

· 全军老年医学会议专栏 ·

血清降钙素原及C反应蛋白在感染性疾病中的应用前景

范方松*, 杜万红

(解放军第163医院老年病科, 长沙 410003)

【摘要】血清降钙素原(PCT)是降钙素前肽物质,正常情况下由甲状腺C细胞产生。C反应蛋白(CRP)是一种急性时相反应蛋白,在白细胞介素-6作用下由肝细胞分泌产生。有关资料表明,感染时血清PCT及CRP水平升高,并与感染严重程度呈正相关。在临床检测中发现两者在诊断感染性疾病灵敏度上差异不明显,但在特异性上PCT明显高于CRP。两者联合检测在鉴别诊断感染性疾病和非感染性疾病、监测危重症及感染、指导抗生素的合理应用、判断治疗效果及评估预后上有重要的临床应用价值与良好的应用前景。PCT产生机制及其在重症感染时的来源、作用机制尚不清楚,有待于进一步研究。

【关键词】降钙素原; C反应蛋白质; 传染病

【中图分类号】 R51

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00175

Application potential of serum procalcitonin and C-reactive protein in infectious diseases

FAN Fang-Song*, DU Wan-Hong

(Department of Geriatrics, Chinese PLA No.163 Hospital, Changsha 410003, China)

【Abstract】 Serum procalcitonin (PCT) is propeptide of calcitonin, normally produced by thyroid C cells. And C-reactive protein (CRP) is a sort of acute phase protein secreted by hepatic cells in the induction of IL-6. Substantial studies have shown that the serum levels of PCT and CRP are increased remarkably in the patients who suffered from infectious diseases, and the levels are positively correlated with the severity of the infectious disorders. There is no apparent difference in the sensitivity of diagnosing infectious diseases between the 2 proteins, but the specificity of PCT is higher than that of CRP. It is of great clinical application value and promising application prospect when the 2 proteins are combined together in the differential diagnosis of infection and noninfectious diseases, the monitoring of critical illness and severe infection, the guiding of appropriate antibiotics usage, and the evaluation of curative effects and prognosis. However, how the PCT is produced and through what mechanism it exerts effect remain unclear and need further studies.

【Key words】 procalcitonin; C-reactive protein; communicable diseases

Corresponding author: FAN Fang-Song, E-mail: 522305084@qq.com

感染性疾病是临床上较为常见的疾病,其临床表现缺乏特异性,是危重症患者的主要死亡原因之一。因感染性疾病患者的病原学诊断需要一定的技术条件和时间周期,待结果出来之前医师只能凭借临床经验给患者用药,因此,常影响对感染的诊断和治疗,造成抗生素的滥用及患者的经济、精神负担,因而准确地诊断感染并采取有效的治疗措施对危重症患者有十分重要的意义。严重感染、感染性休克、感染致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,

MODS)患者病死率达35%~70%^[1]。所以,需要寻找一种快捷、简单、行之有效的实验室诊断方法,进行细菌感染的诊断。合理抗感染治疗,避免因抗生素的滥用而产生耐药性,可明显改善危重症患者的预后。近年来大量研究表明血清降钙素原(procalcitonin, PCT)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)联合检测在临床应用中有重大价值。本文就血清PCT及CRP在感染性疾病中的诊断、监测危重症及感染、指导抗生素的合理应用、判断治疗效果及评估预后作一综述。

1 概述

PCT是无激素活性的降钙素 (calcitonin, CT) 前肽物质, 是由116个氨基酸组成, 相对分子量为13kD的糖蛋白。正常条件下, 人血清中PCT含量很低, PCT在甲状腺C细胞中生成并裂解出CT, 当发生全身严重细菌感染等异常情况下, 血清PCT含量显著升高, 这可能与甲状腺外的器官 (主要是肝脏肥大细胞和单核细胞、外周血单核细胞、部分脏器神经内分泌细胞也是产生PCT的重要场所) 产生PCT有关, 在甲状腺切除后严重感染患者血中PCT含量仍然升高。实验证实, 细菌内毒素、多种促炎细胞因子 (如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 等) 可以刺激PCT的释放。

CRP是第一个确认的急性时相反应蛋白, 在急性创伤和感染时其血浓度急剧升高。CRP的分子量为105 500, 由含有五个相同的未糖基化的多肽亚单位组成, 每个亚单位含有187个氨基酸, 这些亚单位间通过非共价键连结成环状的五聚体, 并有一个链间二硫键。CRP不仅结合多种细胞、真菌及原虫等体内的多糖物质, 在钙离子存在的条件下, 还可以结合卵磷脂和核酸。结合后的复合体具有对补体系统的激活作用, 作用于血清补体C1 (C1q)。CRP可以引发对侵入细胞的免疫调理作用和吞噬作用, 而表现炎症反应。CRP是一种能与肺炎链球菌C多糖体反应形成复合物的急性时相反应蛋白, 半衰期19h; 血清CRP由肝脏合成, 白细胞介素-1b、白细胞介素-6以及肿瘤坏死因子 α 是其合成的最重要的调节因子。

2 PCT和CRP检测的临床比较

周黎^[2]研究表明在诊断细菌性感染时PCT的临床应用价值高于CRP。PCT和CRP临床符合性比较结果显示: PCT灵敏度为85%, 特异性为86.7%, 总符合率为85.7%; CRP灵敏度为90%, 特异性为67%; 总符合率为80%。数据显示PCT和CRP在感染性疾病灵敏度上差异不明显, 但在特异性上PCT明显高于CRP。CRP是一种急性时相反应蛋白, 多种因素均可引起其升高, 包括心血管疾病也会导致其升高, 所以临床单凭CRP一项标志物, 大大限制了辅助诊断作用。临床也需要更敏感、更特异的标志物来辅助对重症感染和败血症的诊治。PCT作为新的感染标志物, 水平不受非感染因素影响, 因此PCT对细菌感染的诊断价值明显高于白细胞 (white blood cell, WBC) 计数及CRP, 是一项灵敏度好、特异性高的具有鉴别诊断意义的新指标。

3 PCT和CRP在感染性疾病中的应用

3.1 鉴别诊断感染性疾病和非感染性疾病

临床上针对感染发热的患者, 往往根据外周血WBC计数和分类来判断是否存在细菌感染, 从而作为是否使用抗生素的依据。但这些指标往往对于感染的诊断敏感性和特异性均不高。杜翠霞^[3]将1年内收治的40例细菌感染患者作为观察组, 另外选择同期在该院进行体检的40例健康者作为对照组进行研究, 发现观察组患者的PCT和CRP水平显著高于对照组。PCT通过游离形式存在于健康人的血清中, 健康人群或者非感染性疾病患者的PCT含量十分稀少, 约 $<0.1\mu\text{g/L}$, 甚至检测不到。当机体处于病毒感染和自身免疫性疾病炎症反应时PCT是处于较低水平的。检测PCT水平有助于区别细菌和病毒引起的炎症反应, 对提高临床诊断的准确性十分有利。PCT有助于感染性全身炎症反应的早期诊断和鉴别诊断。在感染急性期, 被激活的单核细胞可释放白介素, 在感染发生后24h CRP开始升高, 48h达到高峰。目前, 国内外学者通过研究也已证实, 在疾病的恢复期, CRP含量会急速下降, 且其水平能显著反映患者的感染程度。但是, 需要注意的是, CRP作为急性炎症期产生的一种特种蛋白, 是一种经典的炎性标志物, 升高幅度与感染程度呈正相关。所以, PCT和CRP水平检测可用于感染性疾病的诊断, 对临床诊治具有重要指导意义。

3.2 监测危重症及感染

MODS是危重症患者死亡的重要原因之一, 其病死率在50%以上^[4]。正确预测、判断MODS是目前危重症患者诊治所面临的一个重要课题, 亦是进一步降低多发伤患者病死率的关键。严重多发伤患者由于伤情严重、隐匿、多变, 常易继发MODS而导致不良预后。吴建国等^[5]研究证实严重创伤早期外周血CRP及PCT含量与多发伤后MODS发生存在一定相关性; 峰值出现在24~48h, 随着伤后时间的延长, 各项指标逐渐降低, 联合检测其相关性更高, 可靠性更好。因此, 对于严重多发伤患者, 早期联合动态检测外周血中CRP及PCT含量可能对预测MODS发生有一定临床参考价值, 为早期防治MODS奠定基础。国外学者报道^[6,7], 继发于全身炎症反应综合征的MODS患者血浆PCT产生较CRP早, 血浆中的PCT在炎性反应发生4h后开始升高, 之后急剧上升并在8~24h内维持高水平, 而CRP仅是在炎性反应发生8~12h后超过正常值, 远滞后于PCT, 而PCT含量恢复至正常水平所需的时间比CRP短。

张剑等^[8]检测了32例感染性休克患者入院第1, 2, 4天以及转出重症监护室或死亡前最后一次的CRP、PCT、急性生理和慢性健康评分-II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE-II), 按预后将患者分为死亡组及存活组进行动态观察, 并做APACHE-II评分与CRP、PCT水平动态变化的相关性分析。研究显示感染性休克患者在纳入时的PCT ($> 15\mu\text{g/L}$)、CRP ($> 100\text{mg/L}$)升高明显。在死亡组病例中, 患者CRP及PCT水平明显高于存活组; 同时还发现, 在死亡组随着病情加重CRP及PCT逐渐升高; 在存活组, 随着病情好转, CRP及PCT逐渐下降, 与病情程度呈正相关。盘毅辉等^[9]选择59例重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 患者, 其中非感染者28例, 并发感染者31例; 另选取26例健康体检者作为对照组。分别对SAP患者及对照组进行血清PCT及CRP水平的测定。研究结果显示, SAP感染组及非感染组血清PCT及CRP水平明显高于对照组, 而感染组PCT及CRP水平均明显高于非感染组。提示对SAP来说, PCT及CRP均为敏感、特异的血清学标志物, 可作为判断SAP患者是否合并感染、病情严重程度、观察治疗效果及评估预后的重要指标。

3.3 指导抗生素的合理应用

国内外大量研究表明, 检测PCT及CRP水平可以指导抗生素的使用, 从而降低抗生素使用率、减少住院费用、减少抗生素给机体带来的不利影响、降低抗生素的耐药。武夏^[10]将109例慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者, 随机分成PCT组 ($n = 52$) 和常规治疗组 ($n = 57$), 常规治疗组按常规治疗方法使用抗生素进行治疗, PCT组通过血清PCT测定来指导抗生素使用, 比较两组抗生素使用时间、使用率、临床有效率、患者住院费用、住院时间及抗生素治疗结束后两组患者炎性指标 (白细胞总数、中性粒细胞数、CRP) 之间差异。研究结果表明, PCT指导治疗可以减少AECOPD患者抗生素用量, 平均住院时间缩短。PCT作为炎性标志物, 在一定程度上可以指导抗生素的合理应用, 有助于改善患者病情及预后, 同时也可以减少抗生素应用, 从而对降低住院费用及减少耐药的发生具有一定临床意义。

Claeys等^[11]在6个试验中心收集了1002例下呼吸道感染主要是AECOPD患者进行随机对照研究, 结果发现, PCT指导治疗组使用的抗生素明显较少, 医疗费用减少, 抗生素暴露下降, 住院时间缩短, 但患者在生命质量、临床症状和肺功能改善等

方面与对照组比较差异无统计学意义。Stolz等^[12]进行了一项随机对照研究, 将208例AECOPD患者随机分为实验组及对照组, 实验组按照PCT水平来指导抗生素的使用 (PCT $\geq 0.25\mu\text{g/L}$ 使用抗生素, PCT $< 0.25\mu\text{g/L}$ 停用抗生素), 而对照组则根据临床医师的经验来选择使用抗生素。结果发现实验组抗生素处方量为40%, 而对照组抗生素处方量为72%, 差异具有统计学意义, 同时实验组较对照组抗生素暴露的相对危险度为0.56, 两组患者的临床症状和肺功能改善、住院日、6个月内再次住院率和再次急性加重率差异均无统计学意义。

3.4 判断治疗效果及评估预后

朱红俊等^[13]在42例老年重症肺炎患者入院后第1, 3, 5天分别进行CRP, PCT和WBC检测, 同时根据预后将42例老年重症肺炎患者分为死亡组和存活组进行对比分析。研究观察到两组老年重症肺部感染患者第1天CRP ($> 50.7\text{mg/L}$)、PCT ($> 10\mu\text{g/L}$)明显高于正常, 但WBC增高不明显。存活组患者随病情好转, PCT及CRP水平明显下降, 但WBC下降不明显。死亡组CRP及PCT水平明显高于存活组 ($P < 0.05$)。研究提示PCT及CRP联合检测可作为老年重症肺炎患者病情严重程度及预后判断的生物标志物, 而传统指标WBC不能迅速有效地判断病情预后。王敏等^[14]对老年人下呼吸道感染者95例 (作为病例组, 包括轻度31例、中度34例、重度30例) 及30例健康体检者 (作为对照组), 检测血清PCT及CRP水平, 对呼吸衰竭发生率和住院时间进行研究。研究结果提示病例组血清PCT及CRP水平较对照组显著升高; 老年人下呼吸道感染者中度组较轻度组、重度组较中度组、重度组较轻度组血清PCT及CRP水平均明显升高, 血清PCT和CRP水平呈正相关, 血清PCT及CRP水平与病情严重程度呈正相关; 发生呼吸衰竭患者血清PCT及CRP水平显著高于未发生呼吸衰竭患者, 差异均有统计学意义。说明血清PCT及CRP可作为老年人下呼吸道感染的标志物, 同时可以评估老年人下呼吸道感染的严重程度, 对其预后评估有一定价值。

综上所述, PCT及CRP是理想的早期检测感染性疾病的标志物, 有良好的应用前景。两者联合检测能及时有效地诊断是否为细菌感染性疾病, 可提高其诊断的特异性及敏感性, 减少误诊率, 并指导临床合理、正确地对症治疗。同时, PCT及CRP水平与感染的严重程度呈正比, 并随感染的控制而下降, 能及时反映感染的临床过程及抗感染疗效。另

外, 动态检测其水平变化更有价值, 可指导临床医师合理应用抗生素, 在一定程度上防止耐药及二重感染, 并且在判断治疗效果及评估预后上也有一定价值。但有关PCT的产生机制及其在重症感染时的来源、作用机制尚不清楚, 仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 易丽, 王毅, 孙朝文, 等. 血清降钙素原在儿科呼吸道感染中的临床意义[J]. 中华肺部疾病杂志, 2011, 4(3): 241-244.
- [2] 周黎. PCT(降钙素原)与超敏C-反应蛋白(Hs-CRP)检测的临床比较[J]. 临床医学杂志, 2011, 24(3): 1268-1269.
- [3] 杜翠霞. 血清降钙素原和C反应蛋白水平在感染性疾病中的诊断价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(8): 1366-1367.
- [4] Okajima k. Multiple organ failure associated with severe infection—the molecular mechanism(s) and new therapeutic strategies[J]. Nippon Rinsho, 2007, 65(Suppl 3): 619-626.
- [5] 吴建国, 薛绪潮, 毕建威, 等. 动态检测C反应蛋白及降钙素原预测多发伤后多器官功能障碍综合征的发生[J]. 中国医师进修杂志, 2010, 30(35): 1-3.
- [6] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, *et al.* Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature[J]. Crit Care, 2006, 10(5): R145.
- [7] Lòpez Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, *et al.* Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin[J]. BMC Pediatr, 2006, 6: 16.
- [8] 张剑, 张宁, 刘宏, 等. C反应蛋白和降钙素原检测对感染性休克患者的临床应用价值[J]. 中国急救医学杂志, 2011, 31(5): 444-446.
- [9] 盘毅辉, 邓孙林, 蒋亚斌. 重症急性胰腺炎患者检测降钙素原和C反应蛋白的临床意义[J]. 中国实用医药杂志, 2013, 8(2): 26-27.
- [10] 武夏. 血清降钙素原测定对合理应用抗生素治疗AECOPD的作用[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(4): 654-655.
- [11] Claeys R, Vinken S, Spapen H, *et al.* Plasma procalcitonin and C reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates[J]. Crit Care Med, 2002, 30(1): 757-762.
- [12] Stolz D, Chist-Criain M, Bingisser R, *et al.* Antibiotic treatment of exacerbation of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin guidance with standard therapy[J]. Chest, 2007, 131(1): 9-19.
- [13] 朱红俊, 徐俊龙, 张剑. 动态监测血清C反应蛋白、降钙素原在老年重症肺炎患者中的意义[J]. 浙江医学杂志, 2012, 34(12): 1015-1018.
- [14] 王敏, 郑世良, 程善光. 降钙素原和C反应蛋白对老年人下呼吸道感染病情严重程度及预后评估价值[J]. 中国全科医学, 2012, 15(15): 1695-1697.

(编辑: 张青山)