

血清降钙素原对新生儿败血症诊断价值的 Meta 分析

赵 伟,王 乐,张士发

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 儿科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 运用 Meta 分析法探讨血清降钙素原(PCT)诊断新生儿败血症的意义,分析不同研究间异质性,初步探寻影响异质性的有关因素,为临床医生诊断检测指标提供参考依据。方法: 检索数据库为 Pub Med、EMBASE,收集 2010 年 1 月~2016 年 6 月关于 PCT 诊断新生儿败血症试验性的文献。根据 Meta 分析要求对检索到的原始文献进行质量评估,运用 Med Disc 软件进行诊断试验 Meta 分析;Revman 软件制作文献质量评价图。结果: 符合纳入标准的文献共 12 篇。灵敏度和特异度合并值分别为 0.80(0.77~0.83)、0.74(0.71~0.77),诊断 OR 值为 12.33(8.84~17.2),AUC 为 0.86。另外,我们发现纳入的研究间存在异质性,阈值效应检验为阴性($r_s = 0.358$, $P = 0.208$)表明异质性来源于其他非阈值因素。结论: PCT 诊断新生儿败血症灵敏度和特异度较高且不同研究间存在差异,有待进一步研究影响 PCT 诊断新生儿败血症准确性的其他因素。

【关键词】降钙素原;PCT;新生儿;败血症;Meta 分析

【中图分类号】R 722.131 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.03.025

Meta-analysis on procalcitonin as a marker in the diagnosis of neonatal sepsis

ZHAO Wei ,WANG Le ,ZHANG Shifa

Department of Pediatrics ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To assess the accuracy of procalcitonin (PCT) test for diagnosing neonatal sepsis through quantifying the heterogeneity in meta-analysis in different studies for sufficient sensitivity and specificity to establish the diagnosis. **Methods:** Publications involved in the PCT tests for diagnosis of neonatal sepsis were retrieved from PubMed and EMBASE between January 2010 and June 2016. Then the original studies were quantified with software MedDisc for meta-analysis, and software Revman was used map the systematic evaluation. **Results:** A total of 12 eligible studies were included in the analysis. Meta-analysis indicated that sensitivity and specificity of PCT for diagnosing neonatal sepsis were 0.80 (0.77 - 0.83) and 0.74 (0.71 - 0.77), respectively, and the diagnostic OR was 12.33 (8.84 - 17.2) and AUC 0.86. Additionally, heterogeneity was found between studies, and PCT thresholds for diagnosis of the sepsis was negative ($r_s = 0.358$, $P = 0.358$), suggesting that the heterogeneity was associated with other non-thresholds. **Conclusion:** PCT test has better sensitivity and specificity for the diagnosis of neonatal sepsis. However, the accuracy varies among studies, and the factors affecting the diagnostic accuracy in neonatal sepsis remains to be determined.

【Key words】 procalcitonin; PCT; neonates; sepsis; meta-analysis

新生儿败血症(neonatal sepsis)是新生儿期引起死亡和伤残的重要原因,因为起病隐匿,缺乏特异性临床表现,在发展中国家大约有 1/1000~4/1000 的伤残致死率^[1]。血清降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种激素降钙素的前体蛋白,与感染和脓毒症具有很好的相关性,已被推荐用于细菌感染性脓毒症的诊断、分层、治疗监测和预后评估^[2]。据报道,大量研究表明 PCT 对诊断新生儿败血症是一个重要的生物学指标,早期诊断新生儿败血症的敏感

性和特异性范围为 87%~100%^[3],但是不同研究的结果存在差异^[4]。同时也有研究表明 PCT 测定方法和时间、研究对象的日龄、败血症的严重程度以及研究对象的种族差异都可能影响研究之间的异质性,从而影响 PCT 诊断新生儿败血症的稳定性。综上所述,本文旨在通过用 Meta 分析方法,合并 PCT 诊断新生儿败血症的灵敏度、特异度、诊断 OR 值、AUC 值,评价 PCT 用于诊断新生儿败血症的价值。

基金项目:安徽省高等学校省级自然科学研究重点项目(KJ2013A252)

收稿日期:2016-10-13

作者简介:赵 伟(1989-),女,2014 级硕士研究生,(电话)15212238959,(电子信箱)wangle054@sina.com;

张士发,男,主任医师,副教授,硕士生导师,(电子信箱)wuhuzhangsf@163.com,通信作者。

1 材料和方法

1.1 文献检索及筛选 以“procalcitonin AND neonatal sepsis”AND “sepsis OR septicemia”AND “new-born OR neonatal OR neonates OR infants”为检索策略 检索 Pub Med、EMBASE 数据库,收集其中 2010 年 1 月~2016 年 6 月有关 PCT 诊断新生儿败血症诊断试验性文献。

文献入选标准:①有关 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度和特异度的研究文献;②随机研究或设计良好的对照研究;③研究对象是临床诊断为败血症的患儿取标本进行检测的病例;④干预措施:研究组为诊断新生儿败血症患儿采用 PCT 检测新生儿败血症的灵敏度和特异度,对照组为未感染新生儿采用 PCT 检测新生儿败血症的灵敏度和特异度;⑤测量指标:灵敏度、特异度。灵敏度和特异度可用于评价试验方法是否提高疾病诊断的准确性和降低误诊率;⑥语种为英语。文献排除标准文献检索流程图如图 1 所示。

12 篇文献^[4-15] 纳入 Meta 分析(见表 1),所纳

入的文献中研究组标准为:血培养结果阳性或者有感染危险因素如滞产、胎膜早破、产妇产晚期发热、尿路感染等,并有相应的临床症状和生物学指标如体温不稳定、窒息、有供氧指征、心动过缓、心动过速、喂养不能耐受、腹胀、低血压/低灌注、坏死性小肠结肠炎等^[6-8,10-11,13,15]。

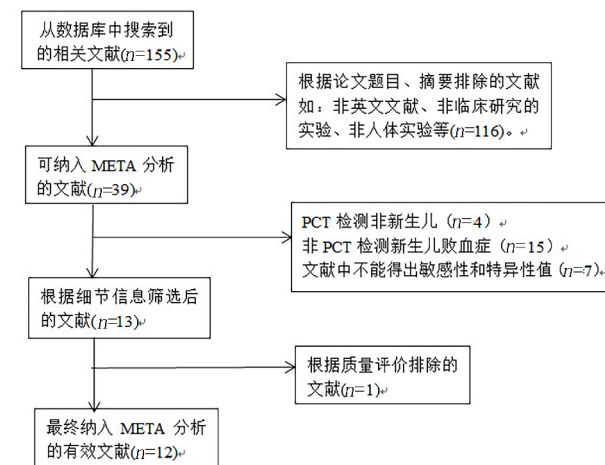


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献基本资料

	cut-off PCT	Sensitivity	Specificity	TP	FN	FP	TN	Cases (experimental/contrast)
Agnieszka Kordek 2016	5.33	68	83	39	12	18	60	129(57/72)
H Tolga Çelik 2016	0.041	69.2	83.9	28	12	12	64	116(40/76)
Orkun Cetin 2016	0.071	85.2	86.7	23	26	4	4	57(27/30)
Abdel Hakeem Abdel Mohsen 2015	0.0011	80	85.7	28	5	7	30	70(35/35)
In Ho Park 2014	500	88.89	58.17	138	48	17	66	269(155/114)
Kordek A 2014	2.06	75	80.68	39	17	13	71	140(52/88)
Steinberger E 2014	2.35	78.6	86.3	24	26	6	162	218(30/188)
Luregn J Schlapbach 2013	2	88	51	29	51	4	53	137(33/104)
Alireza Abdollahil 2012	1.7/4.7	76.6/78.2	72/80.4	61/62	4/3	18/17	12/13	95(79/16)
Minoo Adib 2012	1.1	70	80	48	4	21	14	87(69/18)
H Altunhan 2011	0.59/5.38	48.7/83.3	68.6/88.6	83/142	10/28	88/29	61/79	260(171/89)
Canpolat FE 2011	1.74/1.8	76/89	85/86	24/28	6/6	8/4	36/36	74(32/42)

1.2 统计处理 运用 Med Disc 软件进行诊断试验 Meta 分析;Revman 软件制作文献质量评价图。文献质量评价:采用 QUADAS 条目^[16]的质量评价标准。异质性分析^[17]:统计学异质性检验采用 q 检验,若纳入的各研究无异质性,即 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ 时,用固定效应模型进行分析,反之则用随机效应模型。通过 sROC 曲线平面图检验有无阈值效应,如果是典型的“肩臂”状分布,则证明存在阈值效应;另外,Med Disc 软件中若 Spearman 相关性检验 $P < 0.05$ 则提示存在阈值效应。运用诊断比值比(OR)探讨非阈值效应引起的异质性:得到森林图中,若每一研究的诊断 OR 与合并诊断 OR 并不沿同一直线分布,同时 $P < 0.1$ 表明存在非阈值效应引起的异

质性。

2 结果

2.1 纳入研究 共检索到 155 篇有关 PCT 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的文献,经过筛选,有 12 篇^[4-15] 符合入选标准。本文纳入研究的 12 篇文献相关信息见表 1。

2.2 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度和特异度的异质性检验以及异质性来源 Meta 分析结果显示,各纳入研究在评价 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度结果上存在异质性($I^2 = 49.5\%, P < 0.018$),特异度异质性检验 $I^2 = 89.6\%, P < 0.01$ 。本文 Meta 分析得出的 sROC 曲线如图 2 所示,不存在阈值效应。诊断 OR

值森林图(图3)示存在非阈值效应引起的异质性。

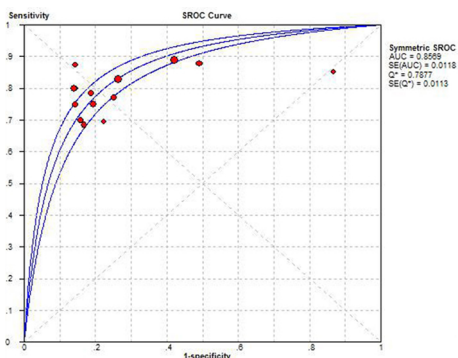


图2 sROC 曲线

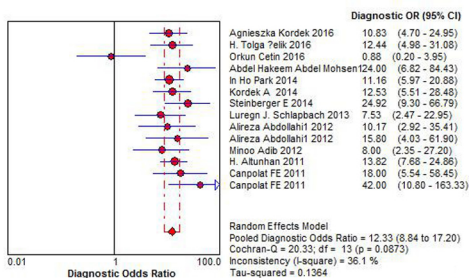
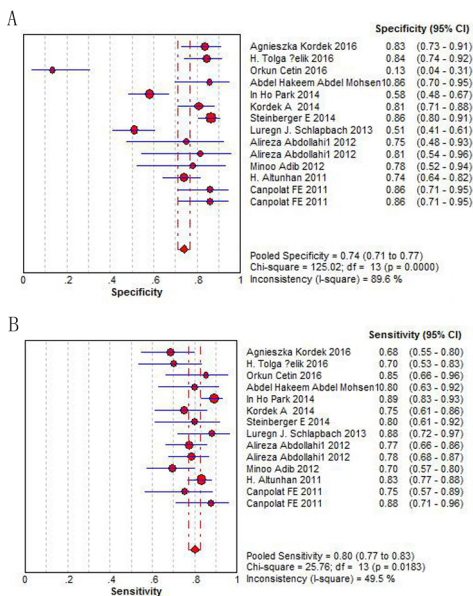


图3 诊断 OR 值

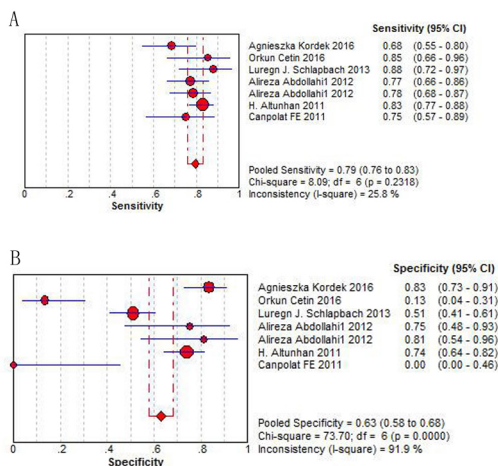
2.3 QUADAS 条目 PCT 检验新生儿败血症诊断价值 Meta 分析结果 由上述异质性分析、灵敏度分析得出合并的灵敏度值见图 4A 特异度分析得出特异度值见图 4B。



A: 灵敏度合并值为 0.80 (0.77 ~ 0.83); B: 特异度合并值为 0.74 (0.71 ~ 0.77)。

图4 PCT 检验新生儿败血症诊断价值的灵敏度和特异度
2.4 亚组分析 在 72 h 内检测 PCT 的新生儿即为早期检测。对灵敏度的 Meta 分析结果显示异质性无统计学意义 ($I^2 = 25.8\%$ $P = 0.232$) ,合并灵敏度如图 5A 所示;对特异度的 Meta 分析结果显示异质性有统计学意义 ($I^2 = 91.9\%$ $P = 0.0000$) ,合并特

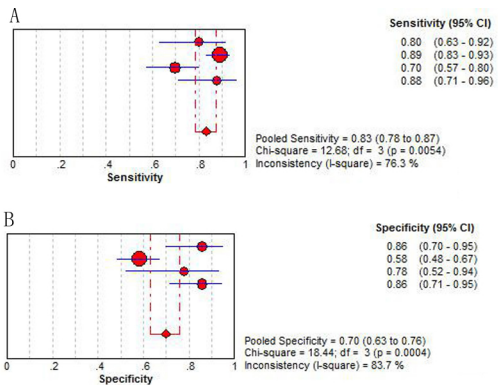
异度如图 5B 所示。



A: 固定效应模型合并早期灵敏度为 0.79 (0.76 ~ 0.83) ; B: 随机效应模型合并特早期特异度为 0.63 (0.58 ~ 0.68)。

图5 不同效应模型早期诊断的灵敏度和特异度

超过 72 h 检测 PCT 的新生儿即为晚期检测。对灵敏度的 Meta 分析结果显示异质性有统计学意义 ($I^2 = 76.3\%$ $P = 0.005$) ,合并灵敏度如图 6A 所示;对特异度的 Meta 分析结果存在异质性 ($I^2 = 83.7\%$ $P = 0.000$) ,合并特异度如图 6B 所示。



A: 采用随机效应模型合并晚期灵敏度为 0.83 (0.78 ~ 0.87) ; B: 采用随机效应模型合并晚期特异度为 0.70 (0.63 ~ 0.76)。

图6 随机效应模型晚期诊断的灵敏度和特异度

排除检测方法导致的非阈值效应分为荧光免疫检验法 (immunoluminometric) 方法组和其他检测方法组。荧光免疫检验组灵敏度合并值为 0.78 (0.74 ~ 0.82) ;特异度合并值为 0.80 (0.75 ~ 0.84) ,AUC = 0.86;诊断 OR = 14.16 (9.76 ~ 20.56) 。其他检测方法组灵敏度合并值为 0.83 (0.79 ~ 0.86) ;特异度合并值为 0.84 (0.82 ~ 0.85) ,AUC = 0.87;诊断 OR = 12.11 (6.43 ~ 22.82) 。

3 讨论

关于 PCT 诊断新生儿败血症的准确性在过去很长一段时间的研究中一直有着不一致的结论,本

文研究运用 Meta 分析的统计学方法整合 6 年来较新颖的文献合并其灵敏度和特异度及其他诊断价值指标,分析 PCT 对诊断新生儿败血症的临床意义。

在探讨引起不同研究间异质性较大的原因时,我们发现不同研究间的截断值并非引起异质性的主要来源,可能与其他非阈值效应的因素有关,如:① PCT 的采样时间。本 Meta 分析分为早期 (<72 h) 和晚期 (>72 h) 检测 PCT,分组后早期 PCT 检验新生儿败血症的灵敏度异质性大大减少,表明 PCT 的采样时间是影响 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度的异质性重要因素,对此我们提出在提高 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度时建议早期检测,这样可以保证 PCT 诊断新生儿败血症灵敏度的稳定性。② PCT 的检测方法。本文纳入的文献中关于 PCT 的检测方法有多种,通过对 PCT 检测的方法进行了亚组分析,分为荧光免疫检验组和其他检测方法组,在用荧光免疫检验组中合并后的灵敏度和特异度的异质性较未分组的明显降低,表明了 PCT 的检测方法也同样影响着 PCT 诊断新生儿败血症的准确性。荧光免疫检验方法检测 PCT 不同研究结果异质性较小,其稳定性高。但通过合并后的灵敏度和特异度的值比较来看,分组后的灵敏度和特异度的值较未分组前反而减小,降低了诊断价值。遗憾的是本研究未能深入探究、找到更好的既有好的稳定性又有高的诊断价值的方法。③ 研究样本间个体的差异。如患儿出生体质量、出生评分、胎龄、性别等都影响着 PCT 诊断新生儿败血症的准确性,为能最大程度地缩小各研究对象的差异,我们排除了出生后超过 30 d 的患儿,但纳入的数据中对新生儿出生体质量、评分等几乎少有详细的报道并统一标准,对于这些因素我们无法评估是否影响 PCT 诊断新生儿败血症的准确性。④ 新生儿败血症的病原学上 PCT 可能表现出对革兰阳性、革兰阴性菌或真菌表现出的浓度变化的不同,因此不管是新生儿的临床特点,还是感染的病原微生物都可能会影响 PCT 值在诊断新生儿败血症的灵敏度和特异度的诊断价值,需要进一步的探讨。

PCT 诊断新生儿败血症具有较好的灵敏度和特异度;不同研究间存在差异,有待进一步研究影响 PCT 诊断新生儿败血症准确性的其他因素。

【参考文献】

[1] VAN HERK W, STOCKER M, WAN ROSSUM AM. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicro-

- bial use [J]. *J Infect* 2016, 72(Suppl):S77-S82.
- [2] 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(9):944-951.
- [3] RODWELL RL, TAYLOR KM, TUDEHOPE DI *et al.* Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns [J]. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12(5):372-376.
- [4] CETIN O, AYDIN ZD, VERIT FF *et al.* Is Maternal Blood Procalcitonin Level a Reliable Predictor for Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Premature Rupture of Membranes [J]? *Gynecol Obstet Invest* 2017, 82(2):163-169.
- [5] CELIK HT, PORTAKAL O, YIGIT S *et al.* Efficacy of new leukocyte parameters versus serum C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(2):119-125.
- [6] MOHSEN AH, KAMEL BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Electron Physician* 2015, 7(4):1190-1195.
- [7] KORDEK A, LONIEWSKA B, PODRAZA W *et al.* Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014, 68:1516-1523.
- [8] STEINBERGER E, HOFER N, RESCH B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants [J]. *Scand J Clin Lab Invest* 2014, 74(5):432-436.
- [9] PARK IH, LEE SH, YU ST *et al.* Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis [J]. *Korean J Pediatr* 2014, 57(10):451-456.
- [10] SCHLAPBACH LJ, GRAF R, WOERNER A *et al.* Pancreatic stone protein as a novel marker for neonatal sepsis [J]. *Intensive Care Med* 2013, 39(4):754-763.
- [11] ABDOLLAHI A, SHOAR S, NAYYERI F *et al.* Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012, 4(1):e2012028.
- [12] ADIB M, BAKHSHIANI Z, NAVAEI F *et al.* Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Iran J Basic Med Sci* 2012, 15(2):777-782.
- [13] ALTUNHAN H, ANNAGUR A, ORS R *et al.* Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis [J]. *Int J Infect Dis* 2011, 15(12):e854-e858.
- [14] CANPOLAT FE, YIGIT S, KORKMAZ A *et al.* Procalcitonin versus CRP as an early indicator of fetal infection in preterm premature rupture of membranes [J]. *Turk J Pediatr* 2011, 53(2):180-186.
- [15] KORDEK A, TORBE A, TOUSTY J *et al.* The Determination of Procalcitonin Concentration in Early-Onset Neonatal Infection [J]. *Clin Pediatr (Phila)* 2017, 56(4):333-340.
- [16] WHITING P, RUTJWS AW, REITSMA JB *et al.* The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews [J]. *BMC Med Res Methodol* 2003, 3:25.
- [17] 张天嵩, 钟文昭. Meta-DiSc 软件在诊断试验 Meta 分析中的应用 [J]. *循证医学* 2008, 8(2):97-100, 108.