

降钙素原在痛风疾病中的应用

李 恬

湖北民族大学, 湖北 恩施

收稿日期: 2021年10月4日; 录用日期: 2021年11月1日; 发布日期: 2021年11月8日

摘 要

痛风(Gout)是一种以尿酸盐晶体沉积为主要病理特征的慢性疾病, 属代谢性风湿病范围。血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)是循环系统中的一种可溶性蛋白, 主要由甲状腺C细胞合成, 也可由其他促炎细胞因子刺激释放, 可以作为全身性反应炎症性指标。

关键词

痛风, 降钙素原, 炎症指标

Application of Procalcitonin in Gout Disease

Tian Li

Hubei University for Nationalities, Enshi Hubei

Received: Oct. 4th, 2021; accepted: Nov. 1st, 2021; published: Nov. 8th, 2021

Abstract

Gout is a chronic disease with urate crystal deposition as its main pathological feature, which belongs to metabolic rheumatism. Serum Procalcitonin (PCT) is a soluble protein in the circulatory system, which is mainly synthesized by thyroid C cells and can also be stimulated by other pro-inflammatory cytokines. PCT can be used as an indicator of systemic inflammatory response.

Keywords

Gout, Procalcitonin, Inflammatory Indicators



1. 痛风

痛风是一种以尿酸盐晶体沉积为主要病理特征的慢性疾病，在尿酸盐浓度增加的情况下形成[1]。痛风属于代谢性风湿病范围，其发作与嘌呤代谢紊乱(如尿酸生成增多或排泄减少)引起的高尿酸血症有直接关系。临床上血尿酸是临床诊断痛风的重要指标，根据专家共识，男性和绝经后女性患者血尿酸 $> 420 \mu\text{mol/L}$ (7 mg/dl)，绝经前女性患者大于 $350 \mu\text{mol/L}$ (5.8 mg/dl)可诊断为高尿酸血症，但高尿酸血症患者中仅有 5%至 15%在临床上会发展为痛风[2]。大部分无症状痛风患者仅有血清尿酸的波动性或持续性增高，痛风急性发作期多表现为夜间发作的急性单关节炎，其主要临床表现为进行性加重如刀割样或咬噬样的关节疼痛，疼痛在发作后的 24~48 小时达到顶峰。发作时局部关节红肿、发热，且有明显压痛，表现与急性感染十分相似。痛风缓解期可能出现痛风石，痛风石是尿酸盐结晶过饱和堆积后引起的单核细胞、上皮细胞和巨噬细胞浸润，从而形成的异物结节。痛风患者需要进行规范的降尿酸治疗，未规律治疗的痛风患者可并发肾脏病变，严重者可出现关节破坏、肾功能损害，且常伴发高脂血症、高血压病、糖尿病、动脉硬化及冠心病等[3] [4] [5]。

2. PCT 与自身自身免疫性疾病

血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)是循环系统中的一种可溶性前肽糖蛋白，由 116 个氨基酸组成，分子量为 13kD，它的合成主要受甲状腺 C 细胞中的 *Calc-1* 基因的调控，该基因位于染色体-11 上，*Calc-1* 编码降钙素前原，其信号序列经蛋白水解裂解产生 PCT [6]。血清 PCT 可作为一种全身性反应炎症指标，因为血清 PCT 也可间接由其他形式的促炎细胞因子(如白介素-6 (interleukin-6, IL-6)等)刺激其他体细胞合成释放，特别是由细菌感染引起全身性炎症反应时，血清 PCT 水平可明显升高[7] [8]。但是，并不是所有的感染因子都可以刺激机体使血清 PCT 释放到相同水平，如局部细菌感染、病毒感染、真菌感染，一般不会诱导血清 PCT 水平升高或血清 PCT 升高不明显[9]。也有数据表明[10]，严重的寄生虫、真菌感染也与高水平血清 PCT 有关。

血清 PCT 是作为一种炎症因子，正常情况下含量较低，健康人群血清中 PCT 含量 $< 0.01 \text{ ng/ml}$ ，在感染后 4 小时开始上升，全身感染时最早可在 3 小时内上升至数千倍，6 小时可达峰值，在 8~24 小时内趋于稳定；与其他标志物相比，如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-6，虽然它们能分别在 90 分钟和 3 小时达到峰值，但分别在 6 小时和 8 小时后恢复到基线水平。此外，炎症指标如 C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的升高需要 12~24 小时，达到稳定水平需要 20~72 小时，且整体水平可持续升高 3~7 天，CRP 降至正常水平所需的时间较血清 PCT 更长，所以这就为血清 PCT 在疾病监测方面提供了天然优势[11] [12]。在多项 Meta 分析中，评估测定血清 PCT 和 CRP 水平对诊断、区分细菌感染和非感染原因等方面得出结论：血清 PCT 的准确性高于 CRP [13] [14]，因此，血清 PCT 可作为炎症的急性期生物标志物。而血清 PCT 升高后，在感染得到有效控制时即会下降，因此国际上将 PCT 作为诊断脓毒血症的指标之一，也作为炎症反应的标志物[6] [15]。源于 PCT 生物范围广、时间短、半衰期长等优势，血清 PCT 是被称之为“细菌感染鉴定”领域的冠军[16]。

在自身免疫性疾病如类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)、系统性硬皮病(Systemic scleroderma, SSC)、抗中性粒细胞抗体性血管炎等疾病中，血

清 PCT 不升高或者轻微升高。痛风性关节炎患者血清 PCT 水平明显高于 RA 和 SLE 患者, 在部分痛风患者急性发作期时更加明显, 尤其是伴有痛风石的痛风患者, PCT 可明显升高[17]。

另一方面, 自身免疫性疾病患者因疾病本身会导致自身免疫功能降低, 同时因为部分患者同时进行了激素或免疫抑制治疗, 因此该类患者发展为全身感染风险增高, 在鉴别活动性自身免疫性疾病和侵袭性细菌感染时, 往往比较困难, 故而血清 PCT 水平在自身免疫性疾病中的诊断价值是非常有限的[18]。但是血清 PCT 作为检测自身免疫性疾病患者全身性细菌感染的有用指标, 在伴发感染的自身免疫性疾病患者中显示出了优越性[19]。在 Eberhard [20]的实验分析中指出, 血清 PCT 水平虽与 SLE 患者的疾病活动度无关, 但却是 SLE 患者合并发热时细菌感染的生物标志物, 且血清 PCT 可以作为鉴别 SLE 的活动性与侵袭性细菌感染的指标之一。

3. PCT 与痛风

痛风是一种常见的由尿酸盐晶体沉积引起的关节炎。在痛风患者关节内尿酸盐晶体的沉积可以诱导强烈的促炎刺激, 这种刺激可以通过释放促炎介质, 如 TNF- α 和白介素-8 (interleukin-8, IL-8)来启动、放大和维持强烈的炎症反应[21] [22], 这种调节可能是导致痛风性关节炎患者的血清 PCT 水平明显升高的关键[17], 根据 Sang Tae Choi [23]等的研讨表明, 痛风急性发作患者血清 PCT 水平升高程度明显低于单纯细菌感染患者, 此外, 部分痛风患者在急性发作期, 关节剧痛的同时会伴发感染性关节炎、发热、合并其他部位感染等情况, 其临床表现与细菌感染有类似之处, 可干扰痛风的临床诊断, 因而准确诊断痛风并鉴别痛风急性发作与细菌感染对疾病的诊断、治疗及预防十分重要[24]。研究表明鉴别感染和痛风的最佳血清 PCT 临界值为 0.095 ng/mL, 敏感性为 81.0%, 特异性为 80.6% [23]。根据 PCT 在细菌感染中的特异性, 血清 PCT 可作为鉴别痛风急性发作期与细菌感染的依据。

在临床中, 部分痛风患者合并其他需使用类固醇类药物的疾病, 血清 CRP 及血清 PCT 在作为痛风的诊断指标时, 血清 CRP 的水平可受到类固醇药物的影响, 而由于血清 PCT 是一种非固醇类抗炎物质, 血清 PCT 几乎不受类固醇类及免疫抑制剂等药物使用的影响, 因此显著升高的血清 PCT 水平对痛风患者、自身免疫性疾病患者的诊断及全身性感染的判断提供了良好的特异性和敏感性[13] [25]。并且, 研究发现血清 PCT 水平与血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)和血小板计数无相关性[26]。然而血清 PCT 水平虽然在一定程度上能够提供快速的诊断并增加诊断的准确性, 但它仍无法替代必要的微生物检测、内镜检测及放射性检测。

4. 总结与展望

综上所述, 血清 PCT 是一种炎性反应的标志物, 在自身免疫性疾病中, 可以鉴别疾病本身与细菌感染, 特别是在痛风患者中, 不仅可以作为诊断痛风的辅助指标, 也可以鉴别细菌引起的全身性感染, 为疾病的诊断、治疗及预防提供了更多的依据, 同时也对新药的研制与应用有了新的思路, 造福更多患者。

参考文献

- [1] Dalbeth, N., Merriman, T.R. and Stamp, L.K. (2016) Gout. *Lancet*, **388**, 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- [2] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [3] Richette, P. and Bardin, T. (2010) Gout. *The Lancet*, **37**, 318-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60883-7)
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
- [5] Lee, S.J., Hirsch, J.D., Terkeltaub, R., Khanna, D., Singh, J.A., Sarkin, A., et al. (2009) Perceptions of Disease and Health-Related Quality of Life among Patients with Gout. *Rheumatology*, **48**, 582-586.

- <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep047>
- [6] Schneider, H.-G. and Lam, Q.T. (2007) Procalcitonin for the Clinical Laboratory: A Review. *Pathology*, **39**, 383-390. <https://doi.org/10.1080/00313020701444564>
- [7] Maruna, P., Nedelnikova, K. and Gurlich, R. (2000) Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiological Research*, **49**, S57-S61.
- [8] Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F.M. and Schlattmann, P. (2013) Procalcitonin as a Diagnostic Marker for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **13**, 426-435. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7)
- [9] 宇世飞, 李芳秋. 降钙素原的临床应用进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(2): 206-209.
- [10] Ilaria, S., Laurent, A., Alexis, M., Hausfater, P. and Amoura, Z. (2014) Can procalcitonin Be Used to Distinguish between Disease Flare and Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Clinical Rheumatology*, **33**, 1209-1215. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2738-4>
- [11] Cem, G. and Irving, K. (1999) Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 448-454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>
- [12] Meisner, M. (2002) Pathobiochemistry and Clinical Use of Procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*, **323**, 17-29. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00101-8)
- [13] Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P. and Lacroix, J. (2004) Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*, **39**, 206-217. <https://doi.org/10.1086/421997>
- [14] Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M. and Perret, G.-Y. (2006) Procalcitonin as a Diagnostic Test for Sepsis in Critically Ill Adults and after Surgery or Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, **34**, 1996-2003. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>
- [15] Raúl, B.B. and Heriberto, A.C. (2012) Procalcitonin for the Diagnosis of Late Onset Sepsis in Newborns of Very Low Birth Weight. *Revista chilena de infectologia*, **29**, 511-516.
- [16] Dandona, P., Nix, D., Wilson, M.F., Aljada, A., Love, J., Assicot, M., *et al.* (1994) Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **79**, 1605-1608.
- [17] Wen, L., Raj, S.K., Ying, W., Su, Q., Huang, Y., Zhang, Y.L., *et al.* (2015) High Level Serum Procalcitonin Associated Gouty Arthritis Susceptibility: From a Southern Chinese Han Population. *PLoS ONE*, **10**, e0132855. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132855>
- [18] Muhammad, S.M., Etienne, H.L. and van Laar, J.M. (2015) Is Serum Procalcitonin Measurement a Useful Addition to a Rheumatologist'S Repertoire? A Review of Its Diagnostic Role in Systemic Inflammatory Diseases and Joint Infections. *Rheumatology*, **54**, 231-240. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu416>
- [19] Brunkhorst, R., Eberhardt, O.K., Haubitz, M. and Brunkhorst, F.M. (2000) Procalcitonin for Discrimination between Activity of Systemic Autoimmune Disease and Systemic Bacterial Infection. *Intensive Care Medicine*, **26**, S199-S201. <https://doi.org/10.1007/s001340051144>
- [20] Eberhard, O.K., Haubitz, M., Brunkhorst, F.M., Kliem, V., Koch, K.M. and Brunkhorst, R. (1997) Usefulness of Procalcitonin for Differentiation between Activity of Systemic Autoimmune Disease (Systemic Lupus Erythematosus/Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis) and Invasive Bacterial Infection. *Arthritis & Rheumatism*, **40**, 1250-1256.
- [21] Lioté, F. and Ea, H.-K. (2006) Gout: Update on Some Pathogenic and Clinical Aspects. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **32**, 295-311. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2006.03.001>
- [22] Virginie, P. and Fabio, M. (2007) The Inflammasome, Autoinflammatory Diseases, and Gout. *Joint Bone Spine*, **74**, 571-576. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.04.004>
- [23] Tae, C.S. and Soo, S.J. (2016) Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Medical Journal*, **57**, 139-144. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.5.1139>
- [24] 吕颖, 张永超. 血清降钙素原水平在鉴别慢性痛风急性发作和细菌感染中的价值[J]. 安徽医药, 2017, 21(3): 481-484.
- [25] Irina, B., Yood, R.A. and Hassan, I. (2010) Serum Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases—Where Are We Now? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **40**, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.10.004>
- [26] Schmidt, J., Duhaut, P., Bourgeois, A.M., Salle, V., Smail, A., Chatelain, D., *et al.* (2009) Procalcitonin at the Onset of Giant Cell Arteritis and polymyalgia Rheumatica: the GRACG Prospective Study. *Rheumatology*, **48**, 158-159. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken437>