

降钙素原诊断成人骨关节感染的Meta分析

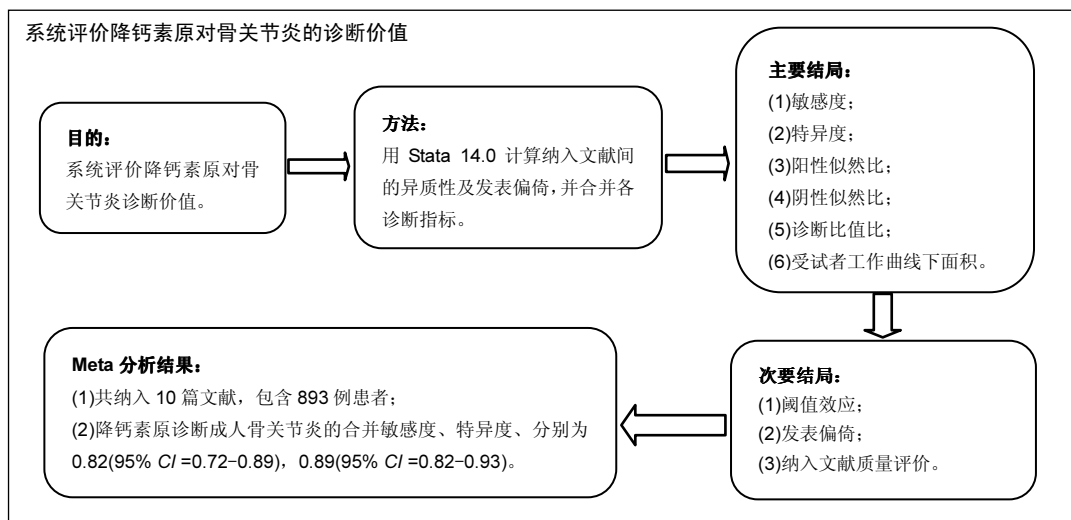
王婷婷¹, 孙伟鹏², 梁爽¹, 张贵育¹, 周驰³, 朱美玲¹ (¹广州中医药大学附属宝安中医院, 广东省深圳市 518133; ²广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市 510405; ³广州中医药大学第一附属医院, 广东省广州市 510405)

引用本文: 王婷婷, 孙伟鹏, 梁爽, 张贵育, 周驰, 朱美玲. 降钙素原诊断成人骨关节感染的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(31):5078-5084.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.31.027

ORCID: 0000-0002-9530-8686(王婷婷)

文章快速阅读:



王婷婷, 女, 1989 年生, 福建泉州市人, 广州中医药大学附属宝安中医院在读硕士, 主要从事临床检验诊断学研究。

通讯作者: 朱美玲, 博士, 教授, 广州中医药大学附属宝安中医院, 广东省深圳市 518133

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2017)31-05078-07

稿件接受: 2017-09-15

文题释义:

受试者工作曲线下面积: ROC(Receiver Operating Characteristic)曲线, 也就是受试者工作特征曲线, 用于二分类判别效果的分析与评价。一般自变量为连续变量, 因变量为二分类变量。基本原理是通过判断点(cutoff point/cutoff value)的移动, 获得多对灵敏度(sensitivity)和误判率[1-Specificity(特异度)], 以灵敏度为纵轴, 以误判率为横轴, 连接各点绘制曲线, 然后计算曲线下的面积, 面积越大, 判断价值越高。

发表偏倚: 是临床医学文献一个广为人知的现象。阳性的研究结果发表的机会更多, 发表的速度更快, 所发表刊物的影响因子更高。获得发表的研究是获取结论的主要依据, 因此, 过分强调阳性结果可能造成误导。相对于那些带有故意伪造数据的发表文章, 被筛选掉的未发表研究可能更普遍, 并更有可能对患者产生不利的后果。因此对是否存在阳性结果可得到优先发表的发表偏倚进行调查。

摘要

背景: 骨关节感染因骨特有的解剖生理特征, 其治疗成功率仍不理想。成功治疗的关键在于早期诊断, 因此寻求一个敏感度与特异度均较高的生物学标志物十分必要。

目的: 系统评价降钙素原对成人骨关节感染的诊断价值。

方法: 计算机检索 1990 年至 2017 年 6 月 Pubmed、Embase、The Cochrane library 及中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库发表的文献。由 2 位评价员按照预先设定的纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 利用诊断试验质量评价工具 2 评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析, 计算合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比, 绘制受试者工作特征曲线并计算曲线下面积。

结果与结论: ①共纳入 10 篇文献, 包含 893 例患者; ②降钙素原诊断成人骨关节炎的合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比分别为 0.82(95%CI=0.72-0.89)、0.89(95%CI=0.82-0.93)、7.20(95%CI=4.6-11.3)、0.20(95%CI=0.13-0.32)、35(95%CI=18-71)和 0.92(95%CI=0.90-0.94); ③综上, 降钙素原在诊断成人骨关节炎中具有较高的诊断效能。

关键词:

骨科植入物; 骨植入物; 骨关节炎; 骨髓炎; 关节炎, 感染性; 降钙素原; 诊断试验; Meta 分析; 国家自然科学基金

主题词:

骨关节炎; 骨髓炎; 降钙素; Meta 分析; 组织工程

基金资助:

国家自然科学基金(81373655); 广东省自然科学基金(2015A030310203); 深圳市科技创新委员会基金(JCYJ20150401161033959)

Wang Ting-ting, Studying for master's degree, Baoan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China

Corresponding author: Zhu Mei-ling, M.D., Professor, Baoan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China

Diagnostic value of procalcitonin for articular infection in adults: a meta-analysis

Wang Ting-ting¹, Sun Wei-peng², Liang Shuang¹, Zhang Gui-yu¹, Zhou Chi³, Zhu Mei-ling¹ (¹Baoan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong Province, China; ²the First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ³the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Due to special physiological characteristics, articular infection is difficult to be cured successfully. Early diagnosis is critical for the treatment of articular infection, thereafter, searching for a biomarker with high sensitivity and specificity is necessary.

OBJECTIVE: To systematically evaluate the value of procalcitonin for diagnosing joint infection in adult.

METHODS: A computer-based online research was performed for the literature in PubMed, Embase, the Cochrane Library and CNKI databases from 1990 to June 2017. Literature screening and data extraction were conducted by two reviewers independently according to the inclusion and exclusion criteria. The risk of bias of included studies was assessed by using the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2. Meta-analysis was then performed using Stata 14.0 software. The pooled weighted sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio were calculated; the summary receiver operating characteristic curve was drawn and the area under the curve was calculated.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) A total of 10 studies were included, involving 893 patients. (2) The pooled weighted sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio of procalcitonin diagnosing joint infection were 0.82 (95%CI=0.72–0.89), 0.89 (95%CI=0.82–0.93), 7.20 (95%CI=4.6–11.3), 0.20 (95%CI=0.13–0.32), 35 (95%CI=18–71) and 0.92 (95%CI=0.90–0.94), respectively. (3) To conclude, procalcitonin exhibits more diagnostic efficiency for assessing articular infection in adults.

Subject headings: Osteoarthritis; Osteomyelitis; Calcitonin; Meta-Analysis; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81373655; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2015A030310203; the Foundation of Shenzhen Science and Technology Innovation Commission, No. JCYJ20150401161033959

Cite this article: Wang TT, Sun WP, Liang S, Zhang GY, Zhou C, Zhu ML. Diagnostic value of procalcitonin for articular infection in adults: a meta-analysis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(31):5078-5084.

0 引言 Introduction

骨和关节感染是指病原菌侵入骨组织或关节造成的感染, 其治疗失败率和复发率高, 按感染部位分骨髓炎、关节炎、植入物感染^[1]。因此, 早期诊断对其治疗和预后具有重要意义。目前, 临床上常用的诊断辅助检查指标有白细胞计数、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血沉^[2]。目前研究认为, 相比以上指标, 降钙素原在骨和关节感染的诊断中敏感性更高, 其增高程度与感染的严重程度相关, 与上述指标相比具有一定的优越性^[3]。降钙素原是降钙素的前体, 是一种主要由甲状腺、肺分泌的糖蛋白^[4]。临床研究证实, 在感染性疾病的发展进程中, 降钙素原在4 h内即可在血清中发现, 12–48 h达峰, 半衰期为25–30 h^[5], 具有半衰期较长, 利于检测的特点, 在感染性疾病的诊断和预后判断中同样具有具有较高的价值^[6], 对化脓性关节炎的临床鉴别具有重要价值^[7]。目前有关降钙素原在骨与关节感染等感染性疾病的诊断中运用的文献报道日益增多, 文章旨在综合定量评价目前的相关文献报道, 对降钙素原在骨与关节感染病程和临床实践中的价值进行客观评估, 为降钙素原在骨与关节感染的临床诊断、治疗及预后中的运用提供科学依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献纳入标准 ①研究类型为前瞻性或回顾性研究

且属于诊断性试验, 可直接或间接提取降钙素原诊断骨关节感染的真阳性、假阳性、假阴性、真阴性; ②研究对象为怀疑有骨关节感染的成年人, 患者种族、国别不限, 且每个患者均接受降钙素原检测; ③研究金标准为分离培养出病原体。

1.2 文献排除标准 ①重复发表的文献; ②综述、文摘、个案、动物实验类文献; ③无法提取四格表的文献; ④样本含骨关节外部位感染患者; ⑤非感染引起的骨关节炎。

1.3 文献检索 计算机检索PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)以及万方数据库, 检索时间为1990年至2017年6月。中文检索词为(“降钙素”OR“降钙素原”)AND(“骨髓炎”OR“关节炎”OR“化脓性关节炎”OR“骨感染”OR“关节感染”); 英文检索词为(“Procalcitonin”)AND(“osteomyelitis”OR“infectious arthritis”OR“septic arthritis”OR“bone infection”OR“joint infection”OR“orthopedic infection”)。

1.4 文献筛选和资料提取 由2名评价员独立按照纳入和排除标准筛选文献, 提取的信息主要包括: 作者、发表时间、国家、年龄、研究设计、实验组诊断、对照组诊断、降钙素原检测方法、降钙素原检测时间、实验组与对照组样本量、降钙素原阳性临界值、降钙素原的真阳性、假阳性、真阴性、假阴性, 并计算出相应的灵敏

度和特异度,若有分歧通过协商或者由第3位研究者协助解决。

1.5 纳入文献质量评价 采用Revman 5.2诊断准确性研究的质量评价工具(Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2, QUADAS-2)对纳入文献进行质量评价,QUADAS-2由4个主要方面评估质量(患者选择,诊断试验,金标准,失访)。评估4个组成部分的偏倚风险及前3个部分的临床实用性。

1.6 异质性检验标准 诊断试验中,阈值效应或非阈值效应可引起异质性。如果灵敏度和特异度呈负相关(或灵敏度与1-特异度呈正相关),并且在受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线平面图上呈“肩臂状”点分布,则可判断存在阈值效应,反之则无。若异质性由阈值效应引起,则采用Spearman相关分析。若非阈值效应引起异质性,则用 χ^2 检验对各研究结果间的异质性进行分析,并结合 I^2 定量判断异质性的程度。

1.7 统计学分析 用Stata 14.0根据提取的四格表数据(真阳性、假阳性、假阴性、真阴性)合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比并绘制综合受试者工作特征(SROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)。用Deek's检验分析发表偏倚。

2 结果 Results

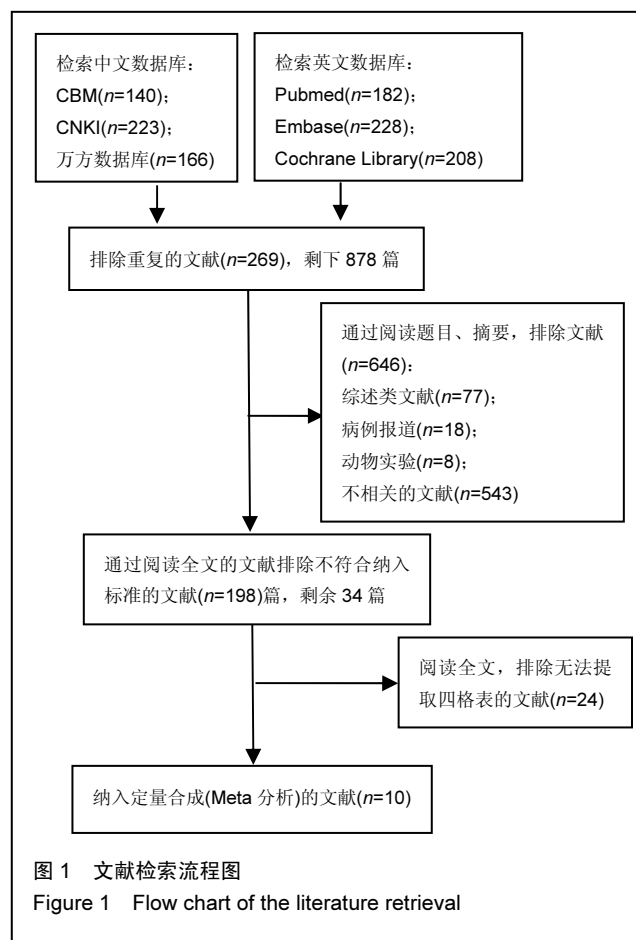
2.1 文献检索结果 初检获得1 147篇文献,排除重复发表文献269篇,排除综述、病例报道以及动物实验共103篇、不相关的文献543篇。根据制定的纳入/排除标准,通过阅读题目和摘要,排除不符合纳入标准的文献198篇,排除无法提取四格表的文献24篇。最终纳入10篇文献^[8-17],包含893例患者。**图1**为文献筛选的流程图。

2.2 纳入文献基本特征 纳入研究的基本特征见**表1**,包含2个回顾性研究,8个前瞻性研究。**表2**为纳入研究的基本数据,**图2**为纳入研究的质量评价。

2.3 Meta分析结果

纳入10篇文献的异质性检验结果: $I^2=84(95\%CI=66-100)$, $P=0.001$ 。提示纳入研究存在异质性,故采用随机效应模型合并统计量。阈值效应所致异质性的Spearman相关系数为-0.27, $P=0.08$,提示不存在阈值效应。**图3-7**为合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比森林图。纳入研究的合并敏感度为0.82($95\%CI=0.72-0.89$),合并特异度为0.89($95\%CI=0.82-0.93$),阳性似然比为7.2($95\%CI=4.6-11.3$),阴性似然比为0.20($95\%CI=0.13-0.32$),诊断比值比为35($95\%CI=18-71$)。**图8**为ROC曲线下面积,AUC为0.92($95\%CI=0.90-0.94$)。说明诊断价值较高。

2.4 发表偏倚 采用Deek's 检验对纳入的10个研究进行发表偏倚分析。如**图9**所示,漏斗图大致对称,偏倚系数 $P=0.45 > 0.05$,提示存在的发表偏倚较小。



3 讨论 Discussion

3.1 质量评价结果分析 本研究共纳入10篇文献,使用QUADAS-2(Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2)研究质量评价工具评价显示,本研究所纳入文献的患者选择、诊断试验、金标准、失访方面的偏倚风险较小。病例谱及纳入患者标准的报告较清晰明确;对待评价试验实施的报告较为详细,但金标准的实施报告不完善,失访偏倚较小。本Meta分析证据的论证强度偏中等。

3.2 异质性检验结果分析 对纳入的10篇文献进行异质性的 I^2 检验,结果显示纳入文献存在异质性。而在诊断性Meta中,阈值效应是引起异质性的主要原因之一;本研究的所纳入文献的Spearman相关系数表明纳入文献不存在阈值效应。因此,可推断所纳入的研究异质性不由阈值效应引起。可能存在其他原因如包括:①人群:本研究纳入的文献有6篇针对亚洲国家^[10, 13-17],4篇针对欧洲国家^[8-9, 11-12]。各研究的纳入文献所研究的对象所在的地理区域存在一定的差异,而骨与关节感染的发病率和诊断标准在不同国家地区也有所不同,这可能是导致异质性产生的原因之一;②试验条件:本研究纳入文献有4篇使用了LBRAHMS公司的试剂和检测方法进行检测^[8-11],有1篇使用了罗氏公司的试剂和检验方法进行检验^[12],有1篇使用了LIAISON公司的试剂和检验方法进行检验^[13],有1篇使用了免疫比浊法^[16],1篇使用immunochromatography法^[14],1

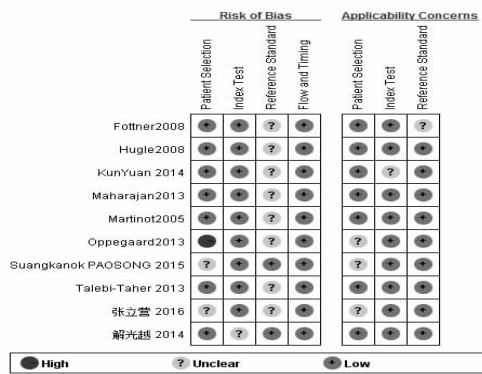


图2 纳入文献质量评价

Figure 2 Quality analysis of the included studies

图注: 其中 Oppegard 等^[12] 的文献存在较大的患者选择偏倚, 大多文献在金标准选择方面未提及, 纳入文献在其他方面偏倚较小。

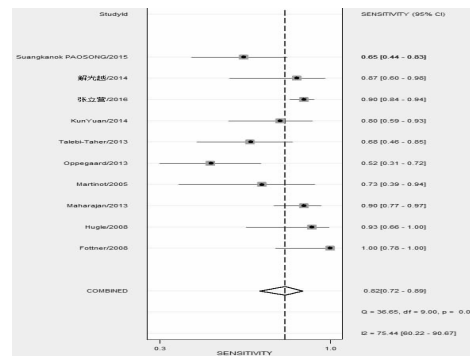


图3 合并敏感度森林图

Figure 3 Forest plots of the pooled sensitivity

图注: 合并敏感度为 0.82 (95% CI=0.72-0.89)。

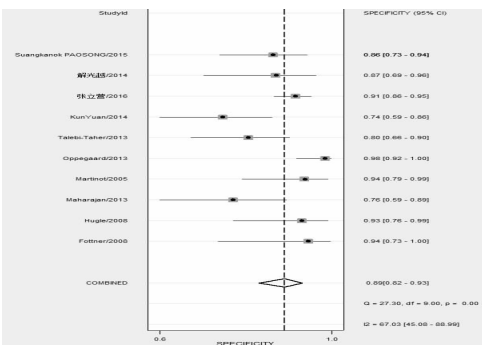


图4 合并特异度森林图

Figure 4 Forest plots of the pooled specificity

图注: 合并特异度为 0.89 (95%CI=0.82-0.93)。

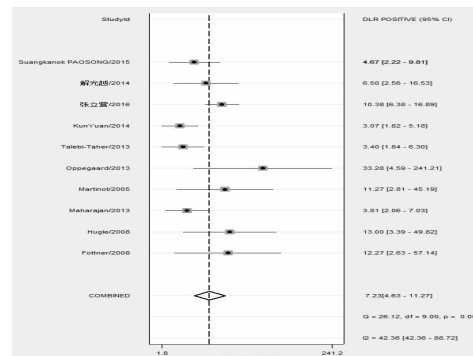


图5 合并阳性似然比森林图

Figure 5 Forest plots of the positive likelihood ratio

图注: 合并阳性似然比为 7.23 (95%CI=4.63-11.27)。

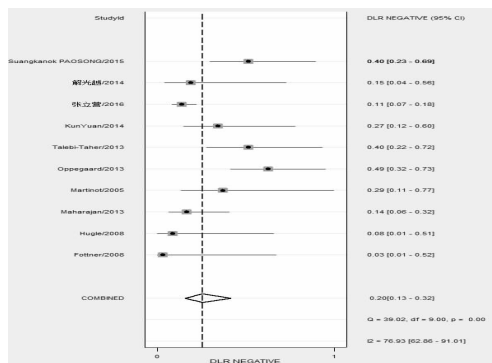


图6 合并阴性似然比森林图

Figure 6 Forest plot of pooled negative likelihood ratio

图注: 合并阴性似然比为 0.20 (95%CI=0.13-0.32)。

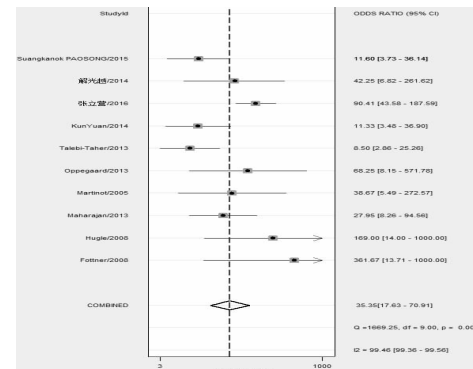


图7 诊断比值比森林图

Figure 7 The forest plots of the diagnostic odds ratio

图注: 合并诊断比值比为 35.35 (95%CI=17.63-70.91)。

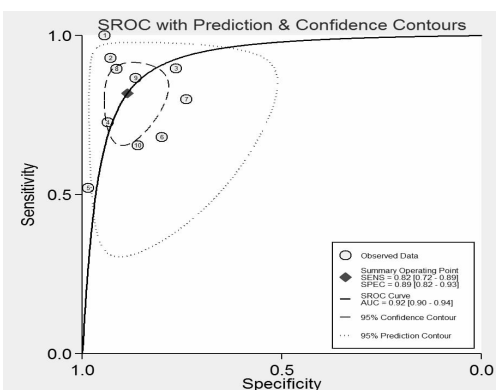


图8 ROC 曲线下面积

Figure 8 Area under the summary receiver operating characteristic curve

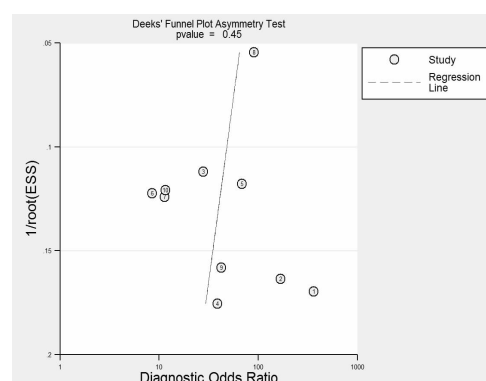


图9 Deek's 漏斗图

Figure 9 Deek's funnel plot

表 1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included studies

作者	年份	国家	年龄(岁)	研究设计	试验组诊断	对照组诊断	降钙素原检测试剂与方法	检测时间
Fottner ^[8]	2008	German	成人	prospective	脓毒性关节炎	反应性关节炎/痛风性关节炎	配套仪器厂家 BRAHMS, 化学发光法	抗菌治疗之前
Hugle ^[9]	2008	Switzerland	60.1±20.1	prospective	脓毒性关节炎	尿酸结晶型关节炎/反应性关节炎	配套仪器厂家 BRAHMS, 化学发光法	抗菌治疗之前
Maharajan ^[10]	2013	India	平均 25.3	prospective	脓毒性关节炎/急性骨髓炎	反应性关节炎/痛风性关节炎/滑膜炎	配套仪器厂家 BRAHMS, 化学发光法	抗菌治疗之前
Martinot ^[11]	2005	France	平均 66.6	prospective	脓毒性关节炎	反应性关节炎/痛风性关节炎	配套仪器厂家 BRAHMS, 化学发光法	抗菌治疗之前
Oppegaard ^[12]	2013	Norway	29.0-87.0	prospective	脓毒性关节炎	风湿性关节炎/尿酸结晶型关节炎	配套仪器厂家罗氏, 化学发光法	时间不定
Talebi-Taher ^[13]	2013	Iran	20.0-90.0	prospective	脓毒性关节炎	反应性关节炎/痛风性关节炎/系统性红斑狼疮	配套仪器厂家 LIAISON, 自动化定量检测	抗菌治疗之前
Yuan ^[14]	2014	China	36-83	prospective	脓毒性关节炎	非脓毒性关节炎	immunochromatography	At 7:00 am
张立营 ^[15]	2016	China	32-48	retrospective	术后细菌感染	非细菌性感染/健康人群	VIDAS 分析仪及其配套试剂	抗菌治疗之前
解光越 ^[16]	2014	China	24-65	retrospective	术后细菌感染	非感染患者/健康人群	免疫比浊法	术后 1, 4, 9 d
Paosong ^[17]	2015	Thailand	/	prospective	脓毒性关节炎	非脓毒性关节炎	电化学发光免疫分析(ECLIA)	/

表 2 纳入文献基本数据

Table 2 Basic data of the included studies

作者	年份	试验组人数	对照组人数	真阳性	假阳性	假阴性	真阴性	敏感度(%)	特异度(%)	Cut-off 值
Fottner ^[8]	2008	15	18	15	1	0	17	100	94.4	0.50/0.10 µg/L
Hugle ^[9]	2008	14	28	13	2	1	26	93	93	0.25/0.10 µg/L
Maharajan ^[10]	2013	48	34	43	8	5	26	89	75	0.50/0.30 µg/L
Martinot ^[11]	2005	11	31	8	2	3	29	73	94	0.50/0.30 µg/L
Oppegaard ^[12]	2013	25	64	13	1	12	63	52	98	0.50
Talebi-Taher ^[13]	2013	25	50	17	10	8	40	68	80	0.50
Yuan ^[14]	2014	25	46	20	12	5	34	80	73.91	0.5 µg/L
张立营 ^[15]	2016	28	50	145	15	17	159	89.51	91.38	0.5 µg/L
解光越 ^[16]	2014	162	174	13	4	2	26	86.2	87.7	2 µg/L
Paosong ^[17]	2015	15	30	17	7	9	43	59	86	0.66 µg/L

篇使用VIDAS法^[15], 1篇使用ECLIA法^[17]。这可能导致测定结果出现检测偏倚, 影响系统评价结果; ③研究的设计: 纳入的10篇文献有8篇为前瞻性研究^[7-14, 17], 2篇为回顾性研究^[15-16]。所纳入的8国外文献都采用前瞻性队列研究设计的研究方法, 而所纳入的2篇国内文献都采用回顾性病例对照设计的研究方法, 并且国内文献在对照组的匹配和选择, 研究对象的纳入排除标准上存在一定的缺陷, 导致本研究可能存在选择偏倚。

3.3 相关感染指标与Meta分析结果分析 骨与关节的感染常造成患者需服用长期的抗生素或进行二期手术, 感染控制不佳时甚至需要关节融合术或截肢^[18], 这对临床的诊疗带来较大的不利因素, 因此寻找早期发现感染的指标具有重要意义。

目前临床上用于判定感染的指标主要包括白细胞计数、血沉、C-反应蛋白、降钙素原等, 各指标特点如下:

白细胞计数为感染性疾病中常用的检测指标, 但其

数值存在个体差异, 易受患者性别、年龄、疾病种类的影响^[19]。检测方面也易受抗生素使用、应激反应等的影响, 其特异的度和灵敏度不高^[20];

血沉增快存在生理性增快(>20 mm/h)及病理性增快(>100 mm/h)的区别。生理性增快可见于月经期或妊娠期妇女及健康老年人。原因可能与生理性贫血产伤或血浆中纤维蛋白含量增加有关^[21]。病理性增快见于各种炎症及损伤^[22]; 研究认为血沉在骨关节术后感染虽能作为指标之一, 但其峰值出现较晚, 特异性较低, 对早期感染诊断价值有限^[23]。

C-反应蛋白是一种机体在应激状态下由肝脏合成的急性时相反应蛋白, 能调节炎症反应过程和防御感染性疾病。在炎症或应激状态下, C-反应蛋白可在 4-6 h开始升高, 36-50 h达峰值并在感染控制后迅速下降^[24]。但除细菌感染外, 还可见于病毒感染、慢性炎症反应等^[25-27]; 对骨关节术后的早期感染的诊断缺乏特异性, 不利于早期诊断。

降钙素原在细菌感染发生后4 h内即可在血清中发现, 12–48 h 达高峰。半衰期为25–30 h且不受免疫缺陷因素、类固醇或非类固醇抗菌药使用的影响^[28], 在体内稳定性较高。在细菌感染早期反应较为迅速, 即使无发热血常规中白细胞计数不高时, 也可检测到降钙素原水平的升高^[29]。

2012年《降钙素原急诊临床应用的专家共识》指出: 降钙素原在细菌性脓毒症患者水平显著高于非细菌性脓毒症患者。降钙素原升高对细菌感染导致的脓毒症特异性很高, 可作为诊断脓毒症、鉴别严重细菌感染、判别病情严重程度的指标^[30]。

在降钙素原与白细胞计数等相关指标的对比方面, 汤瑾等^[31]对156例血流感染阳性的患者进行了降钙素原、C-反应蛋白、白细胞计数和血沉测定, 绘制了ROC曲线, 结果显示降钙素原在血流感染的早期, 临床诊断价值高于C-反应蛋白、血沉和白细胞计数, 对血流感染的特异性为88.6%。文献综述研究也认为相比于白细胞计数、血沉、C-反应蛋白, 降钙素原在骨关节感染中具有特异度和准确性较高的特点, 可作为骨关节感染检测的重要指标之一^[32]。闫立伟等^[27]对国内外相关文献综述研究发现, 降钙素原相比白细胞计数C-反应蛋白, 更能反应早期感染是否存在。

同时降钙素原数值对骨与关节感染中抗生素使用也具有一定的指导意义^[33], 当患者血降钙素原水平在0.5–2 μg/L表明患者存在细菌感染可能, 主张使用抗生素治疗; 当患者血降钙素原水平在2–10 μg/L表示患者存在关节感染并发系统性感染, 此时必须对患者进行抗生素治疗, 并进行手术扩创引流、冲洗关节腔; 当患者血降钙素原水平在>10 μg/L表明患者存在细菌感染并发脓毒血症。此时强烈建议主张对患者联合使用抗生素治疗, 并进行手术扩创引流、持续冲洗关节腔。

目前降钙素原在骨与关节感染早期诊断中的临床运用价值也得到了越来越多的重视。基于此, 本研究对目前国内相关文献进行了检索、筛选、纳入及诊断性的荟萃分析。

在诊断性Meta中, SROC AUC 用于评价诊断性实验的效能, AUC的数值在0.5–0.7 之间, 表明诊断价值较低; AUC的数值在0.7–0.9之间, 表明诊断价值中等; AUC的数值在0.9–1.0表明诊断价值较高; 该数值常以SROC曲线上尽量靠近左上方约登指数(约登指数=灵敏度+特异度–1)最大的切点为阈值^[34]。本研究AUC为0.92(95%CI=0.89–0.94), 并且本研究的中的降钙素原诊断骨和关节感染合并敏感度(Sen_{合并})为0.8(95%CI=0.69–0.88), 合并特异度(Spe_{合并})为0.89(95%CI=0.82–0.94)表明降钙素原在骨和关节感染中的诊断价值较高。

似然比为病例组与对照组中出现阳性结果或者阴性结果的概率的比值, 该值反映了测定结果的诊断价值。其中, 当阳性似然比>1, 且数值越大时, 表明检测方法诊断疾病的能力越强, 而若阴性似然比<1, 且数值越小, 说明检测方法排除疾病的能力越强。诊断比值比为阳性似然比与阴

性似然比的比值, 诊断比值比越大表示诊断试验的判别效果越好^[35]。本研究纳入文献的研究的阳性似然比为7.5(95%CI=4.4–12.7), 提示诊断结果为阳性时, 降钙素原升高有较大可能与骨与关节感染有关, 阴性似然比为0.22(95%CI=0.14–0.35)提示诊断结果为阴性时, 排除由于骨与关节感染引起降钙素原升高可能会误诊, 诊断比值比为34(95%CI=16–71), 同样表明降钙素原在骨和关节感染中的诊断中具有较高的价值。

3.4 本研究的不足之处及研究结论 本研究在对既往国内外发表的相关文献进行诊断性评价, 评估降钙素原对骨与关节感染的诊断价值的同时也存在了以下的局限性: ①本Meta分析所纳入的文献获取均通过电子检索方式, 检索语言局限在英文和中文, 未能排除图书章节或会议论文等灰色文献所发表的阴性研究结果对本研究结论的影响; ②本研究纳入的病例主要集中于外科手术后的患者, 降钙素原检测方式和时间存在一定的差异, 可能会对结果造成一定的影响。对降钙素原在其他疾病状态下导致的骨与关节感染或是免疫功能正常的病例数据获取较为欠缺; ③本研究所纳入的10篇文献, 文献质量中等, 研究方法学质量不均, 样本量较小, 各研究提供的数据资料有限, 文献之间存在较大的异质性。

综上所述, 降钙素原作为诊断骨与关节感染的标志物, 本研究立足于目前的相关文献报道, 纳入降钙素原在骨与关节感染相关研究10项, 经诊断检验的Meta分析, 结果显示降钙素原在骨与关节早期感染的诊断中具有较高的诊断价值, 临床实践中可以作为筛查和诊断骨与关节感染早期诊断的实验室指标, 与C-反应蛋白、血沉等联合运用, 进行临床推广运用。但限于目前文献报道的数量和质量, 对于降钙素原在骨与关节感染早期中的诊断价值, 未来仍需大样本、前瞻性并且采用严格的纳入和排除标准的高质量研究来进一步验证。

作者贡献: 所有作者均参与文章的设计、实施及评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 卓超, 钟南山. 骨关节外科相关感染国外指南述评[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2015,9(1):128-132.
- [2] 张鑫, 李慧娟, 周亮, 等. 骨科术后感染临床治疗分析[J]. 实用药物与临床, 2016,19(1):58-61.
- [3] 杨松, 张耀亭. PCT与感染相互关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2013,18(9):1666-1668.
- [4] 杨明, 李新军, 麻雅婷, 等. PCT在不同病原体感染诊断中的研究进展[J]. 临床检验杂志(电子版), 2015,4(4):1003-1007.
- [5] Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(11):2560-2569.
- [6] 刘蓉华, 林文源. PCT检测在感染性疾病中的应用进展[J]. 医学综述, 2014,20(22):4106-4108.
- [7] 王箭, 姜爱菊, 郭元, 等. 血清降钙素原鉴别成人化脓性关节炎与非化脓性关节炎的价值[J]. 广东医学, 2014,35(23):3646-3649.
- [8] Fottner A, Birkenmaier C, von Schulze Pellengahr C, et al. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthroscopy.* 2008;24(2):229-233.
- [9] Hügler T, Schuetz P, Mueller B, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3):453.
- [10] Maharajan K, Patro DK, Menon J, et al. Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res.* 2013;8:19.
- [11] Martinot M, Sordet C, Soubrier M, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):303-310.
- [12] Oppegaard O, Skodvin B, Halse AK, et al. CD64 as a potential biomarker in septic arthritis. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):278.
- [13] Talebi-Taher M, Shirani F, Nikanjam N, et al. Septic versus inflammatory arthritis: discriminating the ability of serum inflammatory markers. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):319-324.
- [14] Yuan K, Li WD, Qiang Y, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein for the diagnosis of periprosthetic joint infection before revision total hip arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(2):146-150.
- [15] 张立营, 沈伟, 高鹏, 等. 开放性骨折感染患者CD64指数白细胞介素-6和降钙素原测定的临床价值[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(9):1100-1102.
- [16] 解光越, 高惠丽, 高雯, 等. 血清降钙素原和C反应蛋白在骨折术后感染中的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2014,18(10):1713-1714.
- [17] Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(3):352-359.
- [18] 秦杰, 单仁飞, 叶一冰, 等. 血清降钙素原与C-反应蛋白水平检测对患者早期感染的诊断[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,25(2):271-272.
- [19] 郭红明. 降钙素原对早期脓毒症诊断价值的研究[D]. 河北医科大学, 2014.
- [20] 郑金菊, 张少强. PCT与CRP及白细胞计数对细菌感染性疾病诊断价值[J]. 青岛大学医学院学报, 2015,59(2):191-193.
- [21] 戴万亨, 张永涛. 诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:282-283.
- [22] 邵卫勇, 陈淑丹, 于小妹, 等. 9024例血沉报告结果分析与探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2013,23(16):3288-3289.
- [23] 李自军. 联合检测血沉、C-反应蛋白及降钙素原在关节置换术后感染的临床意义[J]. 中外医疗, 2016,35(14):13-16.
- [24] 郭旗, 郑稼, 金毅, 等. 血沉、C反应蛋白及ECT联合诊断假体周围感染临床研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010,24(3):255-257.
- [25] 任丽娟, 郑文亮, 艾根伟. 降钙素原与真菌血流感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011,21(24):5122-5124.
- [26] 杜翠霞. 血清降钙素原和C反应蛋白水平在感染性疾病中的诊断价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012,20(8):1366-1367.
- [27] 闫立伟, 王文波, 李昭旭, 等. 血清降钙素原在诊断膝关节置换术后早期感染的意义[J]. 中国骨与关节杂志, 2015,14(4):317-319.
- [28] Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009;139 (23-24):318-326.
- [29] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60(6):409-416.
- [30] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012,21(9):944-951.
- [31] 汤瑾, 许静, 王坚疆, 等. 降钙素原联合C反应蛋白检测在血流感染早期临床诊断的应用[J]. 检验医学, 2013,28(8):662-665.
- [32] 李满江, 王智勇, 张志强. 血清降钙素原在诊断关节置换术后早期感染的临床意义[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2015,8(6):546-548.
- [33] 黄金河, 谭颖, 温贺龙, 等. 降钙素原监测指导膝关节滑膜炎合理使用抗生素的临床研究[J]. 中国医学工程, 2016,42(8):41-43.
- [34] 张俊, 徐志伟, 李克. 诊断性试验Meta分析的效应指标评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013,13(7):890-895.
- [35] 罗杰, 冷卫东. 系统评价/Meta分析理论与实践[G]. 2013.