

• 临床检验研究论著 •

血清降钙素原的检测对指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期 抗菌治疗价值的 meta 分析

姜小建, 鱼 军, 杜旭升, 李建英, 谢紫阳

(西安交通大学医学院附属西安市中心医院, 陕西西安 710003)

摘要:目的 研究血清降钙素原(PCT)水平检测对指导慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)抗菌治疗的价值。方法 采用 meta 分析法对国内外已经发表的相关文献进行合并分析,对 PCT 指导组和常规治疗组在疾病治疗的有效率、住院时间、抗菌药物费用等方面作比较。结果 根据纳入和排除的标准,纳入 meta 分析的文献共 6 篇,分析结果显示 PCT 指导组与常规治疗组在疾病控制的有效率方面无差异,在住院时间及抗菌药物费用方面 PCT 指导组明显低于常规治疗组($P < 0.05$)。漏斗图对称,偏倚得到有效的控制。结论 PCT 水平检测用于指导 AECOPD 抗菌治疗能降低住院时间及抗菌药物费用,本次 meta 分析结果稳定、可靠。

关键词:降钙素原;肺疾病,慢性阻塞性;抗菌药;meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1955-02

Meta-analysis on the value of procalcitonin detection for guiding antimicrobial treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Jiang Xiaojian, Yu Jun, Du Xusheng, Li Jianying, Xie Ziyang

(Xi'an Central Hospital Affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710003)

Abstract: Objective To study the value of procalcitonin(PCT) detection for guiding antimicrobial treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD). **Methods** Meta analysis was applied on related domestic and foreign literatures which had been published. PCT-guiding group and conventional treated group were compared in treatment efficient, length of hospital stay, cost of antibiotic treatment, etc. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, there were 6 literatures included. The comparison between PCT-guide group and conventional treated group showed that there was no statistically difference between PCT-guiding group and the conventional treatment group in the efficient of disease control, however, the duration of hospitalization and antibiotic costs were less in PCT-guiding group than conventional treatment group ($P < 0.05$). Funnel plot was symmetry, and bias was effectively controlled. **Conclusion** Detection of PCT level to guide antibiotic therapy can reduce the duration of hospitalization and antibiotic costs for patients with AECOPD, and the meta-analysis is stable and reliable.

Key words: procalcitonin; pulmonary disease, chronic obstructive; anti-bacterial agents; meta-analysis

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的患病率及病死率均很高,严重影响老年人的生活质量,慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者常需住院治疗,给家庭及社会造成经济负担。大约 50% 的 AECOPD 是细菌感染引起的,部分患者接受抗菌药物的治疗^[1-2],部分患者可能不需要抗菌药物治疗,如何将那些真正需要抗菌药物治疗的患者和不需要抗菌药物治疗的患者区分开并予以相应的治疗是近些年国内外很多学者在努力探索的课题。血清降钙素原(PCT)水平在细菌感染时比病毒感染或其他炎症疾病时明显升高,被认为是一个有价值的标志物^[3]。PCT 提供了一个非常可靠的指导抗菌药物应用的检测指标。本研究旨在探讨 PCT 检测对指导老年 AECOPD 患者抗菌药物治疗的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为国内外已经发表的有关血清 PCT 水平检测对指导 AECOPD 抗菌治疗价值的文献资料,分为 PCT 指导组和常规治疗组,比较指标包括疾病治疗有效率、住院时间、抗菌药物费用。

1.2 方法 使用计算机文献检索功能归纳 2009~2010 年公

开发表的关于有关 PCT 水平检测对指导 AECOPD 抗菌治疗的价值的相关文献,检索语种包括中文和英文。(1)在 MEDLINE 以“AECOPD”、“antibiotic”、“PCT”为关键词,限定在临床研究中行检索,进一步对入选的参考文献进行扩大检索。(2)在中国生物医学文献数据库(CBMdisc),中国期刊网中以“慢性阻塞性肺疾病急性加重期”、“抗菌治疗”、“血清降钙素原”为关键词进行检索,进一步对入选的参考文献进行扩大检索检索年限(2009~2010),制定严格的文献纳入和排除标准。

1.3 统计学处理 按 meta 分析的要求,先整理数据并建立数据库,以及校正、核对数据。用 Reviewmanager4.2 软件对血清 PCT 水平对指导 AECOPD 抗菌治疗价值的研究进行 meta 分析,以相对危险度为效应指标,计算合并 OR 值及其 95% 的可信区间。对文献所得的 OR 值进行齐性试验,当结果存在异质性时,用随机效应模型进行合并分析;反之,用固定效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 PCT 指导组和常规治疗组抗菌药物治疗有效率的比较 纳入的 6 个研究中,PCT 指导组患者总数为 377 例,常规治疗

组为 386 例,经异质性检验, $\chi^2=0.35$, 自由度为 5, 查 χ^2 界值表, 得出 $P>0.05$, 异质性好, 故采用固定效应模型进行合并分析, 计算得出 OR 值为 0.98, 其中 95% 得可信区间为 (0.64~1.51); 总体效应检验 $Z=0.09, P=0.93$, 两组之间差异无统计学意义, 见图 1。PCT 指导组和常规治疗组抗菌药物治疗有效率的比较的偏倚图, 可见各点围绕中轴线均匀分布, 偏倚得到有效控制, 见图 2。

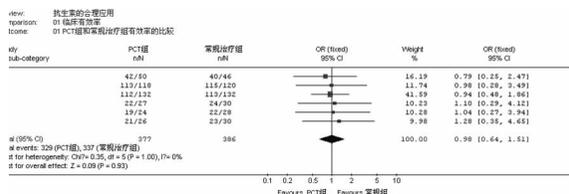


图 1 PCT 指导组和常规治疗组抗菌药物治疗有效率的比较

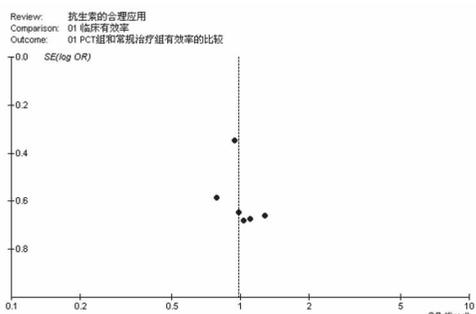


图 2 PCT 指导组和常规治疗组抗菌药物治疗有效率的比较的偏倚图

2.2 PCT 组和常规治疗组住院时间的比较 经异质性检验, $\chi^2=51.08$, 自由度为 5, 查 χ^2 界值表, $P>0.05$, 异质性好, 故采用固定效应模型进行合并分析, 计算得出 OR 值为 -2.73, 其中 95% 得可信区间为 (-3.33~2.13); 总体效应检验 $Z=8.85, P<0.00001$, 两组之间差异有统计学意义, PCT 指导组的住院时间少于常规治疗组, 见图 3。从 PCT 指导组和常规治疗组住院时间的比较的偏倚图可见各点围绕中轴线均匀分布, 偏倚得到有效控制。

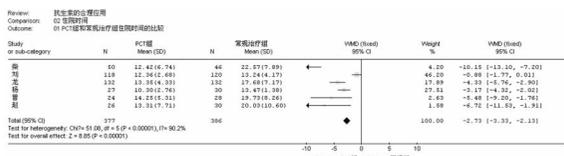


图 3 PCT 组和常规治疗组住院时间的比较

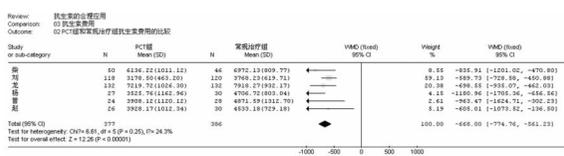


图 4 PCT 组和常规治疗组抗菌药物费用的比较

2.3 PCT 组和常规治疗组抗菌药物费用的比较 经异质性检验, χ^2 值为 6.61, 自由度为 5, 查 χ^2 界值表, 得出 $P>0.05$, 异质性好, 故采用固定效应模型进行合并分析, 计算得出 OR 值为 -668, 其中 95% 得可信区间为 (-774.76~561.23); 总体效应检验 $Z=12.26, P<0.00001$, 两组之间差异有统计学意义

义, PCT 组的抗菌药物费用低于常规治疗组, 见如图 4。PCT 组和常规治疗组抗菌药物费用的比较偏倚图中, 各点围绕中轴线均匀分布, 偏倚得到有效控制。

3 讨论

在 AECOPD 治疗中, 临床医生往往根据患者的临床表现, 以及气喘、痰液性状、体温、血常规、C 反应蛋白等指标的敏感性来判定是否有细菌感染, 并决定是否使用抗菌药物, 然而在实践中以上指标的敏感度及特异度不佳, 临床表现上是难以区分的。细菌培养虽然较为准确, 但难以获得准确的病原学资料, 培养时间长, 影响因素较大, 不能有效的衡量是否有细菌感染, 血清 PCT 水平的检测提供了一个非常可靠的鉴别细菌感染的指标。

PCT 一种由 116 个氨基酸组成的糖蛋白, 是血清降钙素的前体物, 其相对分子质量约为 13×10^3 , 半衰期为 25~30 h, 在体内外稳定性很好。健康人血清 PCT 水平极低, 当发生细菌感染及脓毒症等病理情况下, 水平明显升高。志愿者经静脉注射小剂量脂质多糖可诱导 PCT 生成, 注射后 2 h 血清就可以检测到 PCT, 6~8 h PCT 浓度快速升高, 12~48 h 达到高峰, 2~3 d 后恢复正常^[4]。因其稳定性好, 不受体内激素的影响, 又容易在短时间内被检测到, PCT 在自身免疫性疾病炎症时或仅病毒感染时并不升高。因此设想可以通过检测血清 PCT 水平来准确而有效的判断 AECOPD 患者是否并发细菌感染。

在本次的 meta 分析中, 常规组和 PCT 指导组的患者比较, 临床疗效方面差异无统计学意义, 但是后者的住院时间和抗菌药物使用的费用方面均低于常规组, 而且后者有 10.9% 的患者避免了使用抗菌药物, 减轻了经济负担, 从长远来看, 也间接的减少了细菌耐药的发生, 且患者的预后和常规治疗的患者并没有明显的差异。据此, 笔者认为 PCT 是老年 AECOPD 患者是否选用抗菌药物的合适的血清标记物, 并可用于 AECOPD 患者入院时快速检测并协助判断是否有细菌感染的存在, 指导临床合理使用抗菌药物进行治疗, 随后再进行细菌培养, 根据细菌学结果进行治疗方案的调整。PCT 用于预测 AECOPD 并发呼吸道细菌感染的最佳截断值, 目前还没有统一的界定, 本研究中采用瑞士学者 Christ-Crain 等^[5-6] 推荐的 0.250 $\mu\text{g/L}$, 而常春等^[7] 认为, 0.155 $\mu\text{g/L}$ 更恰当, 但尚需更大样本的研究来确定。在将 PCT 推广到临床应用前, 仍需要国际多中心研究来评估其敏感度及特异度; PCT 能否和其他指标联用以提高诊断准确性, PCT 是否与病情严重程度及预后相关, 以及关联度如何也是值得研究的课题。

参考文献

- [1] Martinez FJ, Curtis JL. Acute exacerbations of COPD; part 1: definition and etiology[J]. J COPD Manage. 2006, 7(1): 4-10.
- [2] Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, et al. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern Med. 2006, 144(12): 894-903.
- [3] 龙威, 邓星奇. 降钙素原及其临床应用[J]. 国外医学: 老年医学分册, 2004, 25(5): 216-219.
- [4] 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.
- [5] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired (下转第 1958 页)

($P < 0.05$); CAH 组与 CPH 组相比, AFP、AFU 血清含量亦明显升高($P < 0.05$), 结果见表 2。

表 2 各组血清 AFP、AFU 的水平

组别	n	AFU(nkat/mL)	AFP(IU/mL)
对照组	66	61.33±18.37 [#]	5.49±3.25 [#]
CPH 组	67	72.81±26.20* [#]	24.53±7.11* [#]
CAH 组	74	94.21±31.92* [#]	32.78±15.21* [#]
LC 组	72	121.62±36.45*	48.09±23.30*

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与 LC 组比较。

2.3 单项指标和五项指标联合检测的敏感性和特异性 血清单项 AFP、AFU、HA、LN 和 IV-C 对肝癌诊断的敏感性分别为 61.33%、74.67%、77.20%、56.43%、57.46%。五种指标联合检测可使敏感性和准确性提高到 95.24% 和 81.2%, 见表 3。

表 3 单项和五项联合检测对肝硬化的诊断比较

检测项目	n	敏感性(%)	准确性(%)
AFU	72	74.67	70.3
AFP	72	61.33	66.9
HA	72	77.20	73.5
LN	72	56.43	53.8
IV-C	72	57.46	51.9
5 项联合	72	95.24	81.2

3 讨 论

临床上对 LC 的诊断缺乏敏感、特异的生化指标, 传统的清蛋白测定敏感性低, 假阴性率高^[3]。本研究显示, 血清 HA、LN、IV-C、AFU 和 AFP 水平在慢性肝病患者中明显增高, 且这五项指标在 CPH 组、CAH 组和 LC 组的水平, 依次呈上升趋势, 联合检测可明显提高对 LC 诊断的敏感性和准确性。

HA 是由间质细胞合成的一种大分子氨基多糖, 肝纤维化时, 血清 HA 水平升高^[4-5]。本研究发现, 慢性肝病血清 HA 水平与对照组比较, 明显升高($P < 0.01$), 特别是 LC 组增高更为明显, 提示血清 HA 对中、重度肝纤维化, 肝硬化患者具有较高的诊断价值。

LN 与肝纤维化程度和门静脉压力呈正相关, 可作为早期诊断肝纤维化的指标之一^[6]。IV-C 是基底膜的主要构成成分, 在肝纤维化时出现较早, 有利肝纤维化的早期诊断^[7]。本研究显示, LN 和 IV-C 水平随肝纤维化加重逐渐上升, 明显高于对照组, 可以较好地反映肝纤维化的分期, 对于中、晚期的肝纤维化诊断具有较大的意义。

AFP 是由胚胎细胞和卵黄囊产生的甲种球蛋白, 是目前临床应用最广泛的肝硬化和肝癌肿瘤标志物。本研究也显示, 在 LC 组血清 AFP 明显高于其他肝炎和对照组, 是诊断 LC 的

指标之一。然而 AFP 单项检测敏感性偏低^[8-9], 且有假阳性, 易受其他因素(如肝炎和妊娠等)影响等不足。因此, 单靠 AFP 诊断肝癌易造成漏诊和误诊, 寻求多种标志物的联合检测对提高肝癌诊断的敏感性很有必要。

AFU 是存在于血清中的一种溶酶体酸性水解酶, 广泛分布于人体组织细胞溶酶体、血液和体液中, 参与体内糖蛋白、糖脂和黏多糖等大分子物质的分解代谢。许多文献报道其对原发性肝癌诊断的敏感性较高^[10-11]。本研究中, LC 组患者血清 AFU 水平明显高于对照组和其他组, 可作为诊断 LC 的敏感指标。

总之, 各单项指标的检测对肝硬化的诊断虽有一定的应用价值, 但其敏感性均难以令人满意^[12]。本研究发现五种指标联合检测能够将增加诊断的敏感性和特异性, 从而提高肝硬化诊断的阳性检出率, 具有临床应用价值。

参考文献

- [1] El-Tayeh SF, Hussein TD, El-Houseini ME, et al. Serological biomarkers of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients[J]. Dis Markers, 2012, 32(4): 255-263.
- [2] Bertino G, Arditi A, Malaguarnera M, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers[J]. Semin Oncol, 2012, 39(4): 410-433.
- [3] 强占荣, 易彩霞, 林中, 等. 急慢性肝病血清清蛋白, 前清蛋白及胆碱酯酶的变化特点[J]. 广西医学 2010; 32(005): 513-515.
- [4] 杜开春, 李诺飞. 几种慢性肝病患者血清透明质酸, 层粘连蛋白, IV 型胶原和腺苷脱氨酶的检测分[J]. 微循环杂志, 2008, 18(2): 65.
- [5] 江明凤, 华肖杭. 透明质酸等血清学指标在慢性乙型肝炎患者诊断中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1816-1817.
- [6] 高清宝. 肝纤维化临床检验血清学检测指标的研究进展[J]. 吉林医学, 2011, 32(6): 1198-1199.
- [7] 徐海峰, 杨华瑜, 张宏冰, 等. 改变肝癌早期诊断和治疗现状的新肝癌血清标志物[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(1): 104-108.
- [8] 陈洁, 程艳杰, 王晶. 血清 IV 型胶原测定在肝硬化诊断中的应用[J]. 大连医科大学学报, 2002, 24(2): 142-144.
- [9] Zhu J, Jiang F, Ni HB, et al. Combined analysis of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme II, alpha-L-fucosidase and alpha-fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(1): 89-94.
- [10] 廖慧钰. 血清肿瘤标志物在肝癌诊断中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(5): 379-380.
- [11] 郑雅娜, 左炬. 血清 AFU 与 AFP 测定对原发性肝癌的诊断价值[J]. 医学临床研究, 2005, 23(5): 719-720.
- [12] 翟庆云, 高宗玲. 肿瘤标志物联合检测在肝癌诊断及鉴别诊断中的临床意义[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(5): 51-52.

(收稿日期: 2012-11-08)

(上接第 1956 页)

pneumonia: a randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(1): 84-93.

- [6] 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 in-

tervention trial[J]. Lancet, 2004, 363(9409): 600-607.

- [7] 常春, 姚婉贞, 陈亚红, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期血清降钙素原水平的变化及临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(7): 444-447.

(收稿日期: 2013-04-08)