

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.14.019
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230308.1357.006.html(2023-03-09)

脑脊液降钙素原对颅内感染诊断价值的 meta 分析*

刘 涛,王 鑫,裴文文
(山西省运城市中心医院检验科 044000)

[摘要] **目的** 探讨脑脊液降钙素原(CSF-PCT)对患者颅内感染的诊断价值。**方法** 检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方期刊数据库、中国临床试验注册中心、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、ClinicalTrials 中 CSF-PCT 对颅内感染诊断研究的文献,检索时间为建库至 2021 年 7 月。应用 RevMan5.3 提供的 QUADAS-2 风险评估工具对纳入文献进行质量评估,Meta-Disc1.4 进行 meta 分析,Stata14.0 判断发表偏移,绘制 Deeks 图。**结果** 最终纳入 15 篇文献,共 1 224 例患者。meta 分析结果显示,总灵敏度 0.77(95%CI:0.73~0.80)、特异度 0.87(95%CI:0.84~0.89)、阳性似然比 5.37(95%CI:4.09~7.05)、阴性似然比 0.24(95%CI:0.16~0.34)、诊断比值比 27.65(95%CI:15.41~49.61)、集成受试者工作特征曲线(SROC 曲线)的曲线下面积(AUC)为 0.919 6,Q*指数为 0.852 9。亚组分析结果显示,当 CSF-PCT 阈值设定为 0.10~0.45 ng/mL 时,研究间存在的异质性最小,结果更可靠。**结论** CSF-PCT 对颅内感染患者有较高的灵敏度和特异度,可用于颅内感染的鉴别诊断。

[关键词] 脑脊液;降钙素原;颅内感染;诊断;meta 分析
[中图法分类号] R446.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)14-2186-06

Meta analysis on diagnostic value of cerebrospinal fluid procalcitonin for intracranial infection *

LIU Tao,WANG Xin,PEI Wenwen
(Department of Clinical Laboratory,Yuncheng Municipal Central Hospital,
Yuncheng,Shanxi 044000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of cerebrospinal fluid procalcitonin (CSF-PCT) in the patients with intracranial infection. **Methods** The literatures about CSF-PCT on diagnosis of intracranial infection were retrieved from the databases of Chinese Biomedical Literature Database,CNKI,Wanfang Journal Database,VIP Chinese Science and Technology Journal Database,China Clinical Trial Registry, PubMed,Embase,Web of Science,Cochrane Library and ClinicalTrials. The retrieval time was from the establishment of the database to July 2021. The quality of included literatures was evaluated by the QUADAS-2 risk assessment tool provided by RevMan5.3 statistical software. The meta-Disc1.4 software was used for conducting the meta analysis,and the Stata14.0 software was used to judge the publication deviation and draw the Deeks diagram. **Results** A total of 15 articles and 1 224 patients were finally included in the study. The meta analysis results showed that the total sensitivity was 0.77 (95%CI:0.73-0.80),the specificity was 0.87 (95%CI:0.84-0.89),the positive likelihood ratio was 5.37 (95%CI:4.09-7.05),the negative likelihood ratio was 0.24 (95%CI:0.16-0.34),the diagnostic odds ratio was 27.65 (95%CI:15.41-49.61),the area under the summarized receiver operating characteristic (SROC) curve (AUC) was 0.919 6 and the Q* index was 0.852 9. The subgroup analysis results showed that when the CSF-PCT threshold value was set as 0.10-0.45 ng/mL,the heterogenety existing between the studies was minimal and the results were more reliable. **Conclusion** CSF-PCT has high sensitivity and specificity to the patients with intracranial infection,and can be used for differential diagnosis of intracranial infection.

[Key words] cerebrospinal fluid;procalcitonin;intracranial infection;diagnosis;meta analysis

* 基金项目:山西省留学人员科技活动择优资助项目(2021049);山西省回国留学人员科研资助项目(2022-176)。 作者简介:刘涛(1982—),主管技师,硕士,主要从事临床检验诊断学研究。

颅内感染是由细菌、病毒、真菌或寄生虫引起的炎症性疾病,可造成不同程度的脑组织损伤,引起癫痫发作、颅内高压、意识障碍等。颅内感染病情进展迅速,治疗困难,预后较差。因此,颅内感染的早期诊断对缓解病情、降低并发症的发生率有重要意义。降钙素原(PCT)是一种炎症介质,在中枢神经系统感染性疾病鉴别诊断中具有较高的灵敏度(SEN)和特异度(SPE)^[1],但脑脊液降钙素原(CSF-PCT)对于颅内感染的诊断价值还存在争议。本研究对以往发表的 CSF-PCT 对颅内感染诊断价值的文献进行分析。

1 资料与方法

1.1 文献检索

中文数据库包括中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方期刊数据库、中国临床试验注册中心,英文数据库包括 PubMed、Embase、Web of Science (WOS)、Cochrane Library、ClinicalTrials。检索时间为建库至 2021 年 7 月。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究目的为评价 CSF-PCT 对颅内感染诊断的价值;(2)有明确的颅内感染诊断标准;(3)研究类型为队列研究(包括前瞻性研究或回顾性研究)和病例对照研究;(4)能提取用于汇总分析数据;(5)有颅内感染病原菌统计。排除标准:(1)非诊断试验;(2)研究对象为脑卒中、脑梗死等;(3)样本中含有颅内感染以外部位感染;(4)个案、文摘、综述类文献及动物实验;(5)统计方法不严谨(如样本量过小、统计无 P 值结果、研究设计过于简单等)。语言限定为中英文。

1.3 检索策略

中文检索策略:(中枢神经系统感染 or 中枢神经感染 or 颅内感染 or CNSI or 颅骨感染 or 硬膜外感染 or 硬膜下感染 or 脑内感染 or 脑膜炎 or 脑炎) and (脑脊液降钙素原 or 脊液 PCT or CSF PCT or CSF 降钙素原) and (诊断试验,常规 or 诊断实验 or 诊断试验 or 诊断性试验 or 诊断性实验 or 诊断性研究 or 诊断研究 or 诊断 or 诊断方法 or 诊断价值 or 诊断技术)。英文检索策略:(Central nervous system infection or Infections, Central Nervous System or CNS Infections or CNS Infection or Infection, CNS or Infections, CNS or Central Nervous System Infection or Intracranial infection or epidural infection or subdural infection or intracerebral infection or Meningitis or Encephalitis or Brain abscess) AND (Cerebrospinal Fluid or CSF or Cerebrospinal Fluids or Fluid, Cerebrospinal or Fluids, Cerebrospinal or Cerebro Spinal Fluid or Cerebro Spinal Fluids or Fluid, Cerebro Spinal or Fluids, Cerebro Spinal or Spinal Fluid, Cerebro or Spinal Fluids, Cerebro) AND (Procalcito-

nin or PCT or Calcitonin Precursor Polypeptide or Calcitonin-1 or Calcitonin 1 or Calcitonin Related Polypeptide Alpha or Pro-Calcitonin) AND (sensitivity* or sensitivity and specificity or Predictive AND value* or predictive value of tests or accuracy*)。

1.4 文献资料筛选

由 1 名研究人员对检索的文献筛选剔除重复文献,排除 meta 分析、系统评价及综述类文献。然后由 2 名研究人员对剩余文献根据标题及摘要,初步筛选研究内容不吻合的文献,最后获取全文,精读后最终确定纳入研究的文献。如有分歧则和第 3 名研究人员共同讨论,达成一致意见。

1.5 文献资料的提取

一般信息包括作者、发表年限、研究类型、CSF-PCT 阈值及检测方法等信息;诊断参数信息包括真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、真阴性值(TN)、假阴性值(FN),并计算 SEN、SPE、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)和诊断比值比(DOR)等。纳入文献数据单位不一致时换算成一致单位(如 μg 统一换算成 ng , L 统一换算成 mL)。

1.6 文献质量评价

采用 RevMan5.3 统计软件提供的 QUADAS-2 风险评估标准以双盲形式对纳入的文献进行质量评价。QUADAS-2 风险评估标准由 4 部分组成:(1)病例的选择;(2)待评价试验;(3)金标准;(4)病例流程和进展情况。根据相关的标志性问题回答是、否或不确定,可对应将偏倚风险等级判定为低、高或不确定。临床适用性评价仅对病例选择、待评价试验、金标准这 3 个部分进行评价,其判定方法与偏倚风险相同。

1.7 统计学处理

采用 Meta-Disc1.4 软件对纳入文献所提取的原始数据进行处理。meta 分析获取诊断准确性指标的汇总值及其 95%CI,对于文献中报道不同临界值时,选择约登指数(即灵敏度+特异度-1)最大时最佳临界值的四格表数据。若 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$,说明研究间存在的异质性可以接受,进行固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$,说明研究间的异质性较大,进行随机效应模型分析,并进一步分析异质性的来源。在诊断试验中,引起异质性的原因主要有阈值效应和非阈值效应。当存在阈值效应时,SEN 和 SPE 呈负相关,其结果在集成受试者工作特征曲线(SROC 曲线)平面图上呈典型“肩臂状”分布。非阈值效应采用 DOR 的 Cochran-Q 检验来检测。绘制 SROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)及诊断试验的综合准确率 Q^* 值,其反映了 SROC 曲线与左上角接近的程度,数值越大表示诊断试验的准确度越高。应用 Stata14.0 软件进行敏感性分析,若结果变化稳定,说明纳入文献的稳定性较好,反之纳入文献的稳定性较差。绘制 Deeks 漏斗图,评价纳入的文献是否存在发表偏倚。

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入文献

共纳入 15 篇文献^[2-16],其中病例对照研究 5 篇,

回顾性队列研究 4 篇,前瞻性队列研究 6 篇,共计 1 224 例患者,筛选流程图见图 1。纳入文献的基本特征及评价指标见表 1、2。

表 1 纳入文献的基本特征

作者	年份(年)	试验组(<i>n</i>)	对照组(<i>n</i>)	研究类型	PCT 阈值(ng/mL)	检测方法
王洪新等 ^[2]	2020	30	28	病例对照研究	0.400	未描述
戴晶等 ^[3]	2014	30	30	病例对照研究	0.100	半定量固相免疫法
牛瑞娜等 ^[4]	2019	29	30	病例对照研究	0.240	电化学发光法
李时光等 ^[5]	2019	43	48	病例对照研究	0.460	电化学发光法
周振军等 ^[6]	2013	20	20	病例对照研究	0.100	夹心法+全自动荧光定量法
张国新等 ^[7]	2015	16	21	回顾性队列研究	0.425	免疫荧光双抗体夹心法
刘亚捧等 ^[8]	2021	33	72	回顾性队列研究	0.690	双抗体夹心法
武元星等 ^[9]	2017	40	50	回顾性队列研究	0.170	电化学发光法
黄格等 ^[10]	2020	40	54	回顾性队列研究	0.250	电化学发光法
SHEN 等 ^[11]	2015	45	75	前瞻性队列研究	0.500	双抗体夹心法
ZHU 等 ^[12]	2019	21	32	前瞻性队列研究	0.670	未描述
WANG 等 ^[13]	2020	20	22	前瞻性队列研究	0.090	酶联荧光法
ALONS 等 ^[14]	2016	26	28	前瞻性队列研究	0.900	化学发光法
LI 等 ^[15]	2015	50	128	前瞻性队列研究	0.075	酶联荧光法
LI 等 ^[16]	2017	49	94	前瞻性队列研究	0.150	电化学发光

表 2 纳入文献的诊断参数

作者	TP	FP	FN	TN	SEN	SPE	PLR	NLR	DOR
王洪新等 ^[2]	26	4	1	27	0.86	0.96	21.50	0.15	147.43
戴晶等 ^[3]	29	1	3	27	0.97	0.91	10.78	0.03	326.93
牛瑞娜等 ^[4]	22	7	5	25	0.76	0.83	4.47	0.29	15.46
李时光等 ^[5]	42	1	1	47	0.98	0.98	49.00	0.02	2 401.00
周振军等 ^[6]	19	1	2	18	0.95	0.90	9.50	0.06	171.00
张国新等 ^[7]	12	4	6	15	0.75	0.71	2.59	0.35	7.34
刘亚捧等 ^[8]	27	6	12	60	0.82	0.83	4.82	0.22	22.24
武元星等 ^[9]	29	11	5	45	0.72	0.90	7.20	0.31	23.14
黄格等 ^[10]	37	3	15	39	0.93	0.72	3.32	0.10	34.16
SHEN 等 ^[11]	37	8	14	61	0.82	0.81	4.32	0.22	19.42
ZHU 等 ^[12]	11	10	1	31	0.54	0.97	18.00	0.47	37.96
WANG 等 ^[13]	16	4	4	18	0.80	0.82	4.44	0.24	18.22
ALONS 等 ^[14]	24	2	9	19	0.92	0.68	2.88	0.12	24.44
LI 等 ^[15]	34	16	35	93	0.68	0.73	2.52	0.44	5.75
LI 等 ^[16]	34	15	8	86	0.69	0.91	7.67	0.34	22.51

2.2 文献质量评价

15 篇文献中研究对象均为颅内感染患者,在入院期间均进行标准诊断并检测 CSF-PCT,除文献

[2,12]外,其余文献均详细描述了 CSF-PCT 的检测方法。但纳入文献仍存在一定风险,研究者对是否遵循盲法并未明确描述。文献质量评价见图 2。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 异质性检验

本次研究的 15 篇文献,经过异质性检验, $I^2 = 62.10\%$ $P = 0.001$,文献之间存在中度异质性,选择随机效应进行 meta 分析。

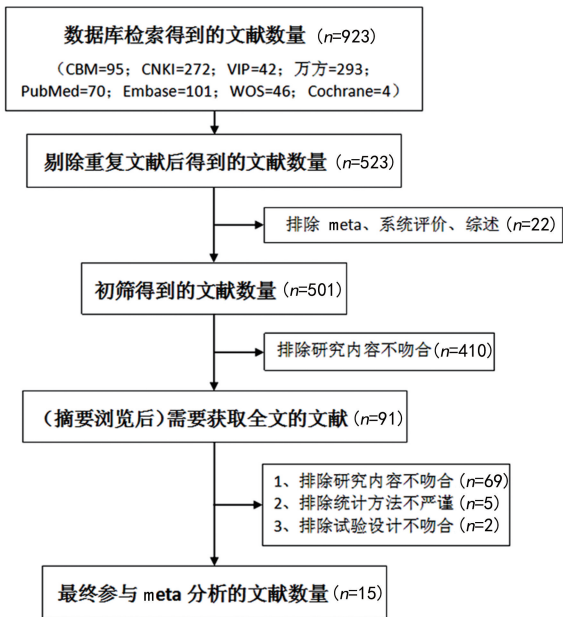


图 1 文献筛选流程图



图 2 纳入文献的质量风险评估结果

2.3.2 合并效应量

随机效应模型 meta 分析结果显示,总 SEN 为 0.77(95%CI:0.73~0.80)、SPE 为 0.87(95%CI:

0.84~0.89)、PLR 为 5.37(95%CI:4.09~7.05)、NLR 为 0.24(95%CI:0.16~0.34)、DOR 为 27.65(95%CI:15.41~49.61)、AUC 为 0.919 6 和 Q* 指数为 0.852 9,见图 3~8。

2.3.3 敏感性分析

敏感性分析显示,没有对异质性影响较大的研究,见图 9。

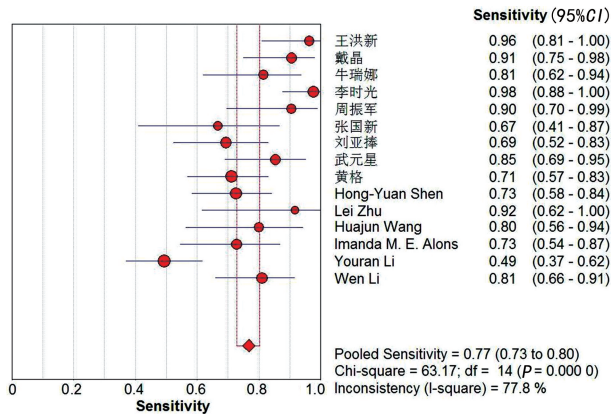


图 3 CSF-PCT 诊断颅内感染 SEN 的森林图

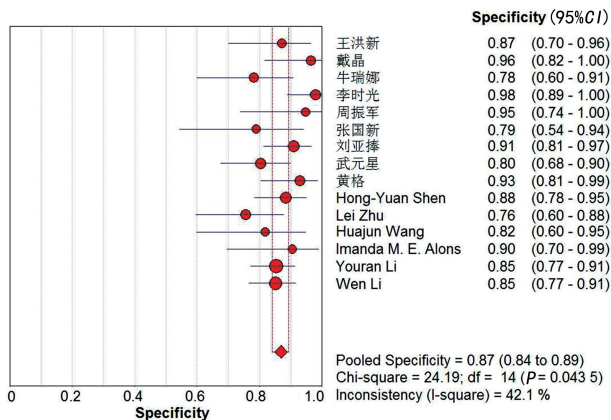


图 4 CSF-PCT 诊断颅内感染 SPE 的森林图

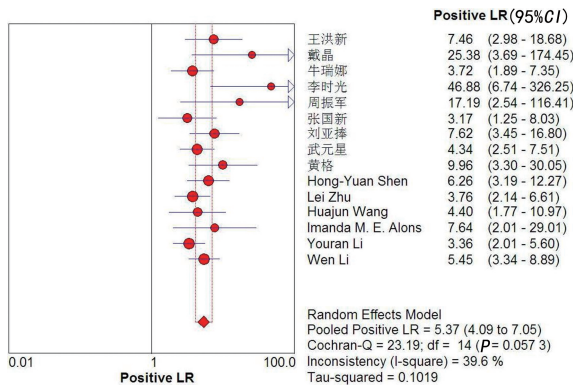


图 5 CSF-PCT 诊断颅内感染 PLR 的森林图

2.3.4 异质性原因

观察 SROC 曲线平面图,未发现 ROC 曲线呈典型“肩臂状”分布,不存在阈值效应,见图 8。进一步计算 Spearman 相关系数为 -0.146(P = 0.603),不存在阈值效应。排除阈值效应引起的异质性后,为进一

步寻找异质性来源,本研究对纳入文献的患者病例数(<50 、 ≥ 50)、阈值设定(<0.1 、 $0.1\sim 0.45$ 、 >0.45)进行了 meta 回归分析。研究间异质性与阈值设定有关($DOR=1.80,95\%CI:1.09\sim 2.98,P=0.026$),阈值设定合理的研究,其诊断准确性是其他研究的 1.8 倍。

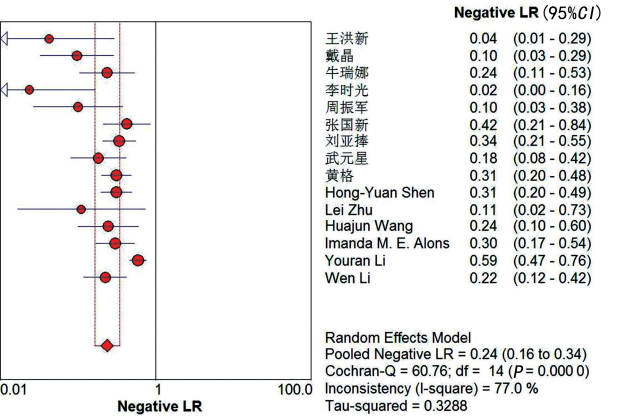


图 6 CSF-PCT 诊断颅内感染 NLR 的森林图

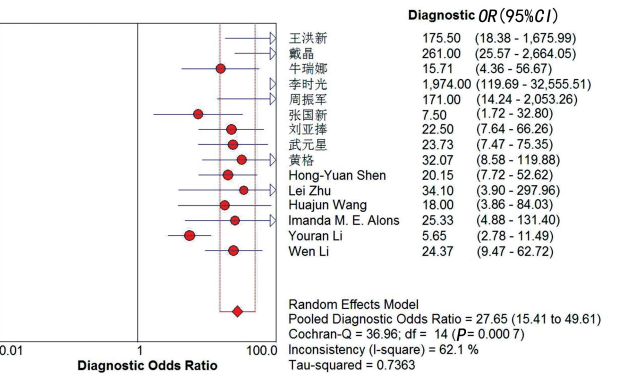


图 7 CSF-PCT 诊断颅内感染 DOR 的森林图

2.3.5 亚组分析

对 CSF-PCT 的阈值设定进行亚组分析,结果显示 CSF-PCT 的阈值设定为 $0.10\sim 0.45$ ng/mL 时,研究间存在的异质性最小,结果更可靠。PCT 临界值为 $0.10\sim 0.45$ ng/mL 的 8 篇文献的数据,SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 的 I^2 值分别为 $52.2\%(P=0.0409)$ 、 $33.3\%(P=0.1621)$ 、 $30.2\%(P=0.1871)$ 、 $48.8\%(P=0.0576)$ 、 $42.8\%(P=0.0930)$,见表 3。

2.3.6 发表偏倚

Deek 漏斗图显示 $P=0.34$,说明漏斗图基本对称,不存在明显偏倚,见图 10。

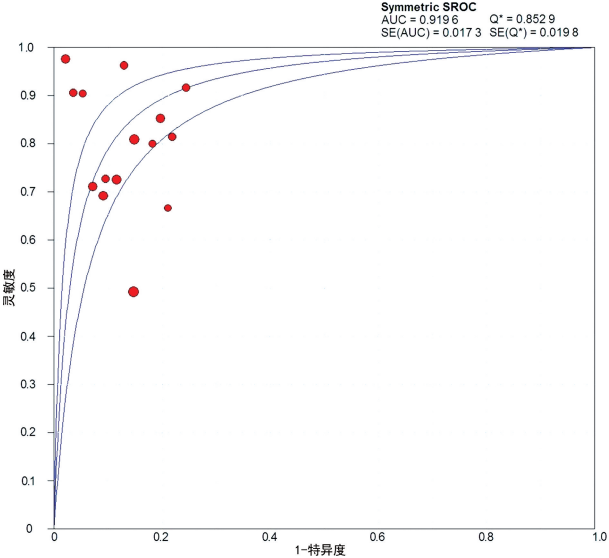


图 8 CSF-PCT 诊断颅内感染 SROC 曲线图

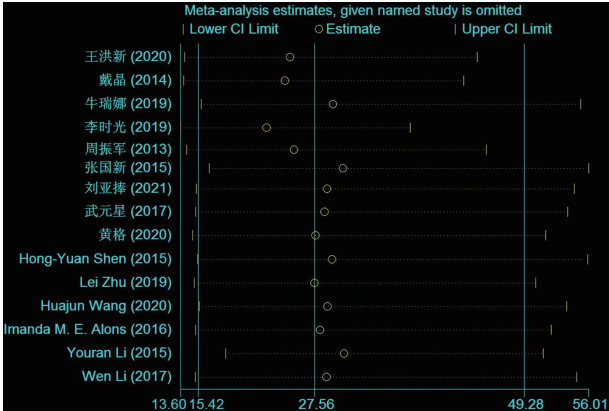


图 9 纳入文献的敏感性分析结果

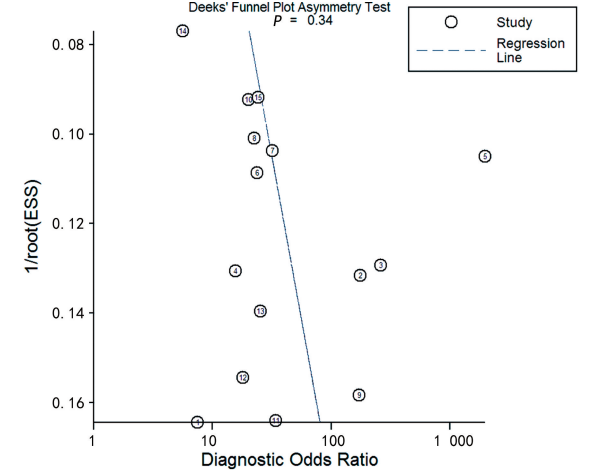


图 10 纳入文献的发表偏倚分析图

表 3 阈值设定亚组分析

项目	SEN(I^2)	SPE(I^2)	PLR(I^2)	NLR(I^2)	DOR(I^2)	SROC AUC	Q* 指数
<0.10 ng/mL	0.56(84.3)	0.85(0)	3.58(0)	0.42(73.2)	8.17(44.3)	0.8057	0.7409
$0.10\sim 0.45$ ng/mL	0.82(52.2)	0.86(33.3)	5.44(30.2)	0.21(48.8)	31.24(42.8)	0.9181	0.8512
>0.45 ng/mL	0.79(78.7)	0.89(66.1)	6.98(63.6)	0.25(63.7)	37.86(59.1)	0.9348	0.8710

3 讨 论

颅内感染具有较高的病死率和后遗症发生率。传统指标如脑脊液细胞学和生化检查等特异度不高,而金标准——脑脊液培养特异度高,但培养时间长、检出率低,且培养前临床上抗生素的经验用药使假阴性率上升^[17]。因此,寻找灵敏度和特异度更高的检测目标,对诊断颅内感染类型和指导临床治疗均有重要意义。

PCT 是降钙素的前肽,在健康人群体内含量较低,当病原体感染时可刺激机体大量产生,故可作为患者细菌性感染的重要诊断指标之一。因为 PCT 的高灵敏度和特异度,使其广泛用作判断患者早期感染的炎症标志物,还可以评估感染的严重程度及预后^[6]。

本研究纳入 15 篇已发表的 CSF-PCT 对颅内感染诊断价值的文献进行 meta 分析,综合评定 CSF-PCT 在颅内感染中的诊断价值。SROC AUC 是衡量某一诊断方法准确性的效应指标,AUC 越接近 1,说明诊断效果越好。AUC 在 0.5~0.7 时提示有较低的准确性,在 >0.7~0.9 时有一定的准确性,>0.9 时有较高的准确性。本研究结果显示,CSF-PCT 诊断颅内感染的 SEN、SPE、DOR、SROC AUC 和 Q^* 指数分别为 0.77、0.87、27.65、0.919 6 和 0.852 9,提示 CSF-PCT 具有较高的诊断准确性。

正常生理情况下,体内的 PCT 水平 <0.1 ng/mL,基本无法检测到^[18]。而且 PCT 属于大分子物质,不易通过血脑屏障,因此 CSF 中亦无法检测到^[19]。目前国内外针对颅内感染患者 CSF-PCT 的研究不多,且研究结果也不尽相同,对于其在颅内感染的诊断价值存在争议。本研究亚组分析显示,将 CSF-PCT 阳性临界值设定为 0.10~0.45 ng/mL 时, I^2 值下降明显,异质性最低,SEN、SPE、DOR、SROC AUC 和 Q^* 指数分别为 0.82、0.86、31.24、0.918 1、0.851 2,此时结果最可靠,故此为 CSF-PCT 最佳阈值。

本研究纳入的文献仅包括中英文资料,研究类型均为期刊文献,未纳入其他类型研究(如图书文献、会议论文、毕业论文等),且这些研究可能对本研究的分析结果造成影响。PCT 的升高同样存在于外伤、手术、烧伤和肿瘤等非感染性疾病中,颅内感染的诊断复杂且存在一定的主观性。这些都会对本研究结果造成一定的偏倚。

综上所述,本研究认为 CSF-PCT 比传统的实验室指标有更高的敏感度和特异度,可作为颅内诊断和鉴别诊断的一项重要参考指标。但仍应结合患者的

病史、症状、其他检查指标综合分析,以减少误诊率和漏诊率。

参考文献

- [1] 张兰,谢怀珍,董传莉,等.血清降钙素原测定在新生儿细菌感染性疾病中的诊断价值[J].中华全科医学,2014,12(9):1419-1421.
- [2] 王洪新,魏晓霞,郭爱叶.降钙素原在幕下开颅术后颅内感染诊断中的价值[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(12):1051-1054.
- [3] 戴晶,高杰善,董江涛,等.开颅术后患者降钙素原对颅内感染的诊断分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(7):1807-1809.
- [4] 牛瑞娜,尚小平,滕军放,等.脑脊液和血降钙素原联合检测在颅内感染患者中的临床价值[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(7):697-701.
- [5] 李时光,刘新生,王昆,等.血清及脑脊液 S100 蛋白和降钙素原诊断颅内感染的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(1):56-58.
- [6] 周振军,孙新林,文平,等.探讨降钙素原在颅脑手术术后颅内感染的诊断价值[J].中华神经医学杂志,2013,12(6):621-624.
- [7] 张国新,隋明亮,张劲松.降钙素原对开颅术后颅内感染的早期诊断及预后预测价值[J].广东医学,2015,36(20):3152-3156.
- [8] 刘亚捧,张玉文,孙岳,等.脑肿瘤术后颅内感染危险因素及脑脊液 HBP 和 PCT 与 MMP-9 水平[J].中华医院感染学杂志,2021,31(5):641-645.
- [9] 武元星,郝京京,王强.血清及脑脊液降钙素原在神经外科术后颅内感染早期诊断中的应用[J].中国临床神经外科杂志,2017,22(4):237-241.
- [10] 黄格,施正生,赵鹏,等.脑脊液降钙素原在开颅术后发热病人颅内感染早期诊治中的价值[J].安徽医药,2020,24(6):1109-1113.
- [11] SHEN H Y,GAO W,CHENG J J,et al. Direct comparison of the diagnostic accuracy between blood and cerebrospinal fluid procalcitonin levels in patients with meningitis [J]. Clin Biochem,2015,48(16/17):1079-1082.
- [12] ZHU L,DONG L,LI Y,et al. The diagnostic and antibiotic reference values of procalcitonin for intracranial infection after craniotomy [J]. World Neurosurg,2019,126:1-7. (下转第 2197 页)