

· 临床检验研究论著 ·

降钙素原诊断感染性心内膜炎的系统评价与 Meta 分析*

杜朝阳¹, 陈燕^{2#}, 李虎², 张建荣², 方超平^{2△}, 邓安梅²

(1. 解放军 171 医院, 江西九江市 332000; 2. 第二军医大学长海医院实验诊断科, 上海 200433)

摘要:目的 评价降钙素原(PCT)对感染性心内膜炎(IE)的诊断价值。方法 收集了 Pubmed 上在 2012 年 12 月以前以英文发表的关于 PCT 诊断 IE 的研究,采用 QUADAS 工具对研究质量进行评价,采用随机效应模型评价 PCT 对 IE 的总体诊断价值。结果 共有 6 项研究被纳入本次系统评价与 Meta 分析。PCT 诊断 IE 的总体敏感性为 0.78,特异性为 0.49。已有的研究不同程度地存在设计缺陷。结论 PCT 是诊断 IE 的有益标志物,需要更多设计严谨的研究对 PCT 的诊断价值进行评价。

关键词:降钙素原; 心内膜炎,细菌性; meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.13.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)13-1642-03

Diagnostic value of procalcitonin in infective endocarditis with a systematic review and Meta-analysis*

Du Chaoyang¹, Chen Yan^{2#}, Li Hu², Zhang Jianrong², Fang Chaoping^{2△}, Deng Anmei²

(1. 171 hospital of PLA, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 2. Department of Laboratory Diagnosis, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of procalcitonin (PCT) in infective endocarditis (IE). Methods English-language studies, which focused on the diagnostic efficiency of PCT in IE and published on PubMed before December 2012, were retrieved. The quality of studies was estimated by QUADAS tools. The diagnostic performance of PCT were pooled and examined by random-effects models. Results Six studies were included in present systematic review and meta-analysis. The overall diagnostic sensitivity and specificity were 0.78 and 0.49, respectively. Design deficiency was observed among available studies. Conclusion PCT is a useful diagnostic marker for IE. More well-designed studies are needed to rigorously estimate the diagnostic performance of PCT for IE.

Key words:降钙素原; 心内膜炎,细菌性; meta 分析

感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)是一类由于病原微生物经血流直接侵犯心瓣膜和(或)心内膜或其邻近的大动脉内膜所引起的感染性疾病^[1]。该病病情凶险,可造成心脏瓣膜的严重损害,病死率颇高^[2]。及时和准确的诊断是改善患者预后的关键^[3]。血培养和超声心动图是目前诊断 IE 最常用的手段,目前在国际上普遍接受的 IE 诊断金标准(Duke 标准)也是主要基于血培养和超声心动图^[4-5]。然而,这两种检查手段都不同程度地存在缺陷:血培养的报告周期较长,若对该手段过度依赖则可能会延误患者的治疗,且部分患者由于在发病前接受了抗菌药治疗可能会影响血培养的检查结果;超声心动图的检查准确性在很大程度上取决于超声科医生的经验,主观性较强。因此,在 IE 的诊治过程中,迫切需要一种快速、客观的检查手段,以辅助临床医师对该病做出及时和准确的诊断^[3]。

降钙素原(Procalcitonin, PCT)是降钙素的前体肽,同时也是一种急性时相蛋白。机体外周血的 PCT 水平常在对细菌或真菌感染后增高。因此,其对于细菌感染性疾病的诊断和治疗监测具有极为重要的价值^[6]。到目前为止,关于 PCT 诊断 IE 的研究报道较多,但是各个研究的结论不尽相同。因此,我们展开了本次系统评价和 Meta 分析,旨在对已有的关于 PCT 诊断 IE 的研究进行评价和分析,就 PCT 诊断 IE 这一临床问题确立循证医学证据。

1 材料与方法

1.1 检索策略与研究的选择 两名作者(杜朝阳和陈燕)独立

地分别对 Pubmed 进行检索,以确定纳入本次系统评价和 Meta 分析的研究。使用的检索词包括 endocarditis, procalcitonin 和等。文献检索的起始日期并无限制,终止日期为 2012 年 12 月,语种均限定为英语。凡是评价 PCT 诊断 IE 的临床研究均纳入本次系统评价与 Meta 分析。本研究的排除标准为:(1) IE 患者小于 10 的研究,因为小样本的研究容易产生偏倚;(2) 重复发表的研究。两名作者(杜朝阳和陈燕)分别独立判断检索到的文献是否可以纳入研究,意见不一致时由第三位作者(邓安梅)独立地进行判断。

1.2 资料的提取与研究质量的评价 两名作者(杜朝阳和陈燕)分别独立对进入本次系统评价和 Meta 分析的文献进行质量评价和数据的提取。研究质量评价的依据是诊断精确性研究的质量评价(QUADAS)工具^[7]。该工具一共包含了 14 个条目,供系统评价员从不同的方面去评价特定诊断准确性试验的研究质量。对于每一个进入我们系统评价和 Meta 分析的研究,我们均以 QUADAS 的 14 个条目对其进行量化评分,并计算出其总分作为评价研究质量的依据。当两位系统评价员在质量评价过程中对某个条目的解释持不同意见时,由第三位作者(邓安梅)做出独立的最终判断。我们从文献中提取的数据包括:样本量,发表时间,对照组特点,IE 诊断金标准,诊断界值, PCT 检测方法以及试验设计特征等。

1.3 统计学处理 我们采用汇总的受试者工作曲线特征法(sROC)^[8,9]分析 PCT 对 IE 的总体诊断效能,通过随机效应模型分析入选研究的总体敏感性和特异性^[10]。对研究之间异质

* 基金项目:国家自然科学基金(81273282, 81202353);上海市科委基金(11JC1410902)。作者简介:杜朝阳,男,主治医师,主要从事临床检验诊断学研究。陈燕,女,主管质量,主要从事临床免疫与微生物学检验研究。# 共同第一作者(Co-first authors)。△ 通讯作者, E-mail: amdeng@163.com。

性的评价主要采用可视化的森林图以及 inconsistency index (I²)^[11]。所有的统计学处理均在 Meta-Disc^[12]中完成。

2 结果

2.1 纳入研究的一般概况 经过两位系统评价员独立的检索之后,共有 6 项研究进入了本次系统评价与 Meta 分析。这些研究的概况见表 1。所有研究都是欧洲人群中展开的,其中 4 项研究以 Duke 标准作为 IE 的诊断金标准^[13-16],有两项研究则采用了修订的 Duke 标准作为诊断金标准^[17-18]。这些研究的样本量最少为 67,最多为 759。

2.2 纳入研究的设计特点 由于纳入研究的论文大多数没有

严格按照诊断准确性试验的报告规范(standards for reporting of diagnostic accuracy, STARD)^[19]进行撰写,所以我们无法获取其详细的试验设计特征。表 2 为各个研究一些重要的试验设计特征。其中仅有两项研究是报道了研究者采用连续招募的方式纳入研究对象^[15,17];有 4 项研究具有明确的纳入和排除标准,并且纳入了具有 IE 症状的患者进行研究^[14-17];有 4 项研究报道了研究为前瞻性数据收集^[13,15-17];3 项研究报道了 PCT 的临床解释采用盲法^[13-14,17]。这些研究的总体质量良莠不齐,QUADAS 最高分为 12 分,最低分为 6 分。图 1 为这些研究在 QUADAS 工具的 14 个条目中的得分情况。

表 1 纳入研究的概况

作者,发表年限	患者来源	IE/非 IE	IE 诊断方法	PCT 检测方法	诊断界值	TP	FP	TN	FN
Watkin ^[13] ,2007	英国	63/71	Duke 标准	Brahms	—	—	—	—	—
Mueller ^[17] ,2004	瑞士	21/46	修订的 Duke 标准	Kryptor	2.3 ng/mL	17	7	39	4
Kocazeybek ^[14] ,2003	土耳其	50/90	Duke 标准	Brahms	—	42	11	79	8
Knudsen ^[15] ,2010	丹麦	147/612	Duke 标准	Kryptor	0.10 ng/mL	110	367	245	37
Jereb ^[18] ,2009	斯洛文尼亚	23/60	修订的 Duke 标准	Brahms	—	—	—	—	—
Cuculi ^[16] ,2008	瑞士	15/62	Duke 标准	Kryptor	—	—	—	—	—

—:表示无数据可用。

表 2 各个研究的试验设计特点以及质量评分

作者	招募方式	对照组特征	数据收集	盲法检测	盲法解释	QUADAS 总分
Watkin ^[13]	未报道	无明显感然的冠心病患者	前瞻	未知	是	6
Mueller ^[17]	连续招募	具有 IE 症状的疑似病例	前瞻	是	是	12
Kocazeybek ^[14]	未报道	具有 IE 症状的疑似病例、健康对照	未知	未知	是	6
Knudsen ^[15]	连续招募	具有 IE 症状的疑似病例	前瞻	未知	未知	11
Jereb ^[18]	未知	病毒性脑炎和败血症	未知	未知	未知	6
Cuculi ^[16]	未知	具有 IE 症状的疑似病例	前瞻	未知	未知	8

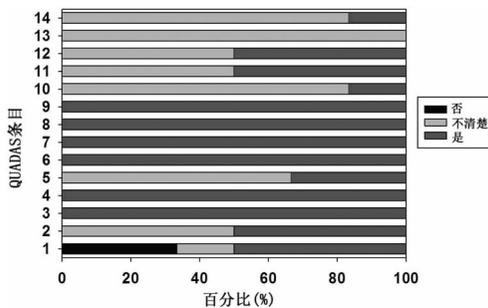


图 1 纳入研究的 QUADAS 得分状况

2.3 纳入研究的总体诊断价值 由于有 3 项研究仅仅以受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)等方式描述了 PCT 对 IE 的总体诊断价值,但未提供总体诊断敏感性和特异性,无法构建 2×2 表格^[13,16,18]。因此,这些研究未能进入 Meta 分析。我们对剩余的 3 项研究进行 Meta 分析,发现 PCT 诊断 IE 的总体敏感性为 0.78(95%CI:0.71~0.83),特异性为 0.49(95%CI:0.45~0.52)。其 sROC 曲线的曲线下面积为 0.89(SE=0.02)。

3 讨论

本研究对已经发表的关于 PCT 诊断 IE 的研究进行了系统评价和 Meta 分析,从循证医学的角度回答了 PCT 对 IE 的诊断价值。我们的 Meta 分析结果发现,PCT 对 IE 具有中等诊断敏感性,但特异性相对较差。这一结果说明部分 IE 患者 PCT 水平会增高,但是 PCT 增高并不意味着这患者为 IE 患者。

总体而言,PCT 对 IE 的诊断具有一定的价值,可以帮助临床医师对 IE 进行诊断。

我们的研究发现已有的关于 PCT 诊断 IE 的研究都不同程度地存在设计缺陷,其中有些属于试验设计的固有缺陷,另一些则是由于研究者在撰写论文的时候没有严格遵循 STARD 报告规范所致。这些试验设计缺陷主要表现在:第一,部分研究并没有设立基于症状、体征和一般检查的纳入和排除标准。这一设计缺陷使得对照组与实验组之间在临床特征上可能不具备可比性,在很大程度上容易影响研究结论的可靠性^[20]。理想的研究应该选择临床症状与体征均与 IE 患者十分接近的人群作为对照组,这样才能较好地体现 PCT 的鉴别诊断价值。第二,所有的研究都是在欧洲人群中展开的,其研究结论是否适用于亚洲、非洲、北美洲人群尚不明确,因此有必要在欧洲以外的地区开展类似的研究。第三,部分研究没有对招募病例的方式进行说明,仅两项研究说明了研究者是连续招募研究对象的。考虑到部分研究没有明确的纳入排除标准,我们推测这部分研究可能并不是连续或者随机招募研究对象的,这种试验设计缺陷很有可能导致病例选择偏移(bias)而最终影响研究结论的可靠性^[20]。第四,从理论上讲,对于符合纳入条件的患者,均应该进行金标准的检测,以明确患者是否患有 IE。换言之,对照组也应该进行金标准的检测以排除 IE。然而,这些研究大多没有阐述对照组是否进行了金标准检测,系统评价员也因此无法对其论证强度做出判断。第五,大部分研究没有阐述 PCT 的临床检测和解释是否采用盲法。假定

PCT 的临床解释未采用盲法,则 PCT 的检测结果会在很大程度上影响临床医师的判断,PCT 增高的患者可能更容易被怀疑为 IE,更可能接受到超声心动图和血培养等检查,这种情形显然不利于“客观”评价 PCT 对 IE 的诊断价值。

总之,本研究对已经发表的关于 PCT 诊断 IE 的研究进行了系统评价和 Meta 分析,明确了 PCT 诊断 IE 的循证医学证据。鉴于已经发表的研究无论是在研究质量还是报告规范上都存在一定的欠缺,因此有必要进一步开展多中心的、多种族的、大样本的、前瞻性的研究,以进一步明确 PCT 对 IE 的诊断价值。此外,今后的研究在撰写论文的过程中,应严格遵循 STARD 报告规范,提供尽可能多的试验设计细节,供循证医学研究人员对研究的质量做出科学的评价与分析,促进临床研究成果向临床实践的转化。

参考文献

- [1] 王鹤,王红. 感染性心内膜炎预防与治疗进展[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(17): 1426-1427.
- [2] Thuny F, Grisoli D, Collart F, et al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives [J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 965-975.
- [3] Que YA, Moreillon P. Infective endocarditis [J]. *Nature reviews Cardiology*, 2011, 8(6): 322-336.
- [4] Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service [J]. *The American journal of medicine*, 1994, 96(3): 200-209.
- [5] Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis [J]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2000, 30(4): 633-638.
- [6] 呼新建,常晓悦. 降钙素原的研究进展 [J]. *医学综述*, 2010, 16(12): 1795-1797.
- [7] Whiting P, Rutjes 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, 25(3): 305-310.
- [8] Walter SD. Properties of the summary receiver operating characteristic (SROC) curve for diagnostic test data [J]. *Stat Med*,

2002, 21(9): 1237-1256.

- [9] 刘关键,吴泰相. 诊断性试验的 Meta 分析--SROC 曲线法介绍 [J]. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1): 41-44.
- [10] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [11] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [12] Zamora J, Abraira V, Muriel A, et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data [J]. *BMC Med Res Methodol*, 2006, 31(6): 721-726.
- [13] Watkin RW, Harper LV, Vernalis AB, et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis [J]. *The Journal of infection*, 2007, 55(3): 220-225.
- [14] Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis [J]. *Chemotherapy*, 2003, 49(1): 76-84.
- [15] Knudsen JB, Fuursted K, Petersen E, et al. Procalcitonin in 759 patients clinically suspected of infective endocarditis [J]. *The American journal of medicine*, 2010, 123(12): 1121-1127.
- [16] Cuculi F, Toggweiler S, Auer M, et al. Serum procalcitonin has the potential to identify *Staphylococcus aureus* endocarditis [J]. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2008, 27(11): 1145-1149.
- [17] Mueller C, Huber P, Laifer G, et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis [J]. *Circulation*, 2004, 109(14): 1707-1710.
- [18] Jereb M, Kotar T, Jurca T, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis [J]. *Internal and emergency medicine*, 2009, 4(3): 221-226.
- [19] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration [J]. *Clinical chemistry*, 2003, 49(1): 17-18.
- [20] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(3): 189-202.

(收稿日期:2012-12-28)

(上接第 1641 页)

- [3] Soc Mass Spectrom, 2007, 18(5): 927-939.
- [4] Keypour S, Rafati H, Riahi H, et al. Qualitative analysis of ganoderic acids in *Ganoderma lucidum* from Iran and China by RP-HPLC and electrospray ionisation-mass spectrometry (ESI-MS) [J]. *Food Chem*, 2010, 119(4): 1704-1708.
- [5] Tang W, Liu JW, Zhao WM, et al. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells [J]. *Life Sci*, 2006, 80(3): 205-211.
- [6] Gao JJ, Min BS, Ahn EM, et al. New triterpene aldehydes, lucialdehydes AC, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(6): 837-840.
- [7] Liu RM, Zhong JJ. Ganoderic acid Mf and S induce mitochondria mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells [J]. *Phytomed*, 2011, 18(5): 349-355.
- [8] Laskin DL, Pendino KJ. Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35: 655-677.

- [9] Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm [J]. *Immunol Res*, 2001, 23(2/3): 99-109.
- [10] Dudhgaonkar S, Thyagarajan A, Sliva D. Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum* [J]. *Intern Immunopharm*, 2009, 9(11): 1272-1280.
- [11] Gordon S. Alternative activation of macrophages [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 23-35.
- [12] Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 89-93.
- [13] 李仲娟,杨朝令,喻昕,等. 灵芝多糖对小鼠 M1 巨噬细胞活性的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(7): 1738-1739.
- [14] 李涛,陈望. TNF- α 在肿瘤中的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(18): 3586-3588.
- [15] 梅开,田聆,魏于全,等. 质粒联合吉西他滨抗肿瘤作用的实验研究 [J]. *癌症*, 2005, 24(4): 397-402.

(收稿日期:2013-01-22)