

• 临床检验研究论著 •

血清降钙素原对多器官功能障碍综合征早期诊断价值的 Meta 分析*

王 曦, 陈维贤

(重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010)

摘要:目的 对血清降钙素原(PCT)用于早期诊断多器官功能衰竭价值进行系统性评价。方法 计算机检索 PubMed、MEDLINE、万方数据知识服务平台等,收集相关原始研究文献。通过 QUADAS 质量评价标准评估纳入文献质量。用 Review Manger 5.14 对文献做连续性变量的 WMD、SMD 以及 95%CI。结果 共检索出相关文献 387 篇,最终获取文献 9 篇,共 272 例 MODS 患者,433 例非 MODS 患者。其 WMD 以及 95%CI 为 4.22(2.84, 5.61),其 SMD 以及 95%CI 为 1.79(0.90, 2.68)。结论 PCT 对多器官功能障碍的早期诊断有应用价值,并发多器官功能障碍综合征患者入院后 24 h 即可检测,可作为早期预测 MODS 的独立指标。

关键词:降钙素原; 多器官功能障碍综合征; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)11-1362-03

Meta-analysis of the early diagnostic value of procalcitonin in MODS*

Wang Xi, Chen Weixian

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of serum procalcitonin in the early prediction of multiple organ dysfunction syndrome(MODS). **Methods** The original articles was retrieved from PubMed, MEDLINE, Wanfang database and so on. The QUADAS items were used for quality assessment. Review Manager 5.14 software was used to analyze pooled weighted mean difference, standard mean difference and confidence interval. **Results** Through literature retrieval, nine articles(3 English articles and 6 Chinese articles) were selected, with 272 MODS patients and 433 other patients included. The weighted mean difference was 4.22 (95%CI 2.84, 5.61). The standard mean difference was 1.79(95%CI 0.90, 2.68). **Conclusion** The PCT test showed good accuracy in early diagnosing MODS, which can be used as an independent predictor for MODS.

Key words: procalcitonin; multiple organ dysfunction syndrome; meta-analysis

多器官功能障碍综合征(MODS)是创伤、烧伤、重症胰腺炎及脓毒症等疾病共同存在的难点问题,病死率可高达40%~60%。如能对高危病例早诊断、早治疗,可减少病死率及改善预后。国内外学者均致力于寻求能够特异性预测 MODS 发生的检测指标,即单变量指标预测。降钙素原(PCT)又称前降钙素,是降钙素无活性的前体,发现于 1989 年,目前主要用于鉴别严重细菌感染的并发症。健康人血浆中 PCT 的含量极少(<0.1 ng/mL),当血清 PCT>0.5 ng/mL 时可视为异常。PCT 在血浆中稳定性好,收集标本室温下 24 h 后, PCT 浓度约下降 12%,在 4℃ 约下降 6%。目前临床上 PCT 的检测多采用双抗夹心免疫发光法和化学发光法等,由于其对感染的高灵敏度和特异度,在感染性疾病和严重炎症疾病等方面已被列为常规检查。目前关于 PCT 与 MODS 早期诊断的临床研究,大都针对严重创伤后患者及 ICU 危重患者,MODS 是其常见并发症。2000 年, Wanner 等^[1]首先报道严重创伤患者 PCT 明显升高,并与创伤严重程度相关,此后国内外也相继报道 PCT 在 MODS 早期诊断中的应用。本研究通过系统评价的方法,就血清 PCT 对严重创伤后及 ICU 危重患者 MODS 的早期诊断价值进行系统性评价,以期 PCT 的临床应用提供更多的指导建议。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 关于血清 PCT 早期诊断 MODS 的前瞻性队列试验。

1.1.2 诊断试验方法 入院 48 h 内检测血清 PCT 水平,结果以 ng/mL 为单位。

1.1.3 测量指标 测量指标采用 WMD、SMD 以及 95%CI。

1.1.4 排除标准 不同人群间血清 PCT 水平变化的观察性研究,方法学不健全的研究,资料不全的研究,计数资料的研究,重复发表的研究,动物研究。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、MEDLINE 数据库、Springlink 数据库、万方数据知识服务平台、中国知网和维普中文科技期刊数据库。检索年限为 1990 年 1 月至 2012 年 3 月。检索语种限定为英文和中文。英文检索词为 PCT、procalcitonin、MODS、multi organ dysfunction syndrome,中文检索词为降钙素原、前降钙素、多器官功能障碍。

1.3 文献筛选 根据纳入标准对检索得到的文献进行选择,分三步进行。

1.3.1 初筛 根据检索出的引文信息筛除明显不合格的文献,对不确定的文献查出全文再筛选。

1.3.2 阅读全文 对可能合格的文献资料经过精读和分析,再确定是否合格。

1.3.3 文中提供的信息不全或者有疑问的文献先纳入,通过与作者通信等方式联系,获得有关信息后再决定取舍或在以后

的选择过程中进一步评价。

1.4 质量评价 根据 Whiting 等^[2]制定的 QUADAS 的 14 条标准评价文献质量。每一条标准以“是”、“否”、“不清楚”评价。“是”为满足此条标准；“否”为不满足或未提及；“不清楚”为部分满足或从文献中无法得到足够信息。

1.5 数据提取 阅读纳入文献，将文献中描述的 MODS 组及非 MODS 组患者的血清 PCT 的均值、均差及各组人数分别录入表格。无直接数据者，通过计算得出数据。如原文只给出 SE 者，则经 $SD = * SE$ 计算得出均差。

1.6 统计学处理 所有 Meta 分析均使用 Review Manage 5.14 软件，首先通过卡方检验对同类研究间的异质性进行评价，若 $P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$ ，说明研究具有同质性，使用固定效应模型分析；若 $P < 0.1, I^2 > 50\%$ ，说明研究间具有异质性，并对

其异质性来源进行分析。本研究为连续性资料分析，采用加权均数差法(WMD)及标准化均数差法(SMD)进行分析。分析并计算 95%可信区(CI)，若其 95%CI 的上下限均大于 0 或均小于 0，等价于 $P < 0.05$ ，即合并效应量有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的一般情况 共检索出相关英文文献 337 篇，中文文献 50 篇，初筛获得英文文献 58 篇，中文文献 26 篇。阅读全文，严格按照纳入标准，最终获取文献 9 篇，其中英文文献 3 篇，中文文献 6 篇。纳入研究的基本信息见表 1。按 QUADAS 标准评价纳入文献的质量。共 705 例研究对象被纳入研究，其中 272 例 MODS 患者，433 例非 MODS 患者。各研究纳入人数最少 16 例，最多 136 例。

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入文献 | 病例来源 | 病例 | 总数/MODS 组(n/n) | 检测试纸生产来源 | 方法 | 检测时间 | ISS 评分 |
|---|-------|--------|----------------|----------|----|-------|--------|
| Haaspera 等 ^[3] | 德国、美国 | 94/21 | 德国 BRAHM, S | 全自动定量分析 | | <48 h | >16 |
| Giamarellos-Bourboulis 等 ^[4] | 希腊 | 67/38 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | ICU |
| Lendemans 等 ^[5] | 德国 | 16/9 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >25 |
| 吴建国等 ^[6] | 中国 | 136/49 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >16 |
| 宋秀琴等 ^[7] | 中国 | 126/68 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >9 |
| 时兢等 ^[8] | 中国 | 66/18 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | ICU |
| 林曦等 ^[9] | 中国 | 40/16 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >16 |
| 谢玉刚等 ^[10] | 中国 | 64/38 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >16 |
| 陈大庆等 ^[11] | 中国 | 96/15 | 德国 BRAHM, S | 免疫化学发光 | | <24 h | >9 |

- :无数据。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 9 项研究中对创伤后及 ICU 患者 MODS 组与非 MODS 组的血清 PCT 的均值差异进行比较。 WMD 分析中，各研究之间有统计学异质性 [Heterogeneity : $Tau^2 = 2.71$ $Chi^2 = 94.89, df = 8 (P < 0.000 01)$; $I^2 = 92\%$]，故采用随机效应模型。结果显示，PCT 对创伤后及 ICU 危重患者 MODS 有早期诊断意义，WMD = 4.22, 95%CI (2.84, 5.61)；经 Z 检验 ($Z = 5.95, P < 0.000 01$)，有统计学意义，见图 2。

2.2.2 9 项研究进行 SMD 分析，各研究间有异质性 ($P < 0.000 01$; $I^2 = 95\%$)，采用随机效应模型。 结果显示，PCT 对创伤后 MODS 有早期诊断意义，SMD = 1.79, 95%CI (0.90, 2.68)；经 Z 检验 $Z = 3.94 (P < 0.000 01)$ ，有统计学意义，见图 2。

2.2.3 单独对 3 篇外文文献做 WMD 分析，各研究间无异质性 ($P = 0.20$; $I^2 = 38\%$)，采用固定效应模型。 结果显示，WMD = 6.10, 95%CI (0.95, 11.24)；经 Z 检验 ($Z = 2.32, P < 0.05$)，有统计学意义，见图 3。

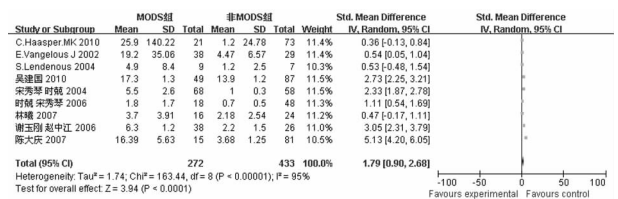


图 2 纳入文献的 SMD 分析

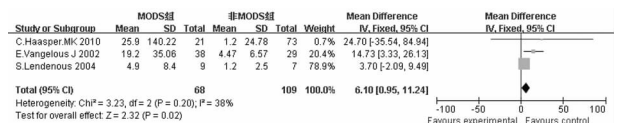


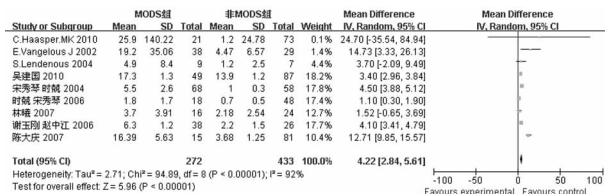
图 3 3 篇外文文献的 WMD 分析

3 讨论

本研究采用 Meta 分析法，尽可能全面收集当前可得到的数据进行分析，较传统的文献综述更科学可靠。本研究的结论侧重统计学上的意义，用于临床之前，应结合临床经验并考虑患者的意愿进行综合评价。

研究制定文献纳入与排除标准时较为严格，入选文献均为以严重外伤后患者或 ICU 患者为研究对象的前瞻性研究。检测 PCT 的时限为入院 48 h 内，以突出 PCT 对早期 MODS 的诊断效能。共 9 篇文献 705 例病例被纳入研究，数量偏少，可能受到发表偏倚、语言偏倚的影响。根据 QUADAS 量表进行评价时可以看出，9 篇纳入文献均未提及盲法，存在实施偏倚的可能。纳入的 9 篇文献进行异质性分析 ($P < 0.000 01, I^2 = 92\%$)，异质性大。检测对象的病情严重程度，ICU 患者及不

图 1 纳入文献的 WMD 分析



同外伤患者均存在一定差异,同时 PCT 的检测结果亦存在个体差异是异质性的来源。PCT 的检测结果易出现极值,对于用均值及方差来作为判定标准值有较大偏差,Hensler 等^[12]则采用中位数及 25%~75%来作为判定标准值。中文文献中 3 篇的诊断标准为 1995 年全国急救学术会的 MODS 评估标准,而吴建国等采用的是 Knaus 等^[13]的标准。外文文献中 Haaspera 等^[3]采用的是 Marshall 等^[14]的评分标准,Giamarellos-Bourboulis 等^[4]采用的是美国胸内科医师学会评分标准,Lendemans 等^[5]采用的是 SOFA(1996)评分标准,单独进行 Meta 分析 $I^2 = 38\%$,异质性明显减小。

综上所述,本 Meta 分析对未来研究有以下启示:纳入文献发表偏倚较大,期待更多来自不同国家的相关研究;纳入研究样本量较小,且存在各种潜在偏倚,建议以后研究严格按照 CONSORT 标准,期待更多大样本随机盲法研究的出现,以及国际一致认证的 MODS 诊断标准的应用;纳入研究仅体现创伤后 MODS 组与非 MODS 组的血清 PCT 有显著差异性。但未给出相应临界值(cutoff 值),故无法提取四格表进行 OR 或者 RR 分析及对其灵敏度、特异度评价。本文为 PCT 对 MODS 的早期诊断评价系统分析研究,而现有临床研究大都针对严重创伤后患者;对于其他疾病引起的 MODS 在诊断上尚有不足,值得广大医务工作者进一步研究。

参考文献

[1] Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients[J]. Crit Care Med, 2000, 28(4):950-957.

[2] Whiting P, Rutjes AWS, 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, 25(3):1471-2288.

[3] Haaspera C, Kalmbach M, Dikos GD, et al. Prognostic value of procalcitonin(PCT) and/or interleukin-6(IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome(MODS) or sepsis[J]. Technol Health Care, 2010, 18(2):89-100.

[4] Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, et al. Procalcito-

nin; a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient [J]. Intensive Care Med, 2002, 28(9):1351-1356.

[5] Lendemans S, Kreuzfelder E, Waydhas C, et al. Clinical course and prognostic significance of immunological and functional parameters after severe trauma[J]. Unfallchirurg, 2004, 107(3):203-210.

[6] 吴建国,薛绪潮,毕建威,等. 动态检测 C 反应蛋白及降钙素原预测多发伤后多器官功能障碍综合征的发生[J]. 中国进修医师杂志, 2010, 33(35):1-3.

[7] 宋秀琴,时兢,俞娅芬,等. 创伤患者血浆降钙素原与创伤严重程度全身性感染器官衰竭及病死率之间关系的研究[J]. 中国急救医学, 2004, 24(8):561-564.

[8] 时兢,宋秀琴,俞娅芬,等. 危重病全身炎症反应综合征患者血清降钙素原的动态变化及其意义[J]. 临床急诊杂志, 2006, 7(2):58-60.

[9] 林曦. 严重多发伤患者血清 CRP、PCT、IL-6、IL-10 的变化及意义[J]. 重庆医科大学, 2007.

[10] 谢玉刚,赵中江,孙炜,等. 多发伤患者血清降钙素原水平变化及临床意义[J]. 中国进修医师杂志, 2006, 29(10):22-24.

[11] 陈大庆,朱烈烈. 多发伤患者外周血降钙素原及 C 反应蛋白的动态变化及意义[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(1):52-55.

[12] Hensler T, Sauerland S, Lefering R, et al. The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma[J]. Shock, 2003, 20(5):420-426.

[13] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II; a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10):818-829.

[14] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score; a reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. Crit Care Med, 1995, 23(10):1638-1652.

[15] 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. 1992[J]. Chest, 2009, 136(5):e28.

(收稿日期:2013-01-18)

(上接第 1361 页)

[2] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(14):1113-1132.

[3] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes[J]. JAMA, 2004, 292(20):2495-2499.

[4] 中华医学会内分泌分会. 中国 2 型糖尿病并发血脂异常防治专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(9):700-703.

[5] Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance; 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 44(1):21-26.

[6] Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Stroke, 2006, 37(6):1407-1412.

[7] 孙霞,郑建方. 糖尿病患者颈动脉粥样硬化与脂蛋白 a 关系探讨[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(6):741-742.

[8] 欧宁江. 脂蛋白 a 与其他血脂指标的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1):18-19.

[9] Martin S, Pedro-Botet J, Joven J, et al. Heterozygous apolipoprotein (a) status and protein expression as a risk factor for premature coronary heart disease[J]. J Lab Clin Med, 2002, 139(3):181-187.

[10] 莫灵斌,洪瑛. C 反应蛋白、脂蛋白 a 与 2 型糖尿病患者血管病关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(8):997-998.

[11] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease[J]. N Engl J Med, 2009, 361(26):2518-2528.

[12] 李珂,罗俊,付爱军,等. 2 型糖尿病患者脂代谢、血流变学改变探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5):469-471.

(收稿日期:2013-01-15)