

• 临床检验研究论著 •

中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 Meta 分析

丁春梅, 刘晓斐, 胡志德, 胡成进[△]

(济南军区总医院实验诊断科, 山东济南 250031)

摘要:目的 评价中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症的诊断价值。方法 检索 Pubmed 上截止 2013 年 3 月以前发表的关于中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的英文文献。以 QUADAS 工具对文献进行评价, 通过随机效应模型分析其总体诊断敏感性、特异性、阳/阴性预测值和诊断优势比。以 sROC 曲线法分析其总体诊断价值。结果 11 项研究最终进入了本次 Meta 分析。中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的总体敏感性为 75% (95% CI: 72%~78%); 特异性为 77% (95% CI: 75%~78%); 阳性似然比为 4.62 (95% CI: 2.95~6.17); 阴性似然比为 0.30 (95% CI: 0.20~0.44); 诊断优势比 (DOR) 为 15.68 (95% CI: 8.64~28.44); sROC 曲线下面积为 0.87, Q 值为 0.80。已有的研究之间存在较大的异质性。结论 中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症具有相对较高的诊断准确性。

关键词: 中性粒细胞 CD64; 新生儿败血症; 诊断价值; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.20.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)20-2673-02

Diagnostic value of Neutrophil CD64 for neonatal sepsis: A meta-analysis

Ding Chunmei, Liu Xiaofei, Hu Zhide, Hu Chengjin[△]

(Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Ji'nan Military Region, Ji'nan, Shandong 250031, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic performance of neutrophil CD64 for neonatal sepsis. **Methods** English-language studies published in Pubmed before March 2013, which focused on the diagnostic efficiency of neutrophil CD64 for neonatal sepsis, were retrieved. The quality of included studies was evaluated by QUADAS tools. The diagnostic sensitivity, specificity, negative/positive likelihood ratios and diagnostic odds ratio (DOR) were pooled by random-effects models. The overall diagnostic performance was estimated by summary receiver operating characteristic (sROC) curves approaches. **Results** Eleven studies were included in present meta-analysis. The summary estimates for neutrophil CD64 in the diagnosis of neonatal sepsis were as follows: sensitivity, 75% (95% CI: 72%~78%); specificity, 77% (95% CI: 75%~78%); positive likelihood ratio, 4.62 (95% CI: 2.95~6.17); negative likelihood ratio, 0.30 (95% CI: 0.20~0.44); and DOR, 15.68 (95% CI: 8.64~28.44). The area under curve (AUC) for neutrophil CD64 was 0.87 with Q value of 0.80. Significant heterogeneity was observed among included studies. **Conclusion** Neutrophil CD64 has high diagnostic accuracy for neonatal sepsis.

Key words: neutrophil CD64; neonatal sepsis; diagnosis value; Meta-analysis

来自流行病学的研究显示, 在儿科住院患者中, 新生儿败血症的发病率为 4.51%, 病死率占住院死亡患儿的 3.49%^[1]。及时和准确的诊断是改善患儿预后的关键。在临床实践中, 血培养是新生儿败血症的诊断金标准, 但是其报告周期约为 2~3 d, 不利于该病的早期诊断。血沉、白细胞计数、中性粒细胞、C 反应蛋白等传统的感染性疾病标志物虽然对新生儿败血症的诊断具有一定价值, 但都不足以十分准确地做出诊断^[2-3]。因此有必要进一步探索新的新生儿败血症标志物, 以丰富新生儿败血症的诊断手段。

CD64 又称免疫球蛋白 IgG 的 Fc 片段 I 型受体 (FcγRI), 在正常生理状态下, CD64 在中性粒细胞表面表达水平较低。当机体遭受到病原体入侵时, 中性粒细胞表面 CD64 表达上调, 其生物学意义在于增强中性粒细胞的噬菌能力。因此, 中性粒细胞 CD64 可以作为细菌感染的辅助诊断指标^[4]。

以往关于中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的报道较多, 但结果各不一致^[5]。因此, 作者展开了一次 Meta 分析, 旨在汇总已经发表的研究结果, 确立中性粒细胞诊断新生儿败血症的循证医学证据。

1 材料与与方法

1.1 检索策略与研究的选择 2 名作者 (丁春梅和刘晓斐) 独

立地分别对 Pubmed 进行文献检索, 采用检索词包括 sepsis, infection, CD64, Fc gamma receptor。文献检索的起始日期并无限制, 终止日期为 2013 年 3 月 23 日, 文献语种均限定为英语。

本次 Meta 分析的文献纳入标准为: (1) 样本量大于 10, 且研究对象为新生儿 (年龄为出生至 1 个月以内的儿童) 的研究; (2) 根据文献提供的敏感性和特异性可以计算出真阳性 (TP)、假阳性 (FP)、真阴性 (TN) 和假阴性 (FN) 的研究; (3) 以血培养阳性作为败血症诊断金标准的研究。本次 Meta 分析的排除标准为: 以健康个体作为对照的研究, 因为这种“病例对照”类型的设计存在明显的病例选择偏移^[6]。

2 名作者 (丁春梅和刘晓斐) 分别根据检索到的论文题目和摘要独立判断检索到的文献是否符合纳入标准, 意见不一致时通过商量的方式达成一致。

1.2 资料的提取与文献质量的评价 在确定了纳入研究后, 2 名作者 (丁春梅和刘晓斐) 分别根据论文全文独立对入选的文献进行质量评价和数据提取。作者采用诊断精确性研究的质量评价 (QUADAS) 的 14 条标准对研究的质量进行评价, 并计算其总体得分^[7]。当 2 人对研究质量评价条目的解释持不同意见时, 则由第 3 位作者 (胡志德) 独立地做出最终判定。作者

从文献中提取的数据包括:研究对象、TP、FP、TN、FN、检测方法、发表年限特点等。

1.3 统计学处理 作者采用汇总的受试者工作曲线特征法(sROC)分析中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症的总体诊断价值^[8],并通过随机效应模型分析入选研究的总体敏感性和特异性^[9]。作者通过森林图、chi-square 和 inconsistency index 判断纳入的研究在各个诊断参数上是否存在异质性^[10]。若存在异质性,则采用 Spearman 法判断已有的研究之间的异质性是否系与“阈值效应”有关^[11]。同时,作者还采用 Meta 回归分析检测方法对诊断性能是否有影响。所有的统计学处理过程均在 Meta-Disc 和 Stata 11.0 中进行^[11]。

2 结 果

2.1 纳入研究概况 经过文献检索和筛查,最终共有 11 篇文献被纳入本次 Meta 分析^[12-22]。这些研究的概况见表 1(见《国际检验医学杂志》网络主页“论文附件”)。所有的研究均是采用了前瞻性的研究设计,六项研究使用了自制的检测方法检测中性粒细胞 CD64^[12,13,18-20],5 项研究使用了雅培公司的试剂盒^[14-17,22]。这些研究的试验设计质量相对较高,QUADAS 最高得分为 12 分,最低得分为 8 分,平均得分 10.36 分。

2.2 中性粒细胞 CD64 的总体诊断效率 图 1 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的森林图。中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症的总体敏感性为 75%[95%可信区间(95%CI):72%~78%];总体特异性为 77%(95%CI:75%~78%);总体阳性似然比为 4.62(95%CI:2.95~6.17);总体阴性似然比为 0.30(95%CI:0.20~0.44);总体诊断优势比(DOR)为 15.68(95%CI:8.64~28.44)。敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和 DOR 的 χ^2 值分别为 80.7%、88.8%、87.5%、88.4%和 80.4%。这表明已有的研究之间存在较大的异质性。Spearman 分析法结果表明,敏感性对数与(1-特异性)对数之间的相关系数为 0.14($P=0.69$)。这表明已有的研究之间存在的异质性与阈值效应无关。

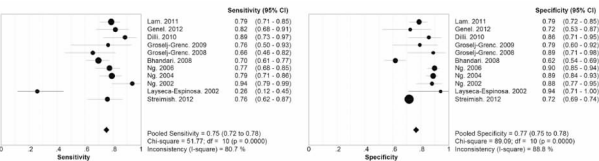


图 1 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的森林图

图 2 为中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 sROC 曲线图。sROC 曲线下面积为 0.87, Q 值为 0.80。这也表明中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症具有较高的诊断价值。

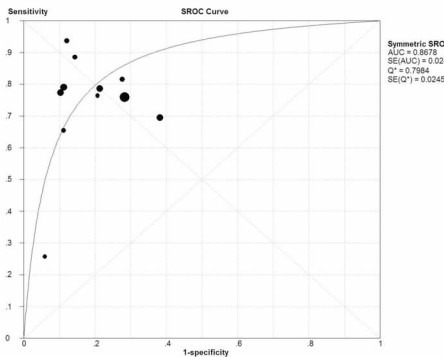


图 2 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 sROC 曲线图

2.3 Meta 回归 采用 Meta 回归分析了雅培公司的 Leuko64 kit 和自建 CD64 检测方法之间的是否存在差异,结果发现

Leuko64 kit 的 RDOR 值为 0.45(95%CI:0.15~1.38)。这表明,两种方法在新生儿败血症的诊断效率上并无差异。

3 讨 论

本研究对以往发表的关于中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的研究进行了一次 Meta 分析,主要得出了以下结论:(1)中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症具有较高的诊断价值,其诊断诊断新生儿败血症的总体敏感性为 75%,总体特异性为 77%;其 sROC 曲线下面积为 0.80。(2)已有的研究结果之间存在一定的异质性,且这种异质性与“阈值效应”无关。(3)自建的 CD64 检测方法和 Leuko64 kit 具有相似的诊断效率。

诊断敏感性和特异性是衡量实验室标志物诊断效率的两个重要参数,但其不便于临床解释,为了便于结果的临床解释,人们引入了似然比的概念。本次 Meta 分析发现中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的阳性似然比为 4.62,表明新生儿败血症患者中性粒细胞 CD64 阳性的概率是非新生儿败血症患者的 4.62 倍。另一方面,中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的阴性似然比为 0.30(95%CI:0.20~0.44),表明新生儿败血症中 CD64 检测结果为阴性的概率为非新生儿败血症的 30%。

考虑到诊断敏感性和特异性在很大程度上受发病率的影响,因此作者进一步用 DOR 去衡量中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症的诊断价值。Meta 分析结果表明中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 DOR 为 15.68,表明新生儿败血症患者中性粒细胞 CD64 阳性率是非新生儿败血症患者阳性率的 15.68 倍。此外,作者还发现中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症的 sROC 曲线下面积为 0.87, Q 值为 0.80。这些表明其是诊断新生儿败血症的有益标志物。

本次 Meta 分析发现已有的研究之间存在较大的异质性,为探讨异质性是否与“阈值效应”有关,作者采用了 Spearman 分析法,结果发现已有的研究之间的异质性与“阈值效应”无关,即研究性能参数(敏感性、特异性、阳/阴性似然比和 DOR)之间的差异并非是由于各个研究的诊断界点不同所致。Meta 回归的结果也表明检测方法并不影响中性粒细胞 CD64 的诊断效能。作者推测,各个研究之间的异质性可能与各个研究的纳入/排除标准、研究对象的种族差异等有关。因此,仍然有必要进一步开展大样本的研究,以进一步明确中性粒细胞 CD64 对新生儿败血症的诊断价值,并探索可能影响中性粒细胞 CD64 诊断性能的因素。

总之,本次 Meta 分析发现中性粒细胞 C64 对新生儿败血症具有相对较高的诊断准确性。因此,在新生儿败血症的诊断过程中,可以将中性粒细胞 CD64 作为一个重要的辅助诊断手段。

参考文献

[1] 王晓茵,刘雅婧. 11 769 例住院新生儿疾病构成及死亡原因分析[J]. 中华儿科杂志,2003,41(7):551-552.
[2] 陈大庆. 新生儿败血症辅助检查评价[J]. 实用儿科临床杂志, 2005,20(2):102-105.
[3] 余加林,李禄全. 新生儿败血症的诊断和治疗[J]. 实用儿科临床杂志,2005,20(2):100-102.
[4] Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(8):903-916.
[5] Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis[J]. Curr Opin Pediatr,2006,18(2):125-131. (下转第 2677 页)

能 MP 感染后引起的自身免疫反应在胸腔积液的形成中起主要作用,因为 MP 感染后可导致多种肺外并发症^[14],其机制主要是抗原-抗体交叉反应导致的免疫损害。

综上所述,临床医师应加强儿童 MP 感染的重视,当发现有呼吸道感染时,要考虑 MP 感染的可能,利用 MP-DNA 快速、简便、敏感性高、特异性强和适宜多种标本类型的检测的特点,做到对肺炎支原体感染的早诊断、早治疗和疗效检测,从而避免滥用抗菌药物。MP-DNA 检测是临床上早期诊断肺炎支原体感染的有效方法。

参考文献

- [1] Yang E, Altes T, Anupindi SA. Early Mycoplasma pneumoniae infection presenting as multiple pulmonary masses; an unusual presentation in a child[J]. *Pediatr Radiol*, 2008, 38(4): 477-480.
- [2] Paul D Mde L, Vega-Briceno LE, Potin SM, et al. Clinical characteristics of respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae in hospitalized children[J]. *Rev Chilena Infectol*, 2009, 26(4): 343-349.
- [3] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 2160-2162.
- [4] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 2158-2159.
- [5] Cao B, Zhao C, Yin Y, et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China[J]. *Clin*

- Infect Dis*, 2010, 51(2): 189-194.
- [6] 钟伟明,郭静,陈俏. 1206 例呼吸道感染儿童肺炎支原体 DNA 检测结果分析[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(29): 60-61.
- [7] 齐振勇,葛俊丽,齐振水. MP-DNA 与 IgM 在儿童肺炎支原体感染病程中动态检测的意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2012, 18(1): 14-19.
- [8] 刘承巨. 肺炎支原体临床检测方法的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2009, 7(6): 37-39.
- [9] 胡志刚,唐建英,周颖. 肺炎支原体-DNA 检测方法比较及临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2008, 5(10): 66-67.
- [10] 袁艺,伏瑾,曹玲,等. 肺炎支原体荧光定量聚合酶链反应检测在儿童肺炎支原体肺炎中的诊断意义[J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(10): 760-762.
- [11] Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infection[J]. *Future Microbiol*, 2008, 3(6): 635-648.
- [12] Ma LD, Chen B, Dong Y, et al. Rapid mycoplasma culture for the early diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(4): 224-229.
- [13] Fend R, Geddes R, Lesellier S. Use of an electronic nose to diagnose Mycobacterium bovis infection in badgers and cattle[J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(4): 1745-1751.
- [14] Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia[J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16(3): 162-169.

(收稿日期:2013-04-10)

(上接第 2674 页)

- [6] 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.
- [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, 3: 25.
- [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] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
- [10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.
- [11] Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2006, 6: 31.
- [12] Lam HS, Wong SP, Cheung HM, et al. Early diagnosis of intra-abdominal inflammation and sepsis by neutrophil CD64 expression in newborns[J]. *Neonatology*, 2011, 99(2): 118-124.
- [13] Genel F, Atlihan F, Gulez N, et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection[J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(1): 72-75.
- [14] Dilli D, Oguz SS, Dilmen U, et al. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(6): 363-370.

- [15] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(11): 1950-1958.
- [16] Groselj-Grenc M, Ihan A, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 and CD163 expression in critically ill neonates and children with sepsis: comparison of fluorescence intensities and calculated indexes[J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 202646.
- [17] Bhandari V, Wang C, Rinder C, et al. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): 129-134.
- [18] Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Quantitative measurement of monocyte HLA-DR expression in the identification of early-onset neonatal infection[J]. *Biol Neonate*, 2006, 89(2): 75-81.
- [19] Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection[J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(5): 796-803.
- [20] Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants[J]. *Pediatr Res*, 2002, 51(3): 296-303.
- [21] Layseca-Espinosa E, Perez-Gonzalez LF, Torres-Montes A, et al. Expression of CD64 as a potential marker of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002, 13(5): 319-327.
- [22] Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, et al. Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(7): 777-781.

(收稿日期:2013-04-05)