

· 临床研究 ·

## 降钙素原诊断重症急性胰腺炎的系统评价

朱喜丹, 田 刚, 刘靳波, 黄远帅

(泸州医学院附属医院检验科, 四川泸州 646000)

**摘要:**目的 系统评价当前研究降钙素原(PCT)预测重症急性胰腺炎(SAP)的文献质量,PCT 作为 SAP 诊断标志物的价值。方法 制定检索策略及纳入和排除标准,系统检索 MEDLINE、Pub Med、the Cochrane clinical trials register 数据库收集潜在的文献,并根据诊断性研究质量评价工具(QUADAS)评估纳入文献的质量,提取数据,进行 Meta 分析。结果 共检索到相关文献 188 篇,符合纳入标准的文献 12 篇。PCT 预测 SAP 的合并灵敏度和特异度分别为 72% 和 86%;诊断优势比(DOR)为 14.9 (95%CI=5.6~39.8),SROC 曲线下面积为 0.87。结论 目前研究表明 PCT 对 SAP 进展有较好的预测价值。

**关键词:**系统评价;降钙素原;重症急性胰腺炎;诊断价值

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)06-0645-04

## Systematic review of diagnosis of the severity of acute pancreatitis by procalcitonin

Zhu Xidan, Tian Gang, Liu Jinbo, Huang Yuanshuai

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract:** Objective To systematically assess procalcitonin (PCT) as a predictor in the development of severe acute pancreatitis (SAP). Methods MEDLINE, Pub Med, the Cochrane clinical trials register Database were searched systematically for prospective studies, which evaluated the usefulness of PCT as a marker of SAP when we made search strategy and inclusion or exclusion criteria. According to the Quality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews (QUADAS), we assessed quality and draw available data about studies, then made a Meta-analysis. Results Twelve of 59 studies identified were included in data extraction. The sensitivity and specificity of PCT for development of SAP were 0.72 and 0.86, respectively [area under the curve (AUC)=0.87; DOR=14.9; 95% confidence interval (CI)=5.6-39.8]. Conclusion Serum measurements of PCT may be valuable in predicting SAP.

**Key words:** systematic review; procalcitonin; severe acute pancreatitis; diagnostic values

急性胰腺炎是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应。轻者以胰腺水肿为主,病情呈自限性,预后良好,少数患者胰腺出血坏死,常继发感染、腹膜炎和休克等多种并发症,病死率高<sup>[1]</sup>。近年的研究表明急性胰腺炎时,胰腺组织的损伤过程中产生一系列炎性介质引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)进而导致全身多器官功能衰竭(multiorgan dysfunction syndrome, MODS),而这一系列的炎性介质的激活参与了重症急性胰腺炎(severity of acute pancreatitis, SAP)进展,并与其高病死率息息相关<sup>[2]</sup>。

降钙素原(procalcitonin, PCT)是无激素活性的降钙素前肽物质,参与体内的钙平衡<sup>[3]</sup>。当严重细菌、真菌、寄生虫感染及脓毒症和多脏器功能衰竭时它在血浆中的水平升高。自身免疫、过敏和病毒感染时 PCT 不会升高。局部有限的细菌感染、轻微的感染和慢性炎症不会导致其升高。PCT 水平的升高出现在严重休克、SIRS 和 MODS, PCT 反映了全身炎症反应的活跃程度<sup>[4]</sup>。正是它的这些特性,使得 PCT 在许多临床领域得到广泛的应用,可用于鉴别自身免疫病活动与是否同时合并感染、监测器官移植、判断脓毒症和菌血症者抗菌药物治疗的有效性、作为急性胰腺炎发生感染并发症的早期诊断指标等<sup>[5-9]</sup>。

近年来,一些研究显示 PCT 作为 SAP 的预测标志物具有较好的灵敏度和特异度<sup>[10-12]</sup>。但 Shafiq 等<sup>[13]</sup>对 4 篇纳入文献做了一个 Meta 分析,得出 PCT 不是一个较好的 SAP 预测物。

基于这种研究现状,作者系统地检索了文献,严格制定了纳入和排除标准,系统地评价当前 PCT 预测 SAP 的文献质量及作为 SAP 诊断标志物的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略和文献选择** 系统地检索了 MEDLINE, Pub Med, the Cochrane clinical trials register Database 在 1956 年 1 月至 2011 年 12 月发表的有关 PCT 诊断 SAP 的文献,语言限定为“English”。检索策略使用以下关键词:“acute pancreatitis” and/or “severe acute pancreatitis” and/or “infected pancreatic necrosis” combined with “procalcitonin” and/or “calcitonin”。

**1.2 数据提取** 搜索和筛选文献,并提取数据。从每一篇文章中提取:第一作者、出版年份、人口学特征、研究设计、纳入和排除标准、研究对象数目、确定 SAP 诊断标准方法(金标准)等制作评价表。

**1.3 纳入标准** 所有报道了将测量血清 PCT 含量与 SAP 金标准相比较的具体数据的文献均应纳入系统评价,排除这些研究中没有严重程度分级的文献。对判定有异议者可进行小组协商,并请统计学专家及联系文章的通讯作者。

**1.4 排除标准** 没有将检测方法 with 金标准比较者(包括综述和个案报道)须排除;排除动物实验;无诊断终点值(灵敏度、特异度等)者排除。使用诊断性研究的质量评价工具(quality assessment of studies of diagnostic accuracy, QUADAS)作为参考标准评价文献的质量<sup>[14]</sup>。

**1.5 统计学处理** 对纳入文献进行数据提取构建 2×2 四格表,并使用“Meta 分析报告质量”(quality of reporting of meta-analyses, QUORUM)指南进行 Meta 分析,合并了灵敏度、特异度、阴性和阳性预测值并计算了 95% CI。最后通过绘制总受试者工作特征(summary receiver operator characteristic, SROC)曲线及估计曲线下面积来说明 PCT 作为 SAP 预测标志物的诊断价值<sup>[15]</sup>,使用的统计软件为 Meta-Disc1.4。

**2 结果**

通过纳入和排除标准,排除了重复文献 129 篇、个案报道 3 篇、综述 21 篇、动物实验 5 篇、非相关研究 6 篇、诊断终点值不符 5 篇、不能提取数据 1 篇、重复发表 1 篇、其他 7 篇,共筛选出 12 篇文献,共计 826 例受试对象纳入了 Meta 分析,基本情况见图 1。12 篇纳入文献的研究情况及人口学特征见表 1。

对 12 篇文献进行数据提取构建 2×2 表,分别得到真阳性数(a)、假阳性数(b)、假阴性数(c)、真阴性数(d)等基础统计数值,将数值录入到诊断性试验专用的统计学软件 Meta-Disc1.4 中,得到 PCT 预测 SAP 的合并灵敏度和特异度分别为 72%和 86%,见图 2;诊断优势比(DOR)为 14.9(95% CI = 5.6 ~ 39.8),见图 3;SROC 曲线下面积为 0.87,见图 4。对数据进行

异质性检验,其 Q 为 28.56(P<0.01)。所有的纳入文献均为前瞻性设计,12 篇文献中有 8 篇的 STARD 评分超过 16 分。对这 8 篇文献进行亚组分析,其合并灵敏度和特异度分别为 0.73(95% CI = 0.66 ~ 0.8),0.90(95% CI = 0.87 ~ 0.93);SROC 曲线下面积为 0.91。8 篇文献间无显著性异质性差异(Q=3.85, P=0.26)。

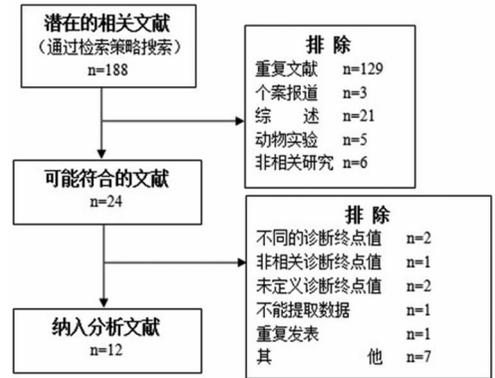


图 1 QUORUM 图解文献选择过程

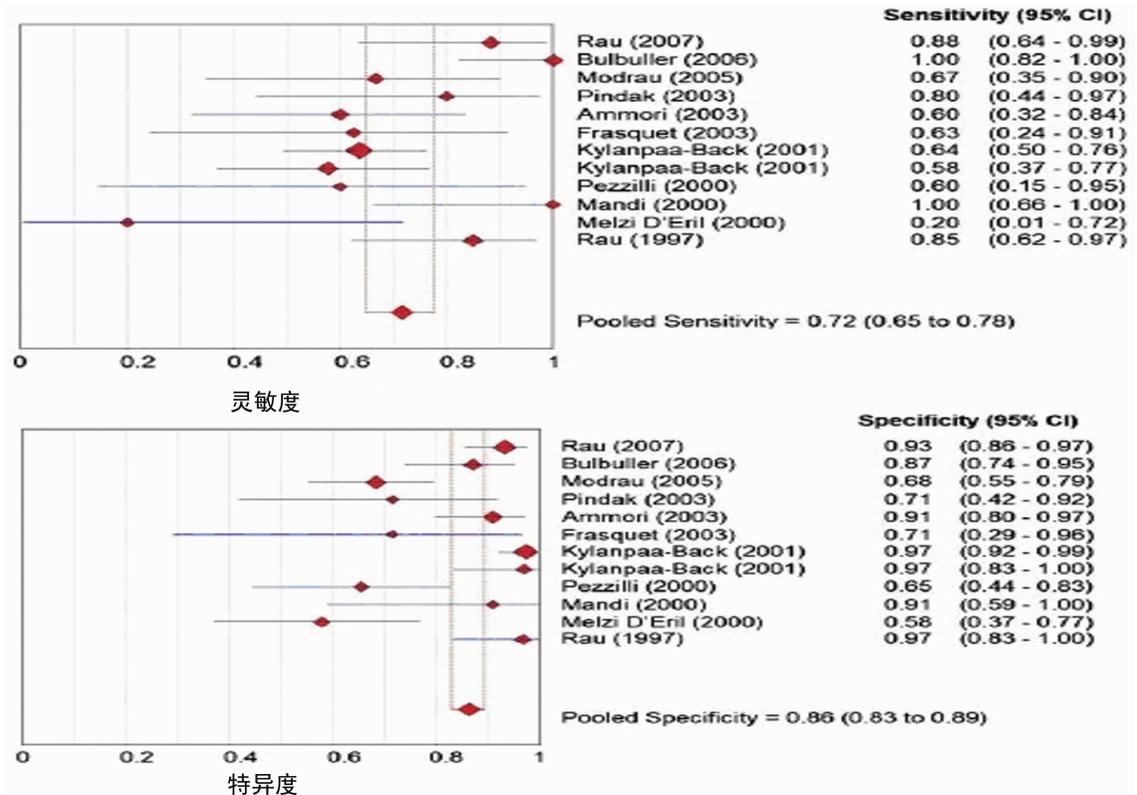


图 2 PCT 预测 SAP 的灵敏度和特异度及合并效应

表 1 纳入文献的人口学特征及研究情况

参考文献	n	平均年龄	男/女	设计类型	采血时间	PCT 检测方法	评估时间	诊断阈值 (ng/mL)
Rau 等 <sup>[16]</sup>	50	53	30/20	前瞻性	每日持续 14 d	免疫发光	最高值	1.8
Mandi 等 <sup>[17]</sup>	20	45.5	14/6	前瞻性	每日持续 14 d	放射免疫分析	48 h	1.2
Pindak 等 <sup>[18]</sup>	101	—	—	前瞻性	入院第 1 天	免疫发光	最高值	0.5
Pezzilli 等 <sup>[19]</sup>	31	66	17/14	前瞻性	每日持续 5 d	免疫发光	—	0.25
Melzi D'Eril 等 <sup>[20]</sup>	31	66.4	14/17	前瞻性	1 d	免疫发光	1 d	0.5
Frasquet 等 <sup>[21]</sup>	51	59.4	25/26	前瞻性	1 d	降钙素原条试验	1 d	0.5
Kylanpaa-Back 等 <sup>[22]</sup>	57	52	41/16	前瞻性	1 d	免疫发光	1 d	0.4

续表 1 纳入文献的人口学特征及研究情况

参考文献	n	平均年龄	男/女	设计类型	采血时间	PCT 检测方法	评估时间	诊断阈值 (ng/mL)
Kylanpaa-Back 等 <sup>[23]</sup>	162	47	107/55	前瞻性	每日持续 2 d	降钙素原条试验	1 d	0.5
Ammori 等 <sup>[24]</sup>	69	59	38/31	前瞻性	入院	免疫发光	入院	0.5
Modrau 等 <sup>[25]</sup>	75	57	36/39	前瞻性	每日持续 2 d	免疫发光	—	0.5~0.7
Bulbulla 等 <sup>[26]</sup>	65	55.3	32/33	前瞻性	每日持续 14 d	免疫发光	48 h	0.5
Rau 等 <sup>[27]</sup>	104	50	73/31	前瞻性	每日持续 14 d	免疫发光	最高值	3.5

—: 此项无数据。

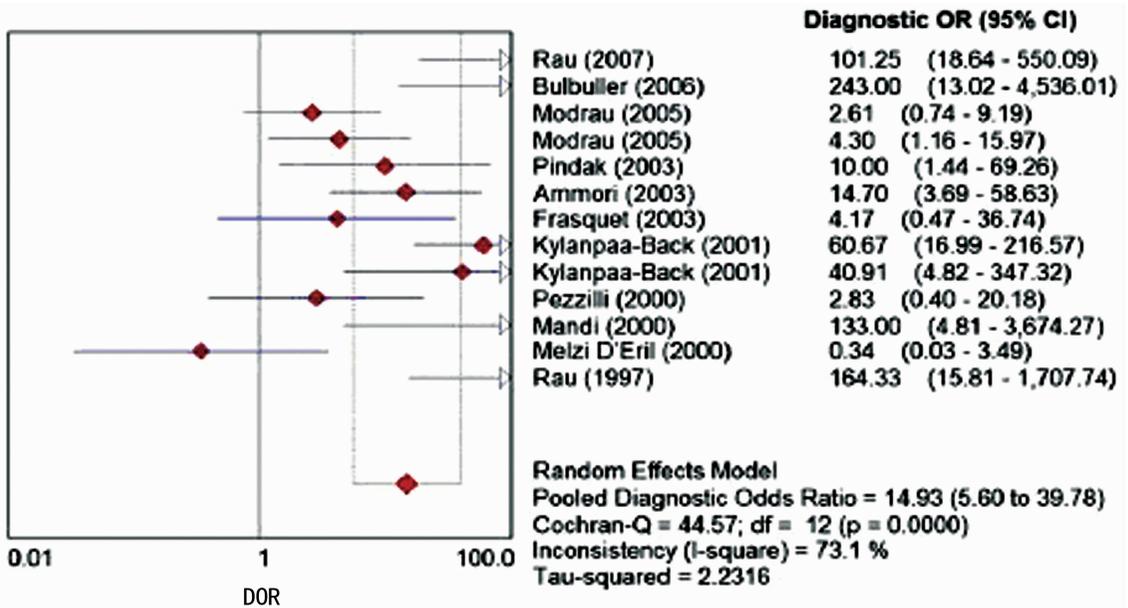


图 3 PCT 预测 SAP 的诊断优势比及合并效应

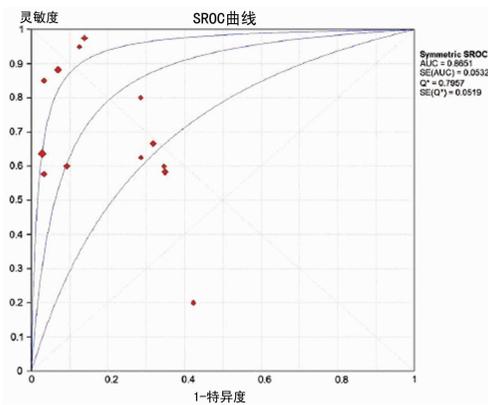


图 4 PCT 预测 SAP 的 SROC 曲线图

### 3 讨论

目前诊断急性胰腺炎的方法主要有:临床体征、影像学检查和淀粉酶、脂肪酶等血清学标志物检测<sup>[28]</sup>。临床体征不具有特异性,只能作为辅助诊断的一部分;增强 CT 是目前诊断胰腺坏死的主要方法之一,但评分方法粗略,且对疾病进展的判断往往滞后于病情的发展;淀粉酶、脂肪酶等血清学标志物的特异性不强,且检测有“窗口期”,不能全面而准确的评估 SAP。因此发现或者发展一种新的检测方法或标志物,将推动 SAP 的诊断及治疗<sup>[29-30]</sup>。

近年来,许多研究表明,血清 PCT 可以有效地预测 SAP 的发展,本研究的目的是为了证实 PCT 预测 SAP 的可靠性、价值大小及合理性。研究纳入的 12 篇文献均为前瞻性研究,且具有较好的研究质量,然而,作者在研究的过程中却发现

这些原始研究间存在着一定的异质性。比如说样本采集时间不统一;PCT 检测方法各异;以及诊断阈值在不同的范围波动等,这些都可能造成研究的偏移。选择一致性较好的文献(8 篇)进行亚组分析,异质性程度大大降低了,说明文献的选择及质量的评估可影响系统评价的结果。在报告质量的评价中,虽然采取了广泛的检索策略,但检索语种仅限于英文,可能会造成漏检及语种倚倚。

与其他诊断标志物一样,PCT 诊断 SAP 的准确性也要依赖于诊断阈值的选择,不同疾病阶段采集的样本和检测手段的不一致性会影响诊断阈值的大小。尽管目前还没有统一的意见关于 PCT 诊断 SAP 到底应该采用多大的诊断阈值才合适,但从本文的综合研究分析,诊断界值为 0.5 ng/mL 时,诊断的灵敏度和特异度相对较高,异质性检验也没有较大的异质性。

综上所述,血清 PCT 的检测可能成为预测 SAP 的有效手段,然而由于研究数量所限以及缺乏成本效果及安全性的评估,尚需更多的一致性文献的支持。

### 参考文献:

- [1] DiMaggio MJ, DiMaggio EP. New advances in acute pancreatitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2007, 23(5): 494-501.
- [2] Parks RW. Association between early systemic inflammatory response syndrome, severity of multi-organ dysfunction and death in acute pancreatitis[J]. Surg, 2006, 93(9): 738-744.
- [3] Endo S, Aikawa N, Fujishima S. Usefulness of procalcitonin in the diagnosis of acute pancreatitis[J]. J Clin Biochem Nutr, 2007, 38(2): 103-107.

- nin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis; a multicenter prospective study [J]. *Infect Chemother*, 2008, 14(3):244-249.
- [4] Rustici MC, Chiappini E, Salvadori M. Clinical usefulness of the semiquantitative procalcitonin test in the diagnosis of bacterial infections in a third level children's hospital [J]. *Clin Lab*, 2011, 57(7/8):497-506.
- [5] Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases [J]. *Rheumatol*, 2008, 35(1):114-119.
- [6] Madershahian N, Wittwer T, Strauch J. Kinetic of procalcitonin in the early postoperative course following heart transplantation [J]. *Card Surg*, 2008, 23(5):468-473.
- [7] Sato H, Tanabe N, Murasawa A, et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2012, 39(8):1517-1523.
- [8] Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study [J]. *Surg*, 2007, 245(8):745-754.
- [9] Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis. a question revisited [J]. *Surg*, 2006, 30(20):1713-1721.
- [10] Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis [J]. *Med(Kaunas)*, 2006, 42(5):441-449.
- [11] Bulbuler N, Dogru O, Ayten R, et al. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2006, 12(1):115-120.
- [12] Mofidi R, Suttie SA, Patil PV. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis; systematic review [J]. *Surg*, 2009, 146(1):72-81.
- [13] Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, et al. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis; a meta-analytic approach [J]. *JOP*, 2005, 6(3):231-237.
- [14] 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, 3(1):25-30.
- [15] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology; a proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group [J]. *Am Med Ass*, 2000, 283(20):2008-2012.
- [16] Rau B, Steinbach G, Gansauge F, et al. The potential role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis [J]. *Gut*, 1997, 41(9):832-840.
- [17] Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis [J]. *Pancreatol* 2000, 28(1):41-49.
- [18] Pindak D, Parrak V, Pechan J, et al. The clinical value of the procalcitonin in prediction of severity and outcome in acute pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(2):88-91.
- [19] Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, et al. Serum amyloid a, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(10):1072-1078.
- [20] Melzi d'Eril GV, Merlini G, Finazzi S, et al. Procalcitonin is not a reliable marker for the assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complications [J]. *Clin Chem*, 2000, 46(4):428-430.
- [21] Frassetto J, Saez J, Trigo C, et al. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis [J]. *Surg*, 2003, 90(10):1129-1130.
- [22] Kylanpa-Back ML, Takala A, Kempainen E, et al. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis [J]. *Surg*, 2001, 88(3):222-227.
- [23] Kylanpa-Back ML, Takala A, Kempainen EA, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(1):63-69.
- [24] Ammori BJ, Becker KL, Kite P, et al. Calcitonin precursors; early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2003, 27(3):239-243.
- [25] Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol*, 2005, 100(17):1593-1597.
- [26] Bulbuler N, Dogru O, Ayten R, et al. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2006, 12(1):115-120.
- [27] Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(8):745-754.
- [28] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南 [J]. *中华外科学杂志*, 2007, 45(11):34-36.
- [29] Jennifer K. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 75(10):1513-1520.
- [30] Borie F, Fingerhut A, Millat B. Acute biliary pancreatitis, endoscopy, and laparoscopy [J]. *Surgical Endoscopy*, 2009, 17(8):1175-1180.