

- 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] Schwietz 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-
- betes 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; 炎性介质

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

临幊上,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。免疫化学发光法是应用双克隆抗体、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,能迅速为临幊诊断提供科学依据。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

膜上设置羊抗鼠 IgG 多克隆抗体构成质控线。通过底板将滤纸、样品垫、荧光微球结合垫、硝酸纤维素膜和吸水纸组装成试纸条,用此荧光微球免疫层析试纸条 15 min 内即可快速、准确地定量检测 PCT。

3 PCT 临床应用

3.1 细菌感染和脓毒血症 血清 PCT 是一种由甲状腺滤泡旁细胞分泌的降钙素的无激素活性前体物质,可产生多种生物效应,当人体组织和器官被细菌等微生物感染时,可作为中性粒细胞趋化因子发挥促炎作用^[6]。李小丽^[7]对 53 例感染患儿进行 PCT 检测,同时检测 47 例病毒感染患儿,结果显示:细菌感染组患儿血清 PCT 水平明显高于病毒感染组($P < 0.05$)。说明 PCT 血清水平在细菌感染的患者中明显增高,而在病毒感染时正常或轻微增高。刘小燕等^[8]选取细菌性感染性疾病的患儿 72 例,根据感染的严重程度分为重症感染组 37 例和一般感染组 35 例,对照组为同期健康患儿 40 例,进行 PCT 检测;结果:细菌感染组的 PCT 比健康对照组增高明显($P < 0.05$),重症感染组 PCT 阳性检出率高于一般感染组及对照组($P < 0.05$)。他们的研究显示,PCT 对于细菌感染性疾病尤其是重症感染性疾病的敏感性较高,PCT 检出值越高,感染程度越严重。

脓毒症是人体对感染作出反应而出现伤害自身组织和器官的疾病,重者危及生命。Mohsen 等^[9]对 35 例脓毒症新生儿进行 PCT 检测,并用 35 例健康新生儿作对照,结果 PCT 对新生儿脓毒症诊断的敏感性为 80%,特异性为 85.7%。脓毒症常引起 PCT 升高,监测 PCT 浓度可评估抗生素治疗的有效性及预后判断^[3,10]。Liu 等^[11]通过数据库搜索策略,荟萃分析了 3 994 例脓毒症患者,PCT 浓度升高与脓毒症患者病死率密切相关,PCT 可以应用于预测脓毒症的病死率。

3.2 细菌性脑膜炎 细菌性脑膜炎是一种儿童发病率和病死率均高的严重疾病,若治疗不及时也容易产生后遗症。目前,儿童脑膜炎病原体检测难度大,过程繁琐,报告时间长,往往延误最佳治疗时机。Alkhali 等^[12]对 40 例 4 个月至 12 岁脑膜炎患儿进行研究,结果发现 PCT 比 CRP 或白细胞计数等指标能更准确地诊断出细菌性脑膜炎,且可用于治疗效果判断,其灵敏度和阴性预测值均明显高于其他同类指标。为了确定用 PCT 作为诊断细菌性脑膜炎标志物的准确性,Wei 等^[13]通过 EMBASE、Scopus、科学网络和 PubMed 等数据库系统搜索,回顾性分析了 2 058 例受试者,细菌性脑膜炎脑脊液中 PCT 整体的特异性和敏感性分别为 86% 和 80%;血液中 PCT 整体的特异性和敏感性分别为 97% 和 95%;血液和脑脊液中的 PCT,受试者作业特征曲线分别为 90% 和 98%。他们的分析表明,PCT 是一个有用的细菌性脑膜炎诊断的生物标志物。因此,血清 PCT 在诊断与鉴别诊断细菌性脑膜炎方面也具有重要的临床应用价值。

3.3 心力衰竭 心力衰竭是由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍证候群。心力衰竭是一种临床综合征,其诊断依赖于临床评价^[14]。为了正确评估 PCT 对细菌感染患者并发充血性心力衰竭的诊断价值,Wang 等^[15]研究了不同类型的充血性心力衰竭、细菌感染、细菌感染并发心力衰竭和健康个体等 4 698 例,

结果单纯心力衰竭患者的 PCT 水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),而细菌感染并发充血性心力衰竭患者的 PCT 水平要明显高于单一的细菌感染者($P < 0.01$),心力衰竭合并细菌感染者可以提升 PCT 水平。此外,Canbay 等^[16]和 Demissei 等^[17]的病例对照研究结果也认为 PCT 可作为诊断心力衰竭的指标。

3.4 髓内钉术后感染 髓内钉目前被认为是股骨干骨折治疗的首选内固定方式,但不可避免出现各种并发症,其中最严重的是术后深部感染,髓内钉术后感染具有早期诊断困难、难治愈、易反复的特点,常引起骨折延迟愈合或不愈合,甚至危及生命。髓内钉术后感染作为一种深部感染及髓内钉内固定术后的并发症,若能早期诊断,合理使用抗生素,可以取得较好的预后效果,但目前仍缺乏一种敏感、精确诊断髓内钉术后感染的有效预示指标。梁其彬等^[18]研究表明:PCT 水平与骨折开放程度、感染程度呈正相关,并在不同 Gustilo 分型间存在统计学差异,证实 PCT 能较好地反映感染情况,可在不同 Gustilo 分型间具有区分度。因此认为,PCT 可能在早期诊断髓内钉术后感染方面具有一定的临床应用价值。

3.5 急性有机磷中毒 急性有机磷中毒是临床常见的一种中毒性疾病,患者多因误服、自服、污染食物的摄入而引起急性中毒,起病急,病情重,特别是老年患者易致肺部感染,如果抢救不及时容易导致呼吸衰竭而危及生命。王雪峰等^[19]对 60 例有机磷中毒合并肺部感染的老年患者进行白细胞、PCT 等指标分析,发现老年急性有机磷中毒合并肺部感染患者第 2、3 天的 PCT 值高于对照组,且与动脉 PaCO_2 呈负相关,与动脉 PaO_2 呈正相关。因此推测,PCT 可作为老年急性有机磷中毒合并肺部感染的一项临床诊断指标。

3.6 真菌感染 近年来随着大剂量抗生素、激素、免疫抑制剂的应用,以及器官移植术的开展,真菌感染越来越普遍。文献报道,真菌感染时,血清 PCT 也升高。为了确定 PCT 是否可用于诊断念珠菌感染,Cortegiani 等^[20]对 260 例符合研究条件的患者同时进行细菌培养、PCT 和 PCR 检测,结果 PCT 的敏感性和特异性分别为 86.8% 和 87.4%,PCT 可替代 PCR 和细菌培养用于诊断念珠菌感染。Dou 等^[21]通过电子数据库查找用 PCT 单独或与其他生物标志物诊断侵袭性真菌感染的原始研究报告,文献表明诊断准确性良好。

3.7 恶虫病 恶虫病是由恶虫病立克次体引起的急性发热性传染病。在南亚洲和西太平洋区域,恶虫病仍然是一个公共卫生问题^[22]。Peter 等^[23]对 84 例诊断为恶虫病的患者进行回顾性研究,他们使用单变量和多变量逻辑回归分析、费舍尔判别分析和受试者工作特征曲线法,评估 PCT 水平和疾病严重程度与病死率之间的关系,结果显示 PCT 水平升高和恶虫病严重程度及病死率增加密切相关,可作为辅助诊断恶虫病的指标。

4 小结

目前,临幊上诊断细菌感染的方法以细菌培养为主,但细菌培养耗时,标本采集需要一定操作技术,又容易发生污染,检出率低,特异性不高,在临幊症状不明显时往往容易延误治疗,很难满足及时、准确、快速地为临幊诊断和治疗提供科学依据的要求。与传统细菌培养比较,PCT 特异性和敏感性较高,能迅速地为临幊诊断和治疗提供科学依据,特别是在细菌感染、

真菌感染、寄生虫感染等方面鉴别诊断具有重要的临床应用价值。随着检测技术的不断发展,其作为新型炎性标记物必将在临床诊断、治疗和预后判断中发挥越来越重要的作用,具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Lenschow C, Hummel R, Lindner K, et al. Procalcitonin - a marker for anastomotic insufficiency after pancreateoduodenectomy? [J]. Clin Lab, 2016, 62(1/2): 209-217.
- [2] Davies J. Procalcitonin [J]. J Clin Pathol, 2015, 68(9): 675-679.
- [3] Lipinska-Gediga M, Mierzchala-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics - prognostic and diagnostic significance in septic patients [J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1): 112-119.
- [4] 谢玉玲,戴振贤,柳丽娟,等.降钙素原化学发光免疫定量检测方法的建立及临床应用价值 [J].福建医药杂志,2013,35(6):10-12.
- [5] Wang HY, Wang H, Chen SP, et al. Development of a fluorescent immunochromatographic assay for the procalcitonin detection of clinical patients in China [J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 37-42.
- [6] 许欣宜,杜冀晖,张会生.定量与半定量检测血清降钙素原在细菌感染诊断中的应用价值评价 [J].国际检验医学杂志,2013,34(18):2385-2387.
- [7] 李小丽.血清降钙素原检测对儿科感染性疾病的临床诊断指导研究 [J].中国实用医药,2015,10(12):77-78.
- [8] 刘小燕,林炳柱.降钙素原测定在儿科细菌性感染性疾病中的应用价值 [J].实验与检验医学,2015,33(2):191-192.
- [9] Mohsen AH, Kamel B. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis [J]. Electron Physician, 2015, 7(4): 1190-1195.
- [10] Zhu Y, Yuan Y, Huang H. Comparison of serum procalcitonin in respiratory infections and bloodstream infections [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21586-21592.
- [11] Liu D, Su LX, Han GC, et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129450.
- [12] Alkhali UM, Az-Monem AN, Abd EA, et al. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis [J]. J Glob Infect Dis, 2011, 3(1): 14-18.
- [13] Wei TT, Hu ZD, Qin BD, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and Meta-Analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3079.
- [14] Oktay AA, Shah SJ. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons [J]. Curr Cardiol Rev, 2015, 11(1): 42-52.
- [15] Wang W, Zhang X, Ge N, et al. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases [J]. Crit Care, 2014, 18(1): R4.
- [16] Canbay A, Celebi OO, Celebi S, et al. Procalcitonin: a marker of heart failure [J]. Acta Cardiol, 2015, 70(4): 473-478.
- [17] Demissei BG, Cleland JG, O'Connor CM, et al. Procalcitonin-based indication of bacterial infection identifies high risk acute heart failure patients [J]. Int J Cardiol, 2016, 204: 164-171.
- [18] 梁其彬,黄枫,刘华桢.血清降钙素原检测在诊断髓内钉内固定术后感染中的意义 [J].中国骨与关节损伤杂志,2015,30(4):441-442.
- [19] 王雪峰,李青林,蔡志芳. C 反应蛋白及降钙素原检测在老年有机磷中毒并肺部感染患者中的应用价值 [J].实用老年医学,2015,29(4):327-329.
- [20] Cortegiani A, Russotto V, Montalto FA, et al. Procalcitonin as a marker of Candida species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients [J]. BMC Anesthesiol, 2014, 14: 9-25.
- [21] 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.
- [22] Griffith M, Peter JV, Karthik G, et al. Profile of organ dysfunction and predictors of mortality in severe scrub typhus infection requiring intensive care admission [J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(8): 497-502.
- [23] Peter JV, Karthik G, Ramakrishna K, et al. Elevated procalcitonin is associated with increased mortality in patients with scrub typhus infection needing intensive care admission [J]. Indian J Crit Care Med, 2013, 17(3): 174-177.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-05-23)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序,可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键,包括医学专业设计和统计学设计,医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查,要求资料完整、准确、及时、有足够的数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析,包括进行统计描述和统计推断。