

·个案报道·

强直阵挛发作引起一过性降钙素原升高1例报告

刘惠娇¹, 苏家豪², 杨婷³, 陈妙莲³, 李建伟³

作者单位
1. 中山大学附属第一
医院重症医学科
广州 528403
2. 中山大学附属第
三医院神经外科
广州 510630
3. 中山市人民医院
重症医学科
广东 中山 528403
基金项目
中山市科技计划基
金项目(No.2015B1
090)
收稿日期
2018-01-05
通讯作者
李建伟
hblijianwen@126.
com

关键词 降钙素原;感染;自身免疫性疾病;血管炎;强直阵挛发作;横纹肌溶解
中图分类号 R741;R741.041 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.017

降钙素原(procalcitonin, PCT)是降钙素的前体之一。在健康个体,它主要由甲状腺中的C细胞合成并分泌。在感染患者,尤其是血培养阳性的脓毒症病例中,PCT水平可显著升高^[1],即使患者已切除甲状腺^[2],且无明显的降钙素分泌^[3]。体内及体外实验表明,在内毒素、TNF-α、IL-6的作用下,PCT可被多种甲状腺外组织细胞合成并释放,其中包括肝细胞及外周单核细胞,注射游离的TNF受体可降低PCT水平上升的幅度^[4-6]。PCT的病理生理学意义目前仍不明确,现被认为可促进系统性炎症反应。不过,PCT升高并不仅仅见于感染。在多种炎症性疾病中PCT均可升高,其数值常由于临床的复杂性(包括可能合并的感染、自身免疫性疾病急性期、用药等混杂因素)而难以进行有效解读。因此确立可靠的截断值以指导临床鉴别诊断意义重大^[7]。本文报道1例由于强直阵挛发作引起的短暂的PCT升高,以提示新的临床研究方向。

1 病例资料

患者,女,50岁,由于“反复发热1周”收入中山大学附属第一医院呼吸内科。患者20余年前有可疑狼疮病史,未确诊,此外身体健康。因“进行性左侧肢体乏力并失语20余天”于当地医院治疗。当地医院的颅脑CTA及MRI发现其右侧颈内动脉严重狭窄,并右侧前循环分水岭区、双侧基底节区多发性腔隙性脑梗死。胸部CT提示双侧间质性肺炎改变。入院10 d前,患者出现午后发热,体温最高40.6℃,不伴寒战。随后复查胸部CT提示双侧胸腔积液。当地医院诊断为“医院获得性肺炎”,并予万古霉素、美罗培南抗感染及地塞米松退热治疗(具体用法不详),然而患者仍有反复发热。转入当天,患者曾再次于当地接受地塞米松降温治疗。

入院第1天,患者无发热。抽血检查结果如下:血白细胞、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平正常(8 mm/h,正常参考范围<34 mm/h),PCT轻度升高(0.69 ng/mL,正常参考范围0.00~0.05 ng/mL),C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高(26.80 mg/L,正常参考范围0.00~3.00 mg/L),血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)升高(458.00 mg/L,正常参考范围0.00~6.40 mg/L),血清铁蛋白(serum

ferritin, SF)升高(>1 500.00 μg/L,正常参考范围16.40~323.00 μg/L)。常见发热病原体相关监测,包括登革病毒RNA、结核抗体-IgG、肥达试验、血培养、胸水培养等,均未发现病原体证据。根据Light标准,胸水性质为漏出液,且胸水ADA水平正常。患者其它检查也未见动脉粥样硬化及进展性脑梗死常见危险因素^[8]。此外,患者抗核抗体(anti-nuclear antibodies, ANA)升高(89.76 U/mL,正常参考范围0.00~12.00 U/mL),抗核蛋白(ribonucleoprotein, RNP)抗体阳性,而抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACL)均为阴性。该患者诊断考虑为ANCA阴性的系统性血管炎(ANCA-negative systemic vasculitis, ANSV),但仍不排除感染,入院后予利奈唑胺联合美罗培南抗感染治疗。

在入院第5天,患者再次出现发热,体温高达39.6℃,而PCT水平仍未见明显升高(0.25 ng/mL)。第6天,患者仍未能退热,并出现强直阵挛发作,血压下降、低蛋白血症,当天转入内科ICU监护治疗。转入ICU后,患者抗生素方案调整为头孢吡肟联合阿米卡星,并连续予氢化可的松抗休克、补充白蛋白治疗。患者入院第5、6天发热期间均抽取血培养,结果回报为阴性,同期血内毒素亦为阴性(<5.00 pg/mL,正常参考范围0.00~10.00 pg/mL)。患者痫性发作时行脑脊液检查未见明确异常。而在患者强直阵挛发作的次日,其PCT水平急剧上升至64.44 ng/mL。同时,其血肌红蛋白(myoglobin, MYO)水平亦显著升高(1 676.00 ng/mL,正常参考范围25.00~75.00 ng/mL),伴血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平上升,提示横纹肌溶解及继发肾脏损伤。随后的PCT动态监测发现,患者PCT水平规律地下降至其基线水平,半衰期与文献报道的PCT体内清除半衰期(约为24 h)相符^[9,10]。

入院第8天,患者未再发热,血压良好,并于第11天转出至普通病房。转出后抗生素方案未予调整,停用氢化可的松。然而,患者在入院第12天再次出现发热,体温最高39.5℃,伴低血压,需要持续静脉泵入血管活性药物。此时复查患者白细胞仍未见升高,PCT水平为2.27 ng/mL。而且,复查胸部CT发现胸腔积液较前吸收减少。至此,患者非感染

性发热、ANCA阴性的系统性血管炎(ANCA-negative systemic vasculitis, ANSV)诊断基本明确。入院第15天,患者开始接受糖皮质激素治疗(甲强龙 40 mg iv.drip Qd),逐步撤除抗生素。患者之后未再发热,低血压改善,可停用血管活性药物,并且神志、言语较前改善,顺利出院。

2 讨论

PCT是当前感染有效的生物学指标,有助于鉴别不同病原体的感染。其显著升高对血培养的阳性结果尤其有预测意义,亦可用于预测脓毒血症的治疗效果并指导抗生素使用的疗程^[11,12]。

在临床工作中,因自身免疫性疾病及感染二者的鉴别经常陷入困难^[2]。而鉴别自身免疫性疾病活动期与感染对于避免不必要的抗生素使用、及早期开始免疫抑制或血浆置换治疗意义重大^[2]。PCT或许有助于二者的鉴别诊断^[13]。然而,在发热的自身免疫性疾病患者,PCT仍有可能高于正常范围,从而降低其鉴别诊断的效能^[14]。另外,不同的自身免疫性疾病PCT升高的程度及与疾病活动的关系不同^[2,15]。比如,有限的临床观察提示,血管炎的患者PCT升高程度与疾病活动相关,而类风湿性关节炎则无关^[16]。不过,在大部分自身免疫性疾病患者,PCT升高的平均水平一般不超过0.5 ng/mL,该值被认为可作为系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)活动与感染鉴别的截断值^[2,7,14]。不过,不论是自身免疫性疾病活动还是感染,患者的PCT水平均不受外源性糖皮质激素的影响^[12,14]。本病例患者基线PCT水平为0.25~2.83 ng/mL,与前述自身免疫性疾病活动期PCT水平升高程度是一致的。而其入院第6天的PCT显著升高则无法用风湿性疾病急性发作及最终被证伪的感染解释。血内毒素监测阴性,提示患者的PCT升高为内源性,即患者可能存在异常的细胞因子分泌,如TNF- α 或IL-6,而诱导PCT的合成及释放。而在患者PCT升高之前,其病程上唯一不同的就是以强烈骨骼肌收缩以及因呼吸暂停导致组织缺血缺氧为主要病理生理改变的强直阵挛发作。患者随后的血清肌红蛋白显著升高也提示其存在严重的骨骼肌损伤,类似于横纹肌溶解^[17]。

研究已经表明,强烈的肌肉收缩可导致肌肉纤维坏死,病理学上表现为肌纤维排列紊乱、肌膜撕裂、线粒体外漏、炎症细胞募集浸润^[17,18]。然而目前尚无关于强直阵挛发作引起PCT升高的病例报道。仅有的研究表明,参与马拉松竞赛可引起运动相关的横纹肌溶解,并诱发非特异性系统性炎症反应,包括肝酶、IL-6及急性期蛋白(包括CRP、SAA)升高^[19,20]。然而,肌肉反复收缩损伤对PCT的影响并无定论。Papassotiriou等^[20]令健康个体持续跑246 km,检测其跑前、跑后及跑步结束48 h后的炎症水平,发现被试的血清IL-6、CRP、SAA升高百倍以上,PCT及TNF- α 水平却均未见升高。另一项近期关于极量运动试验的研究同样未能发现PCT在试验前后存在显著性差异^[21]。然而,部分研究者认为,马拉松参赛者确实存在血PCT水平升高。他们认为PCT在运动后第6小时达高峰,在运动后第24小时达到平台期,而在结束运动48 h已降至正常水平^[19]。同样,在机械创伤引起的横纹肌溶解中,PCT在2~4 h内急剧升高,大概在第二天

达到高峰,但多不超过10~20 ng/mL^[22]。

相较经典细胞因子的作用,降钙素mRNA表达上调在细菌性脓毒血症中更加显著^[5],因此PCT的显著升高目前通常被认为是感染的强有力证据。然而该观点可能不正确。Lavas等^[23]报道一例药物成瘾并伴有高热相关横纹肌溶解、继发全身炎症反应综合征的患者,其PCT水平最高达1 640 ng/mL。与本文病例相同的是,该药物成瘾患者同样缺乏感染证据,最终未予抗生素治疗,其PCT水平在9 d内逐渐下降至15.18 ng/mL,半衰期约为24 h。在高级生命支持下,患者最终神志转清。

关于不伴有其它炎症性疾病的单纯强直阵挛发作与PCT升高的关系,目前尚无相关研究报道。仅有为数不多的关于ICU癫痫持续状态患者的研究发现,PCT在此类患者中难以有效地用于鉴别感染与非感染状态^[24,25]。

PCT半衰期较短(22~35 h,平均24 h),而且其清除不依赖于肾脏功能^[9,10,23]。在短期或急性病变中,例如外伤、发热、手术,PCT的升高也是暂时性的。在这类患者中,动态监测PCT就有助于判断是否合并感染^[12]。

综上所述,在本病例中,该患者PCT水平的急剧波动、短暂升高极有可能是源于单次强直阵挛发作引起的横纹肌溶解及继发的全身无菌性炎症反应。因而在发作本身停止后,PCT以24 h为半衰期,逐渐下降至基线水平,与相关报道均一致^[23]。但本例患者病情较为复杂,混杂因素较多,病程反复,虽有较多临床证据支持,但其强直阵挛发作与PCT升高之间的因果关系并不能被肯定有待进一步病例报道及实验研究支持。

本研究首次发现单次强直阵挛发作后即可出现短暂而显著的PCT上升。研究特发性癫痫患者PCT水平变化将有助于验证这一假说。而该发现有助于提高临床工作者深入认识PCT作为炎症指标的非特异性性质:PCT显著上升并不仅见于严重感染,动态监测PCT演变有助于鉴别诊断。

参考文献

- [1] Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 3296-3301.
- [2] Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 40: 176-183.
- [3] Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 3296-3301.
- [4] Nijsten MW, Olinga P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro [J]. Crit Care Med, 2000, 28: 458-461.
- [5] Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 396-404.
- [6] Preas HN, Nylen ES, Snider RH, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia [J]. J Infect Dis, 2001, 184: 373-376.
- [7] 降钙素原急诊临床应用专家共识组.降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J].中华急诊医学杂志,2012,21:944-951.
- [8] 贺宏梅,马淑静,禹爱梅.进展性脑梗死39例危险因素分析[J].神经损伤与功能重建,2017,11:254-255.
- [9] Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin[J].

Clin Chim Acta, 2002, 323: 17-29.

[10] Meisner M, Schmidt J, Huttner H, et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function [J]. Intensive Care Med, 2000, 26: S212-S216.

[11] Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413: 1731-1736.

[12] Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67: 2560-2569.

[13] Ruiz-Esteban R, Sarabia PR, Delgado EG, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic tools in febrile patients admitted to a General Internal Medicine ward [J]. Clin Biochem, 2012, 45: 22-25.

[14] Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases [J]. J Rheumatol, 2008, 35: 114-119.

[15] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever [J]. J Infect, 2010, 60: 409-416.

[16] Quintana G, Medina YF, Rojas C, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus [J]. J Clin Rheumatol, 2008, 14: 138-142.

[17] Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, et al. Muscle fiber necrosis associated with human marathon runners [J]. J Neurol Sci, 1983, 59: 185-203.

[18] Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, et al. Exertional Rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race [J]. Med Sci Sports Exerc, 2006, 38: 1054-1057.

[19] Lippi G, Schena F, Montagnana M, et al. Acute influence of aerobic physical exercise on procalcitonin [J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38: 784-785.

[20] Papassotiriou I, Alexiou VG, Tsironi M, et al. Severe aseptic inflammation caused by long distance running (246 km) does not increase procalcitonin [J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38: 276-279.

[21] Romagnoli M, Alis R, Aloe R, et al. Influence of training and a maximal exercise test in analytical variability of muscular, hepatic, and cardiovascular biochemical variables [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74: 192-198.

[22] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations [J]. Crit Care Med, 2008, 36: 941-952.

[23] Lovas A, Agoston Z, Kesmarky K, et al. Extreme Procalcitonin Elevation without Proven Bacterial Infection Related to Amphetamine Abuse [J]. Case Rep Crit Care, 2014, 2014: 179313.

[24] Sutter R, Tschudin-Sutter S, Grize L, et al. Acute phase proteins and white blood cell levels for prediction of infectious complications in status epilepticus [J]. Crit Care, 2011, 15: R274.

[25] Sutter R, Valenca M, Tschudin-Sutter S, et al. Procalcitonin and mortality in status epilepticus: an observational cohort study [J]. Crit Care, 2015, 19: 361.

(本文编辑:王晶)

欢迎投稿