

降钙素原在预测心脏移植病人预后中的作用

刘雅 温绍君 孟旭 张维君

近几年,降钙素原(procalcitonin, PCT)作为一种全身炎症反应的重要标记物,特别对严重的细菌感染、脓毒血症(sepsis)^[1]以及全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)中具有早期诊断、鉴别诊断的作用^[2]。目前,人们对其在心脏移植中的可能作用也逐渐重视。现就 PCT 在器官移植中的作用做一综述。

PCT 概述

生化特征^[3]: PCT 1984 年首次被描述,是降钙素(calcitonin, CT)的前体物,由含 141 个氨基酸残基的降钙素原前体被切除头部后转变而来,由 116 个氨基酸构成,分子量 13KD。包含以下 3 部分:(1)氨基端为含 57 个氨基酸的肽链,称为氨基酸降钙素原(aminopro-CT);(2)中间部分是含 32 个氨基酸残基的小分子肽段,为不成熟的降钙素;(3)羧基端 21 个氨基酸称降钙蛋白(katacalcine)或 CCP-I(2)。PCT 基因位于染色体 11q15.4。PCT 确切的生化功能和机体炎症反应时其来源尚不十分清楚。

生理功能:正常机体循环中 PCT 浓度很低甚至测不到,通常 $<0.5\text{ ng/ml}$,而严重细菌感染及脓毒症时,PCT 水平可升至 $1\,000\text{ ng/ml}$ 甚至更高。PCT 在体内的半衰期较长,约 $24\sim 30\text{ h}$ ^[4]。PCT 唯一可以确定的生理作用是作为 CT 的前体,转化为 CT,从而发挥 CT 对骨骼、肾脏、小肠等器官及组织的钙调节作用^[5]。

来源及可能机制:PCT 的来源有(1)甲状腺:正常生理状态下,PCT 在甲状腺滤泡旁细胞(即甲状腺 C 细胞)内经蛋白溶解酶作用转化为 CT。但研究发现,甲状腺已切除的脓毒症患者其 PCT 水平仍升高,因此推测脓毒症时 PCT 可能并不来自甲状腺 C 细胞^[1]。(2)外周血单核细胞:PCTmRNA 在人外周血单核细胞有表达,PCT 可能类似于新蝶呤,由外周血单核细胞产生^[6]。体外实验发现,内毒素和一些细胞因子可促进人体外周血单核细胞 PCTmRNA 的表达^[7]。(3)肝脏:实验发现 PCT 和急性反应蛋白诱导途径相同,肿瘤坏死因子(TNF- α)或白介素-6(IL-6)可刺激肝脏产生 PCT^[8]。(4)其他:还有学者认为 PCT 同 CT 一样来源于肺或小肠内的神经内分泌细胞,但脓毒症未合并肺损伤时 PCT 仍升高^[9]。

近几年,人们研究 PCT 来源的生物学机制主要是:PCT 产生于 11 号染色体的 CALC-I(calcitonin-I)基因,无炎症时,甲

状腺外转录 CALC-I 基因受抑制,而且主要在甲状腺和肺发现其选择性表达;发生炎症时,CALC-I 基因表达增加,全身所有组织细胞持续性释放 PCT^[10]。大量的 PCTmRNA 诱导和实质细胞 PCT 释放机制是组织源性而不是白细胞源性^[11]。也有学者认为^[12],靶细胞存在脂多糖类(lipopolysaccharides, LPS)的刺激效应,在血类败血症相关因子作用下,应分泌 PCT。

检测方法^[6]:主要有两种,(1)双面测量法。采用免疫化学荧光技术,两个单克隆抗体分别识别并连接 PCT 的降钙素部分和降钙蛋白部分,形成三明治样夹心。该测量方法简单,用量少^[13],仅需 3h,其可靠的灵敏度是 300 pg/ml ^[6,14]。此方法测得的是包括降钙素原在内的几种降钙素前体分子,但是不能区分。(2)氨基降钙素原(aminopro-CT)测定。采用放射性免疫技术^[6],利用多克隆抗血清特异性的与氨基降钙素原部分结合来测定。整个过程 $19\sim 22\text{ h}$,测量结果准确,可靠灵敏度为 4 pg/ml ,50%结合(或游离)率是 140 pg/ml 。可以测得正常机体或轻度炎症反应时血清 PCT 浓度。

PCT 释放的调节:目前的研究表明,内毒素和细胞因子可以刺激、诱导 PCT 的翻译。Dandona 等^[13]发现,健康志愿者一次注射细菌内毒素(4 ng/kg)后,继 TNF- α 和 IL-6 释放之后出现了循环 PCT 高峰,在 24h 内超过了基线水平的 1 700 倍。说明内毒素可以在无细胞因子介导的情况下直接诱导 PCT 的释放。另外,PCT 水平和血清 TNF- α 水平密切相关^[15]。Nijsten 等^[8]研究认为,TNF- α 和 IL-6 也可以直接或间接诱导降钙素原的释放。

PCT 在器官移植中的作用

1. 心脏移植术后感染的鉴别诊断

心脏移植病人术后病人面临排异反应和感染两关。为抑制排异反应,必须长期、一定量的使用免疫抑制剂;但免疫抑制治疗又增加了心脏移植术后病人机会性感染的危险^[16]。术后早期细菌和真菌感染较多,后期以病毒感染和内源性病毒再反应多见^[4];如减少免疫抑制剂的使用,又增加了排异反应发生的危险。因此,早期、迅速发现感染对其预防和治疗很必要,且可改善心脏移植术后病人的预后。

PCT 是一种创新的诊断参数,具有和其他目前使用的炎症反应因子不同的特征。是对细菌感染、真菌感染和寄生虫感染都非常特异的指标,只在疾病非常严重的情况下产生,轻微的细菌感染、病毒感染和自身免疫紊乱或者慢性非细菌

Stahler 等^[18]即用 PCT 作为鉴别诊断细菌感染、真菌感染和病毒感染或急性排异反应的指标,回顾性研究了 78 例心肺移植的病人,结果提示,和正常人相比,在细菌感染、真菌感染或原虫感染时,PCT 水平会显著升高。心脏移植病人如果不存在感染,PCT 水平升高的可能性小。PCT 水平的变化还可以反应抗生素治疗是否有效。不同临床情况下 PCT 浓度参考范围见表 1。

表 1 不同临床情况下的 PCT 浓度参考范围^[6]

诊 断	PCT (ng/ml)
正常值	<0.5
非细菌感染(病毒感染、自身免疫紊乱或其他非细菌性慢性炎症)	<0.5
非细菌病因的全身感染的诱导阶段(SIRS、烧伤、多发伤、术后)	0.5~2
脓毒症、严重全身感染的诱导阶段	<2
严重细菌感染、脓毒症、多脏器功能紊乱	常>10~>100

2. 预测心脏移植术后早期移植物衰竭相关病死率

早期移植衰竭相关病死率是指心脏移植术后受体存在早期移植物衰竭的住院病死率(30 d 内),活检或尸检排除受体死于急性排异反应或手术技术失败。心脏移植术后早期移植物衰竭指(至少存在其中 1 条):(1)病人死于外科手术进行中的心力衰竭;(2)术后 12 h 内,为阻断心肺旁路或为改善血流动力学不得不使用主动脉内球囊反搏(IABP);(3)术后 12 h 内,经食管超声显示左室射血分数小于 0.30^[19]。移植物衰竭占早期术后病死率的三分之一,由于关系到心脏移植术后,所以精确评价心脏供体是非常重要的^[30]。

近年来,随着心脏移植技术的日益完善,对心脏移植的供体的需求也日益增多。然而,除了近来报道的肌钙蛋白可以提示心肌损伤外,能够预测心脏移植术后结果的供体特异性生化指标目前仍是未知^[21]。所有脑死亡的供体都不同程度的存在心肌功能不良,实验和临床研究提示,脑死亡可以导致不可逆的心肌损伤^[22]。临床上,可能供体在脑死亡和作为供体之前,已接受机械通气或者发生了全身性感染。然而,脑死亡相关的生理改变和抗生素治疗可能掩盖其症状。同时,研究提示,急性感染可以损伤心肌功能,影响心脏移植术后结果。寻找心脏供体的特异且敏感的系统感染的标记物将有助于避免早期移植物衰竭^[23]。

Wagner 等^[19]进行了评价 PCT 水平选择临床预后相关心脏供体以及预示心脏移植术后早期移植物衰竭相关死亡率的研究。结果提示,PCT 水平仅在小部分供体升高,同时,移植术后因早期移植物衰竭未能生存者常检测到 PCT 水平升高。PCT 是一种独立的早期移植物衰竭相关死亡率预测指标,供体移植时,PCT 水平>2 ng/ml 是早期移植物衰竭相关死亡率的首选预后指标,特异性 95.8%,敏感性 50%。

的指标,与以往常用指标相比,具有半衰期长、出现早、测量简捷的特点,它能够可靠的鉴别出非病毒感染和病毒感染或排异反应,即使用大剂量免疫抑制剂的情况下也能早期鉴别感染和排异反应,可以迅速调整治疗方案、改善临床预后。PCT 在鉴别诊断以及脓毒症严重程度的评估上具有不可忽视的价值。另一方面,PCT 也有缺点,它不能代替确定细菌类型的指标,如:血培养。所以,PCT 作为新的感染指标应用于心脏移植应和其他指标相结合,以正确治疗、改善病人临床情况,提高生活质量以及延长生存时间。为了解 PCT 的细胞来源和合成机制,更好的掌握其临床优点,尤其是鉴别排异反应和病毒感染,仍需进行大量临床和实验研究^[24]。

参考文献

- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341: 515—518.
- Meisner M, Reinhart K. Diagnosis of sepsis: the role of parameters of the inflammatory response. *NVIC Monitor*, 2001, 5: 41—45.
- Le Moullec JM, Jullienne A, Carais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*, 1984, 167: 93—97.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, et al. Procalcitonin(PCT)-indications for a new diagnosis parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovascular Engineering*, 1996, 1: 67—76.
- Susan BW. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. *Crit Care Med*, 2000, 28: 586—588.
- Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 3296—3301.
- Heidi D. Procalcitonin: a predictor of lung injury attributable to sepsis. *Crit Care Med*, 1999, 27: 2304—2305.
- Nijsten MWN, Olinga P, Hauw TT, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*, 2000, 28: 458—461.
- Jaresova M, Striz I, Cerna'kova J, et al. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunology Letters*, 1999, 69: 355—358.
- Muller B, White JC, Nylen E, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 396—404.
- Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a maker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*, 2001, 131: 595—602.
- Oberholzer M, Storz J, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*, 1999, 134: 49—55.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1605—1608.
- Snider RH, Nylen ES, Becker KL, et al. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med*, 1997, 45: 552—560.
- Rintala E, Pulkki K, Mertsola J, et al. Endotoxin, interleukin-6 and phospholipase-A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis*, 1995, 27: 39—43.

- sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovas Surg* 2000, 8: 550—554.
- 17 Meisner M, Tschakowsky K, Palmers T, et al. Procalcitonin and CRP in septic shock: inflammatory parameters with different kinetics. *Int Care Med* 1996 22(suppl 1): 13.
- 18 Staehler M, Hammer C, Meiser B, et al. Procalcitonin: a new marker for different diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplantat Proc* 1997, 29: 584—585.
- 19 Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV, et al. Procalcitonin: a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation* 2001, 104(Suppl 1): I192—196.
- 20 Young JB, Naftel DC, Bourge RC, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. *The Cardiac Transplant*

- Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994, 13: 353—365.
- 21 Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M, et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. *Transplantation* 2001, 71: 1394—1400.
- 22 Galinanes M, Hearse DJ. Brain death—induced impairment of cardiac contractile performance can be reversed by explantation and may not preclude the use of hearts for transplantation. *Circ Res* 1992, 71: 1213—1219.
- 23 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fifteenth official report—1998. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17: 656—668.
- 24 Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003, 18: 52—58.
- (收稿日期: 2003-10-13)

·病例报告·

主动脉缩窄合并降主动脉瘤行升—腹主动脉搭桥术后动脉瘤自愈 1 例

胡晓鹏 孙立忠 朱俊明 于存涛

病人 女, 41 岁。头晕、双下肢麻木 15 年, 加重伴胸闷 2 月余。术前血压: 右上肢 160/50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 左上肢及双下肢均为 90/70 mm Hg。磁共振血管造影示主动脉弓降部于左锁骨下动脉分支以近重度缩窄, 狭窄以远左锁骨下动脉下方可见一动脉瘤形成, 约 20 mm × 30 mm 大小 (图 1)。因缩窄段累及主动脉弓远端, 决定分期手术, 先行升主动脉至腹主动脉搭桥术解除缩窄, 二期手术切除动脉瘤。2003 年 6 月全麻下行升主动脉至腹主动脉搭桥术。胸腹正中联合切口, 1.8 cm × 30 cm 人工血管经前纵隔及左结肠旁分别与腹主动脉及升主动脉行端侧吻合, 开放后上下肢压差消失。术后 7 d 病人出院, 嘱半年后来院行二期手术切除动脉瘤。

2003 年 10 月, 病人复查超高速 CT 示, 主动脉弓降部于左锁骨下动脉分支以近明显缩窄, 最窄处仅 8 mm, 主动脉弓左外侧可见中等密度团块影, 边界清晰, 与主动脉弓降部相连, 约 28 mm × 38 mm × 27 mm 大小, 考虑为原动脉瘤内改变, 现已闭塞, 血栓形成 (图 2)。升主动脉前壁可见人工血管吻合口, 于胸骨后下行至肾动脉开口下方与降主动脉前壁吻合, 原肾动脉开口水平以上的降主动脉逆行充盈。

讨论 主动脉缩窄病人 17% 合并单发或多发动脉瘤, 随年龄的增长发生率增加。动脉瘤形成的原因目前尚不完全清楚。一旦发现主动脉缩窄合并动脉瘤, 应积极手术治疗。

文献报道主动脉缩窄合并动脉瘤的手术方法多采用主动脉缩窄及动脉瘤切除原位人工血管移植术^[1]。近年随介入治疗技术的发展, 已有通过介入技术成功治疗的报告^[3]。曾有降主动脉瘤合并动脉瘤远端降主动脉缩窄行升主动脉至腹主动脉搭桥, 术后动脉瘤内血栓形成的报道^[4], 本例与此相似。这为我们手术处理复杂主动脉缩窄 (如主动脉弓缩窄、长段缩窄、主动脉壁钙化、术后再缩窄) 合并动脉瘤提供了一种新的思路, 此类病人一期手术可通过升主动脉至降主动脉或腹主动脉搭桥解除缩窄, 部分病人术后随访动脉瘤内

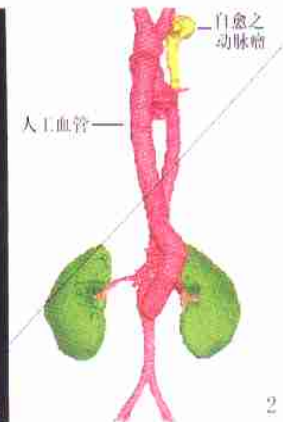


图 1 本例术前磁共振血管造影所见 图 2 本例一期术后超高速 CT 所见

会形成血栓自行治愈; 如未自愈, 则可通过二期手术或介入手术治疗动脉瘤。

参考文献

- Skandalakis JE, Edwards BF, Gray SW, et al. Coarctation of the aorta with aneurysm. *Surg Gynec Obst*, 1960, 3: 307—316.
- Kreitmann P, Schmitt R, Jourdan J, et al. Aneurysms complicating coarctation of the aorta: anatomic aspects and evolution. Report of six successful surgical cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982, 30: 315—318.
- Bell RE, Taylor PR, Aukett M, et al. Endoluminal repair of aneurysms associated with coarctation. *Ann Thorac Surg* 2003, 75: 530—533.
- Suehiro S, Shimizu Y, Kitai K, et al. A case of coexisting descending thoracic aortic aneurysm and a typical aortic coarctation treated successfully by surgery using the thromboexclusion method. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1980, 37: 175—179.