

抑鈣素原 (ProCT) 在臨床上的應用

楊慶輝 盧進德

羅東博愛醫院 內科部 感染科

摘要

抑鈣素原 (procalcitonin; ProCT) 擁有可以早期診斷、能夠區分出非細菌感染的病症、以及可以做為疾病進展及預後的指標等特性。而且，相較於目前所使用的各項指標，例如：C 反應蛋白 (CRP)、周邊白血球計數和臨床症狀，抑鈣素原更有著扎實的科學證據，目前已成為敗血症重要的生物指標 (biomarker)。尤其重要的是，以抑鈣素原作為治療上的指標時，可以明顯地降低抗生素的使用量，並進而控制抗生素的濫用以及減少抗藥菌種的產生。另外，以抑鈣素原具有荷爾蒙媒介物的特性，免疫中和 (immunoneutralization) 的應用未來將可開啓敗血症治療的新契機。

關鍵詞：抑鈣素原 (Procalcitonin; ProCT)
生物指標 (Biomarker)
免疫中和作用 (Immunoneutralization)

前言

臨床上對於可能是感染所引起的嚴重病患，在診斷上必然要面臨如何區分是否是真的感染所致 (敗血症) 或是其它因素引起的 (例如：全身炎性反應症狀群；SIRS)。及時的診斷及適當的治療將會使病人有最好的預後。然而，要能夠做為理想的細菌感染指標必需同時具有下列三項特性：可以早期診斷、能夠區分出非細菌感染的病症、以及可以提供病情進展及預後的資訊以做為治療上的依據。目前經臨床各界

的研究，指出抑鈣素原 (procalcitonin; ProCT) 擁有以上所有的特性¹。而且，相較於目前所使用的各項指標，例如：C 反應蛋白 (CRP)、周邊白血球計數和臨床症狀，抑鈣素原有著更扎實的科學證據，它已成為敗血症重要的生物指標 (biomarker)²。尤其重要的是，以抑鈣素原作為治療上的指標時，可以更安全且明顯地降低抗生素的使用量；如此一來，在不影響病情的情況下，抗生素的濫用情況將可以得到控制。另外，以抑鈣素原有著荷爾蒙媒介物的特性，免疫中和 (immunoneutralization) 的應用未來將可

能提供敗血症治療的新契機³。當然，抑鈣素原還沒有達到完美的臻境，也不是萬能的。在某些非感染的情況下，抑鈣素原仍可能上昇；相反的，在某些感染的情況下，抑鈣素原仍可能維持在低標。同時掌握病人的詳細病史，仔細的物理學檢查和適時的病菌培養，輔以抑鈣素原一系列的監測將有助於病人的正確診斷及成功治療。

什麼是抑鈣素原(ProCT)？它來自何處？

抑鈣素原最初是由 Le Moulec 等人於1984年提出，它是由116個氨基酸所組成的蛋白質，分子量為14.5kDa⁴。接著，Broad等人於1989年定位出其基因序列⁵。同年，Tabassian及其同僚在對肺部損傷的病人做研究時發現到血清裡抑鈣素原與支氣管內神經性內分泌細胞受刺激有所關聯⁶。一直到1993年 Assicot 及其研究團隊指出抑鈣素原有可能成為敗血症潛在性的指標後⁷，往後就開始了抑鈣素原一系列的臨床研究。抑鈣素原是荷爾蒙抑鈣素 (calcitonin; CT) 的前驅產物，最初具有116個氨基酸 (aminoacids)，存在於正常人的血清裡；接著經由細菌的毒素或發炎前的媒介物刺激 CT-messenger RNA 的轉譯，抑鈣素原被解二醱素 (dipeptidase) 迅速的分解成為具114個氨基酸的產物。最後，再次分裂為三部份：immature calcitonin (也就是抑鈣素原), aminoprocaltitonin 和 calcitonin carboxypeptide-I (CCP-I)^{1,8}。這種immature calcitonin (ProCT) 擁有與mature calcitonin (CT) 截然不同的特性。Mature calcitonin 也就是我們所說的荷爾蒙-抑鈣素。它因為具有輕微且短暫的低血鈣效應而名之。這種抑鈣素是完全來自於甲狀腺C細胞，在維持骨骼系統鈣質的恆定上具有非常重要的功能。然而，抑鈣素的這種功能在身體上卻不是唯一的；經臨床實驗證實諸如副甲狀腺和其他在演化上已經漸漸退化的抑鈣素縮氨酸 (CT peptides) 和抑鈣素原等，都具有類似抑鈣素的功能⁸。所不同的是，當病菌入侵人體造成感染或是由各種不同的因素所引發的發炎反應時，

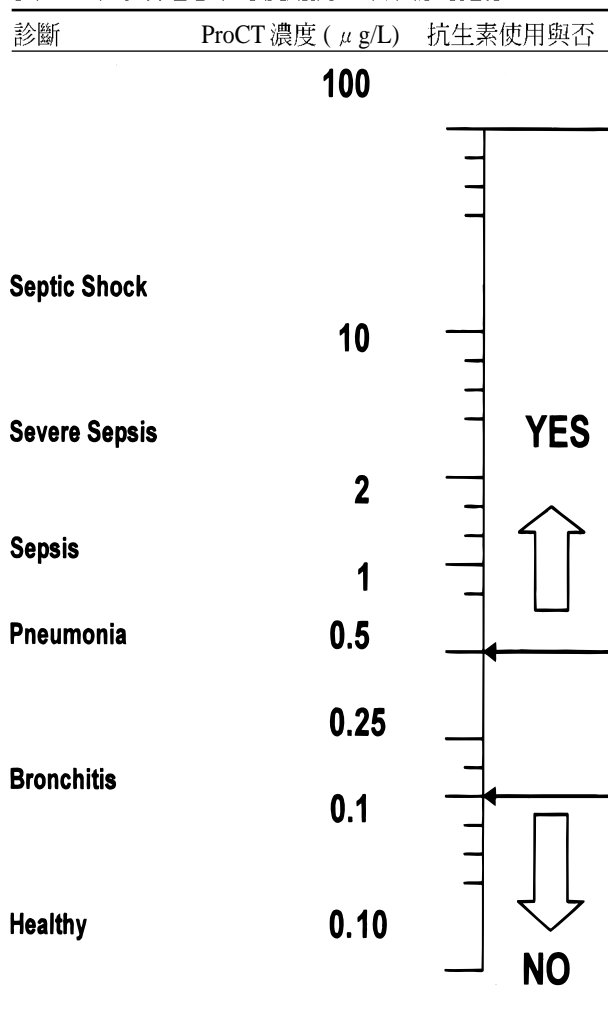
體內循環所增加的是抑鈣素原，而非抑鈣素；而且抑鈣素原上升的濃度可能達到幾千倍之多¹⁻³。

抑鈣素原既然存在於正常人的循環裡，那麼它到底來自何處呢？目前的研究指出：微生物感染之後會引發抑鈣素原廣泛性的釋出；各種不同的間質細胞 (parenchymal cells)，諸如肝臟、肺臟、腎臟、脂肪和肌肉組織等都提供了敗血症病人循環裡的抑鈣素原的來源⁹。身體經刺激後4小時以內開始分泌抑鈣素原，大約在8小時達到最高點，穩定性好，且半衰期長 (約25到30小時)。我們整個的身體幾乎可以說是一個龐大的內分泌腺體，但是唯獨例外的是白血球細胞⁹。這種現象也意味著身體對抗感染的機轉是以組織為基礎而不是以白血球細胞為基礎的防禦。另一方面，抑鈣素原也可以說是一種類似荷爾蒙的媒介物；它可經由微生物所分泌毒素 (例如內毒素) 的直接刺激而產生，也可以間接地經由細胞激素 (cytokines) (例如 IL-1 β , TNF- α , IL-6) 的激發而產生^{9,10}。有趣的是，病毒感染之後所誘發的干擾素 interferon- γ 卻會減弱抑鈣素原的分泌⁹。

如何測得抑鈣素原？

抑鈣素原測量的精確性以及抑鈣素原濃度的設定值對於正確的診斷有其決定性的影響。毫無疑問的，這有賴於測定儀之敏感性和抑鈣素原的濃度在臨床上對不同疾病的事先設定。例如：目前商業上已使用的德國製測定儀-全自動快速定量法 (Kryptor PCT) 被用來當作治療下呼吸道感染時使用抗生素藥物的指標 (表一)¹¹。它最低可測得的濃度為0.06 $\mu\text{g/L}$ (正常人血清裡的濃度小於0.01 $\mu\text{g/L}$)。它所需要耗用的時間約為19分鐘，而且只需要血清 (serum) 或血漿 (plasma) 20到50 μl 的血量即可，其方便性相當符合臨床所需¹⁰。如果測得的值為0.5 $\mu\text{g/L}$ 已上，考慮為較支氣管炎更為嚴重的疾病 (如肺炎)，建議需要使用抗生素來治療病人；若發生敗血症時，抑鈣素原的濃度大都高於1-2 $\mu\text{g/L}$ ，有的甚至高達1000

表一：下呼吸道感染時使用抗生素藥物的指標



$\mu\text{g/L}$ ¹¹。但是，當敗血症得到適當的治療之後，抑鈣素原的測量值會迅速的下降到 $0.5 \mu\text{g/L}$ 以下。若測得的值為 $0.1 \mu\text{g/L}$ 以下時，細菌性感染的可能性相當低，則不建議使用抗生素。還有一型半自動定量法 (LUMItest PCT, Brahms)，它的缺點是敏感性不夠，只能測得 0.3 到 $0.5 \mu\text{g/L}$ 的濃度¹²。所以受限於感染較嚴重的狀況，無法診斷出中等程度以下的感染症。另外的一型--快速半定量法 (PCT-Q, BRAHMS) 則更方便，可以在病床邊 30 分鐘內快速檢測抑鈣素原¹³；可是，它的缺點同樣在於敏感性不夠，而且是屬於半定量性的。不過，以其方便性，或許可應用於急診室和加護病房的快速篩檢。總而言之，抑鈣素原濃度的檢測讓我們在臨床上得以快速的鑑別出細菌感

染性的疾病，在第一時間內決定是否要使用抗生素，另外還可以評估疾病的進展和預後，讓治療能更有效率。

抑鈣素原在臨床上的應用

(一)應用於敗血症

由於敗血症的死亡率仍然相當的高，而且大都歸因於診斷及治療上的延誤。所以，對於嚴重性的感染症如果能夠得到更快速的診斷，適時的給與抗生素來治療病人，必然可以大大的降低死亡率。目前對於診斷敗血症主要還是靠臨床上病情的觀察及實驗室中有限的檢查。自 1991 年全身炎症反應症候群 (SIRS) 概念的提出對於敗血症的早期預警及治療提供了較一致性且有效的方法¹⁴。但是，這些判斷主要是依賴病人的臨床表現和傳統的一些指標，例如病人的體溫，心跳和呼吸，C 反應蛋白 (CRP) 和周邊白血球計數等，這些都缺乏診斷的專一性。另一方面，細菌的培養需要時間，敗血症的早期無法區分出其它因素造成的全身炎症反應症候群；而即使細菌培養的報告回來，是否是真的致病菌抑或是污染菌也很難判定；如果細菌培養的報告為陰性，也不能就此排除敗血症的可能性。還有，這些臨床表現和傳統指標會受到外來的干擾，例如：具免疫抑制性的藥物 (類固醇)，所以病情常常會被誤導。再者，從這些臨床上的資料無法預期多器官功能不全症候群 (MODS)、多器官衰竭 (MOF)，甚至於是否有可能會死亡；因而可能會延誤治療的時機。除此之外，即使是較先進的細胞激素 (cytokines) 的檢測，諸如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 和 IL-6 等可以被用來當作嚴重感染的指標¹⁵；遺憾的是，這些細胞激素出現的時間很短暫，且是間斷性的，所以還無法被廣泛性的應用。

最近多篇的臨床研究指出，抑鈣素原 (ProCT) 符合快速診斷的需要而且可以用來評估病情的嚴重性及其預後^{1-3,16}。對於會引發全身炎症反應症候群之較嚴重的感染，血清中抑鈣素原的濃度會很明顯的上升且與其炎症反應成正比；若經有效的治療，病患的病情獲得控

制後，它的濃度也會跟著下降。對於不會引發全身炎性反應症候群的局部細菌性感染和病毒性感染，抑鈣素原只會些微的上升，並不會大幅升高。因此，利用血清中抑鈣素原的檢測能有效的評估感染的嚴重程度，鑑別細菌性與非細菌性感染；尤其對於位於急診室、加護病房和術後的病人，可用以快速的評估細菌感染，以至於敗血症的可能性，甚至能賴以當做預警敗血性休克、多器官功能不全症狀群和多器官衰竭的指標。在有效的時間內，適時地改變治療的方向、進一步的評估病情並且給予必要的檢查，及時而不濫用抗生素以期能治癒病患且減少抗藥性細菌的產生。在2001年對於敗血症定義及治療會議之中，亦曾提出抑鈣素原可能將來被應用到敗血症的分期（staging）上¹⁷。

(二)應用於呼吸道感染治療的指引

呼吸道感染是臨床上感染症最常見到的感染源，而且是造成敗血症最主要的元兇。具統計，目前整個世界所有的疾病與死亡約10%可歸因於下呼吸道感染疾病，其中包括了急性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、氣喘病和肺炎¹¹。而且，為了這些疾病所消耗的抗生素達到全球用量的75%之多¹¹。這其中當然很多是屬於不需使用抗生素的病毒性感染。如此過度的使用抗生素，毫無疑問地是造成目前抗藥性細菌漫延的主因。臨床上如果能有一種指標可以迅速且精確地區分出細菌性與非細菌性感染，可以幫助臨床醫師決定是否有必要使用抗生素，進而減少使用抗生素，那麼這樣濫用抗生素的問題、抗藥性的問題將可以得到解決。

2004年瑞士的科學家Christ-Crain及其研究團隊於Lancet雜誌發表了一篇有關於使用較敏感的分析儀（Kryptor PCT）來測定抑鈣素原做為對下呼吸道感染時使用抗生素的指引，並且對其預後作評估¹¹。他將病患分為兩組，一組為常規使用抗生素（standard group），另外一組抗生素的使用為以抑鈣素原的測量值做為指引（ProCT group）。如果測得的值為0.5 $\mu\text{g/L}$ 以上，考慮為較支氣管炎更為嚴

重的疾病，例如：肺炎、敗血症等，強烈建議需要使用抗生素來治療病人；而如果測得的值為0.25 $\mu\text{g/L}$ 以上時，建議使用抗生素。如果測得的值為0.1 $\mu\text{g/L}$ 以下時，細菌性感染的可能性相當低，則強烈不建議使用抗生素。若測得的值小於0.25 $\mu\text{g/L}$ 時，則不建議使用抗生素。經過13天的治療，兩組的治療結果相似。但經過分析研究顯示，以抑鈣素原做為指引來治療下呼吸道感染的這一組，抗生素的使用相較於另一組減少使用了46.6%。特別是對於罹患急性支氣管炎與慢性阻塞性肺病的病人，抗生素的減少使用尤其明顯。事實上，早在1987年Anthonisen NR等人就已經提出對於慢性阻塞性肺病急性惡化的病患，只有約四分之一的病患真的需要另外給予抗生素治療¹⁸。經臨床上發現大多數的慢性阻塞性肺病急性惡化的病患都可以從痰液中培養出細菌，在兩組中並無差異存在，而且經治療後兩組病人的預後也並無不同。這說明了痰液培養在慢性阻塞性肺病急性惡化的病患上診斷的價值有限。不過，他們也發現由於這類病患得肺功能相對較差，而且所引起的感染可能限於局部地區而非全面性的，故以抑鈣素原做為指引來治療時應直接以0.1 $\mu\text{g/L}$ 而不是0.25 $\mu\text{g/L}$ 作為參考點。

對於細菌性肺炎的治療，目前認為抗生素的給予愈快愈好，如果延遲大於8個小時將會明顯的增加死亡率。不幸的是，臨床上少於50%的病人可以找出確切的致病菌；而且，當病人病毒血清學檢查呈現陽性反應時，是屬於單純的病毒感染，抑或是有併發細菌性感染也不得而知。這項研究也指出，抑鈣素原的測量對於院外肺炎的主要價值並不在於抗生素的減少使用，而是在於對胸部X光片病灶的鑑別。對於非肺炎所致的X光片上的浸潤，抑鈣素原的測量可以很明顯的減少抗生素的使用療程；使用的抗生素的天數可以從平均12天減少到5天。另外在院內肺炎方面，呼吸器有關肺炎（VAP）是加護病房中延遲住院及死亡率最高的疾病。Duflo等人在

2002年時即提出以抑鈣素原做為呼吸器有關肺炎的輔助診斷指標；而且，他們也同時發現死亡者在血清中的抑鈣素原濃度高於存活者¹⁹。另外，Luyt等人也在2005年提出以血清中抑鈣素原的濃度來做為呼吸器有關肺炎預後的早期指標²⁰。他們發現若抑鈣素原在第一天發病時的濃度愈高，則這些病人的預後愈差；而且，若在發病後第七天時抑鈣素原的濃度仍高於 $0.5 \mu\text{g/L}$ ，也代表著不好的預後指標。其最後的建議是：發病後第七天時抑鈣素原的濃度若能與其他的指標例如 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 、胸部X光檢查和敗血症引發器官衰竭的評估分數共同來做為指標的話將可更精確的預測病人的預後。

(三)應用於其他感染症上

診斷肺外細菌性的感染對於臨床醫師一直以來都是相當大的挑戰。目前臨床上所使用的各項指標，例如：C反應蛋白，周邊白血球計數和臨床症狀等多少有一些幫助。但是，這些指標的專一性不夠，常常會誤導診斷因而延誤病情。細菌培養雖然專一性足夠，然而敏感性卻不夠而且需要等候報告的時間過久，至少要2至3天。最近Simon等人利用抑鈣素原和C反應蛋白對於各類不同的感染症做大規模的分析與比較²¹。其結果顯示抑鈣素原不管是在敏感性、專一性、陽性預測率或陰性預測率，在鑑別感染性與非感染性疾病和鑑別細菌性與病毒性感染兩項分析中，都明顯的較C反應蛋白更快速且更精確的診斷各類不同的感染症。目前抑鈣素原在臨床上應用於菌血症、腦膜炎、心內膜炎、胰臟炎和泌尿道感染等疾病的診斷有較明確的成果：

(1) 菌血症

Chirouze等人於2002年發表了一篇有關對於急性發燒的病人利用血清裡抑鈣素原的濃度來預測菌血症的文章²²。他們發現抑鈣素原的濃度設定在 $0.4 \mu\text{g/L}$ 時，對於菌血症有著最高的陰性預測值(98.8%)；而且，抑鈣素原明顯的優於其他的指標，例如C反應蛋白和白血球沉降速率(ESR)。其結論為血清裡抑鈣素原可作為菌血症的指標；而當它的濃度小於 $0.4 \mu\text{g/L}$

時更可以精確地排除菌血症，讓醫師可賴以避免做不必要的血液培養和不必要抗生素的使用。

(2) 腦膜炎

Viallon等人於2005年發表了一篇應利用抑鈣素原來評估急性細菌性腦膜炎的治療²³。在連續50位住院的病患中，有48位血清內抑鈣素原的濃度高於 $0.5 \mu\text{g/L}$ 而予以分析。住院當天抑鈣素原的平均濃度為 $4.5 \mu\text{g/L}$ (2.8-10.8)，經過2天有效抗生素的治療其平均濃度為 $2.0 \mu\text{g/L}$ (0.9-5.0)，經分析顯示其據有統計學上的意義。其中，有45位病患腦脊髓液被證實有細菌感染，經治療後有34位病患在48小時接受了第二次的腰椎穿刺檢查且其腦脊髓液已全部顯示為無菌。在病患腦脊髓液的分析中，傳統的檢查諸如proteins, glucose, total polymorphonuclear leukocytes在48小時後的變化不大。類似的研究結果Blazer等人於1983年時即已提出²⁴。另外，經過24小時有效的治療後C反應蛋白仍持續上升，要到2至3天後它才會明顯地下降。因此，急性細菌性腦膜炎的病患在適當治療後血清抑鈣素原的濃度24小時內會迅速下降。如果能以此做為診斷及後續治療上的依據，那麼再次的腰椎穿刺檢查是否還有必要呢？這個問題還有待後續的臨床研究予以釐清。

(3) 心內膜炎

由於心內膜炎的臨床症狀變化多端，常造成診斷上的困擾。即使是最常用來診斷的心臟超音波，陽性率也不高。Greaves等人於2003年發表了一篇有關於心內膜炎的文章²⁵；文中提及在連續500例心內膜炎的病患中，心臟超音波呈現陽性的只有43例，陽性率不到10%。根據最近的研究顯示：抑鈣素原在急性心內膜炎時確實會明顯的上升；在多變樣性的分析中，抑鈣素原相較於其它變數，例如C反應蛋白更能精確的預測心內膜炎。如果以抑鈣素原 $2.3 \mu\text{g/L}$ 做為決定值，用來診斷心內膜炎的敏感性為81%，專一性為85%，陽性預測值為72%，陰性預測值為92%。Mueller等於2004年亦得到同樣的研究成果²⁶。但是，對於亞急性心內膜炎

必需要特別小心；因為抑鈣素原在這個狀況下有可能不會上升，所以無法完全靠它來幫忙診斷。因而，在面對可能的心內膜炎病患時仍然有必要加強對病史的詢問、仔細的物理檢查和適時的血液培養。儘管對於心內膜炎而言，抑鈣素原不是非常完美的一項指標，適時地利用它仍可以幫忙診斷。

(4) 胰臟炎

在胰臟炎時，若是感染性的因素所引起的，抑鈣素原會很明顯的上升；相反的，若是因為非感染性的因素所致，則抑鈣素原不會上升。這使得抑鈣素原在評估胰臟炎的進展時相當重要。因為，若抑鈣素原在病程中持續上升，就要考慮是二度細菌感染；此時，就必需要手術治療。在此，抑鈣素原在胰臟炎時的上升也反應出腸道菌群的失序；借此也可預測出腸道內細菌或霉菌有可能已經移位 (translocation)，侵入了壞死的胰臟組織而造成感染的可能性^{27,28}。

(5) 泌尿道感染

Benador 等人於1998年對於小兒科的病人嘗試利用血清中抑鈣素原濃度的檢測來鑑別急性腎盂腎炎 (acute pyelonephritis) 與一般常見的卜泌尿道感染 (lower UTI)²⁹。其結果顯示：在急性腎盂腎炎這組病人的血清抑鈣素原濃度平均為5.37 $\mu\text{g/L}$ ，而在卜泌尿道感染的這組血清抑鈣素原濃度平均為0.38 $\mu\text{g/L}$ ，兩組比較之後具有明顯統計學上的意義。而且，其專一性和敏感性也都優於C反應蛋白。這代表著對於泌尿道感染而言，當血清抑鈣素原濃度明顯的上升時，腎實質細胞受到侵犯的可能性大增，可用以區分較不嚴重的卜泌尿道感染。Pecile 及其同僚於2004年時亦發表了類似的文章，持同樣的看法³⁰。

(6) 其他感染症

瘧疾是除了細菌以外會引發抑鈣素原明顯上升的感染症³¹。即使是沒有併發症、單純的瘧疾也會使得抑鈣素原達到相當高的濃度。可能的原因為感染瘧疾之後造成TNF- α 濃度的上升，經由TNF- α 的直接刺激而增加抑鈣素原。

(四)應用於術後的追蹤

Reith 等人於1998年指出有併發症較之無併

發症的手術，抑鈣素原的濃度呈現明顯的上升³²。另外，Meisner 等人於同年則指出不管手術的大小，血清抑鈣素原的濃度都會增加；然而，當病患接受較大手術的治療時(例如開心，開胸)，其濃度較高，但仍很少會超過10 $\mu\text{g/L}$ ；而若無併發感染時則會迅速下降³³。有一點值得注意的是，若病人的肺部因開刀而受損傷的話，血清抑鈣素原的濃度還是會增加。不管如何，一般還是同意若術後血清抑鈣素原的濃度大於10 $\mu\text{g/L}$ 時，有必要去尋找可能的感染源。根據Siassi 等人最近所做的研究顯示，手術後抑鈣素原的濃度的監測的確有助於術後感染的評估³⁴。

(五)應用於移植病患的評估

Eberhard 等人於1998年所發表的研究指出，抑鈣素原的濃度在腎臟移植後發生排斥與不排斥的病患中並沒有差異³⁵。然而，若出現具侵犯性的感染、部份移植器官壞死和接受OKT3單株抗體治療時，抑鈣素原的濃度則會明顯的上升。在心臟移植方面，Stahler 等人於1997年時也發表過類似的研究結果³⁶。

抑鈣素原的其他作用

抑鈣素原除了可以用來做為細菌感染的指標之外，是否還存在著別的功能呢？從動物(倉鼠)的實驗得知：將抑鈣素原注入因腹膜炎而導致敗血症的倉鼠中，會提高死亡率二倍達到90%³⁷。相反的，用抑鈣素原抗血清來治療具敗血症的倉鼠卻可以增加其存活率。除此之外，在豬的研究中也呈現出類似的結果。這些研究結果意味著在敗血症的反應中，抑鈣素原是身體對抗感染引起發炎反應的一部分而且具有潛在危害性的媒介物。到底真相如何？還有待進一步的研究。另一方面，臨床上發現隨著感染的嚴重性增加，身體內游離鈣的濃度也跟著上升，而其似乎也伴隨著抑鈣素原成等比例的增加。這是否是抑鈣素原直接的作用？還是間接的影響？也有待後續的探討。當然，在此同時身體內抑鈣素的濃度並無明顯的變動。

由於抑鈣素原擁有類似荷爾蒙的功能，且具有下列的特性：(1)於敗血症時，抑鈣素原快速

表二：常見造成抑鈣素原偽陽性和偽陰性的原因

偽陽性(false-positive)

新生兒(頭幾天)
 急性呼吸窘迫症
 瘧疾
 全身性霉菌感染
 急性外傷
 手術後
 化學性肺炎
 燒傷和中暑
 癌症(甲狀腺、肺、類癌等)
 移植後因排斥而使用抗胸腺球蛋白
 因發炎所致激素風暴

偽陰性(false-negative)

感染早期
 局部性的感染
 亞急性心內膜炎

的出現(3小時內)於循環之中(2)抑鈣素原不像其他得細胞激素(cytokines)只短暫的存留於循環，它可持續存在於循環中可達數天之久；再加上目前已經有很精確的檢測儀器，使得抑鈣素原目前成為研究敗血症的主要標的。目前多項的研究正著手將抑鈣素原免疫中和(immunoneutralization)應用於敗血症的研究³。期待不久的將來能有好成果，可應用於臨床。

抑鈣素原的弱點

雖然當抑鈣素原的測定值達相對的高點時，細菌感染的可能性就大增，我們仍不能單以檢驗室的單一個測定值就立刻下診斷。由非感染症引起的全身炎性反應，例如：顏重外傷、術後和燒傷等，血中抑鈣素原的濃度也會升高；但是，並不會如敗血症時那麼的高。其可能的解釋為因為上述狀況造成休克或血流再分配導致腸道血流貫注不足，使得腸道菌或其產物發生移位(translocation)侵入血流而造成暫時性的感染，引發抑鈣素原濃度的上升。至目前為止，抑鈣素原的檢測仍然無法完全取代仔細病史的詢問和詳盡的物

理檢查。抑鈣素原在臨床上的應用仍有一些瓶頸有待克服，如表二³⁸。然而，有一點可以確定的是：如果能因病情之所需而對抑鈣素原做一系列的檢測，所賴以判斷的準確性就相對的高出許多。例如：如果單次檢測的抑鈣素原較高(1到10 $\mu\text{g/L}$)，初步判斷為細菌感染因而給予抗生素治療；但是，經48小時內的追蹤檢測，如果迅速的下降至1 $\mu\text{g/L}$ 以下時，感染的可能性就可排除，抗生素治療也就可以大膽的中止。相反的，如果初步檢測的抑鈣素原較低；但是24小時內追蹤檢測的結果呈現愈來愈高，那麼就要考慮是細菌性感染了。值得一提的是，所用的抑鈣素原測定儀一定要夠敏感，對於不同疾病所要設定的參考值也不同，還需要更多的臨床研究來釐清。

結論

抑鈣素原已經引起全球科學家的專注，到目前為止已經有超過700篇以上關於它的研究報告。最近的一篇報告是由Sorbera於2005年3月在比利時的一項國際研討會上提出，他指出抑鈣素原對於敗血症的診斷及預後確實是很重要的一項生物指標³⁹。經由各項實證醫學的驗證，抑鈣素原由於擁有以下的這些特性：可以早期診斷、能夠區分出非細菌感染的病症、以及可以提供疾病進展及預後的資訊；它的確優於目前所使用的各項指標，例如：CRP，周邊白血球計數和臨床症狀。若血中抑鈣素原的濃度非常高，或者經一連串的監測後顯示其濃度愈來愈高，可賴以做為診斷細菌感染的可靠指標。尤其，可用以監測於急性胰臟炎、術後、急性呼吸窘迫症和器官移植後細菌感染的可能性。特別重要的是，以抑鈣素原作為抗生素治療上的指引，以病人預後為導向的治療計畫，可以更安全且明顯地降低抗生素的使用量，因而減少抗藥性菌種的產生。或許，未來可利用免疫中和抑鈣素原，開啓治療敗血症的新契機。然而，最後必需強調的一點是，至目前為止抑鈣素原的檢測並無法完全取代臨床對病人的評估，包括了仔細的病史的詢問和詳盡的物理檢查。適時地利用抑鈣素原的優勢同

時配合臨床上的基本診查，兩者相輔相成，將有助於各類感染症的診斷與治療。

參考文獻

1. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
2. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 473-80.
3. Martinez JM, Becker KL, Muller B, et al. Improved physiologic and metabolic parameters and increased survival with late procalcitonin immunoneutralization in septic pigs. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2001, Chicago, IL: (abstract)
4. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-7.
5. Broad PM, Symes AJ, Hakker RV, et al. Structure and methylation of the human calcitonin/alpha-CGRP gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 6999-7011.
6. Tabassian AR, Nylen ES, Linoila IR, et al. Stimulation of hamster pulmonary neuroendocrine cells and associated peptides by repeated exposure to cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 436-40.
7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
8. Muller Beat, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83.
9. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578-84.
10. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 1702-9.
11. 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. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
12. Snider RH, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997; 45: 552-60.
13. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, et al. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 989-95.
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
15. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
16. Delevaux I, Andre M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337-40.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
18. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
19. Duflo F, Debon R, Monneret G, et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96: 74-9.
20. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
21. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
22. Chirouze C, Schuhmacher H, Christian R, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 156-61.
23. Viallon A, Guyomarch P, Guyomarch S, et al. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care* 2005; 9: 344-50.
24. Blazer S, Berant M, Alon U. Bacterial meningitis. Effect of antibiotic treatment on cerebrospinal fluid. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 386-7.
25. Greaves K, Mou D, Patel A, et al. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003; 89: 273-5.
26. Mueller C, Huber P, Laifer G, et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1707-10.
27. Lemprinen M, Puolackkannen P, Kemppainen F. Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. *Scand J Surg* 2005; 94: 118-23.
28. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 247-57.
29. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102: 1422-5.
30. Pecile P, Miorin E, Romanello C, et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004; 114: 249-54.
31. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 670-1.

- 32.Reith HB,, Mittelkötter U, Debus ES, et al. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15: 260-5.
- 33.Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-4.
- 34.Siassi M, Riese J, Steffensen R, et al. Mannan-binding lectin and procalcitonin measurement for prediction of postoperative infection. *Crit Care* 2005; 9: 483-9.
- 35.Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, et al. Procalcitonin in the early phase after transplantation-will it all to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* 1998; 12: 206-11.
- 36.Staehler C, Hammer C, Meiser B, et al. Procalcitonin: A new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 584-5.
- 37.Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 595-602.
- 38.Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-60.
- 39.Sorbera LA. Procalcitonin as an effective biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. Highlights from the 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. March 21-25, 2005, Brussels, Belgium. *Drugs Today* 2005; 41: 253-6.

Clinical Applications of Procalcitonin (ProCT)

Ching Huei Yang, and Daniel C.T. Lu

*Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,
Lo-Tung Poh-Ai Hospital, I-lan County, Taiwan, R.O.C.*

Many recent researches have demonstrated the efficacy of using the prohormone procalcitonin (ProCT) as a biomarker for severe sepsis. ProCT takes the advantage of its early and highly specific increase in response to clinically relevant bacterial infections and sepsis comparing with other parameters (such as CRP, WBC count). It seems to be a promising tool to monitor the progression and the prognosis of the disease. Importantly, treat patients with ProCT as a guide substantially will reduce antibiotic use and therefore prevent antibiotic overuse and the emerging resistant strains. Besides, immunoneutralization of ProCT is possible and it may open up a new therapeutic era for sepsis in the future. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 1-10)