

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01168

• 短篇论著 •

中性粒细胞 CD64 和 C-反应蛋白诊断新生儿败血症的敏感性和特异性： meta 分析

蔡和平^{1,2}, 赵 扬³, 王 卓^{1*}

1. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433
2. 安徽省儿童医院药剂科, 合肥 230000
3. 国家食品药品监督管理局高级研修学院, 北京 100073

[摘要] **目的** 对国内外已发表的高质量的有关中性粒细胞 CD64 和 C-反应蛋白(CRP)诊断新生儿败血症敏感性和特异性的临床研究进行 meta 分析, 为临床医生选择适当的诊断检测指标提供参考依据。 **方法** 收集 PubMed 数据库、EMBASE 数据库和 Science Citation Index Expanded 数据库从建库至 2013 年 10 月 15 日之间发表的有关中性粒细胞 CD64 和 CRP 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的文献, 根据 meta 分析的要求对检索到的原始文献进行质量评估, 对符合要求的所有文献研究结果进行 meta 分析, 计算 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的优势比(OR), 评价两种检测指标的敏感性和特异性。 **结果** 符合纳入标准的文献共 8 篇, 临床诊断阳性的总病例数 578 例, 临床诊断阴性的总病例数 854 例。 Meta 分析结果显示 CD64 与 CRP 检测新生儿败血症的敏感性差异有统计学意义[OR=2.79, 95%CI (1.59, 4.92), P=0.000 4], 而两者检测新生儿败血症的特异性差异无统计学意义[OR=0.81, 95%CI (0.50, 1.30), P=0.37]。 **结论** 在目前研究中, CD64 诊断新生儿败血症的敏感性优于 CRP, 而两者诊断新生儿败血症的特异性无明显差异。

[关键词] CD64; C-反应蛋白; 新生儿; 败血症; meta 分析

[中图分类号] R 722.131 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)10-1168-04

Sensitivity and specificity of neutrophil CD64 and C-reactive protein for diagnosing neonatal sepsis: a meta-analysis

CAI He-ping^{1,2}, ZHAO Yang³, WANG Zhuo^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, Anhui, China
3. Advanced Research Institute, State Food and Drug Administration of China, Beijing 100073, China

[Abstract] **Objective** To conduct a meta-analysis on the sensitivity and specificity of neutrophil CD64 and C-reactive protein (CRP) for diagnosing neonatal sepsis by retrieving all the relevant high quality publications, so as to provide evidences for clinicians to select diagnosis indicators. **Methods** The publication about the sensitivity and specificity of neutrophil CD64 and CRP for diagnosing neonatal sepsis were searched in PubMed, EMBASE and Science Citation Index Expanded from the set-up time to Oct. 15, 2013. All the trials were evaluated strictly and the included trials were analyzed by meta-analysis. The odds ratio (OR) for the sensitivity and specificity of CD64 and CRP for diagnosing neonatal sepsis was calculated. **Results** Eight studies were included for analysis. Totally 578 cases were positive and 854 cases were negative according clinical diagnosis. Meta analysis showed that the sensitivity of CD64 for diagnosing neonatal sepsis was significantly higher than that of CRP (OR=2.79, 95%CI [1.59, 4.92], P=0.000 4), while the specificities of CD64 and CRP for diagnosing neonatal sepsis had no significant difference (OR=0.81, 95%CI [0.50, 1.30], P=0.37). **Conclusion** This meta-analysis shows that CD64 is more sensitive than CRP for diagnosing neonatal sepsis, but the specificities of CD64 and CRP are similar for diagnosing neonatal sepsis.

[Key words] CD64; C-reactive protein; neonatal; sepsis; meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(10):1168-1171]

[收稿日期] 2013-12-11 **[接受日期]** 2014-05-08

[基金项目] 第二军医大学长海医院“1255 计划”项目(CH125520400)。Supported by “1255 Project” of Changhai Hospital of Second Military Medical University (CH125520400).

[作者简介] 蔡和平, 硕士生, 临床药师。E-mail: greenhprui@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162299, E-mail: wangzhuo088@163.com

新生儿败血症是新生儿感染性疾病中最重要的疾病。血培养虽是诊断败血症的重要依据,但阳性率不高,且时间长,不易于早期诊断。近年来有许多血液分子标记物被用于新生儿败血症的诊断,例如中性粒细胞 CD64 及 C-反应蛋白(CRP)等^[1-3],但关于两者诊断新生儿败血症的敏感性和特异性尚存在争议^[4-6]。CD64 指数较客观,可以取代杆状核计数作为诊断败血症的血液学指标,而且 CD64 结合中性粒细胞绝对计数可指导抗菌药物用药^[7]。为了明确 CD64 在新生儿败血症诊断中的价值,我们运用循证研究的方法,收集有关 CD64 和 CRP 诊断新生儿败血症的文献并对其进行 meta 分析,以明确 CD64 诊断新生儿败血症的敏感性和特异性,为临床抗菌药物的合理使用提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索及筛选 以“CD64 OR neutrophil CD64”AND“sepsis OR septicemia”AND“newborn OR neonatal OR neonates OR infants”为检索策略,检索 PubMed、EMBASE 数据库、Science Citation Index Expanded 数据库,收集其建库至 2013 年 10 月 15 日有关 CD64 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的文献。文献入选标准:(1)有关比较 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的研究文献;(2)随机研究或设计良好的对照研究;(3)研究对象是临床诊断为败血症的患儿取标本进行检测的病例;(4)干预措施:研究组采用 CD64 检测新生儿败血症的敏感性和特异性;对照组采用 CRP 检测新生儿败血症的敏感性和特异性。(5)测量指标:敏感性、特异性。敏感性和特异性可用于评价试验方法是否提高疾病诊断的准确性和降低误诊率。(6)语种为英语。文献排除标准:原始文献内容不是直接比较 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的研究。

1.2 纳入分析原始研究的质量评估 仔细阅读全文并提取相关资料,评估纳入研究偏倚的危险性,采用 Higgins 等^[8]的质量评价标准,由 2 位评价者独立进行质量评价,包括:(1)正确的随机分配方法;(2)正确隐藏分组;(3)正确的盲法措施;(4)完整性资料;(5)选择性报告及其他潜在性偏倚。

1.3 统计学处理 应用 meta 分析专用统计软件 RevMan 4.2 对数据进行统计分析。统计学异质性检验采用 χ^2 检验,当 $I^2 \leq 50\%$ 时认为研究间异质性

可以接受, $I^2 < 25\%$ 时采用固定效应模型进行分析, $25\% \leq I^2 \leq 50\%$ 时采用随机效应模型;当 $I^2 > 50\%$ 时认为研究间异质性较大超过可接受范围,此时需进行亚组分析或敏感度分析,排除可能导致异质性的原因, $I^2 > 50\%$ 时采用随机效应模型进行统计分析。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为合并效应的统计指标,合并效应量的假设检验采用 95% 置信区间(CI)。发表偏倚采用漏斗图分析法进行评价。

2 结果

2.1 检索结果和质量评价结果 共检索到 112 篇有关 CD64 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的文献,经过筛选,有 8 篇^[4-5,9-14]符合入选标准。根据质量评价标准,经 2 位评价者对纳入研究的 8 篇文献独立进行质量评价,质量等级均为 B 级。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症的敏感性 临床诊断为阳性的病例共 578 例,研究组真阳性病例共 456 例,对照组真阳性病例共 344 例,meta 分析结果显示异质性有统计学意义($I^2 = 72.2\%$),故采用随机效应模型合并[OR = 2.79, 95% CI (1.59, 4.92), $P = 0.0004$],说明 CD64 检测新生儿败血症的敏感性优于 CRP 检测。从图 1 可以看出第 1 篇^[14]和第 7 篇^[9]这两篇文章的差异较大,剔除这两篇文献,做敏感性分析,结果显示:异质性消失,原有统计学结论未改变,说明 meta 分析结果较稳定。

2.2.2 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症的特异性 临床诊断为阴性的病例共 854 例,研究组真阴性病例共 736 例,对照组真阴性病例共 754 例,meta 分析结果显示异质性有统计学意义($I^2 = 50.8\%$),采用随机效应模型进行合并,两组特异性差异无统计学意义[OR = 0.81, 95% CI (0.50, 1.30), $P = 0.37$],见图 2。从图 2 可以看出第 1 篇文献^[14]的差异较大,剔除这篇文献,做敏感性分析,结果显示:异质性消失,原有统计学结论未改变,说明 meta 分析结果较稳定。

2.2.3 发表偏倚 发表偏倚的存在会影响 meta 分析结果的可靠性。图 3 是用 meta 分析专用软件 RevMan4.2 绘制的“倒漏斗图”,根据图 3 可以推测入选的 8 篇文献有一定的发表偏倚,主要由于符合纳入标准的文献数量有限,说明根据仅有的 8 个研究作出判断仍然是依据不够充足的。

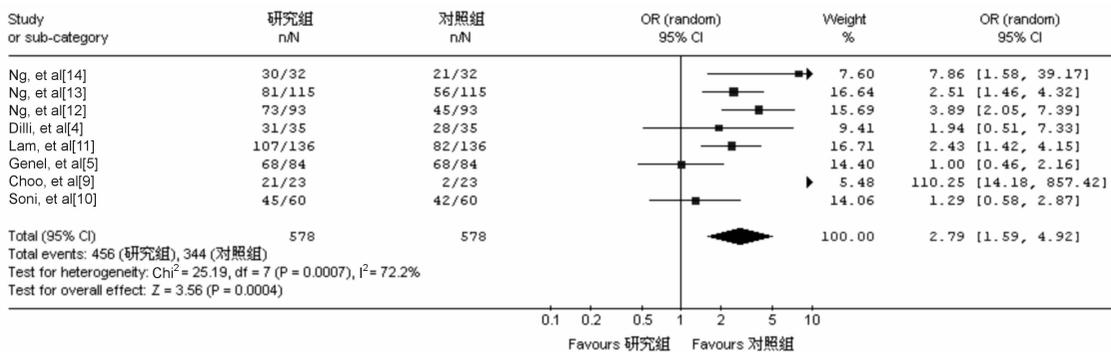


图 1 中性粒细胞 CD64(研究组)和 C-反应蛋白(CRP,对照组)诊断新生儿败血症的敏感性

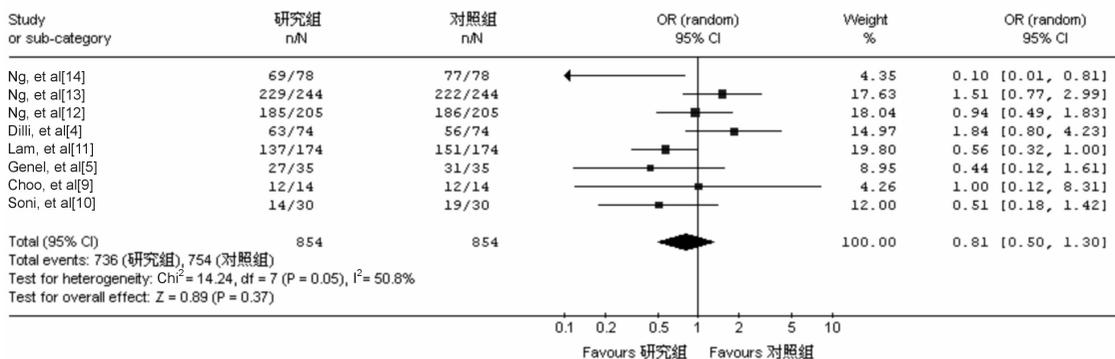


图 2 中性粒细胞 CD64(研究组)和 C-反应蛋白(CRP,对照组)诊断新生儿败血症的特异性

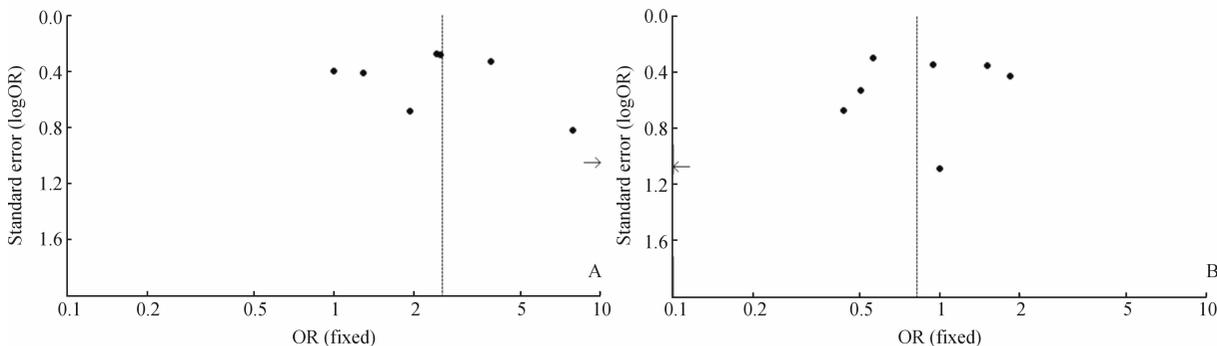


图 3 8 篇文献倒漏斗图(A:敏感性倒漏斗;B:特异性倒漏斗)

3 讨论

CD64 主要分布于单核细胞、巨噬细胞、树突细胞等抗原递呈细胞(APC)表面,其表达受细胞因子的调节^[15]。CD64 是一种高亲和性受体结合的 IgG 抗体的 Fc 部分。它通常在中性粒细胞表面呈低水平表达,但暴露于细菌及其产物时可以在很短的时间明显上调^[12-14,16]。因此,可以用 CD64 的高表达作为一个指标在一个非常早期的阶段区分感染。CRP 对于感染、各种炎症过程及组织损伤与坏死的判断、监测和病情评估与疗效考核,都具有重要的临床价值,但新生儿由于肝脏不完全成熟致使产生 CRP 的量较少,所以当受到细菌感染时 CRP 阳性率不高,敏感性较差^[17]。Cid 等^[18]对 2002—2009 年

13 篇有关 CD64 与细菌感染方面的文献进行荟萃分析,结果显示 PMN CD64 表达用于诊断细菌感染的灵敏度可达 79%,特异度达到 91%,可以作为早期诊断细菌感染参考指标。本研究增加了 2009—2013 年的多项新研究结果,利用 meta 分析的方法对收集到的多个研究资料进行分析和概括,将原始文献的结局变量定义为敏感性和特异性指标,比较 CD64 与 CRP 对新生儿败血症的诊断效能。本研究用 meta 分析的方法分别计算 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症敏感性和特异性的效应尺度——OR。在计算 CD64 与 CRP 诊断新生儿败血症敏感性分析中有统计学异质性,从图 1 可见第 1 篇^[14]和第 7 篇^[9]差异较大,剔除这 2 篇文章,进行敏感性分析,异质性消失,采用随机效应模型,得出 $\text{OR} = 2.79, 95\% \text{CI} (1.59, 4.92)$,

$P=0.0004$, 差异有统计学意义, 说明 CD64 检测新生儿败血症的敏感性优于 CRP 检测。在特异性比较中, $OR=0.81$, $95\%CI(0.50, 1.30)$, $P=0.37$, 差异无统计学意义, 说明 CD64 诊断新生儿败血症的特异性与 CRP 相比无明显差异。

有研究认为联合多种检测指标可以提高检测的准确性, 如 Ng 等^[14] 研究发现 CD64 联合 IL-6 或 CRP 在提高晚发性新生儿感染中敏感性可达到 100%, 在早发性新生儿感染中敏感性可以达到 97%; Dilli 等^[4] 发现联合 IL-6、CRP 检测, 可使 CD64 诊断新生儿感染的敏感性提高至 100%, 故我们拟在联合检测方面做进一步研究。

本次纳入研究的原始数据仅有 8 篇, 文献较少, 而且 8 篇文献均为设计良好的对照但非随机研究, 这可能导致研究结论不可靠, 需结合临床综合判断; 随着更多新研究文献的产生, 今后有可能纳入更多的前瞻性随机对照研究, 用累积 meta 分析的方法^[19] 进行进一步的研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, Tabacco F, De Blasi R A, Nicoletti M, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21: 43-49.
- [2] Davis B H, Olsen S H, Ahmad E, Bigelow N C. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130: 654-661.
- [3] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar A N, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. 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: 1950-1958.
- [4] Dilli D, Oğuz S, Dilmen U, Köker M Y, Kizilgün M. 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: 363-370.
- [5] Genel F, Atlıhan F, Gulez N, Kazanci E, Vergin C, Terek D T, 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: 72-75.
- [6] Gros A, Roussel M, Sauvadet E, Gacouin A, Marqué S,

- Chimot L, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38: 445-452.
- [7] Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates; neutrophil CD64 as a diagnostic marker[J]. *Pediatrics*, 2008, 121: 129-134.
- [8] Higgins J P, Thompson S G, Deeks J J, Altman D G. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327: 557-560.
- [9] Choo Y K, Cho H S, Seo I B, Lee H S. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64 and C-reactive protein as a single test for the early detection of neonatal sepsis [J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55: 11-17.
- [10] Soni S, Wadhwa N, Kumar R, Faridi M M, Sharma S, Chopra A, et al. Evaluation of CD64 expression on neutrophils as an early indicator of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32: 33-37.
- [11] Lam H S, Wong S P, Cheung H M, Chu W C, Wong R P, Chui K M, et al. Early diagnosis of intra-abdominal inflammation and sepsis by neutrophil CD64 expression in newborns[J]. *Neonatology*, 2011, 99: 118-124.
- [12] Ng P C, Li G, Chui K M, Chu W C, Li K, Wong R P, et al. Quantitative measurement of monocyte HLA-DR expression in the identification of early-onset neonatal infection[J]. *Biol Neonate*, 2006, 89: 75-81.
- [13] Ng P C, Li G, Chui K M, Chu W C, Li K, Wong R P, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection [J]. *Pediatr Res*, 2004, 56: 796-803.
- [14] Ng P C, Li K, Wong R P, Chui K M, Wong E, Fok T F. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants [J]. *Pediatr Res*, 2002, 51: 296-303.
- [15] Hoffmann J J. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47: 903-916.
- [16] Fjaertoft G, Håkansson L, Ewald U, Foucard T, Venge P. Neutrophils from term and preterm newborn infants express the high affinity Fcγ-receptor I (CD64) during bacterial infections [J]. *Pediatr Res*, 1999, 45: 871-876.
- [17] Ceccon M E, Vaz F A, Diniz E M, Okay T S. [Interleukins 6 and C-reactive protein for the diagnosis of late onset sepsis in the newborn infant][J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2006, 52: 79-85.
- [18] Cid J, Aguinaco R, Sánchez R, García-Pardo G, Llorente A. Neutrophil CD64 expression as marker of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect*, 2010, 60: 313-319.
- [19] 赵景波. 累积 Meta 分析方法及其在临床医学研究中的应用 [J]. *循证医学*, 2002, 2: 167-171.