对高脂肪饮食老鼠使用抗菌药物能降低血液脂多糖浓度,能缓解糖尿病和肥胖症的指征^[14]。

最近有研究报道肠道菌群在 T2DM 的发展进程中可能起着重要作用^[15],全基因组相关研究(GWAS)为我们进一步认识这一作用打开了一扇窗。研究人员对 T2DM 患者的肠道菌群进行分析,发现糖膜运输、支链氨基酸运输、甲烷代谢、外源性化合物降解及硫酸盐还原等作用增强;同时,他们也发现丁酸合成、细菌耐药性、鞭毛组装及维生素和辅酶代谢等作用下降^[15]。该研究也发现 T2DM 患者的肠道环境刺激细菌产生对氧应急反应和药物的抵抗。

3 T2DM 生物性标志物的筛选与评估

3.1 厚壁菌/拟杆菌比值分析 肠道微生物群的组成在肥胖人群中有所变化,而且它能应对体质量变化。有报道肥胖患者相比对照组,有着特殊的肠道菌群:少的拟杆菌,多的厚壁菌^[1,4,7]。拟杆菌随着体质量的下降而增加,暗示拟杆菌可能会影响热量的摄入^[1]。另一研究发现胃旁路术导致体质量减轻,对于肥胖人更是降低糖尿病及心血管疾病的风险^[11],在这些患者中拟杆菌和普雷沃菌水平升高与能量摄入和肥胖呈负相关^[11]。但是也有一些研究不认为厚壁菌与拟杆菌的比例有转换,也有报道指出拟杆菌下降,并非厚壁菌上升,而是放线菌上升^[4]。动物实验中,Toll 样受体 2 敲除老鼠表现出厚壁菌相对性升高和稍微高的拟杆菌。但是,它们 12 周后体质量增加,20 周后变胖,提示肠道菌群的改变可以导致肥胖^[16]。

Crohn 病研究发现患者在肠道菌群的整体多样性有明显下降,微生物的组成有明显变化^[1,10],T2DM 的厚壁菌门比例和梭菌属比例有明显下降^[11]。拟杆菌门被认为富含磷酸转移酶系统,参与糖类处理;厚壁菌门富含运输系统。其中有 75% 与肥胖相关的基因来自放线菌,25% 来自厚壁菌;而 42% 与瘦相关基因来自拟杆菌。功能性分析提示它们中的许多参与糖类、脂质和氨基酸代谢^[4,16]。这些发现提示一个核心肠道菌群基因组的存在,影响代谢功能的改变,而不是简单的细菌群多样性或相对丰度的变化^[4]。

3.2 肠道菌群肠型分析 单纯的去研究肠道微生物的不同组分而言,最近提出的肠型(Enterotypes)的研究似乎更有意义。2011 年,《Nature》发表了一篇对肠道微生物分型研究的文章,研究者把肠道微生物群落分成了 3 个肠型^[17],该研究结果被《Science》杂志评为 2011 年十大科学突破之一。研究人员通过主成分分析根据肠道菌群中的主导微生物,将 3 个肠型分别称其为肠型 1(Enterotype 1)——拟杆菌型、肠型 2(Enterotype 2)——普雷沃菌型和肠型 3(Enterotype 3)——瘤胃球菌型。瘤胃球菌通常较难分离,部分会归入拟杆菌型^[18]。肠型的分类与人的年龄、体质量、性别或国籍不相关,每一个肠型在如何

处理能源、产生哪一种维生素、可能影响人类宿主健康的因素等方面有所不同。同时另一个研究小组发现,肠型似乎与饮食相关^[18]。例如,肉类饮食使类杆菌属细菌迅速繁殖;而素食则促进普雷沃菌属细菌迅速繁殖。这两种肠型都不受 10 d 内饮食限制的影响,表明他们受更长期的饮食趋势的影响。

由 154 名美国人^[4]和 85 名丹麦人^[19]组成的较大样本的肠道微生物组研究也适合分成这 3 种肠型,这表明在人体肠道内,菌群平衡的肠道菌类型的数量有限。然而有一篇报道不认为 T2DM 与肠型存在必然联系^[20],因此对肠型与疾病的关联性还需要更多的工作去研究。

3.3 细菌基因丰度的分析 通过对肥胖和非肥胖人员肠道细菌基因丰度的分析发现,研究组和对照组有不同的基因数量,即丰度^[21],且这些人群中呈现明显的双峰分布。这些基因包括已知和未知菌种的基因,相比高细菌基因丰度的人群,一些具有低基因丰度的人群显示出更突出的肥胖、胰岛素抵抗、糖代谢紊乱等表型。Le 等^[21]对于大量肠道微生物基因(主要是细菌的基因丰度)在不肥胖和肥胖的个体丹麦人之间的差异进行了描述。作者发现,可以通过以很小一部分细菌种属的基因丰度为基础从而得出整体上细菌基因丰度。其次,低细菌基因丰度的个体要比高细菌基因丰度的个体整体上具有更高水平的脂肪(即肥胖),并伴有与炎症相关的一些特性。他们还发现,在肥胖志愿者中,那些低细菌基因丰度的个体要比高基因丰度的个体更容易发胖,说明他们具有与炎症相关的肠道微生物群。

Cotillard 等^[22]证实肠道低细菌基因丰度的肥胖和超重的人群中通过能量限制的饮食会产生微生物丰度的增高和炎症减少的结果,但这种饮食干预的方法对于那些高基因丰度的人群则不起作用。这一结果说明细菌种类基因丰度在特殊人群中存在差异性分布的特点,同时对于个体对饮食干预的回应能力具有预测性。这一概念的产生使临床研究及药物研发大有可为,因为它为个体患者的药物订制和微生物生态的重新制定开启了新的途径。

3.4 宏基因组基因关联群组(MLG)及宏基因簇(MGCs) 使用类似 GWAS 的方法发现都有哪些 DNA 组出了问题,再使用所谓的宏基因组关联研究(MGWAS)确定 T2DM 患者和非 T2DM 患者体内宏基因组之间的差异。通过这种 MGWAS 技术他们一共发现了 4.2 万多个与 T2DM 有关的基因标志物,这可是一个天文数字,这么多信息在一时之间很难被彻底地消化和处理。所以为了简化问题,消除不必要的冗余信息,研究者又设计了宏基因组基因关联群组(MLG)^[23]或是宏基因簇(MGCs)^[24]的方法。

根据基因标志物的相对丰度或者分类将 T2DM 患者和非 T2DM 患者体内的宏基因组模式加以归纳和提炼,这样就解决了当前在宏基因组分析工作中出现的两个最主要的问题。第一个问题就是到目前为止,我们在进行宏基因组分析工作中采用的分析方法一直都是将测序结果与现有的微生物参考序列进行比对,再根据比对结果推测被测微生物组的微生物组成种类及其功能。但是有很多时候我们得到的测序结果在参考数据库中根本就找不到与之匹配的参考微生物,比如被测的微生物是非常罕见的微生物等,所以这些信息也就无法采用,也就不能真正确定被测微生物组到底由哪些微生物组成。不过有了 MLG 和 MGCs 方法之后,这些罕见的基因也都可以被纳入

规模更大的 MLG^[23] 或 MGCs^[24] 当中,再也不会被漏掉了。第二个问题就是单纯采用分类法也会出现失误,因为基因在微生物之间是可以流动的,而且微生物自身的基因也是会发生变异的,所以简单采用分类的方法进行分析经常会得到错误的结果。

3.5 特异性菌群 研究发现如果人体内缺少了一种产丁酸盐细菌就容易患上 T2DM^[23]。丁酸盐是一种可以被肠道细胞使用的能量分子,它也有助于减弱结肠炎症反应。所以如果因为缺失产丁酸盐细菌使得肠道内的丁酸盐含量降低,就会增加肠道内的炎症反应,导致胰岛素抵抗进而患上 T2DM。Qin 等^[23] 还发现在 T2DM 患者的结肠内有机会致病菌增多以及微生物基因组中耐氧化压力基因增多的现象,这些情况也都有助于增加肠道内的炎症反应。

胃旁路术可能具备直接的抗糖尿病作用^[25],具体机制不明,除前面提到的这些人粪便中的微生物群组成发生了改变,提示胃旁路术后肠道菌群改善了患者的代谢表型。特别是一种有益的细菌——柔嫩梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*) 在肥胖和糖尿病中低丰度,而在术后增加了。普拉梭菌是一种与炎症负相关的生物性标志物,它可能参与调节肥胖和糖尿病中的系统性炎症,而且能改善糖尿病。

摄食菊粉能增加柔嫩梭菌和双歧杆菌水平。同样在饮食诱导肥胖老鼠中,相比同样高脂肪饮食老鼠而未投益生菌,益生菌能选择性的增加双歧杆菌属,这种增加同时伴肥胖减轻、微生物源炎症分子水平(如脂多糖)降低^[19]。人如果增加食用抗性淀粉,会增加粪便中布氏瘤胃球菌(*Ruminococcus bromii*) 和直肠真杆菌(*Eubacterium rectale*) 水平,它们与纤维素酵解相关^[26]。消化抗性淀粉有助于提高胰岛素敏感性^[27],但是不同个体间微生物对抗性淀粉有差异,因此需要个性化方案^[26]。

肥胖更容易从食物中摄取能量,伴随氢元素的转移,与肥胖相关的产氢普氏菌和利用氢气产甲烷古生菌同时增加^[28]。动物实验中,如果多行拟杆菌定植老鼠,同时定植史氏甲烷短杆菌会增加食物果聚糖酵解增加。多行拟杆菌制造更多的乙酸和甲酸盐,而史氏甲烷短杆菌利用甲酸盐生成甲烷。这种合作增加了糖类酵解,从肠道吸收更多的能量,相比单独定植多形拟杆菌老鼠更容易导致肥胖^[29]。

对这些与临床相关的特异性细菌进行研究,有助于将工作化繁为简,可以应用常规的一些 PCR 方法对这些细菌进行扩增或定量扩增。通过荟萃分析,我们拟对 T2DM 患者肠道特异性细菌进行单独或联合检测,验证其在临床的应用效果。

4 小 结

尽管这些生物性标志物分类的方法需要进一步明确,但我们已经很清楚在肠道微生物与人类生理状态之间存在着临床相关的关联性。就像目前研究比较多的肠道菌群与肥胖之间的关联性,微生物的组成以及细菌性基因丰度等指标可以将健康的胖子与患有代谢性疾病的胖子区分开,以及其干预后的反应。将肠道微生物划分成特异性生物标志物将是一个很吸引人的方法,通过集合性的微生物种群组、基因组或菌株等作为一种生物标志物来预测 T2DM。

参考文献

[1] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology:

human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1022-1023.

[2] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121):860-867.

[3] Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time[J]. *Science*, 2009, 326(5960):1694-1697.

[4] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. *Nature*, 2009, 457(7228):480-484.

[5] Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine[J]. *Cell*, 2010, 140(6):859-870.

[6] Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10):735-744.

[7] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444(7122):1027-1031.

[8] Elinav E, Strowig T, Kau A L, et al. NLRP6 inflammatory regulates colonic microbial ecology and risk for colitis[J]. *Cell*, 2011, 145(5):745-757.

[9] Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity[J]. *Nature*, 2012, 488(7413):621-626.

[10] Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. *Nature*, 2012, 489(7415):242-249.

[11] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers[J]. *Diabetes*. 2010, 59(12):3049-3057.

[12] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, 489(7415):231-241.

[13] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1761-1772.

[14] Cani P D, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1470-1481.

[15] Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62:361-380.

[16] Caricilli AM, Picardi PK, De Abreu L L, et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice[J]. *PLoS Biol*, 2011, 9(12):e1001212.

[17] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome[J]. *Nature*, 2011, 473(7346):174-180.

[18] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term di-

etary patterns with gut microbial enterotypes[J]. Science, 2011, 334(6052):105-108.

[19] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia[J]. Diabetologia, 2007, 50(11):2374-2383.

[20] Schwartz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects[J]. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(1):190-195.

[21] Le CE, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. Nature, 2013, 500(7464):541-546.

[22] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness[J]. Nature, 2013, 500(7464):585-588.

[23] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7418):55-60.

[24] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and dia-

betic glucose control[J]. Nature, 2013, 498(7452):99-103.

[25] Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects[J]. N Engl J Med, 2007, 357(8):741-752.

[26] Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota[J]. ISME J, 2011, 5(2):220-230.

[27] Robertson MD, Bickerton AS, Dennis AL, et al. Insulin-sensitizing effects of dietary resistant starch and effects on skeletal muscle and adipose tissue metabolism[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(3):559-567.

[28] Zhang H, Dibaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(7):2365-2370.

[29] Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(26):10011-10016.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-05-17)

• 综 述 •

血清降钙素原检测临床应用研究进展

隆甜香¹综述, 黄连春²审校

(广西壮族自治区百色市平果县中医医院:1. 检验科;2. 脾胃科 531400)

关键词:降钙素原; 感染; 炎症介质

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 15. 036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)15-2145-03

近年来,随着医疗技术的不断发展,人们对疾病认识的不断深入,临床对感染性疾病的诊疗技术也取得了很大突破,但由于介入治疗、器官移植等诊疗技术的推广应用,医院感染、败血症、脓毒血症等感染性疾病的发生也日益增多。目前,感染性疾病的临床诊断主要依靠病原微生物学检测,而这些检查技术,既繁琐,又耗时,往往耽误患者的及时治疗。因此,提高感染性疾病的早期诊断和鉴别诊断水平具有重要的临床意义。降钙素原(PCT)是一种蛋白质,在细菌感染尤其是脓毒血症时稳定表达,而在病毒感染时不表达或轻度表达,因此,在脓毒血症等严重细菌感染的诊断与鉴别诊断中作为一项重要的生化指标^[1]。

1 PCT 生物学特性

PCT 是一种无活性的降钙素前肽物质,由位于第 11 号染色体上的 CALC-I 基因编码产生的 114~116 个氨基酸组成,可被蛋白酶水解成 C 末端 21 个氨基酸多肽的抗肽素,33 个氨基酸多肽的非成熟降钙素和 N 末端 57 个氨基酸多肽的氨基降钙素 3 部分^[2]。PCT 是一种免疫调节物质,正常情况下体内水平低于 0.05 ng/mL,细菌感染时诱发 CALC-I 基因表达,并在机体所有组织和不同类型的细胞中持续释放,使感染部位瞬间聚集大量的单核细胞,轻度感染时血液中的 PCT 水平仍维持正常或轻度升高。全身性严重细菌感染时,PCT 血

清浓度明显升高,并与活化的单核细胞协同,激活降钙素基因相关蛋白的合成,进一步刺激内皮细胞中一氧化氮酶的大量合成,在炎症部位产生效应,促使血管扩张,PCT 的释放与机体对微生物的反应程度有关^[3]。

2 PCT 检测方法

临床上,PCT 检测方法有胶体金标准法和免疫化学发光法两种。胶体金标准法原理是包被在特异性固定膜上的单克隆抗体与标本中 PCT 结合,形成金标记的抗原抗体复合物,在模板上显色,其颜色深浅与血清 PCT 浓度呈正比。该方法操作简单、快速,适用于自身体检和床旁检验,但胶体金法进行实验室质控还存在困难,标准方面还难以形成统一。免疫化学发光是应用双克隆抗体、致降钙素抗体和抗降钙素抗体分别结合到 PCT 分子的相应区域,发光部位在反应管表面显现,并由特殊接收器将发光信号进行处理,转换成可进行定量计算的信息^[4]。该方法灵敏度高、特异性强,线性范围宽,可实现 ng 甚至 pg 级微量待检物质的定量检测,保证微量物质的准确定量测定,且自动化程度高,能迅速为临床诊断提供科学依据。最近有研究者开发出荧光免疫层析试纸条用于检测 PCT^[5]。该方法以基因工程生产的人类重组 PCT 作为免疫原,将纯化后的单克隆 PCT 抗体设置在硝酸纤维素膜上,并在硝酸纤维素