

降钙素原对成人脓毒症诊断准确性的 Meta 分析

尹承芬 李彤 高心晶 李智伯 徐磊

【摘要】目的 系统评价血浆降钙素原(PCT)诊断成人脓毒症的准确性。**方法** 检索万方数据库、中国知网、维普数据库、美国国立医学图书馆 MEDLINE 数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、Cochrane 临床试验数据库自建库至 2014 年 12 月发表的文献。纳入有关 PCT 诊断脓毒症的前瞻性观察性研究或随机对照试验;研究对象年龄 ≥ 18 岁;试验组为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克患者,对照组为非感染因素引起的全身炎症反应综合征(SIRS)患者;语种为英文或中文。采用 QUADAS-2 工具对文献进行质量评价,利用 Metadisc 1.4 软件进行异质性分析,并计算合并后的诊断优势比(DOR)、合并敏感度、合并特异度、合并阳性似然比和合并阴性似然比,进行合并受试者工作特征曲线(SROC)分析,获得合并 SROC 曲线下面积(AUC),并进行亚组分析。**结果** 共检索到 6 385 篇文献,最终纳入 24 篇,共 3 107 例患者。纳入各研究间存在异质性($I^2=69.4\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,合并 DOR 为 10.37 [95% 可信区间(95%CI)=7.10~15.17]。阈值效应分析显示,敏感度对数和 1-特异度对数的 Spearman 相关系数=0.27, $P=0.20$,提示不存在阈值效应。森林图中,各研究的 DOR 与合并 DOR 不沿同一直线分布,同时 Cochran-Q=78.33, $P=0.000 0$,表明存在非阈值效应引起的异质性。去除非阈值效应引起的部分异质性,并对 PCT 检测方法、疾病类型、研究地点等因素进行 Meta 回归分析显示, P 值均 >0.05 ,说明各研究间仍存在部分不能解释的异质性。合并效应量结果显示,合并敏感度为 74% (95%CI=72%~76%),合并特异度为 70% (95%CI=67%~72%),合并阳性似然比为 2.79 (95%CI=2.31~3.38),合并阴性似然比为 0.34 (95%CI=0.28~0.41),合并 AUC 为 0.83 (95%CI=0.79~0.87)。亚组分析结果显示,内科组合并 AUC 为 0.80 (95%CI=0.75~0.85),高于外科组合并 AUC [0.71 (95%CI=0.65~0.81)]。**结论** PCT 对成人脓毒症具有中等诊断价值,且对内科患者脓毒症诊断的准确性高于外科患者,是较好的脓毒症辅助诊断指标。

【关键词】 脓毒症; 降钙素原; Meta 分析

Accuracy of procalcitonin for diagnosis of sepsis in adults: a Meta-analysis Yin Chengfen, Li Tong, Gao Xinjing, Li Zhibo, Xu Lei. Department of Critical Care Medicine, the Third Central Hospital of Tianjin, Artificial Cells Key Laboratory of Tianjin, Tianjin 300170, China
Corresponding author: Xu Lei, Email: nokia007008@163.com

【Abstract】Objective To assess the clinical value of procalcitonin (PCT) in the diagnosis of sepsis in adults. **Methods** An extensive search for related literature from the Wanfang data, CNKI, VIP, Medline/PubMed, Embase/OvidSP and the Cochrane Library up to December 2014 was performed. The articles, including prospective observational studies or randomized controlled trials, regarding PCT for the diagnosing of sepsis were enrolled. Only patients older than 18 years were included. Patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock served as the experimental group, and those with a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of non-infectious origin as control group. The language of literature included was English or Chinese. The quality of the studies was assessed using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) tool. Heterogeneity, pooled diagnostic odds ratio (DOR), pooled sensitivity, pooled specificity, pooled positive likelihood ratio, pooled negative likelihood ratio, the area under the summary receiver operating characteristic curve (SROC) and subgroup analysis were analyzed with the software of Metadisc 1.4. **Results** A total of 6 385 published reports were collected, and among them 24 met the inclusion criteria, including a total of 3 107 patients. The studies showed substantial heterogeneity ($I^2 = 69.4\%$), and random effect model was used for Meta analysis, showing that the pooled DOR was 10.37 [95% confidence interval (95%CI) = 7.10-15.17]. No evidence of a threshold effect was found (Spearman correlation coefficient = 0.27, calculated

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.09.009

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(12KG106,14KG111)

作者单位:300170 天津市第三中心医院重症医学科,天津市人工细胞重点实验室

通讯作者:徐磊, Email: nokia007008@163.com

by logarithm of sensitivity and logarithm of 1-specificity, $P = 0.20$). The *DOR* values of pooled and each study were not distributed along the same line in forest plots, and Cochran- $Q = 78.33$, $P = 0.000 0$, showing that there was heterogeneity in result from non threshold effect. Except for partial heterogeneity caused by non threshold effect, the result of Meta regression analysis including PCT detection method, categories of disease, research location and so on showed P values were all higher than 0.05. Thus, the heterogeneity could not be explained by Meta regression analysis. The pooled sensitivity was 74% (95%CI = 72%-76%), the pooled specificity was 70% (95%CI = 67%-72%), the pooled positive likelihood ratio was 2.79 (95%CI = 2.31-3.38), the pooled negative likelihood ratio was 0.34 (95%CI = 0.28-0.41), and the pooled AUC was 0.83 (95%CI = 0.79-0.87). AUC in medical patients was 0.80 (95%CI = 0.75-0.85), which was higher than that in surgical patients [0.71 (95%CI = 0.65-0.81)]. **Conclusions** Our results indicate a moderate degree of value of PCT for diagnosis of sepsis in adult patients. The diagnostic accuracy in medical patients is higher than that in surgical patients. PCT is a good auxiliary biomarker for diagnosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Procalcitonin; Meta-analysis

社区获得性感染和院内感染导致的脓毒症是患者死亡的常见原因^[1]。美国胸科医师协会/危重病医学会 (ACCP/SCCM) 共识会议定义脓毒症为因感染引起的全身炎症反应综合征 (SIRS)^[2]。虽然目前人们认为血培养是诊断感染的“金标准”,但研究显示,仅约 30% 的脓毒症患者血培养结果呈阳性^[3-4]。此外,脓毒症的早期临床表现是非特异性的,如发热、心动过速和白细胞增多等,与非感染因素引起 SIRS 的临床表现重叠;而脓毒症其他临床表现常出现较晚,如低血压、血小板减少症或乳酸水平增加等,导致救治延迟。脓毒症诊疗延迟常导致病情恶化,出现多器官功能衰竭,从而增加病死率,延长住院时间并增加医疗成本^[5-8]。因此,寻找可靠的生物标志物有利于早期诊断脓毒症,尽早实施抢救治疗,改善患者预后,降低医疗成本。

脓毒症期间细胞和体液免疫系统被激活,释放多种物质介导宿主对感染的反应。目前研究较多的降钙素原 (PCT) 是含有 116 个氨基酸的糖蛋白质,具备生物范围广、细菌刺激后诱导时间短和半衰期长等优势^[9],可用于诊断脓毒症、估计其严重性,并预测预后^[10]。虽然关于 PCT 对脓毒症诊断准确性的 Meta 分析较多,但存在矛盾的结果^[11-13],人们对 PCT 的认识也在不断进步。因此,为重新认识 PCT 对成人脓毒症诊断的准确性,本研究对已经发表的有关 PCT 对成人脓毒症诊断价值的文献进行 Meta 分析,综合定量评价其应用价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略:以严重脓毒症、脓毒症、脓毒血症、菌血症、败血症、血流感染、脓毒性休克、全身炎症反应综合征或内毒素血症和降钙素原为中文检索词;以 severe sepsis、sepsis、pyemia、pyohemia、septicemia、blood poisoning、bacteremia、hemorrhagic

septicemia、septic shock、systemic inflammatory response syndrome、blood stream infection、SIRS 或 endotoxic shock 和 procalcitonin、procalcitonin 或 PCT 为英文检索词,搜索万方数据库、中国知网、维普数据库、美国国立医学图书馆 MEDLINE 数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、Cochrane 临床试验数据库自建库至 2014 年 12 月发表的有关 PCT 诊断脓毒症的文献。同时手工检索已纳入文献的参考文献作为补充,并且与本领域专家、通讯作者等联系以获取检索中未发现的相关信息。

1.2 文献纳入标准:① 研究目的为评价或探讨 PCT 对脓毒症的诊断价值;② 研究对象为年龄 ≥ 18 岁的成人,试验组为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克患者,对照组为非感染因素引起的 SIRS 患者;③ 诊断标准:参考 ACCP/SCCM 制定的脓毒症诊断标准与血培养结果;④ 研究类型为前瞻性观察性研究或随机对照试验;⑤ 语种为英文或中文;⑥ 能直接或间接获得 PCT 诊断成人脓毒症的真阳性值、假阳性值、真阴性值和假阴性值。

1.3 文献排除标准:① 重复报道;② 研究内容不相关;③ 研究对象为健康者或不伴有 SIRS 的患者,年龄 < 18 岁;④ 研究类型为综述、述评、书信、回顾性研究;⑤ 研究质量差、数据不完整而无法利用。

1.4 资料提取及文献质量评价:由 2 名研究者独立对纳入文献进行数据提取,并采用 QUADAS-2 评价纳入文献的质量及发生偏倚的可能性。如不一致,通过协商或与第 3 名研究者讨论解决。文献提取内容包括:第一作者、发表年份、研究人群、疾病类型 (内科、外科)、研究地点、研究对象数目、PCT 检测方法及阈值、脓毒症发病率、PCT 诊断脓毒症的四格表资料 (真阳性值、假阳性值、假阴性值、真阴性值) 及敏感度和特异度。

1.5 统计学分析:使用 MetaDisc 1.4 软件进行异质性分析,若各研究效应量间呈同质性,采用固定效应模型;若呈异质性,采用随机效应模型。如研究间存在异质性,则进一步探讨异质性的来源,进行阈值效应、非阈值效应、Meta 回归分析及亚组分析,并计算合并敏感度、合并特异度、合并诊断优势比(DOR)、合并阳性似然比(PLR)、合并阴性似然比(NLR)及其95%可信区间(95%CI);同时进行合并受试者工作特征曲线(SROC)拟合分析。采用 Stata 12.0 软件的 Deek 检验评价纳入文献的发表偏倚情况,如 $P < 0.05$ 则为纳入文献存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果:共检索到相关文献 6 385 篇,通过阅读全文,排除不符合入选标准文献,最终共纳入 24 篇^[14-37],全部为英文文献。

2.2 纳入文献的基本特征(表1):共纳入 24 篇文献、3 107 例患者,其中脓毒症 1 694 例, SIRS 1 413 例。其中 1 篇文献^[18]对内科疾病和外科疾病分别进行了研究,共获得 25 组数据。脓毒症发病率 16% ~ 88%;感染部位主要为呼吸道、腹部、泌尿道等。纳

入文献中 PCT 的检测方法主要包括半自动定量法(PCT-LUMI)、全自动快速定量法(PCT-Kryptor)、快速半定量法(PCT-Q) 3 种, PCT 诊断脓毒症的阈值为 0.10 ~ 15.75 $\mu\text{g/L}$, 敏感度为 41% ~ 97%, 特异度为 53% ~ 100%。

2.3 文献质量评价(图1):24 篇文献^[14-37]均为前瞻性研究,研究对象均为成人脓症患者;均在入院期间进行标准诊断并检测 PCT,均详细描述了 PCT 的检测方法。其中, 21 篇(87.5%)的研究对象选择偏倚风险小,临床适用性高;其余 3 篇(12.5%)的研究对象选择偏倚风险和临床适用性不明确。

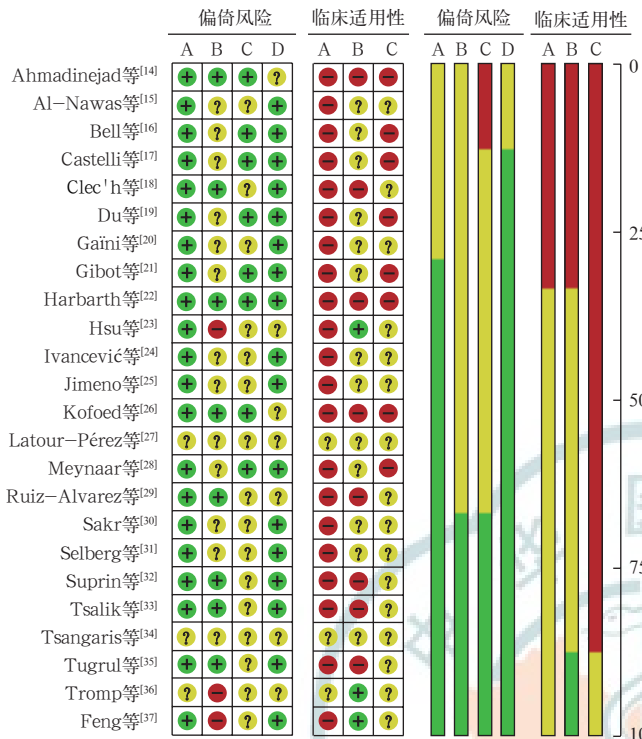
2.4 PCT 对脓毒症诊断准确性的 Meta 分析

2.4.1 异质性分析:各研究间存在异质性($I^2 = 69.4\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,合并 DOR 为 10.37, 95%CI=7.10 ~ 15.17 (表 2; 图 2)。敏感度对数和 1 - 特异度对数的 Spearman 相关系数=0.27, $P=0.20$, 提示不存在阈值效应。森林图中,各研究的 DOR 与合并 DOR 并不沿同一直线分布,同时 Cochran-Q=78.33, $P=0.000 0$, 表明存在非阈值效应引起的异质性。

表 1 PCT 对成人脓毒症诊断准确性 Meta 分析纳入文献的基本特征

第一作者	疾病类型	研究地点	例数(例)	PCT 检测方法	阈值($\mu\text{g/L}$)	发病率(%)	严重性	真阳性值	假阳性值	真阴性值	假阴性值	敏感度(% ,95%CI)	特异度(% ,95%CI)
Ahmadinejad ^[14]	内科 / 外科	ED	120	PCT-Q	0.50	59		63	11	38	8	89 (79 ~ 95)	78 (63 ~ 88)
Al-Nawas ^[15]	内科		337	PCT-LUMI	0.50	36	S/SS/SH	73	45	170	49	60 (51 ~ 69)	79 (73 ~ 84)
Bell ^[16]	内科 / 外科	ICU	83	PCT-LUMI	15.75	75		47	2	19	15	76 (63 ~ 86)	90 (70 ~ 99)
Castelli ^[17]	内科 / 外科	ICU	49	PCT-LUMI	1.20	69	S/SS/SH	21	2	13	13	62 (44 ~ 78)	87 (60 ~ 98)
Clec'h ^[18]	内科	ICU	76	PCT-Kryptor	1.00	47	SH	29	2	38	7	81 (64 ~ 92)	95 (83 ~ 99)
	外科	ICU	67	PCT-Kryptor	9.70	46	SH	28	9	27	3	90 (74 ~ 98)	75 (58 ~ 88)
Du ^[19]	内科 / 外科	ICU	51	PCT-LUMI	1.60	39	S/SS/SH	16	8	23	4	80 (56 ~ 94)	74 (55 ~ 88)
Gaïni ^[20]	内科	HW	93	PCT-Kryptor	1.00	80	S/SS/SH	56	9	10	18	76 (64 ~ 85)	53 (29 ~ 76)
Gibot ^[21]	内科	ICU	76	PCT-LUMI	0.60	62	S/SS/SH	39	9	20	8	83 (69 ~ 92)	69 (49 ~ 85)
Harbarth ^[22]	内科 / 外科	ICU	78	PCT-LUMI	1.10	77	S/SS/SH	58	4	14	2	97 (88 ~ 100)	78 (52 ~ 94)
Hsu ^[23]	内科	ICU	66	PCT-Kryptor	2.20	83	SS/SH	31	0	11	24	56 (42 ~ 70)	100 (72 ~ 100)
Ivancevic ^[24]	外科		63	PCT-LUMI	1.10	65		34	5	17	7	83 (68 ~ 93)	77 (55 ~ 92)
Jimeno ^[25]	内科		104	PCT-LUMI	0.50	39		17	5	58	24	41 (26 ~ 58)	92 (82 ~ 97)
Kofoed ^[26]	内科	HW/ED	151	PCT-Kryptor	0.25	64		77	23	32	19	80 (71 ~ 88)	58 (44 ~ 71)
Latour-Pérez ^[27]	内科 / 外科	ICU	114	PCT-Q	0.50	63	S/SS/SH	53	5	37	19	74 (62 ~ 83)	88 (74 ~ 96)
Meynaar ^[28]	内科 / 外科	ICU	76	PCT-Kryptor	2.00	42	S/SS/SH	31	9	35	1	97 (84 ~ 100)	80 (65 ~ 90)
Ruiz-Alvarez ^[29]	内科 / 外科	ICU	103	PCT-Kryptor	0.32	76	S/SS/SH	65	9	16	13	83 (73 ~ 91)	64 (43 ~ 82)
Sakr ^[30]	外科	ICU	327	PCT-LUMI	2.00	36	S/SS/SH	82	92	116	37	69 (60 ~ 77)	56 (49 ~ 63)
Selberg ^[31]	内科	ICU	33	PCT-LUMI	3.30	67	S/SS	19	5	6	3	86 (65 ~ 97)	55 (23 ~ 83)
Suprin ^[32]	内科	ICU	95	PCT-LUMI	2.00	79	S/SS/SH	49	6	14	26	65 (53 ~ 76)	70 (46 ~ 88)
Tsalik ^[33]		ED	336	PCT-Kryptor	0.10	74	S/SS/SH	168	33	56	79	68 (62 ~ 74)	63 (52 ~ 73)
Tsangaris ^[34]	内科 / 外科	ICU	50	PCT-Kryptor	1.00	54	S/SS/SH	19	2	21	8	70 (50 ~ 86)	91 (72 ~ 99)
Tugrul ^[35]	内科 / 外科	ICU	85	PCT-LUMI	1.31	88	S/SS/SH	55	2	8	20	73 (62 ~ 83)	80 (44 ~ 97)
Tromp ^[36]	内科	ED	342	PCT-Kryptor	0.25	16		49	120	167	6	89 (78 ~ 96)	58 (52 ~ 64)
Feng ^[37]	内科 / 外科	ICU	132	PCT-LUMI	0.55	77	S/SS	69	12	18	33	68 (58 ~ 77)	60 (47 ~ 77)

注: PCT 为降钙素原, ED 为急诊科, ICU 为重症加强治疗病房, HW 为医院病房, PCT-Q 为快速半定量法, PCT-LUMI 为半自动定量法, PCT-Kryptor 为全自动快速定量法, S 为脓毒症, SS 为严重脓毒症, SH 为脓毒性休克, 95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项



注: A 为研究对象选择, B 为待评价的诊断试验, C 为金标准, D 为研究对象流程, ■ 为高质量, ■ 为不清楚, ■ 为低质量

图 1 降钙素原对成人脓毒症诊断准确性 Meta 分析纳入文献的质量评价

2.4.2 Meta 回归分析:去除非阈值效应引起的异质性后,各研究间仍存在异质性,为进一步寻找异质性来源,我们对 PCT 检测方法、疾病类型、研究地点进行了 Meta 回归分析,结果显示, P 值均 >0.05 ,说明这些因素均不能解释研究间存在的异质性。

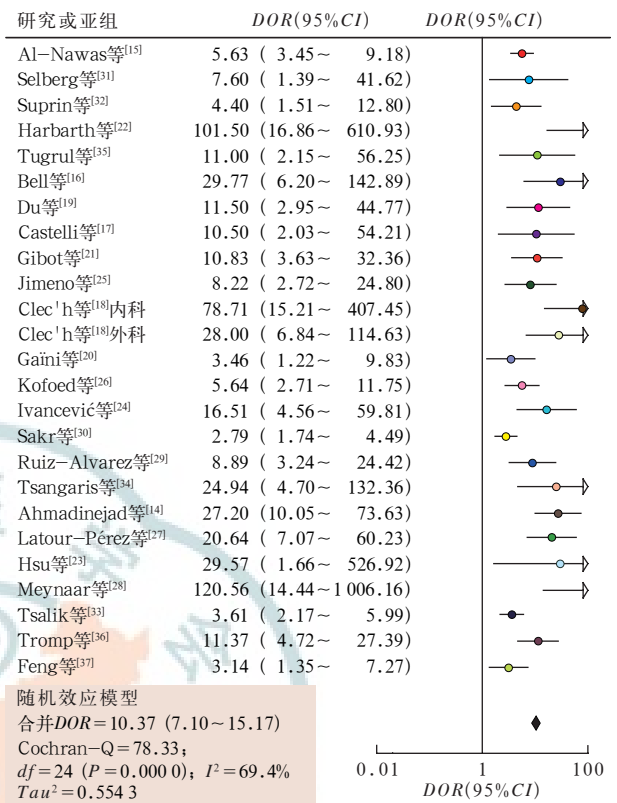
2.4.3 合并效应量 (表 2 ;图 3 ~ 6):将 PCT 诊断成人脓毒症的敏感度、特异度、PLR 和 NLR 进行合并,合并结果说明 PCT 对脓毒症具有中等诊断价值。

表 2 PCT 对成人脓毒症诊断准确性 Meta 分析纳入文献中诊断准确性的合并效应量结果

指标	合并值	95%CI	异质性 I^2 值 (%)
合并 DOR	10.37	7.10 ~ 15.17	69.4
合并敏感度 (%)	74	72 ~ 76	80.5
合并特异度 (%)	70	67 ~ 72	81.0
合并阳性似然比	2.79	2.31 ~ 3.38	69.8
合并阴性似然比	0.34	0.28 ~ 0.41	72.2

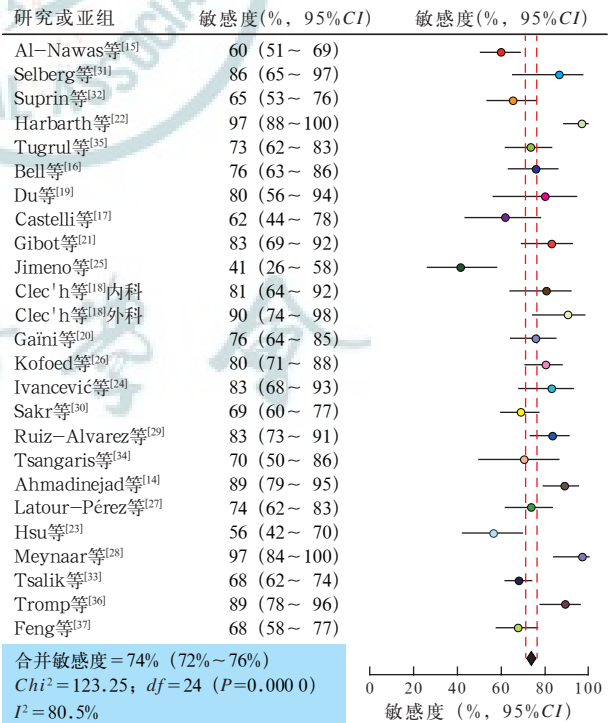
注: PCT 为降钙素原, DOR 为诊断优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.4.4 亚组分析:按照疾病类型对纳入的 24 篇文章^[14-37]进行亚组分析,外科组 3 项^[18,24,30],内科组 10 项^[15,18,20-21,23,25-26,31-32,36]。SROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.83 (95%CI=0.79~0.87)。结果显示,内科组 SROC 的 AUC 大于外科组 (0.80 (0.75~0.85) 比 0.71



注: PCT 为降钙素原, DOR 为诊断优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

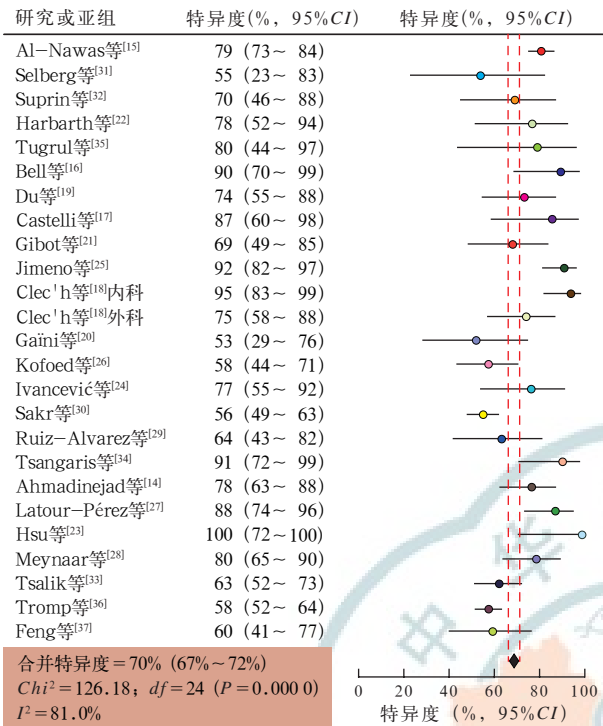
图 2 PCT 对成人脓毒症患者诊断的 DOR



注: PCT 为降钙素原, 95%CI 为 95% 可信区间

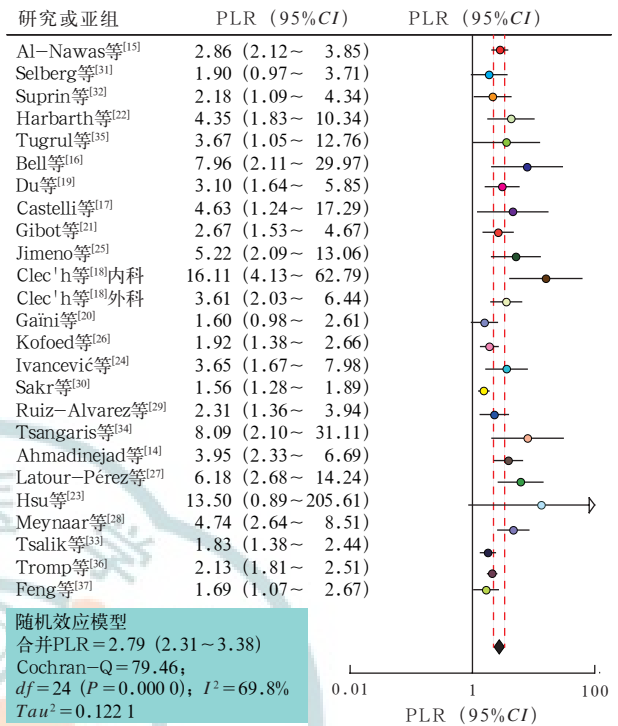
图 3 PCT 对成人脓毒症患者诊断的敏感度

(0.65~0.81)],说明 PCT 对内科患者脓毒症诊断的准确性比外科患者高。



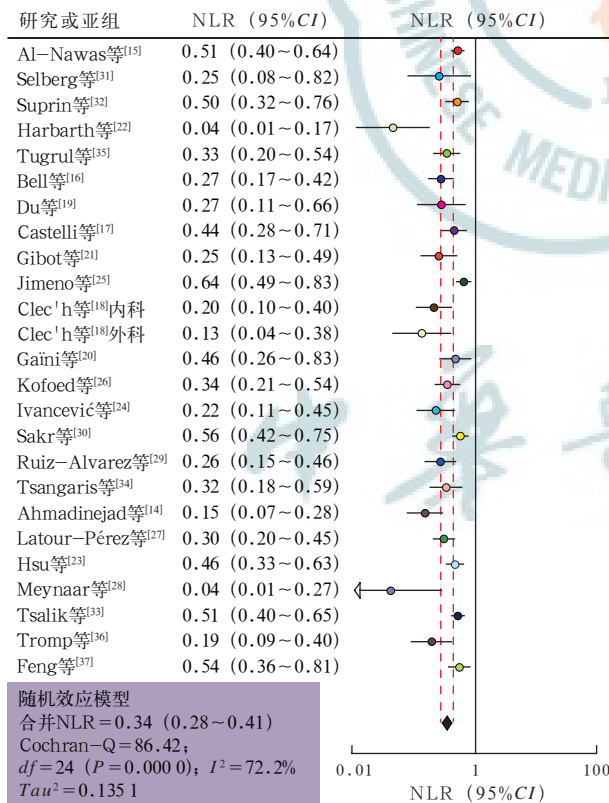
注: PCT为降钙素原, 95%CI为95%可信区间

图4 PCT对成人脓毒症患者诊断的特异度



注: PCT为降钙素原, PLR为阳性似然比, 95%CI为95%可信区间

图5 PCT对成人脓毒症患者诊断的PLR



注: PCT为降钙素原, NLR为阴性似然比, 95%CI为95%可信区间

图6 PCT对成人脓毒症患者诊断的NLR

3 讨论

目前血培养是诊断脓毒症的“金标准”,但其敏感度较差,且需要时间长(>24 h)。国际上关于脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克的定义已达成共识,但由于医生经验或疾病复杂性不同,导致临床诊断存在较大差异。因此,需要实验室检查来辅助诊断脓毒症,如PCT等生物标志物^[38-42]。PCT在血液标本中稳定存在, PCT的检测易于操作,并可快速获得结果^[43-45]。但目前PCT对脓毒症诊断的准确性仍存在异议^[11-13]。本次Meta分析重新评估了PCT对脓毒症诊断的准确性。

Tang等^[12]通过Meta分析认为, PCT对脓毒症诊断的准确性很低,不能有效地区分脓毒症与非感染因素引起的SIRS。考虑原因是他们排除了脓毒性休克的相关研究,而脓毒性休克是脓毒症病情进一步发展的结果,且常伴有PCT升高,可能导致他们的Meta分析得出PCT对脓毒症诊断准确性很低的结果。本次Meta分析纳入了所有符合纳入标准的脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克患者的相关研究,结果显示, PCT诊断成人脓毒症的合并AUC为0.83 (95%CI=0.79 ~ 0.87),表明PCT对脓毒症具有中等诊断价值。

我们通过亚组分析发现,内科组PCT诊断成

2.4.5 文献发表偏倚: Deek检验结果显示, $t = 1.22$, $P = 0.23$,说明纳入文献不存在发表偏倚。

人脓毒症的合并 AUC 高于外科组,说明 PCT 对内科患者脓毒症的诊断价值要高于外科患者。这与 Wacker 等^[13]得出的结论相反,他们认为 PCT 对外科患者脓毒症的诊断价值高于内科患者[SROC 的 AUC : 0.83 (95%CI=0.80~0.86) 比 0.79 (95%CI=0.75~0.83)]。考虑原因与纳入文献不同有关,他们纳入的文献中包含了 2 篇回顾性研究,1 篇文献的对照组包含了非 SIRS 患者,1 篇文献的研究对象不明确,故可能导致结果发生偏倚。本次 Meta 分析中排除了上述 4 篇文献。Uzzan 等^[11]的 Meta 分析显示,PCT 诊断外科患者脓毒症的准确性较好,因为他们纳入的 15 篇研究中,3 篇研究中包含了无 SIRS 表现的感染患者,患者仅存在呼吸道感染等局部感染症状^[46-48],导致 PCT 诊断外科患者脓毒症的准确性偏高。

本研究尚存在局限性,虽然我们在降低选择偏倚的前提下,尽可能应用具有同质性的研究,但纳入的研究间仍存在异质性,其中非阈值效应可以解释部分异质性;通过进行 Meta 回归分析我们发现,PCT 检测方法、疾病类型、研究地点等协变量并不能解释研究间的异质性。因此,可能是各研究间未记录的差异导致了异质性的产生。

目前仍然缺乏诊断脓毒症的可靠方法,因此“金标准”选择存在一定的偏倚。我们纳入的文献包括需要血培养证实或临床高度怀疑的脓毒症。虽然纳入的 24 篇文献都满足此标准,但多数研究均未提供证实感染存在的详细信息,且研究报道仅 30% 的脓毒症患者血培养呈阳性^[3-4]。另外,根据临床表现和辅助检查诊断脓毒症也会因研究者不同而产生差异,这将导致对脓毒症的诊断出现假阳性和假阴性的结果,进而可能导致结果产生偏倚。此外,我们仅搜索了英文和中文文献,语言的限制可能导致结果产生偏倚。

PCT 诊断脓毒症的阈值在研究间存在差异,部分阈值可能会得到最佳的诊断准确性,即最佳敏感度和最佳特异度。但一般情况下,通过降低阈值来提高敏感度可能是以降低特异度为代价的,反之亦然。假阴性可导致对脓毒症的漏诊而延误治疗^[7];假阳性则会导致抗菌药物耐药,产生副作用和增加医疗费用等。生物标志物的重要作用是通过辅助诊断疾病进而及时改变临床治疗策略^[49-51]。因此,为了正确区分脓毒症和非感染因素导致的 SIRS 需要合理的生物标志物阈值。研究资料显示,PCT 阈值

在 1.0~2.0 μg/L 有利于鉴别脓毒症和非感染因素引起的 SIRS^[52]。本次 Meta 分析纳入研究的 PCT 阈值中位数为 1.00 μg/L。

综上,PCT 虽不是诊断脓毒症的理想生物标志物,但对脓毒症有一定的诊断作用,且对内科患者脓毒症诊断的准确性比外科患者高。我们应把 PCT 与患者病史、体检、放射学检查、微生物学检查等结合起来提高脓毒症诊断的准确性。脓毒症是一个病理生理过程而不是具体的综合征,临床工作中动态监测 PCT 对于辅助评价患者疾病状态具有重要意义。

参考文献

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (16): 1546-1554.
- [2] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101 (6): 1644-1655.
- [3] Bates DW, Cook EF, Goldman L, et al. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113 (7): 495-500.
- [4] Bates DW, Sands K, Miller E, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group [J]. *J Infect Dis*, 1997, 176 (6): 1538-1551.
- [5] Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336 (13): 952-953.
- [6] Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113 (3): 227-242.
- [7] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 (2): 436-441.
- [8] Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients [J]. *Intensive Care Med*, 1995, 21 (4): 302-309.
- [9] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79 (6): 1605-1608.
- [10] Moyer MW. New biomarkers sought for improving sepsis management and care [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (7): 999.
- [11] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (7): 1996-2003.
- [12] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7 (3): 210-217.
- [13] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (5): 426-435.
- [14] Ahmadinejad Z, Dadsetan B, Jalili M, et al. Evaluation of serum procalcitonin in patients with systemic inflammatory response syndrome with and without infection [J]. *Acta Med Iran*, 2009, 47 (5): 383-388.
- [15] Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections [J]. *Eur J Med Res*, 1996, 1 (7): 331-333.

- [16] Bell K, Wattie M, Byth K, et al. Procalcitonin : a marker of bacteraemia in SIRS [J]. *Anaesth Intensive Care*,2003,31 (6) : 629-636.
- [17] Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction [J]. *Crit Care*,2004,8 (4) : R234-242.
- [18] Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock [J]. *Crit Care Med*,2006,34 (1) : 102-107.
- [19] Du B, Pan J, Chen D, et al. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003,116 (4) : 538-542.
- [20] Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study [J]. *Crit Care*,2006,10 (2) : R53.
- [21] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bénédic MC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1 : its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis [J]. *Ann Intern Med*, 2004,141 (1) : 9-15.
- [22] 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 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2001,164 (3) : 396-402.
- [23] Hsu KH, Chan MC, Wang JM, et al. Comparison of Fe γ receptor expression on neutrophils with procalcitonin for the diagnosis of sepsis in critically ill patients [J]. *Respirology*,2011,16 (1) : 152-160.
- [24] Ivancević N, Radenković D, Bumbasirević V, et al. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis [J]. *Langenbecks Arch Surg*,2008,393 (3) : 397-403.
- [25] Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia [J]. *Cancer*,2004,100 (11) : 2462-2469.
- [26] Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections : a prospective study [J]. *Crit Care*,2007,11 (2) : R38.
- [27] Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Clin Biochem*,2010,43 (9) : 720-724.
- [28] Meynaar IA, Droog W, Batstra M, et al. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP [J]. *Crit Care Res Pract*,2011,2011 : 594645.
- [29] Ruiz-Alvarez MJ, García-Valdecasas S, De Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis [J]. *J Intensive Care Med*,2009,24 (1) : 63-71.
- [30] Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, et al. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit : a marker of sepsis? [J]. *Crit Care Med*,2008,36 (7) : 2014-2022.
- [31] Selberg O, Hecker H, Martin M, et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6 [J]. *Crit Care Med*,2000,28 (8) : 2793-2798.
- [32] Suprin E, Camus C, Gacouin A, et al. Procalcitonin : a valuable indicator of infection in a medical ICU? [J]. *Intensive Care Med*, 2000,26 (9) : 1232-1238.
- [33] Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis [J]. *J Emerg Med*,2012,43 (1) : 97-106.
- [34] Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay [J]. *BMC Infect Dis*,2009,9 : 213.
- [35] Tugrul S, Esen F, Celebi S, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response [J]. *Anaesth Intensive Care*,2002,30 (6) : 747-754.
- [36] Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, et al. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement [J]. *J Infect*,2012,65 (4) : 292-301.
- [37] Feng L, Zhou X, Su LX, et al. Clinical significance of soluble hemoglobin scavenger receptor CD163 (sCD163) in sepsis, a prospective study [J]. *PLoS One*,2012,7 (7) : e38400.
- [38] 赵玉玲. 降钙素原对脓毒症早期诊断的临床意义[J]. *检验医学*,2006,21 (4) : 431,433.
- [39] 秦志强,潘维诚,董政,等. 血清降钙素原测定有助于早期诊断烧伤后脓毒症[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2008,28 (1) : 120-121.
- [40] 赵松,李文雄,王小文,等. 动态监测 ICU 脓症患者血清降钙素原水平的临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20 (16) : 2413-2415.
- [41] 刘杜姣,黄超,刘东,等. 脓毒症严重程度与降钙素原浓度的定量关系研究[J]. *中国急救医学*,2013,33 (9) : 769-773.
- [42] 刘亚军,王智兰,郭昌星,等. 脓症患者血清降钙素原与肌钙蛋白的相关性[J]. *山东医药*,2011,51 (9) : 97-99.
- [43] 奚晶晶,王红,杨钧,等. 降钙素原在脓症患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*,2007,14 (6) : 327-329.
- [44] 曾文美,毛璞,黄勇波,等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J]. *中国中西医结合急救杂志*,2015,22 (2) : 118-123.
- [45] 林诗杰,刘升明. 肺炎合并脓症患者检测血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白的临床意义[J]. *实用医学杂志*,2011,27 (24) : 4440-4442.
- [46] Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein [J]. *Clin Chem Lab Med*,1999,37 (3) : 275-279.
- [47] Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, et al. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*,2002,46 (4) : 398-404.
- [48] Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*,1999,27 (3) : 498-504.
- [49] 王胜云,陈德昌. 降钙素原和 C-反应蛋白与脓症患者病情严重程度评分的相关性研究及其对预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*,2015,27 (2) : 97-101.
- [50] 赵磊,臧学峰,陈炜,等. 血中炎症指标水平与细菌性血流感染所致脓症患者病情严重程度相关性分析[J]. *中华危重病急救医学*,2015,27 (6) : 448-453.
- [51] 于歆,马新华,艾宇航,等. 血清降钙素原在免疫受损危重患者感染诊断中的临床意义[J]. *中华危重病急救医学*,2015,27 (6) : 477-483.
- [52] Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections : an individual patient data meta-analysis [J]. *Clin Infect Dis*,2012,55 (5) : 651-662.

(收稿日期: 2015-01-28)

(本文编辑:李银平)