

• 论 著 •

血清降钙素原诊断成人革兰阴性菌血流感染价值的 Meta 分析*

耿 男^{1,2}, 庞 燕¹, 张静雯¹, 李培杰^{1△}

1. 兰州大学第二医院危重症医学中心, 甘肃兰州 730030; 2. 西安医学院第一附属医院风湿免疫科, 陕西西安 710082

摘要:目的 系统评价血清降钙素原(PCT)对成人革兰阴性菌血流感染的诊断价值。方法 计算机检索主要中英文数据库, 收集关于血清 PCT 对成人革兰阴性菌血流感染的诊断研究。由 2 名研究者分别进行文献筛选、数据提取和质量评价。采用 Meta-Disc 1.4 软件进行统计分析。计算合并灵敏度和特异度、阳性似然比、阴性似然比估计值, 构建受试者工作特征曲线, 计算曲线下面积(AUC)并评估总体诊断性能。结果 共纳入 36 项研究, Meta 分析结果显示, 血清 PCT 诊断革兰阴性菌血流感染的合并灵敏度和特异度分别为 0.72 (95%CI: 0.71~0.73) 和 0.69 (95%CI: 0.68~0.70), AUC 为 0.828 (95%CI: 0.801~0.855)。结论 血清 PCT 对成人革兰阴性菌血流感染具有较高的诊断价值, 低血清 PCT 水平可用来排除革兰阴性菌血流感染, PCT 动态变化及特定细菌感染类型的 PCT 水平仍需进一步研究。

关键词:降钙素原; 血流感染; 诊断准确性; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.002

中图法分类号: R446.5

文章编号: 1673-4130(2021)23-2822-08

文献标志码: A

Meta analysis of the value of serum procalcitonin in the diagnosis of adult gram-negative bacteria bloodstream infection*

GENG Nan^{1,2}, PANG Yan¹, ZHANG Jingwen¹, LI Peijie^{1△}

1. Critical Care Medicine Center, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710082, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the diagnostic value of serum procalcitonin (PCT) in adult gram-negative bacteria bloodstream infection. **Methods** The main Chinese and English databases were searched by computer to collect the diagnostic study of serum PCT on adult gram-negative bacteria bloodstream infection. Two researchers conducted literature screening, data extraction and quality evaluation respectively. Meta-Disc 1.4 software was used for statistical analysis. Calculated the combined sensitivity and specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio estimates, constructed a receiver operating characteristic curve, calculated the area under the curve (AUC), and evaluated the overall diagnostic performance.

Results A total of 36 studies were included. Meta analysis showed that the combined sensitivity and specificity of serum PCT for the diagnosis of bloodstream infection of gram-negative bacteria were 0.72 (95%CI: 0.71—0.73) and 0.69 (95%CI: 0.68—0.70), respectively, and the AUC was 0.828 (95%CI: 0.801—0.855).

Conclusion Serum PCT has a high diagnostic value for adult gram-negative bacteria bloodstream infection. Low serum PCT levels could be used to rule out gram-negative bacteria blood stream infection. The dynamic changes of PCT and the PCT levels of specific bacteria infection still need to be further studied.

Key words: procalcitonin; bloodstream infection; diagnostic accuracy; Meta analysis

血流感染(BSI)是临床危及生命的严重感染之一, 是全球发病率和病死率较高的主要原因^[1]。革兰阴性菌是引起 BSI 的主要病原体之一, 革兰阴性菌 BSI 与住院时间延长和高病死率相关^[2-4], 早期、准确

诊断并制订有效的抗菌治疗方案有助于降低其病死率。血培养是诊断 BSI 的金标准, 由于其耗时长、阳性率较低及标本污染给早期治疗决策带来挑战。因此, 有效、准确的生物标志物在 BSI 快速诊断中有重

* 基金项目: 甘肃省科技计划项目(18JR3RA313)。

作者简介: 耿男, 女, 医师, 主要从事重症急救及感染方面的研究。△ 通信作者, E-mail: lipeijielanzhou@hotmail.com。

本文引用格式: 耿男, 庞燕, 张静雯, 等. 血清降钙素原诊断成人革兰阴性菌血流感染价值的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(23): 2822-2829.

要作用。降钙素原(PCT)是降钙素的前体,常用于诊断感染及临床指导抗菌药物治疗。血清 PCT 被认为是细菌性脓毒症最重要的预测因子之一,尤其是对菌血症的预测性能较高^[5]。本研究旨在通过 Meta 分析的方法,评估血清 PCT 对革兰阴性菌 BSI 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Web of Science、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊网络出版总库、万方数据库,检索时限均为建库至 2020 年 4 月。手工检索相关杂志并追溯已发表相关系统评价/Meta 分析和纳入研究的参考文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式,英文检索词包括:procalcitonin、PCT、bacteremia、bloodstream infection、sepsis、sensitivity、specificity、accuracy 等;中文检索词包括:降钙素原、血流感染、菌血症等。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究为评估血清 PCT 水平对诊断成人革兰阴性菌 BSI 的准确性;(2)研究为原始研究文章,以中英文发表;(3)研究报告有足够数据来计算真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)和真阴性(TN)值;(4)金标准为血培养。

1.2.2 排除标准 (1)会议摘要、综述及动物实验;(2)研究对象为儿童的文献;(3)重复发表或不能获取全文的文献;(4)无法获取相关数据的文献。

1.3 文献筛选和资料提取 对纳入的文献由 2 名研究者采用预先制订的资料提取表提取数据,主要内容包括:(1)纳入研究的基本信息,包括题目、作者、地点和发表时间等;(2)研究设计类型及质量评价的关键要素;(3)PCT 测定方法和临界值及诊断参数。使用 2×2 表格提取或计算 TP、FP、FN 和 TN 值。

1.4 文献质量评价 纳入研究的文献质量通过诊断准确性研究质量评估进行评估,主要包括“病例选择”“待评估的诊断试验”“金标准”及“病例流程与进展状况”4 个部分^[6]。由 2 名研究者独立进行质量评价并交叉核对,如出现分歧,咨询第 3 方意见或讨论解决。

1.5 统计学处理 采用 Meta-Disc 1.4 软件进行数据分析处理。采用双变量回归模型合并灵敏度和特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)的估计值,构建受试者工作特征曲线(ROC 曲线),计算曲线下面积(AUC)以评估总体诊断性能。以不同对照组、特定疾病人群、研究设计类型及患者来源为亚组进行分析,以获得相关结果。采用 χ^2 检验和 Cochrane-Q 检验评估研究的异质性,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。首先采用 Spearman 相关系数检验有无阈值效应引起的异质性,若 $P>0.05$,提示无阈值效应;若 $P<0.05$,提示存在阈值效应引起的异质性。若无阈值效应,通过 Meta 回归分析探讨研究间异质性的可能原因。采用 Stata12.0 统计软件,以诊断比值比(DOR)绘制漏斗

图评价纳入文献的发表偏倚。所有统计检验均为双侧检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 按照预先制订的检索策略和资料收集方法,共检索到相关文献 2 587 篇,剔除重复文献后获得文献 1 486 篇。经阅读文章题目和摘要,删除不相关文献后得到 271 篇,进一步阅读全文,按照纳入和排除标准进行筛选,最终纳入 36 篇文献。文献筛选流程及结果见图 1。

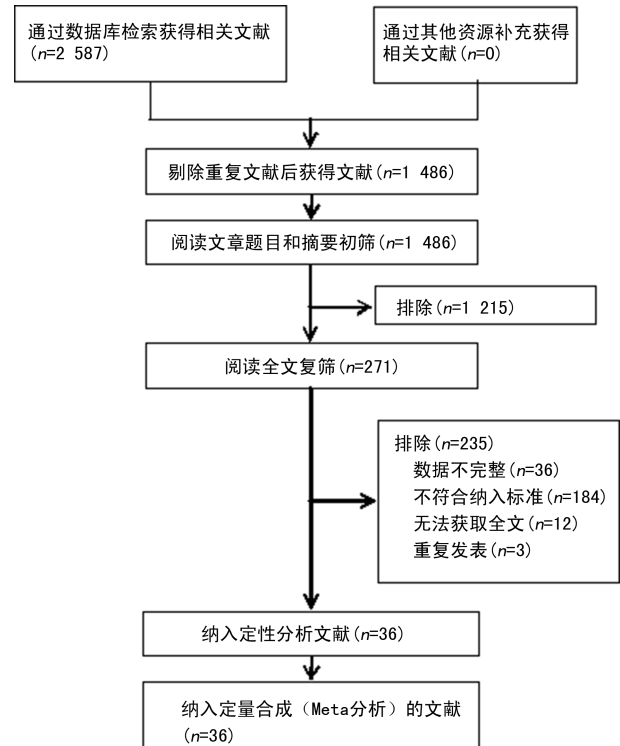


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征和方法学质量评价 纳入的 36 篇文献^[7-42] 包括 17 篇英文文献,19 篇中文文献,共 16 130 例患者,其中革兰阴性菌 BSI 组 6 764 例,对照组 9 366 例。纳入文献基本特征及质量评价结果见表 1、表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 合并效应量 血清 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 的合并灵敏度和特异度分别为 0.72(95%CI:0.71~0.73)和 0.69(95%CI:0.68~0.70),AUC 为 0.828(95%CI:0.801~0.855)。见图 2。

2.3.2 亚组分析 以不同对照组为亚组进行分析,结果显示,PCT 区分革兰阴性菌和阳性菌 BSI 的灵敏度和特异度分别为 0.74(95%CI:0.73~0.75)和 0.69(95%CI:0.68~0.70),AUC 为 0.839(95%CI:0.803~0.875);PCT 区分革兰阴性菌 BSI 和真菌血症的灵敏度和特异度分别为 0.69(95%CI:0.64~0.74)和 0.80(95%CI:0.70~0.88),AUC 为 0.792(95%CI:0.714~0.875)。根据患者来源及特定疾病类型,ICU 患者的 AUC 最高,住院病房(Ward)患者 AUC 相对较低,但均具有一定的诊断准确性。PCT

在脓毒症/脓毒性休克和中性粒细胞减少患者中表现出良好的诊断效能,但其在脓毒症/脓毒性休克患者中的灵敏度和特异度较低,可能限制了 PCT 的诊断价值。见表 3。

表 1 纳入研究文献的基本特征

纳入文献	国家	研究地点	研究设计	研究时间	研究人群	患者来源	革兰阴性菌 BSI 组 (n)	对照组 (n)	PCT 临界值 (ng/mL)
BRODSKA 等 ^[7]	捷克	教学医院	回顾性研究	未提及	血培养阳性	ICU	78	88	0.015
CHARLES 等 ^[8]	法国	非教学医院	回顾性研究	2004 年 5 月至 2006 年 12 月	脓毒症	ICU	52	45	16.000
ENGEL 等 ^[9]	德国	教学医院	前瞻性研究	未提及	中性粒细胞减少	Ward	12	91	1.100
GUO 等 ^[10]	中国	非教学医院	回顾性研究	2012 年 12 月至 2013 年 12 月	脓毒症	Ward	65	197	3.390
GUO 等 ^[10]	中国	非教学医院	回顾性研究	2012 年 12 月至 2013 年 12 月	脓毒症	Ward	65	57	6.740
KOIVULA 等 ^[11]	芬兰	教学医院	前瞻性研究	2006 年 12 月至 2008 年 11 月	中性粒细胞减少	Ward	10	80	0.500
LELI 等 ^[12]	意大利	教学医院	前瞻性研究	2014 年 3 月至 2014 年 9 月	未提及	Ward	345	217	10.800
LI 等 ^[13]	中国	教学医院	回顾性研究	2013 年 1 月至 2014 年 9 月	脓毒症	mixed	158	140	2.440
LI 等 ^[13]	中国	教学医院	回顾性研究	2013 年 1 月至 2014 年 9 月	脓毒症	mixed	158	30	3.110
LI 等 ^[14]	中国	非教学医院	回顾性研究	2015 年 11 月至 2017 年 12 月	发热	门诊	188	168	0.767
LIN 等 ^[15]	中国	教学医院	回顾性研究	2014 年 1 月至 2018 年 8 月	危重烧伤患者	Ward	64	46	1.730
LIU 等 ^[16]	中国	教学医院	回顾性研究	2012 年 7 月至 2013 年 7 月	脓毒症	Ward	91	56	2.100
MARÍN 等 ^[17]	厄瓜多尔	非教学医院	回顾性研究	2016—2020 年	中性粒细胞减少	ICU	28	13	26.800
OUSSALAH 等 ^[18]	法国	教学医院	回顾性研究	2006 年 1 月至 2012 年 12 月	疑似感染	Ward	1 067	975	0.600
PRAT 等 ^[19]	西班牙	教学医院	前瞻性研究	未提及	中性粒细胞减少	mixed	6	51	0.300
STOMA 等 ^[20]	白俄罗斯	非教学医院	前瞻性研究	2013 年 1 月至 2015 年 10 月	脓毒症	mixed	30	22	1.500
THOMAS-RÜDDEL 等 ^[21]	德国	教学医院	前瞻性研究	2011 年 7 月至 2015 年 5 月	脓毒症	ICU	815	3 884	10.000
THOMAS-RÜDDEL 等 ^[21]	德国	教学医院	前瞻性研究	2011 年 7 月至 2015 年 5 月	脓毒症	ICU	815	1 013	17.500
VINCENZI 等 ^[22]	意大利	教学医院	回顾性研究	2009 年 1 月至 2013 年 3 月	发热、肿瘤	Ward	130	51	152.000
YAN 等 ^[23]	中国	教学医院	回顾性研究	2014 年 1 月至 2015 年 12 月	脓毒症	mixed	254	202	0.495
黄浩等 ^[24]	中国	非教学医院	回顾性研究	2013 年 1 月至 2015 年 6 月	BSI	mixed	170	123	7.375
贾红兵等 ^[25]	中国	教学医院	病例对照	2016 年	血培养阳性	mixed	148	126	2.865
李玉玲等 ^[26]	中国	非教学医院	回顾性研究	2010 年 5 月至 2015 年 5 月	脓毒症	ICU	88	35	2.450
刘坤贺等 ^[27]	中国	非教学医院	回顾性研究	2015 年 11 月至 2017 年 11 月	血培养阳性	mixed	60	56	4.620
刘妍等 ^[28]	中国	教学医院	回顾性研究	2017 年	血培养阳性	ED	72	30	4.280
刘英其等 ^[29]	中国	非教学医院	回顾性研究	2014 年 1 月至 2017 年 1 月	脓毒症	ICU	62	26	2.270
罗欲承等 ^[30]	中国	非教学医院	回顾性研究	2016 年 1 月至 2017 年 12 月	血培养阳性	mixed	51	47	6.100
牛新荣等 ^[31]	中国	非教学医院	前瞻性研究	2017 年 7 月至 2018 年 7 月	血培养阳性	ICU	52	28	4.300
孙荣等 ^[32]	中国	非教学医院	回顾性研究	2016 年 1 月至 2017 年 12 月	血培养阳性	mixed	46	106	NA
王建等 ^[33]	中国	非教学医院	未提及	2007 年 12 月至 2013 年 12 月	血培养阳性	ICU	208	268	2.040
温妙云等 ^[34]	中国	非教学医院	回顾性研究	2010 年 1 月至 2012 年 12 月	血培养阳性	ICU	206	276	2.105
温妙云等 ^[34]	中国	非教学医院	回顾性研究	2010 年 1 月至 2012 年 12 月	血培养阳性	ICU	206	42	5.085
谢瑞玉等 ^[35]	中国	非教学医院	未提及	2013 年 7 月至 2014 年 3 月	BSI	ICU	46	64	7.670
许俊华等 ^[36]	中国	教学医院	回顾性研究	2011 年 7 月至 2014 年 6 月	血培养阳性	mixed	144	159	3.150
薛坚等 ^[37]	中国	非教学医院	回顾性研究	2010 年 2 月至 2014 年 2 月	BSI	ICU	34	10	4.350
薛坚等 ^[37]	中国	非教学医院	回顾性研究	2010 年 2 月至 2014 年 2 月	BSI	ICU	34	25	1.940
闫圣涛等 ^[38]	中国	教学医院	回顾性研究	2014 年 1 月至 2018 年 12 月	肺炎	ED	284	256	0.480
张达容等 ^[39]	中国	非教学医院	回顾性研究	2015 年	恶性肿瘤、发热	mixed	146	57	1.485
张丽等 ^[40]	中国	非教学医院	回顾性研究	2012 年 1 月至 2013 年 6 月	BSI	ICU	38	28	7.710
赵磊等 ^[41]	中国	教学医院	回顾性研究	2012 年 2 月至 2015 年 3 月	脓毒症/脓毒性休克	ICU	206	86	6.800
邹秀丽等 ^[42]	中国	非教学医院	回顾性研究	2012 年 2 月至 2014 年 12 月	脓毒症	ICU	41	83	17.480

注:ICU 表示重症监护病房;mixed 表示未区分病房;ED 表示急诊;NA 表示数据不适用。

表 2 纳入研究文献的质量评价结果

纳入文献	偏倚风险				适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
BRODSKA 等 ^[7]	U	L	L	L	L	L	L
CHARLES 等 ^[8]	L	L	L	L	L	L	L
ENGEL 等 ^[9]	U	L	L	L	L	L	L
GUO 等 ^[10]	U	L	L	L	L	L	L
KOIVULA 等 ^[11]	L	L	L	U	L	L	L
LELI 等 ^[12]	U	L	L	L	L	L	L
LI 等 ^[13]	L	L	L	L	L	L	L
LI 等 ^[14]	U	L	L	L	L	L	L
LIN 等 ^[15]	L	L	L	L	L	L	L
LIU 等 ^[16]	U	L	L	H	L	L	L
MARÍN 等 ^[17]	U	L	L	U	L	L	L
OUSSALAH 等 ^[18]	L	L	L	L	L	L	L
PRAT 等 ^[19]	H	L	L	U	L	L	L
STOMA 等 ^[20]	L	L	L	L	L	L	L
THOMAS-RÜDDEL 等 ^[21]	L	L	L	L	L	L	L
VINCENZI 等 ^[22]	L	L	L	L	L	L	L
YAN 等 ^[23]	U	L	L	L	L	L	L
黄浩等 ^[24]	L	L	L	U	L	L	L
贾红兵等 ^[25]	U	L	L	L	L	L	L
李玉玲等 ^[26]	L	L	L	U	L	L	L
刘坤贺等 ^[27]	U	L	L	L	L	L	L
刘妍等 ^[28]	L	L	L	U	L	L	L
刘英其等 ^[29]	L	L	L	L	L	L	L
罗欲承等 ^[30]	L	L	L	H	L	L	L
牛新荣等 ^[31]	U	L	L	L	L	L	L
孙荣等 ^[32]	U	L	L	L	L	L	L
王建等 ^[33]	U	L	L	L	L	L	L
温妙云等 ^[34]	U	L	L	U	L	L	L
谢瑞玉等 ^[35]	U	L	L	U	L	L	L
许俊华等 ^[36]	U	L	L	L	L	L	L
薛坚等 ^[37]	U	L	L	L	L	L	L
闫圣涛等 ^[38]	U	L	L	L	L	L	L
张达容等 ^[39]	U	L	L	L	L	L	L
张丽等 ^[40]	U	L	L	U	L	L	L
赵磊等 ^[41]	L	L	L	U	L	L	L
邹秀丽等 ^[42]	U	L	L	U	L	L	L

注:U 代表不清楚;L 代表低风险;H 代表高风险。

表 3 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 的诊断性能[诊断值(95%CI)]

亚组	<i>n</i>	AUC	灵敏度	特异度	PLR	NLR	DOR
合并	16 130	0.828(0.801~0.855)	0.72(0.71~0.73)	0.69(0.68~0.70)	3.11(2.72~3.56)	0.33(0.30~0.38)	11.10(8.63~14.27)
对照组							
革兰阳性菌 BSI	12 465	0.839(0.803~0.875)	0.74(0.73~0.75)	0.69(0.68~0.70)	3.33(2.79~3.97)	0.32(0.28~0.37)	11.37(8.22~15.73)

续表 3 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 的诊断性能[诊断值(95%CI)]

亚组	<i>n</i>	AUC	灵敏度	特异度	PLR	NLR	DOR
真菌血症	480	0.792(0.714~0.875)	0.69(0.64~0.74)	0.80(0.70~0.88)	3.40(1.72~6.71)	0.38(0.32~0.45)	9.39(4.61~19.12)
革兰阳性菌 BSI 或真 菌血症	2 407	0.771(0.646~0.896)	0.63(0.60~0.66)	0.72(0.69~0.74)	3.01(2.00~4.53)	0.39(0.27~0.55)	8.00(3.75~17.08)
患者来源							
ICU	9 023	0.849(0.800~0.898)	0.69(0.67~0.70)	0.69(0.68~0.70)	4.20(3.21~5.49)	0.30(0.25~0.37)	16.26(10.09~26.20)
Ward	3 619	0.783(0.763~0.802)	0.74(0.72~0.76)	0.69(0.67~0.71)	2.71(2.17~3.39)	0.38(0.33~0.44)	6.64(5.47~8.06)
mixed	2 490	0.838(0.761~0.914)	0.75(0.73~0.77)	0.74(0.72~0.77)	3.57(2.35~5.44)	0.32(0.24~0.42)	14.06(6.93~28.51)
研究人群							
脓毒症/脓毒性休克	8 776	0.802(0.757~0.847)	0.67(0.65~0.69)	0.67(0.66~0.68)	2.75(2.25~3.25)	0.38(0.33~0.45)	8.68(6.00~12.56)
中性粒细胞减少	291	0.822(0.738~0.906)	0.77(0.64~0.87)	0.77(0.71~0.82)	2.90(1.58~5.32)	0.38(0.24~0.61)	10.34(4.61~23.19)
研究设计							
回顾性研究	7 799	0.831(0.804~0.857)	0.76(0.74~0.77)	0.70(0.69~0.72)	3.09(2.60~3.68)	0.32(0.28~0.37)	10.81(8.08~14.46)
前瞻性研究	7 471	0.727(0.668~0.785)	0.64(0.61~0.66)	0.67(0.66~0.69)	2.53(2.06~3.12)	0.49(0.43~0.56)	5.78(4.02~8.30)

注:ICU 表示重症监护病房;mixed 表示不区分病房;PLR 为阳性似然比;NLR 为阴性似然比。

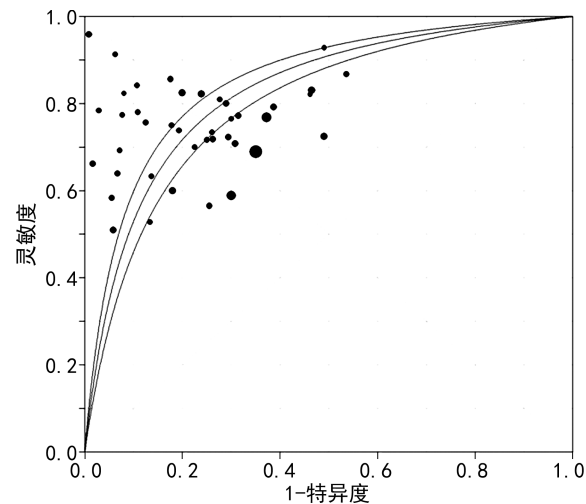


图 2 血清 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 的 ROC 曲线

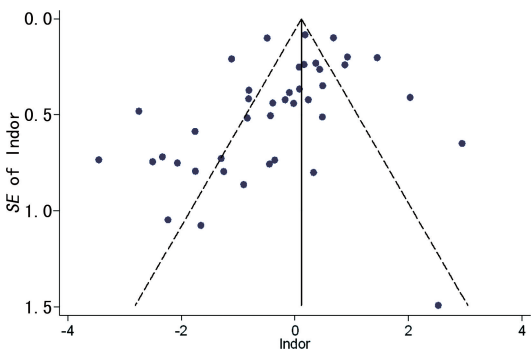


图 3 血清 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 值的 Meta 分析发表偏倚漏斗图

3 讨 论

2.3.3 异质性检验及 Meta 回归分析 研究间灵敏度和特异度的异质性检验结果显示, $P<0.001$, $I^2=88.4\%$; $P<0.001$, $I^2=92.7\%$, 表明纳入研究的文献存在明显的异质性($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示相关系数为 0.167($P=0.297$), 表明不存在阈值效应。以 DOR 探讨非阈值效应引起的异质性。各研究的 DOR 与合并 DOR 不沿同一直线分布, 且 Cochrane-Q 检验表明存在非阈值效应引起的异质性。因此进行 Meta 回归分析来探讨异质性的可能来源。结果显示, 研究地点(教学医院/非教学医院)可能是异质性的主要来源($P=0.023$), 而研究设计类型和研究人群及患者来源与异质性无关($P>0.05$)。

2.3.4 发表偏倚 以 DOR 绘制漏斗图评价纳入文献的发表偏倚, 结果显示存在一定的发表偏倚可能, 见图 3。

BSI 与高病死率、心血管疾病^[43-44]及复发 BSI 的风险增加有关^[45]。据报道, BSI 患者经验性抗菌药物治疗比例为 20%~30%。早期识别革兰阴性菌 BSI 和充分抗菌药物治疗对改善患者预后具有重要意义^[46-47]。PCT 被认为是诊断脓毒症的最佳生物标志物之一, 且 PCT 水平升高程度与患者的器官功能障碍程度及预后密切相关^[48]。有研究表明, PCT 可以预测 BSI, 也可以区分革兰阴性菌、革兰阳性菌和真菌感染^[18, 49-50]。

本次 Meta 分析结果表明, 血清 PCT 诊断革兰阴性菌 BSI 的合并灵敏度和特异度分别为 0.72(95%CI: 0.71~0.73)和 0.69(95%CI: 0.68~0.70), AUC 为 0.828(95%CI: 0.801~0.855), 提示血清 PCT 检测对革兰阴性菌 BSI 有一定的诊断价值。纳入研究间有较高异质性, 可能与研究地点不同有关。此外, 纳入文献的 cut off 值波动较大, 这可能反映了研究间的背景差异。有研究表明, 与革兰阳性菌 BSI 比较, 革兰阴性菌 BSI 的 PCT 水平更高^[18], 这可能与革兰

阴性菌和革兰阳性菌激活不同的 Toll 样受体信号通路,产生不同促炎因子及革兰阴性菌可产生内毒素,导致 PCT 持续释放有关。亚组分析结果显示,血清 PCT 对区分革兰阴性菌及阳性菌 BSI 具有良好的诊断性能,但对区分革兰阴性菌 BSI 与真菌血症的价值有限。

已有 Meta 分析证实,PCT 对成人疑似感染或脓毒症患者的菌血症诊断有较高的准确性,低 PCT 水平可用来排除菌血症^[51]。需要注意的是,特定类型的细菌感染及不同感染来源菌血症可能导致不同的结果。非发酵革兰阴性杆菌(NFGNB)易对多种抗菌药物产生耐药,导致不良后果。尽管有研究发现肠杆菌科细菌和 NFGNB 之间的 PCT 无明显差异,1 项大样本横断面研究表明,血清 PCT ≤ 0.6 ng/mL 可排除 NFGNB BSI,其阴性预测值为 99.7%,且 PCT ≥ 2.0 ng/mL 的患者发生 NFGNB BSI 的风险明显增加^[18],该研究还发现,PCT ≥ 10.0 ng/mL 与细菌感染风险增加有关,但真菌感染的风险降低。PCT 水平可用于诊断局部感染,如皮肤和软组织脓肿、感染性关节炎和骨髓炎等。YAN 等^[23]研究发现,继发性菌血症患者感染部位不同 PCT 水平存在差异,腹腔感染患者 PCT 水平高于心内膜炎和肺炎患者,尿路感染患者 PCT 水平高于肺炎、导管相关性感染和心内膜炎患者。对感染部位(下呼吸道、腹部、泌尿道和上呼吸道)进行亚组分析,PCT 水平可区分革兰阳性菌和革兰阴性菌,但上呼吸道感染除外。因此,对特定感染部位,可能需要采用不同的 PCT 临界值来区分革兰阳性菌和革兰阴性菌。PCT 水平在细菌感染后 2~3 h 内升高,并在血清中呈持续动态变化趋势。相关研究表明,PCT 水平持续升高或降低与细菌感染的严重程度和炎症密切相关^[52]。有研究证实,78.1%的 PCT 水平峰值在血培养采集的时间点没有出现^[52],因此,基于同时进行血培养和 PCT 水平的研究设计,测得的 PCT 水平可能不能完全反映特定病原体诱导的 PCT 水平,这可能导致不同研究的 ROC 曲线的临界值差异很大。有研究发现, Δ PCT- Δ CRP > 50.49 时区分真菌血症和细菌性 BSI 的 AUC 为 0.813 (95%CI:0.541~1.000),灵敏度为 61.53%,特异度为 60.00%^[53]。提示联合检测相关标志物及其动态变化可提高预测价值。

本研究仍有一定的局限性:(1)尽管已全面检索主要中英文数据库,但纳入研究数量和样本量有限,可信度还需进一步验证;(2)纳入文献可能存在一定的发表偏倚,这可能与某些文献无法获取及未提供相关数据的研究未被纳入有关;(3)血清 PCT 水平可受多种因素影响,如微生物攻击的程度和类型或炎症程度及个体免疫状态等,烧伤、肿瘤等非感染性疾病也可引起 PCT 水平升高;(4)本研究未考虑 PCT 采样

时间点不同及抗菌药物使用对 PCT 水平的影响,可能对结果造成一定影响。因此,未来应开展大样本临床研究,以进一步验证本研究的结论,并充分考虑采样时间点、抗菌药物使用、特定细菌感染类型及个体状态等因素对结局的影响,以期获得更可靠的结论。

本研究 Meta 分析认为,血清 PCT 水平检测对诊断革兰阴性菌 BSI 和区分革兰阴性菌和阳性菌 BSI 有一定的价值,但对区分革兰阴性菌 BSI 和真菌血症的准确性有限。进一步研究 PCT 动态变化或与其他生物标志物联合检测及特定细菌感染类型 PCT 水平,可能会得到更加明确的结论。

参考文献

- [1] GOTO M, AL-HASAN M N. Overall burden of blood-stream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe[J]. Clin Microbiol Infect, 2013,19(6):501-509.
- [2] PAPADIMITRIOU-OLIVGERIS M, FLIGOU F, BAR-TZAVALI C, et al. Carbapenemase-producing klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017,36(7):1125-1131.
- [3] DURDU B, HAKYEMEZ I N, BOLUKCU S, et al. Mortality markers in nosocomial Klebsiella pneumoniae bloodstream infection[J]. Springerplus, 2016,5(1):1892-1898.
- [4] PROWLE J R, ECHEVERRI J E, LIGABO E V, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality[J]. Crit Care, 2011,15(2):100-108.
- [5] BECKER K L, SNIDER R, NYLEN E S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. Crit Care Med, 2008,36(3):941-952.
- [6] REITSMA J B, GIAS A S, RUTJES A W, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews[J]. J Clin Epidemiol, 2005,58(10):982-990.
- [7] BRODSKA H, MALICKOVA K, ADAMKOVA V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis[J]. Clin Exp Med, 2013,13(3):165-170.
- [8] CHARLES P E, LADOIRE S, AHO S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria[J]. BMC Infect Dis, 2008,8:38-39.
- [9] ENGEL A, STEINBACH G, KERN P, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8[J]. Scand J Infect Dis, 1999,31(2):185-189.
- [10] GUO S Y, ZHOU Y, HU Q F, et al. Procalcitonin is a marker of Gram-negative bacteremia in patients with sep-

- sis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(6):499-504.
- [11] KOIVULA I, HÄMÄLÄINEN S, JANTUNEN E, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia [J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(6/7):471-478.
 - [12] LELI C, FERRANTI M, MORETTI A, et al. Procalcitonin levels in Gram-positive, Gram-negative, and fungal bloodstream infections [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 701480.
 - [13] LI S, RONG H, GUO Q, et al. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis[J]. *J Res Med Sci*, 2016, 21:39-42.
 - [14] LI X, WANG C, LI R, et al. Predictive value of IL-6, PCT, NLR, and CRP in differentiating Gram-negative bacterial bloodstream infections from Gram-positive bacterial and fungal bloodstream infections in febrile patients [J]. *Int Clin Exp Med*, 2019, 12(6):7337-7346.
 - [15] LIN J C, CHEN Z H, CHEN X D. Elevated serum procalcitonin predicts Gram-negative bloodstream infections in patients with burns[J]. *Burns*, 2020, 46(1):182-189.
 - [16] LIU H H, ZHANG M W, GUO J B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(1):207-212.
 - [17] MARÍN K, UNIGARRO L, BASANTES E, et al. Procalcitonin as early predictor of bacteremia in critically ill neutropenic patients [J]. *Gaceta Mexicana Oncologia*, 2020, 19(1):200-256.
 - [18] OUSSALAH A, FERRAND J, FILHINE-TRESARRIEU P, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: an observational study of 35 343 consecutive patients (A STROBE-compliant article)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(44):e1774.
 - [19] PRAT C, SANCHO J M, DOMINGUEZ J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9):1752-1761.
 - [20] STOMA I, KARPOV I, USS A, et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of Gram-negative pathogens[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(1):15-21.
 - [21] THOMAS-RÜDDEL D O, POIDINGER B, KOTT M, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):128-130.
 - [22] VINCENZI B, FIORONI I, PANTANO F, et al. Procalcitonin as diagnostic marker of infection in solid tumors patients with fever[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28090-28096.
 - [23] YAN S T, SUN L C, JIA H B, et al. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(4): 579-583.
 - [24] 黄浩, 陈湘平, 陈凤朱, 等. 细菌性血流感染患者炎症因子的对比分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(3):173-177.
 - [25] 贾红兵, 王靖, 王欣颜, 等. 降钙素原判断血流感染患者细菌类型及预后的价值[J]. *中日友好医院学报*, 2019, 33(3):164-167.
 - [26] 李玉玲, 杨景峰, 王志斌, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(22):4365-4368.
 - [27] 刘坤贺, 张春美. 血清降钙素原对革兰阴性或革兰阳性菌血流感染的诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(4): 663-665.
 - [28] 刘妍, 崔北辰, 皮春梅, 等. 血清降钙素原 C-反应蛋白及白细胞计数在鉴别急诊血流感染细菌类型中的价值[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(6):583-586.
 - [29] 刘英其, 李春梅, 叶晓燕, 等. 血流感染脓毒症患者炎症因子水平动态变化对病情严重程度及预后的预测分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(10):1459-1462.
 - [30] 罗欲承, 陈燕, 周松伟, 等. 降钙素原提示血流感染病原体类型的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(12):2060-2062.
 - [31] 牛新荣, 肖东, 张大权. 降钙素原联合炎症指标鉴别革兰阳性与阴性菌致血流感染的临床价值[J]. *中国医药*, 2019, 14(8):1252-1255.
 - [32] 孙荣, 李兴达, 张程, 等. 血清 PCT、CRP、NEU% 及 WBC 检测在血流感染早期诊断中的价值[J]. *中国校医*, 2018, 32(9):698-700.
 - [33] 王建, 庄国华, 牛野, 等. 血清降钙素原对 ICU 血流感染患者菌种鉴别中的应用研究[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(9):1369-1371.
 - [34] 温妙云, 方明, 邓医宇, 等. 降钙素原在鉴别重症监护病房血流感染患者菌种中的作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(7):783-786.
 - [35] 谢瑞玉, 谢晖. 血清降钙素原对血流细菌感染中 G⁻ 和 G⁺ 菌的鉴别诊断价值[J]. *安徽医药*, 2015, 19(1):142-143.
 - [36] 许俊华, 王琳娜, 王宏伟, 等. 血清降钙素原对血流感染患者病原菌的鉴别诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(5):852-854.
 - [37] 薛坚, 王晓红, 李奇, 等. 降钙素原在重症监护室血流感染患者鉴别菌种和预后判断中的作用[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(1):274-276.
 - [38] 闫圣涛, 孙力超, 练睿, 等. 危重症评分和生物标志物在血流感染肺炎病原学诊断及预后评估中的价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(6):681-685.
 - [39] 张达容, 罗光丽, 吕自兰. 不同炎症指标对恶性肿瘤患者细菌性血流感染早期诊断的价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(18):2503-2505.
 - [40] 张丽, 侯毅翰, 张民伟, 等. 降钙素原在血流感染中的临床应用分析[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(6):603-605.
 - [41] 赵磊, 臧学峰, 陈炜, 等. 血中炎性指标水平与细菌性血流

- 感染所致脓毒症患者病情严重程度的相关性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 448-453.
- [42] 邹秀丽, 吴铁军, 崔玉静, 等. 降钙素原与不同菌种血流感染致脓毒症早期诊断价值的探讨[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(3): 297-301.
- [43] JAFARZADEH S R, THOMAS B S, WARREN D K, et al. Longitudinal study of the effects of bacteremia and sepsis on 5-year risk of cardiovascular events[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): 495-500.
- [44] LILLIE P J, ALLEN J, HALL C, et al. Long-term mortality following bloodstream infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(10): 955-960.
- [45] AL-HASAN M N, ECKEL-PASSOW J E, BADDOUR L M. Recurrent Gram-negative bloodstream infection; a 10-year population-based cohort study[J]. J Infect, 2010, 61(1): 28-33.
- [46] SHORR A F, MICEK S T, WELCH E C, et al. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay[J]. Crit Care Med, 2011, 39(1): 46-51.
- [47] GRADEL K O, JENSEN U S, SCHØNHEYDER H C, et al. Impact of appropriate empirical antibiotic treatment on recurrence and mortality in patients with bacteraemia; a population-based cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 122-128.
- [48] WACKER C, PRKNO A, BRUNKHORST F M, et al. of *Staphylococcus aureus* strain newman alters the response to biocide exposure[J]. J Bacteriol, 2009, 191(23): 7306-7314.
- [7] COOK L C, LASARRE B, FEDERLE M J. Interspecies communication among commensal and pathogenic streptococci[J]. MBio, 2013, 4(4): e00382-13.
- [8] ZAPOTOCZNA M, MCCARTHY H, RUDKIN J K, et al. An essential role for coagulase in *Staphylococcus aureus* biofilm development reveals new therapeutic possibilities for device-related infections[J]. J Infect Dis, 2015, 212(12): 1883-1893.
- [9] LIU Q, HU M, YEO W S, et al. Rewiring of the FtsH regulatory network by a single nucleotide change in *saeS* of *Staphylococcus aureus*[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8456-8459.
- [10] MARIANI E, FILARDO G, CANELLA V, et al. Platelet-rich plasma affects bacterial growth in vitro[J]. Cytotherapy, 2014, 16(9): 1294-1304.
- [11] GEIGER T, GOERKE C, MAINIERO M, et al. The virulence regulator *Sae* of *Staphylococcus aureus*; promoter activities and response to phagocytosis-related signals[J]. J Bacteriol, 2008, 190(10): 3419-3428.
- [12] JEONG D W, CHO H, LEE H, et al. Identification of the P3 promoter and distinct roles of the two promoters of the *SaeRS* two-component system in *Staphylococcus aureus*[J]. J Bacteriol, 2011, 193(18): 4672-4684.
- [13] MAINIERO M, GOERKE C, GEIGER T, et al. Differential target gene activation by the *Staphylococcus aureus* two-component system *saeRS*[J]. J Bacteriol, 2010, 192(3): 613-623.
- [14] MCADOW M, KIM H K, DEDENT A C, et al. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood[J]. PLoS Pathog, 2011, 7(10): e1002307.
- [15] DASTGHEYB S, PARVIZI J, SHAPIRO I M, et al. Effect of biofilms on recalcitrance of *Staphylococcal* joint infection to antibiotic treatment[J]. J Infect Dis, 2015, 211(4): 641-650.
- [16] SPEZIALE P, PIETROCOLA G, FOSTER T J, et al. Protein-based biofilm matrices in *Staphylococci*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2014, 4(1): 171-179.
- [17] PAHARIK A E, HORSWILL A R. The *Staphylococcal* biofilm; adhesins, regulation, and host response[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(2): 10-18.
- [18] CROSBY H A, KWIECINSKI J, HORSWILL A R, et al. *Staphylococcus aureus* aggregation and coagulation mechanisms, and their function in host-pathogen interactions[J]. Adv Appl Microbiol, 2016, 96: 1-41.

(收稿日期: 2021-05-22 修回日期: 2021-09-27)

(收稿日期: 2021-04-18 修回日期: 2021-09-27)