

sion protein induce antitumor effects in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 994-1005.

[10] Lehuen A, Diana J. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(7): 501-513.

[11] Tetsuzo T, Licun W, Masaki A, et al. Antitumor impact of interferon- γ producing CD1d-restricted NKT cells in murine malignant mesothelioma[J]. J Immunother, 2013, 36(8): 391-399.

[12] Hongo D, Tang X, Baker J, et al. Requirement for interactions of natural killer T cells and myeloid-derived suppressor cells for transplantation tolerance[J]. Am J Transplant, 2014, 14(11): 2467-2477.

[13] Venkataswamy MM, Porcelli SA. Lipid and glycolipid antigens of CD1d-restricted natural killer T cells[J]. Semin Immunol, 2010, 22(2): 68-78.

[14] Kumar SA, Poonam G, Das SN, et al. Natural killer T cell anergy, co-stimulatory molecules and immunotherapeutic interventions [J]. Hum Immunol, 2014, 75(3): 250-260.

[15] Tashiro T, Sekine-Kondo E. Induction of Th1-biased cytokine production by alpha-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for NKT cells[J]. Int Immunol, 2010, 22(4): 319-328.

[16] Mattarollo SR, Rahimpour A. Invariant NKT cells in hyperplastic skin induce a local immune suppressive environment by IFN- γ production[J]. J Immunol, 2010, 184(3): 1242-1250.

[17] Vivier E, Ugolini S. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(4): 239-252.

[18] Koh-Hei S, Masaru T, Joan SS, et al. Long-term survival of corneal allografts is dependent on intact CD1d-reactive NKT cells[J]. J

Immunol, 2002, 168(4): 2028-2034.

[19] Stein-Streilein J. A privileged view of NKT cells and peripheral tolerance through the eye[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2005, 13(2): 111-117.

[20] Niederkorn JY. Role of NKT cells in anterior chamber-associated immune deviation[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2009, 5(2): 137-144.

[21] Oh K, Kim S, Park S-H, et al. Direct regulatory role of NKT cells in allogeneic graft survival is dependent on the quantitative strength of antigenicity[J]. J Immunol, 2005, 17(4): 2030-2036.

[22] Werner JM, Lang C. Distribution of intrahepatic T, NK and CD3 (+)CD56 (+)NKT cells alters after liver transplantation: Shift from innate to adaptive immunity[J]. Transpl Immunol, 2011, 25(1): 27-33.

[23] Zhou MH, Wang CM, Gong CP, et al. Detection of NK and NKT cells in peripheral blood of patients with cGVHD and its significance[J]. J Exper Hem, 2012, 20(5): 1167-1170.

[24] Godfrey DI, Mc-Conville MJ. Chewing the fat on natural killer T cell development[J]. J Exp Med, 2006, 203(10): 2229-2232.

[25] Shinichiro M, Kaoru N, Naoki K, et al. A phase I-II study of alphagalactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer[J]. J Immunol, 2009, 182(4): 2492-2501.

(收稿日期: 2015-11-26)

• 综 述 •

降钙素原的检测在临床医学中的应用价值

张东梅¹, 李晓菲²综述, 刘贵明^{2△}审校

(1. 昆明医科大学药学院, 云南昆明 650500; 2. 昆明市第三人民医院, 云南昆明 650041)

关键词: 降钙素原; 感染; 临床应用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 06. 023

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)06-0773-03

感染性疾病是临床中的常见病症, 而感染性疾病诊断的多数指标存在客观性、敏感性不高、耗时长等特点, 不仅延误患者的治疗, 且存在盲目使用抗感染药物带来的医疗资源浪费和细菌耐药性的发生, 寻找灵敏、快速、高效的诊断指标对于感染性疾病的诊断具有重大的意义。1993 年, Assicot 等^[1]首次提出降钙素原可以作为判断细菌感染的标志物之后, 降钙素原检测在临床感染性疾病诊治中的重要性不断体现出来, 本文就降钙素原的检测在临床医学中的应用价值做一综述。

1 降钙素原的结构及生物来源

降钙素原是定位于 11 号染色体上由 Calc-1 基因编码^[2], 116 个氨基酸组成, 相对分子质量为 13×10^3 的糖蛋白, 不具有激素活性, 为降钙素的前体物质, 在体内、外均稳定存在, 血浆半衰期为 25~30 h。在正常生理状况下, 降钙素原由甲状腺 C 细胞、肺和肠的某些神经内分泌细胞分泌^[3], 量极少 (< 0.05 ng/mL), 几乎检测不到, 但当感染发生时, 不仅甲状腺 C 细胞, 而且机体组织(肝、肾、肠、脂肪、肌肉等)的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、内分泌细胞等都能合成和分泌降钙素原。细菌

脂多糖, 白介素-1 β 、白介素-6、白介素-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等对降钙素原的生成有正向刺激作用, 短期内可诱导产生大量的降钙素原。因此, 机体出现炎症反应之后的 3~4 h, 血清降钙素原水平明显升高, 6~24 h 达到峰值^[4], 其水平与感染的严重程度呈正相关。

2 降钙素原检测的临床应用价值

2.1 脓毒症 脓毒症是由感染引发的全身炎症反应综合征, 其感染源包括细菌、真菌、病毒及寄生虫等, 是临床危急重症患者的常见严重并发症, 病死率较高, 如果并发脓毒症性休克, 其病死率可达 80%。研究证明降钙素原是诊断细菌性脓毒症的较好指标, 不仅对脓毒症的预后有重要的指导意义, 而且能够更好地反映脓毒症患者病情的严重程度^[5-7]。脓毒症及并发的多器官功能衰竭 (MODS) 是危重患者的又一重要死亡因素。Zurek 等^[8]研究了 62 例多器官功能综合征合并脓毒症患儿血清降钙素原水平的变化, 利用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析结果显示降钙素原值为 4.05 ng/mL 可以更好地区分儿科 logistic 器官功能障碍 (PELOD) 评分小于 12 分和 PELOD ≥ 12

分的患儿,且降钙素原水平从第 1 天(4.07 ng/mL)到第 5 天(0.88 ng/mL)的变化与疾病的严重程度及 MODS 有明显的关联性。

脓毒症也常见于有慢性疾病的患者,如糖尿病、肝硬化等。Jain 等^[9]研究 ICU 患者并发脓毒症认为降钙素原比 C 反应蛋白能更好地预测各种原因引起的短期病死率,血清降钙素原大于或等于 7 ng/mL 时可以预测 ICU 患者感染脓毒症的短期病死率,并提示死亡风险为 2.6,急需改善治疗。Kumar 等^[10]应用 ROC 曲线分析比较酒精性肝炎患者伴全身炎症反应综合征(SIRS)和酒精性肝炎伴 SIRS 及脓毒症的两组患者发现降钙素原水平在 0.57 ng/mL 对于诊断酒精性肝炎伴脓毒症具有较好的价值,其灵敏度为 79%,特异度为 82%。降钙素原的检测在评价酒精性肝炎伴全身系统炎症及脓毒症患者是一个很有价值的标志物且优于血清 C 反应蛋白水平的检测。

2.2 肺炎 肺部感染的主要病原菌有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等,细菌培养是诊断的金标准,但存在耗时长和标本易污染且阳性率低等情况。研究发现降钙素原水平与肺炎的严重程度呈正相关,并可以为患者提供重要的诊断和预后信息。Horie 等^[11]研究认为肺炎链球菌肺炎患者的血清降钙素原水平比其他病原菌感染性肺炎要高。杨永昌等^[12]研究重症肺炎与血清降钙素原水平的关系时发现,重症肺炎患者血清降钙素原水平为 24.07 ng/mL,与对照组(0.11 ng/mL)相比差异有统计学意义($P < 0.05$),因此血清降钙素原可作为重症肺炎诊断的有效指标。

降钙素原与呼吸机相关性肺炎(VAP)也有相关性,长期机械通气容易并发感染,从而使患者病死率增加。Tanriverdi 等^[13]研究 45 例呼吸机相关性肺炎患者,发现死亡组患者降钙素原水平第 3 天(5.7 ng/mL)到第 7 天(8.4 ng/mL)明显比存活组(0.6 ng/mL)要高,且存活组降钙素原水平从第 1 天(2.5 ng/mL)到第 7 天(0.6 ng/mL)明显下降。降钙素原水平在第 3 天超过 1ng/ml 被认为最具有预测患者病死率的阈值,比值为 22.6。Jiao 等^[14]研究心脏手术伴 VAP 患者发现血清降钙素原水平第 1 天为 5.0 ng/mL,敏感性为 91%,特异性为 71%,且第 1~7 天血清降钙素原水平与序贯器官衰竭估计(SOFA)评分呈正相关。因此,血清降钙素原是一项与 VAP 相关的较好的预后指标。

2.3 细菌性脑膜炎 脑膜炎是脑膜或脑脊膜被感染的疾病,通常伴有细菌或病毒感染。细菌型脑膜炎是一种很严重的疾病需要及时治疗,如治疗不及时,可能会在数小时内死亡或造成永久性的脑损伤。病毒性脑膜炎虽严重但大多数人能完全恢复,少数遗留后遗症。血清降钙素原水平是诊断细菌性脑膜炎更精确、更有效的方法,且能更好地鉴别细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎。Vikse 等^[15]应用 Meta 分析研究脑膜炎患者血清降钙素原水平,结果显示细菌性脑膜炎患者血清降钙素原水平范围为 0.25~2.13 ng/mL,其灵敏度为 90%,特异度为 98%,ROC 曲线下面积为 0.97。Alkholi 等^[16]测定细菌性脑膜炎患者血清降钙素原水平平均为 24.8 ng/mL,病毒性脑膜炎患者血清降钙素原水平平均为 0.3 ng/mL,细菌性脑膜炎患者降钙素原水平随感染减轻而下降,病毒性脑膜炎患者降钙素原水平基本无明显的变化。

2.4 关节炎 风湿性关节炎是一种常见的急性或慢性结缔组

织炎症。Liu 等^[17]分析痛风性关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎患者血清降钙素原水平发现血清降钙素原水平升高主要在痛风性关节炎(0.41 ng/mL)患者中,特别是痛风性关节炎伴痛风石患者。因此降钙素原不仅是感染的生物标志物,在类风湿性关节炎中也是一个重要的生物标志物,尤其是在痛风性关节炎患者中。Shen 等^[18]采用 Meta 分析了 583 例骨和关节感染患者,发现血清降钙素原水平对于诊断和预测骨髓炎、化脓性关节炎具有很高的准确性(90%),降钙素原水平变化在 0.3~0.5 ng/mL,且低水平的降钙素原(0.2~0.3 ng/mL)能够提高诊断和预后的准确性。Maharajan 等^[19]研究了 82 例化脓性关节炎和急性骨髓炎患者结果显示血清降钙素原水平在 0.4 ng/mL,对于诊断关节感染具有较高的灵敏度(85.2%)和特异度(87.3%),因此血清降钙素原水平可以作为关节感染的标志物。

2.5 术后感染 感染是手术后较常见的并发症。林超等^[20]对 153 例例行胃部手术患者术后血清降钙素原值研究发现,术后感染患者降钙素原水平第 1 天(0.75 ng/mL)、第 3 天(0.84 ng/mL)、第 7 天(0.71 ng/mL)均高于术后无并发症者,且在第 3 天达到高峰。而在无并发症的病例中,术后第 1 天(0.47 ng/mL)、第 3 天(0.36 ng/mL)、第 7 天(0.23 ng/mL)血清降钙素原值明显下降,因此连续监测血清降钙素原值可以更有效地判断术后感染并发症的发生。江铃波等^[21]对 52 例髋关节置换术后患者血清降钙素原和 C 反应蛋白水平进行统计分析,结果显示感染组中血清降钙素原水平为 16.34 ng/mL,非感染组中血清降钙素原水平为 3.25 ng/mL,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而感染组和非感染组中 C 反应蛋白水平的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,血清降钙素原水平对于术后感染患者的早期诊断更具有重要的临床应用价值。

2.6 肿瘤并发感染 慢性炎症在肿瘤的发病机制中扮演着极为重要的角色。研究者认为 TNFs、IL-1 β 和 IL-6 能够刺激降钙素原的分泌,而且降钙素原水平的升高也能上调各种炎症相关细胞因子的表达水平^[1],而这些细胞因子与炎症和肿瘤有很大的关联性。Chaftari 等^[22]研究不同类型癌症患者血清降钙素原水平,结果显示结肠癌患者和白血病患者降钙素原水平比前列腺癌、淋巴瘤、肉瘤等肿瘤患者要高,联合降钙素原水平和 IL-6 水平可以为肿瘤患者预后状况提供参考,且降钙素原对于监测肿瘤的进展和诊断菌血症或败血症感染发热的肿瘤患者具有很高的价值。

目前格拉斯哥预后评分系统(GPS)用于预测癌症患者的长期病死率具有重要的意义。Rast 等^[23]采用队列研究癌症患者 GPS 评分与血清炎症因子水平的关系的结果显示,GPS 评分显示中位病死率的预测精度 AUC 为 0.67,肿瘤患者血清降钙素原水平(比值为 1.6,95%置信区间为 1.3~1.9,AUC 为 0.69)能够提高 GPS 评分的准确性(AUC 为 0.74)。

2.7 指导抗菌药物的合理应用 血清降钙素原水平的变化也是评价抗菌药物疗效的重要参数^[24]。降钙素原水平持续升高表明炎症反应处于急性期或病情趋于恶化,急需进一步检查及改善治疗方案;降钙素原水平下降则表明感染消退,抗菌药物有较好治疗效果。Schuetz 等^[25]总结已发表的研究类似的临床使用抗菌药物管理的建议结果显示对抗菌药物的使用基于降钙素原水平范围:降钙素原小于或等于 0.10 ng/mL 时,提示无细菌感染,应避免使用抗感染药物;降钙素原介于 0.10~

0.25 ng/mL 时,表明可能无感染存在,建议不使用抗感染药物;降钙素原大于或等于 0.25 ng/mL,显示可能存在感染,建议使用抗感染药物;降钙素原大于或等于 0.5 ng/mL,提示感染存在,必须使用抗感染药物。大量统计分析结果表明,根据降钙素原指导抗菌药物的应用,可以减少治疗时间、治疗费用、总抗菌药物的暴露及细菌耐药的风险^[26-28]。

3 小 结

降钙素原作为一种新的炎症标志物,在多种感染性疾病的早期诊断、病情评估及判断预后,显示出了较好的应用前景,尤其是对细菌性脓毒症有较好的应用价值,但降钙素原的作用机制尚不完全明了,且还必须结合其他的实验室指标(如 C 反应蛋白、IL-6)及临床症状等对患者病情进行综合分析。另外,健康人群中降钙素原水平与癌症的关系虽有报道,但还需进一步的大规模、多中心的实验研究来加以验证。降钙素原的检测对于指导抗菌药物的合理应用也具有重要的指导意义,但近年来研究者认为其能减少抗菌药物使用的成本-效益仍有待进一步探讨。

参考文献

[1] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. *Lancet*, 1993, 341(8844): 515-518.

[2] Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, et al. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study[J]. *BMC Med*, 2013, 11: 180-188.

[3] Panico C, Nylen E. Procalcitonin beyond the acute phase: novel biomediator properties? [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 189-193.

[4] Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(3): 1-7.

[5] Poddar B, Gurjar M, Singh S, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(3): 140-146.

[6] Pieralli F, Vannucchi V, Mancini A, et al. Procalcitonin kinetics in the first 72 hours predicts 30-day mortality in severely ill septic patients admitted to an intermediate care unit[J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(9): 706-713.

[7] 刘宏伟. 降钙素原在脓毒症病情评估和预后判断中的应用价值[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(9): 111-113.

[8] Zurek J, Vavrina M. Procalcitonin biomarker kinetics to predict multiorgan dysfunction syndrome in children with sepsis and systemic inflammatory response syndrome[J]. *Iran J Pediatr*, 2015, 25(1): 1-6.

[9] Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study[J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 458.

[10] Kumar K, Mohindra S, Raj M, et al. Procalcitonin as a marker of sepsis in alcoholic hepatitis[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8: 436-442.

[11] Horie M, Ugajin M, Suzuki M, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(1): 30-35.

[12] 杨永昌, 贾志凌, 樊卫红, 等. 降钙素原、C 反应蛋白、前清蛋白及白细胞计数在重症肺炎诊断中的应用评价[J]. *国际检验医学杂*

志, 2015, 36(4): 436-437.

[13] Tanriverdi H, Tor MM, Kart L, et al. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia[J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 10(2): 137-142.

[14] Jiao J, Wang M, Zhang J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 1051-1057.

[15] Vikse J, Henry BM, Roy J, et al. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Jour of Infect Dis*, 2015, 15(4): 2-25.

[16] Alkhohli UM, Abd Al-monem N, Abd El-Azim AA, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis[J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3(1): 14-18.

[17] Wen L, Sigdel KR, Ying W, et al. High level serum procalcitonin associated gouty arthritis susceptibility: from a southern chinese han population[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): 5-9.

[18] Shen CJ, Wu, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(4): 807-814.

[19] Maharajan K, Patro DK, Menon J, et al. Serum procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2013, 8(19): 1-7.

[20] 林超, 赵过超, 吴文川, 等. 胃手术后患者血清降钙素原水平对判断术后感染性并发症的意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(3): 207-210.

[21] 江玲波, 郭汉明, 王新光. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在髋关节置换术后感染诊断中应用价值分析[J]. *北方药学*, 2015, 12(6): 168-169.

[22] Chafdari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer and its progression independent of infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): 1-11.

[23] Rast AC, Kutz A, Felder A, et al. Procalcitonin improves the glasgow prognostic score for outcome prediction in emergency patients with cancer: a cohort study[J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 1-9.

[24] 付晶, 施阳, 王雷, 等. 以降钙素原指导急诊科发热患者抗菌药物使用的临床研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(3): 44-46.

[25] Schuetz P, Albrich W, Mueller B, et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future[J]. *BMC Med*, 2011, 9(107): 1-9.

[26] Huang TS, Huang SS, Shyu YC, et al. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): 1-7.

[27] Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(6): 1-11.

[28] 陈耀武, 陈一峰, 毛和明, 等. 降钙素原(降钙素原)检测指导感染患者抗菌药物应用的临床研究[J]. *当代医学*, 2015, 21(384): 18-19.