

• 论 著 •

降钙素原在呼吸系统相关疾病中的应用探讨*

匡红¹, 刘书蓉¹, 周琳瑶¹, 袁璐¹, 曾琳¹, 裴莉¹, 贾淑芳¹, 蔡荣¹, 熊露¹, 赵燕¹, 呼永河^{2△}
(1. 中国人民解放军第四五二医院检验科, 四川成都 610021; 2. 成都军区总医院检验科, 四川成都 610083)

摘要:目的 了解降钙素原(PCT)的测定在呼吸系统相关疾病中的意义。方法 收集呼吸内科各种疾病(肺部感染、肺炎、肺癌、哮喘、呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病等)患者血清测定 PCT 水平,按照疾病不同分组与健康对照组进行比较,同时对感染患者与慢性阻塞性肺疾病患者两组绘制受试者工作特征曲线,得到相关参数。结果 肺部感染组、肺炎组、慢性阻塞性肺疾病组、肺部肿瘤组、呼吸衰竭组患者 PCT 水平与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);受试者工作特征曲线中感染组曲线下面积(AUC)=0.872、灵敏度 91%、特异度 87%;慢性阻塞性肺疾病组 AUC=0.822、灵敏度 84%、特异度 90%;哮喘组患者 PCT 水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 呼吸系统疾病患者与健康人 PCT 的区别有统计学意义,有助于临床医生判断病情;PCT 的检测对于肺部感染、慢性阻塞性肺疾病具有较高的临床价值;可以对怀疑哮喘患者检测 PCT,与慢性支气管炎、咽炎进行区分,降低误诊率。

关键词:降钙素原; 呼吸系统; 炎症; 慢性阻塞性肺疾病; 感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)09-1198-03

Study on procalcitonin application in respiratory system related diseases*

Kuang Hong¹, Liu Shurong¹, Zhou Linyao¹, Yuan Lu¹, Zeng Lin¹, Pei Li¹,
Jia Shufang¹, Cai Rong¹, Xiong Lu¹, Zhao Yan¹, Hu Yonghe^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, 452 Hospital of PLA, Chengdu, Sichuan 610021, China; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China)

Abstract: **Objective** To understand the significance of procalcitonin(PCT) detection in respiratory system related diseases. **Methods** The serum specimen collected from the respiratory diseases patients[lung infections, pneumonia, lung cancer, asthma, respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease(COPD), etc.] were divided into groups according to the different diseases, and serum PCT levels were detected and compared with that in the normal group. The receiver operating curves(ROC) of the infection group and the COPD group were drawn for obtaining the relevant parameters. **Results** There were statistical differences between the serum PCT levels of lung infection group, pneumonia group, COPD group, lung tumor group and respiratory failure group with that in the control group($P < 0.05$). In ROC, the area under the curve(AUC) of infection group was 0.872, the sensitivity was 91%, specificity 87%; in COPD, AUC = 0.822, the sensitivity was 84% and the specificity was 90%. No significant difference was found in the serum PCT levels between in the asthma group and the control group($P > 0.05$). **Conclusion** The difference of PCT has statistical difference between the patients with respiratory system diseases and the healthy person, which could be conducive to clinical doctor to judge the disease condition; the PCT detection has the higher clinical value for pulmonary infection and COPD; the PCT detection may be performed in the patients with suspected asthma, which can distinguish it from chronic bronchitis and pharyngitis for reducing the misdiagnosis rate.

Key words: procalcitonin original; respiratory system; inflammation; chronic obstructive pulmonary diseases; infection

降钙素原(PCT)是 20 世纪 90 年代由 Assicot 等发现的一种新型炎性标志物,最初 PCT 应用于辅助诊断脓毒症引起的全身系统性感染及病情严重程度的判断^[1],但随着研究的不断深入,近年来国内外已将 PCT 广泛应用于各种感染性疾病的临床实验室诊断,认为是一项有潜在诊断价值、灵敏度高的感染指标。PCT 目前已越来越受到临床医生的重视,现多用于鉴别病毒与细菌感染,对感染的灵敏度有很好的相关性和特异度。PCT 已经在临床的许多领域得到应用^[2]。

在现代化日益发达的今天,空气污染、吸烟等多种因素使得呼吸系统疾病在人群中的爆发性越来越高,并且呼吸系统疾病作为人们生活中最为常见的疾病之一,常常引发感染、炎症,因此,对于呼吸系统疾病的患者进行 PCT 的测定显得尤为重

要。为了解 PCT 在呼吸系统几种常见疾病中的应用,开展了此次研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月 1 日至 6 月 21 日在本院就诊的呼吸内科患者血清标本进行 PCT 的测定。其中肺部感染组患者 90 例、肺部炎症(肺炎、支气管炎)组患者 81 例、慢性阻塞性肺疾病组患者 223 例、肺部肿瘤组患者 12 例、呼吸衰竭组患者 13 例、哮喘组患者 26 例;同时收集健康者标本作为对照组。所有标本均为乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝肘静脉血 2 mL,采血方法均按照规范化操作进行。对照组均无感染性疾病或其他疾病。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为广州万孚生物免疫荧光检测

* 基金项目:四川省卫生计生厅科研项目(090174)。 作者简介:匡红,女,主管技师,主要从事分子生物、基因芯片及生物材料方面的研究。

△ 通讯作者, E-mail: huyonghe@vip.126.com。

仪,试剂均为仪器配套生产。

1.3 方法 采用的是免疫层析法检测原理。吸取 15 μL 血浆标本与 200 μL 缓冲液混匀静止 1 min,吸取 75 μL 混匀后的样品加入测试卡的加样孔中,静止 15 min 后按照仪器提示进行检测。参考范围小于 0.5 ng/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对收集到的数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验方法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各类型疾病统计学描述 将收集到的标本 PCT 结果进行分类与统计学描述,见表 1。

表 1 各类型疾病统计学描述

组别	标本数量(<i>n</i>)	PCT ($\bar{x} \pm s$)
肺部感染组	90	4.70 \pm 2.00
肺炎组	81	4.92 \pm 2.09
慢性阻塞性肺疾病组	223	3.82 \pm 0.99
肺部肿瘤组	12	0.81 \pm 0.52
呼吸衰竭组	13	11.09 \pm 7.98
哮喘组	26	0.45 \pm 0.17

2.2 各疾病组与健康人群 PCT 水平比较 将收集到的标本与健康人血浆标本按照疾病不同分组,对 PCT 水平测得值进行 t 检验得出如下结果,见表 2。肺部感染患者与对照组 PCT 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),检测 PCT 对于临床医生判断肺部感染病情有临床意义。肺炎患者与健康人 PCT 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);慢性阻塞性肺疾病与健康人 PCT 比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤组与呼吸衰竭组 PCT 比较,差异有统计学意义;哮喘组与健康人 PCT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各疾病组与健康人群 PCT 水平分析比较结果

组别	PCT 水平	<i>P</i>
肺部感染组	4.35 \pm 1.98	<0.05
肺炎组	4.58 \pm 2.09	<0.05
慢性阻塞性肺疾病组	3.47 \pm 0.98	<0.05
肺部肿瘤组	0.60 \pm 0.50	<0.05
呼吸衰竭组	10.87 \pm 7.96	<0.05
哮喘组	0.23 \pm 0.15	>0.05

2.2 感染组与慢性阻塞性肺疾病组的工作曲线比较 考虑到肺炎为感染后的表现,将感染与肺炎标本结果合为为感染组,同慢性阻塞性肺疾病组一起绘制受试者工作特征曲线,得出其阳性率、阴性率、曲线面积(AUC)等相关参数,在受试者工作特征曲线中,感染组 AUC=0.872,灵敏度 91%,特异度 87%;慢性阻塞性肺疾病组 AUC=0.822,灵敏度 84%,特异度 90%,见表 3。由于肿瘤组、呼吸衰竭组、哮喘组标本量较少,且数据离散程度较大,在此不做统计分析。

表 3 两组受试者工作曲线相关参数

组别	<i>n</i>	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
感染组	171	0.872	91	87
慢性阻塞性肺疾病组	223	0.822	84	90

3 讨 论

PCT 是降钙素的前体蛋白质,基因定位于 11P-4 染色体

上的单拷贝基因,由相关特异性蛋白酶将其剪切为降钙蛋白 N-末端残基及降钙素 116 个氨基酸基团组合而成,生理状况下其表达局限在肺的神经内分泌细胞和甲状腺 C 细胞^[3],但在病理情况下,比如细菌感染则可诱导全身多组织多类型细胞较强烈的表达降钙素-1 基因,导致 PCT 释放升高且持续。多项研究表明 PCT 是由包括脂多糖等在内的细菌内毒素及炎性因子白细胞介素-2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)等作用于肺、肝、肾、脾的神经内分泌细胞而释放 IL-6 及 TNF- α ,具有较强的体内释放调控作用^[4]。在全身性炎症反应的早期,PCT 一般在炎症发生后 2~3 h 内可明显升高,具有早期诊断价值。因此,国内外多数学者将 PCT 作为患者感染标志物之一,2001 年国际脓毒症定义会议亦将 PCT 列为细菌感染性诊断指标之一^[5]。

抗菌药物广泛使用的现今,感染的形式已经变化多端,细菌耐药性的出现使得感染性疾病表现出顽固不易根治的现象,因此,临床医生需要一个阳性指征明显的检测指标来反映感染患者当前的感染表现。PCT 在血液中快速升高,便于检测,灵敏度高,对临床医生而言是一个指征明显的指标。本次研究中肺部感染与对照组之间的比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),验证了 PCT 的临床意义。

肺炎是由细菌、病毒或其他一些非典型病原体感染引起的肺实质炎性病变。研究显示感染的病原体不同,PCT 水平存在不同,可用于鉴别细菌、病毒、非典型性病原体的感染。也有学者提出如 PCT 浓度低于 0.25 $\mu\text{g/L}$ 时,提示患者没有临床相关的细菌感染^[6]。因此,PCT 在对判断肺炎的病原体中具有一定的参考价值。本次试验中肺炎组与对照组经过比较发现,二者 PCT 的差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明在肺炎患者中检测 PCT 的水平对于临床医生判断病情、治疗、预后都有一定的临床意义。

慢性阻塞性肺疾病的诱因分感染性因素和非感染性因素。对于慢性阻塞性肺疾病患者,如何判断诱因,关系到患者的临床治疗是否及时、准确,以及患者的预后。有学者研究发现,细菌感染的慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT 水平明显升高,而非感染患者的血清 PCT 水平无明显变化,提示慢性阻塞性肺疾病患者血清 PCT 水平升高与细菌感染有关^[7],可指导临床医师对慢性阻塞性肺疾病诱因的判断及制订正确的治疗方案。本次研究中慢性阻塞性肺疾病与对照组比较发现,二者 PCT 水平的差异具有统计学意义($P < 0.05$),PCT 对于慢性阻塞性肺疾病的病情判断有一定的临床意义。

通过感染组与慢性阻塞性肺疾病组绘制的受试者工作特征曲线表明,PCT 对于肺部感染、慢性阻塞性肺疾病的病情判断具有很高的灵敏度(91%、84%)与特异度(87%、90%)。

肺部肿瘤是肺部实质细胞发生病变产生的畸形占位性改变后的病理表现,肿瘤的发生往往提示呼吸系统功能呈现一个进行性的下降,并且肿瘤细胞的快速增生加速了肺部实用组织的减少,使得肿瘤患者多伴发肺部感染,继而呈现炎症表现^[8]。呼吸衰竭同样会因此引发呼吸系统感染率的升高。本次肿瘤组、呼吸衰竭组与健康人群比较,PCT 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是由于此次研究二者的标本数量较少,病情较稳定且二者数据上显示出离散程度较大,因此 PCT 在肺部肿瘤与呼吸衰竭上的关系还有待进一步的研究。

哮喘患者的常见症状是发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,少数患者还可能以胸痛为主要表现^[9],这些症状经常在患者接触烟雾、香水、油漆、灰尘、宠物、花粉等刺激性气体或变应原之后发作,夜间和(或)清晨症状也容易(转第 1202 页)

3 讨 论

PCT 检测在欧洲已被广泛应用于临床^[6]。近几年来,国内的应用也逐渐增加,已有取代 C-反应蛋白(CRP)之势^[7]。然而,笔者发现很多典型肺部感染,抗菌药物治疗有效,PCT 却总是处于较低水平。

与此同时,G 试验也被广泛应用。近年来发表的应用性文献大多肯定 G 试验,加之有专家认为国内念珠菌肺炎高于国外,各方观点真假难辨也是造成 G 试验被滥用的原因之一。仔细研究不难发现,其设计不仅在参照标准的选取上缺陷明显,病例选择具有明显倾向性,证据与结论之间也缺乏必然联系。这些报道很大程度上误导了后来的跟随者。

通过笔者历经一年的临床常规工作状态下的研究,收集有效病例 1 027 例,通过统计学处理后发现,PCT 诊断肺部感染敏感性 66.4%,阳性预测值 30.9%。PCT 阴性病例(小于 0.5 ng/mL)中很多细菌培养为阳性。其中结核分枝杆菌与星形奴卡菌在呼吸道中是公认的致病菌,并不存在定值。

通过研究,笔者得出单独采用 G 试验、痰培养或者 CT 诊断肺部感染,其敏感性都是较低的,而且不同试验之间符合程度并不高,G 试验与痰培养符合率 13.2%,与 CT 的符合率 21.4%。在痰培养为曲霉菌的病例中,或是 CT 诊断为肺曲霉菌感染的患者中,G 试验中位数以及均数远小于其临界值,说明该试验以 60 pg/mL 为阈值,将难以得到满意的阳性预测值。另外从 12 例痰培养 G 试验为阳性的病例分布特点可以看出,当测定值大于 768 pg/mL 时,意味着不可接受的高值,可能与 G 试验干扰物(如人血清蛋白、丙种球蛋白、香菇多糖制剂等)有关。

在 17 例疑似肺源性败血症患者中有 3 例患者同一时间段送检的 PCT 测定值处在阈值以下。另外有 3 例患者的 G 试验测定值假阳性。在 PCT 的连续监测中,初始高值降低比较明显,到 2.0 ng/mL 以下不再继续下降;初始值 2.0 ng/mL 左右的病例,PCT 值随治疗变化不大。

在 PCT 与 G 试验的联合诊断评价中得到的结论是既不能通过两项试验的阳性来确认肺部真菌感染,也不能通过两项试验的阴性排除肺部感染。笔者还发现通过 CT 和痰培养诊

断为肺部真菌感染的病例,其 PCT 测定值并不高,这与文献报道的情况基本一致^[8-9]。同理,细菌感染有可能会出 G 试验测定值的升高,这可能与某些抗菌药物的干扰有关,或许与合并真菌感染有关。

综上所述,作为临床医生,对于任何应用于临床的新生事物都应该首先持以谨慎态度,评判性接受。对任何实验室检查结果综合评价,选择性参考才是正确的态度。

参考文献

[1] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial[J]. Lancet, 2004, 363(949): 600-607.

[2] Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(1): 7-15.

[3] 汪明明, 崔速南, 张景遥, 等. 血清降钙素原测定在感染性疾病中的诊断意义[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2002, 2(4): 215-217.

[4] 刘又宁. 呼吸疾病临床问题的新认识[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(4): 294-295.

[5] 中华医学会呼吸病分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 20(10): 651-655.

[6] 高蕾, 周新. (1,3)-β-D 葡聚糖检测在侵袭性真菌感染中的诊断意义[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(2): 123-125.

[7] Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis[J]. Mater Sociomed, 2013, 25(4): 277-281.

[8] 杨兰萍, 胡皖玲, 余小龙. 血清降钙素原指导儿童呼吸道感染抗生素应用的临床意义[J]. 中国医学工程, 2014, 22(1): 40.

[9] Dou YH, Du JK, Liu HL, et al. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(4): 464-469.

(收稿日期:2015-01-14)

(上接第 1199 页)

发生或加剧。很多哮喘患者在确诊之前常常经历很长时间的误诊过程,被诊断为慢性支气管炎、咽炎等^[10],由于错误的诊断导致治疗方案的错误,不仅延误治疗,给患者造成身体上的痛苦,也给患者带来精神上、心理上的痛苦,加大经济负担。并且由于经常使用抗菌药物,且抗菌药物对哮喘病没有治疗作用,反复使用容易造成耐药。本次研究中哮喘组与健康人群比较,PCT 水平差异没有统计学意义($P>0.05$),说明哮喘患者与健康人群之间没有明显的区别,这也可以作为鉴别哮喘与慢支炎、咽炎的指标之一,其临床意义有待进一步研究。

参考文献

[1] Saint S, Flah EK, Abrahamse P, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease specific issues that influence the cost effectiveness of antimicrobial therapy[Z], 2001: 2512.

[2] 蔡伟娟, 刘旻, 郑维成, 等. 降钙素原在感染性疾病中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1822-1823.

[3] 方琦, 黄锡荣, 李凯, 等. 降钙素原荧光免疫层析定量检测方法的建立及性能评估[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(12): 1102-1107.

[4] 耿洁, 张琦. 定量检测血清降钙素原对肺部感染患者的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2210-2212.

[5] 胡可, 刘文恩, 梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 30-33.

[6] 程兴梅, 张敏, 姜杰. 重症肺炎降钙素原及人可溶性髓系细胞触发受体-1 与乳酸测定的临床价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 1548-1549.

[7] 毛晓露, 李归宁. 血清降钙素原和血清前清蛋白在呼吸道感染性疾病中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 843-844.

[8] 胡蓉, 孟幼莉, 刘春棋. 血清降钙素原测定在呼吸系统感染性疾病中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(6): 568-569.

[9] 谢文锋, 严海燕, 黄松音, 等. 降钙素原在感染性疾病中的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1427-1428.

(收稿日期:2015-01-10)