

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.10.007

· 论 著 ·

血清降钙素原对成人颅内感染诊断价值的 Meta 分析

李承龙, 李珍珠, 李泽福

(滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256603)

[摘要] **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)对成人颅内感染的诊断价值。**方法** 采用计算机检索英文数据库(PubMed、The Cochrane Library)、中文数据库(中国知网、万方期刊数据库及维普中文科技期刊数据库)从建库至2017年6月期间血清PCT对成人颅内感染诊断研究的文献。按照纳入与排除标准筛选文献,应用RevMan 5.3统计软件提供的QUADAS-2风险评估工具对纳入文献进行质量评估,应用Meta-Disc 1.4软件进行Meta分析,应用Stata 13.0软件判断发表偏移并绘制Deeks图。**结果** 最终纳入9篇文献,共1446例患者。总灵敏度0.86(95%CI:0.82~0.89)、特异度0.91(95%CI:0.89~0.92)、阳性似然比6.50(95%CI:4.15~10.18)、阴性似然比0.15(95%CI:0.07~0.33)、诊断比值比44.66(95%CI:16.26~122.66)、SROC AUC 0.9357和Q*指数0.8720。异质性检验结果显示,各研究间存在异质性。亚组分析结果提示,当PCT阳性界值为0.1~0.5 ng/mL时SROC AUC(0.9692)和Q*值(0.9185)最大。**结论** 血清PCT对成人颅内感染有较高的诊断价值,可用于颅内感染的鉴别诊断。

[关键词] 降钙素原; 颅内感染; 诊断; Meta分析

[中图分类号] R446.6 R619+.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)10-0889-08

Meta analysis on diagnostic value of serum procalcitonin for intracranial infection in adults

LI Cheng-long, LI Zhen-zhu, LI Ze-fu (Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the value of serum procalcitonin (PCT) in diagnosing intracranial infection in adults. **Methods** Literatures about serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults were retrieved from English database (PubMed, The Cochrane Library) and Chinese database (China National Knowledge Infrastructure [CNKI], Wanfang Database, and VIP Database) from establishment of database to June 2017. According to inclusion and exclusion criteria, QUADAS-2 risk assessment tool provided by RevMan 5.3 statistical software was used to evaluate the quality of included literatures, Meta-Disc 1.4 software was used for Meta analysis, Stata 13.0 software was used to judge the publication bias and draw Deeks diagram. **Results** A total of 9 articles and 1446 patients were included in the study. Total sensitivity was 0.86 (95% CI: 0.82 - 0.89), specificity 0.91 (95% CI: 0.89 - 0.92), positive likelihood ratio 6.50 (95% CI: 4.15 - 10.18), negative likelihood ratio 0.15 (95% CI: 0.07 - 0.33), diagnostic odds ratio 44.66 (95% CI: 16.26 - 122.66), SROC AUC 0.9357, and Q* index 0.8720. Heterogeneity test showed there was heterogeneity among studies. Subgroup analysis showed that SROC AUC (0.9692) and Q* value (0.9185) were the highest when PCT positive threshold was 0.1 - 0.5 ng/mL. **Conclusion** Serum PCT has high diagnostic value for intracranial infection in adults, and can be used for differentiating diagnosis of intracranial infection.

[Key words] procalcitonin; intracranial infection; diagnosis; Meta analysis

[Chin J Infect Control, 2018, 17(10): 889 - 896]

[收稿日期] 2017-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81171119); 山东省自然科学基金(ZR2018LH007); 滨州医学院科研计划与科研启动基金(BY2015KJ19)

[作者简介] 李承龙(1991-), 男(汉族), 山东省滨州市人, 住院医师, 主要从事神经外科研究。

[通信作者] 李泽福 E-mail: zefuli@163.com

近年来,颅内感染一直是神经外科术后常见的并发症之一^[1-2],直接影响患者预后和病死率^[3-4]。据研究报道,中国^[5]和美国^[6]在开颅手术后颅内感染发病率分别为 2.6% 和 0.5%,开颅术后及时诊断颅内感染是改善患者预后的关键。在传统指标中,如白细胞和中性粒细胞计数等为判断感染情况的重要参考指标,然而,其特异性并不高。研究^[7-8]表明,急性脑卒中后血白细胞和中性粒细胞计数在有感染和无感染的患者中相似。降钙素原(procalcitonin, PCT)是近来发现的一种降钙素前肽物质,成为检测细菌感染,指导抗菌药物使用的重要标志物^[9-10]。近年来,国内外有关 PCT 在颅内感染中的应用价值的研究逐渐增多。本研究对已发表的血清 PCT 对成人颅内感染诊断价值的文献进行 Meta 分析,综合评定血清 PCT 在成人颅内感染中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 文献检索

1.1.1 检索数据库 英文数据库包括 PubMed 及 The Cochrane Library,中文数据库包括中国知网、万方期刊数据库及维普中文科技期刊数据库。检索从建库至 2017 年 7 月在上述数据库中发表的文献。

1.1.2 检索策略 中文检索词降钙素原、颅内、中枢神经系统、感染;英文检索词 procalcitonin (PCT)、endocranial、intracranial、central nervous system、systema nervosum centrale、CNS、brain encephalon、infection、bacillosis、microbism、bacterial infection。

1.1.3 文献资料筛选 由 2 名研究人员对搜索到的文献各自独立进行处理,首先排查重复文献,然后根据标题及摘要,进行初步排查,再精读全文,最终确定纳入研究的文献。如有分歧则需第 3 名研究人员介入讨论达成一致意见。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究目的为评价 PCT 对颅内感染诊断的价值;(2)研究对象为年龄大于 18 周岁成年人;(3)研究类型为前瞻性研究或回顾性研究;(4)能直接或间接获得完整的诊断四格表数据;(5)金标准为脑脊液病原学检查。

1.2.2 排除标准 (1)非诊断试验;(2)研究对象为脑卒中、脑梗死等患者;(3)样本中含有颅内感染以外部位感染的患者;(4)个案、文摘、综述类文献及动物实验。

1.3 文献资料的提取 一般信息包括作者、发表年限、研究类型、患者年龄、血清 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),并计算灵敏度(SEN)、特异度(SPE)、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)和诊断比值比(DOR)等。对于所纳入文献数据单位不一致者,换算成一致单位。如将 μg 统一换算成 ng ,L 统一换算成 mL 。

1.4 文献质量评价 由 2 名评价者利用 Revman 5.3 统计软件提供的 QUADAS-2 风险评估标准以双盲的形式评价所有纳入研究的质量。如存在分歧,则需第 3 名研究人员介入讨论达成一致意见。QUADAS-2 工具主要由 4 个部分组成:病例的选择,待评价试验,金标准,病例流程和进展情况。根据每部分纳入的相关标志性问题回答是、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其前 3 个部分(病例选择、待评价试验、金标准)进行评价,其判定方法与偏倚风险的原理相同,主要是根据其与评价问题的匹配程度,也按高、低、不清楚判定等级。

1.5 统计方法 应用 Meta-Disc 1.4 软件对原始数据诊断四格表进行处理。

1.5.1 数据处理 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,选择约登指数最大的临界值的四格表数据。通过 χ^2 检验异质性进行评价,若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,说明研究间存在的异质性可以接受,则进行固定效应模型分析;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,说明研究间的异质性较大,需要对其异质性的来源进行分析。

1.5.2 敏感性分析 将纳入研究逐一排除后,对剩余的文献进行 Meta 分析,评价汇总 SEN 和 SPE。若结果变化不大,说明纳入文献的稳定性较好;反之,纳入文献的稳定性较差。

1.5.3 诊断效能评价指标 绘制 SROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)诊断试验的综合准确率 Q^* ,表示诊断试验的准确度,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。

1.5.4 发表偏倚分析 应用 Stata 14.0 软件的 Deeks 检验评价纳入文献的发表偏倚情况,若 $P < 0.05$ 则为纳入文献存在发表偏倚。

1.5.5 异质性检验 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。当阈值存在时,森林图显示 SEN 和 SPE 呈负相关,且在 ROC

平面图尚呈典型“肩臂状”分布。另外, Spearman 相关系数提示强正相关。对 SEN、SPE 的异质性检验采用 χ^2 检验; PLR 和 NLR 采用 Cochran-Q 检验, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 检索结果、纳入文献基本特征及诊断参数 本研究通过检索共获得 182 篇相关文献, 查重后排除

文献 37 篇, 进一步阅读文章标题和摘要后剔除不相关文献 81 篇、综述类文献 5 篇。进一步获取文献精读全文后, 排除非诊断试验及联合诊断试验文献 38 篇、数据不全文献 9 篇、纳入条件不符文献 3 篇。最后获得 9 篇文献^[11-19], 其中前瞻性研究 6 篇^[13-16, 18-19], 回顾性研究 3 篇^[11-12, 17], 共计总样本量为 1 446 例。纳入文献的基本特征及评价指标见表 1~2。

表 1 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of Meta analysis on literatures about diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

| 纳入研究 | 发表年份 | 试验组(例) | 对照组(例) | 年龄(岁) | 研究设计 | PCT 阳性临界值 (ng/mL) | PCT 检测方法 |
|--------------------------------|------|--------|--------|---------------|------|-------------------|------------|
| 戴晶 ^[11] | 2014 | 30 | 30 | 40.4 ± 11.3 | 回顾性 | 0.100 | 半定量固相免疫法 |
| 尚开健 ^[12] | 2015 | 15 | 15 | 46.4 ± 15.7 | 回顾性 | 0.185 | 酶联荧光法 |
| 韦维 ^[13] | 2017 | 51 | 9 | 42.27 ± 8.12 | 前瞻性 | 0.500 | 酶联免疫吸附测定法 |
| 张洪微 ^[14] | 2016 | 64 | 901 | 46.28 ± 7.92 | 前瞻性 | 0.050 | 酶联荧光法 |
| 赵四军 ^[15] | 2017 | 36 | 48 | 66.00 ± 11.26 | 前瞻性 | 0.500 | 双抗体免疫发光分析法 |
| Konstantinidis ^[16] | 2015 | 52 | 50 | 20~66 | 前瞻性 | 0.085 | 酶联荧光法 |
| Yu ^[17] | 2017 | 30 | 30 | 42.13 ± 4.12 | 回顾性 | 0.100 | 酶联荧光法 |
| Berger ^[18] | 2002 | 20 | 20 | 43.5 ± 15.7 | 前瞻性 | 0.100 | 双抗体免疫发光分析法 |
| Jereb ^[19] | 2001 | 20 | 25 | 55.60 ± 8.79 | 前瞻性 | 0.500 | 酶联荧光法 |

表 2 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析纳入文献的诊断参数

Table 2 Diagnostic parameters of Meta analysis on literatures about diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

| 纳入文献 | TP(例) | FP(例) | FN(例) | TN(例) | SEN | SPE | PLR | NLR | DOR |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|------|--------|
| 戴晶 ^[11] | 20 | 10 | 5 | 25 | 0.67 | 0.83 | 4.00 | 0.40 | 10.00 |
| 尚开健 ^[12] | 14 | 1 | 2 | 13 | 0.93 | 0.87 | 7.00 | 0.08 | 91.00 |
| 韦维 ^[13] | 49 | 2 | 2 | 7 | 0.96 | 0.78 | 4.32 | 0.05 | 85.75 |
| 张洪微 ^[14] | 61 | 3 | 79 | 822 | 0.95 | 0.91 | 10.87 | 0.05 | 211.57 |
| 赵四军 ^[15] | 33 | 3 | 5 | 43 | 0.92 | 0.90 | 8.80 | 0.09 | 94.60 |
| Konstantinidis ^[16] | 48 | 4 | 6 | 44 | 0.92 | 0.88 | 7.69 | 0.09 | 88.00 |
| Yu ^[17] | 18 | 12 | 4 | 26 | 0.60 | 0.87 | 4.50 | 0.46 | 9.75 |
| Berger ^[18] | 12 | 8 | 4 | 16 | 0.60 | 0.80 | 3.00 | 0.50 | 6.00 |
| Jereb ^[19] | 18 | 2 | 0 | 25 | 0.90 | 1.00 | - | 0.12 | 377.40 |

2.2 文献质量评价 9 篇文献中有 6 篇^[13-16, 18-19]为前瞻性研究, 研究对象均为成人颅内感染者, 均在入院期间进行标准诊断并检测血清 PCT, 均详细描述了血清 PCT 的检测方法。但纳入文献仍存在一定风险: 文献^[16-18]中作者未遵循盲法, 在已知检验结果的情况下进行结果判读, 故这两篇文献在待评价试验方面存在高风险; 文献^[12, 16] PCT 检测与金标准的检查时间间隔超过 24 h, 故病例流程和进展情况方面存在高风险。见图 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 敏感性分析 分别剔除样本量 < 50 的文献及回顾性研究文献行敏感性分析。结果显示, 剔除文献后的各诊断参数 95% CI 与原数据较大部分重叠, 提示结论较可靠。见表 3。

2.3.2 异质性来源 Meta 回归分析 排除阈值效应引起的异质性后, 各研究间仍存在异质性, 为进一步寻找异质性来源, 本研究对 PCT 检测方法、研究设计类型进行了 Meta 回归分析。结果显示, 均 $P > 0.05$, 说明这些因素均不能解释研究间存在的异质性。

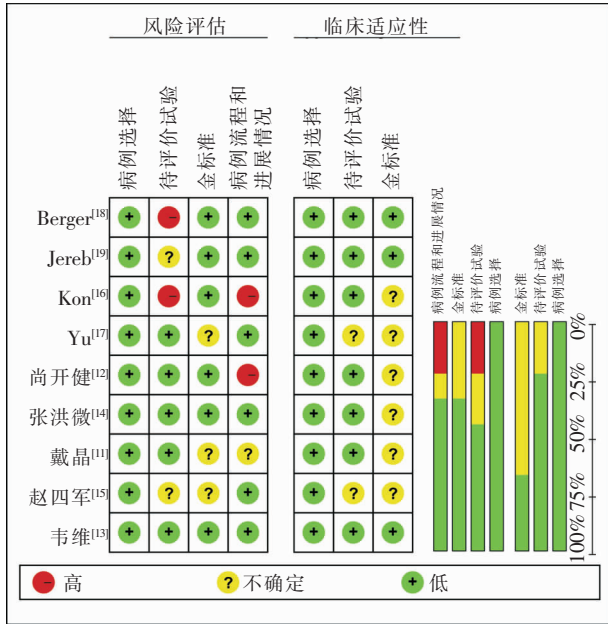


图 1 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析纳入文献质量风险评估表

Figure 1 Quality risk assessment table of Meta analysis on literatures about diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

表 3 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析纳入文献敏感性分析结果

Table 3 Sensitivity analysis results of Meta analysis on literatures about diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

| 剔除标准 | SEN(95%CI) | SPE(95%CI) | PLR(95%CI) | NLR(95%CI) | AUC | Q* |
|-------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|--------|
| n<50 | 0.870(0.824~0.909) | 0.905(0.886~0.922) | 6.782(4.089~11.247) | 0.136(0.050~0.371) | 0.9377 | 0.8746 |
| 回顾性研究 | 0.909(0.866~0.942) | 0.909(0.890~0.926) | 7.504(4.479~12.572) | 0.110(0.040~0.305) | 0.9517 | 0.8927 |

表 4 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析亚组分析结果

Table 4 Subgroup analysis results of Meta analysis on literatures about diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

| 亚组分类 | SEN(I ²) | SPE(I ²) | DOR(I ²) | AUC | Q* |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|
| PCT 检测方法 | | | | | |
| 酶联荧光法 | 0.88(0.808) | 0.91(0.353) | 77.03(0.709) | 0.9569 | 0.9000 |
| 双抗体免疫发光分析法 | 0.80(0.874) | 0.87(0.056) | 23.54(0.854) | - | - |
| PCT 阳性临界值(ng/mL) | | | | | |
| ≤0.1 | 0.81(0.875) | 0.90(0.180) | 25.94(0.835) | 0.9411 | 0.8789 |
| ~0.5 | 0.93(0.000) | 0.91(0.541) | 107.21(0.000) | 0.9692 | 0.9185 |
| 实验设计类型 | | | | | |
| 前瞻性研究 | 0.91(0.718) | 0.91(0.448) | 73.63(0.695) | 0.9517 | 0.8927 |
| 回顾性研究 | 0.69(0.694) | 0.85(0.000) | 13.54(0.251) | 0.9173 | 0.8502 |

注:在双抗体分析法组中仅纳入两篇文献无法计算 SPOC AUC 及 Q*

此外,森林图中,各研究的 DOR 与合并 DOR 并不沿同一直线分布,同时 Cochran-Q = 29.70, P = 0.0002,表明存在非阈值效应引起的异质性,见

2.3.3 亚组分析 分别对 PCT 阳性临界值、PCT 检测方法及实验设计类型进行亚组分析,结果提示 PCT 阳性临界值 0.1~0.5 ng/mL 组的 DOR 值最高,SROC AUC 和 Q* 指数最大。汇总 PCT 临界值为 0.1~0.5 ng/mL 的 4 篇文献的四格表数据,SEN、SPE、DOR 的 I² 值分别为 0、0.541、0。见表 4。

2.3.4 合并效应量 随机效应模型 Meta 分析结果,汇总 SEN 0.86(95%CI:0.82~0.89)、SPE 0.91(95%CI:0.89~0.92);PLR 6.50(95%CI:4.15~10.18)、NLR 0.15(95%CI:0.07~0.33);DOR 44.66(95%CI:16.26~122.66);SROC AUC 0.9357,Q* 指数 0.8720。见图 2~7。

2.3.5 异质性检验 在诊断试验中引起异质性的原因有阈值效应和非阈值效应,首先考虑阈值效应所致,使用 Meta-Disc 1.4 软件观察 SROC 曲线平面图,未发现 ROC 曲线呈典型“肩臂状”分布,提示不存在阈值效应,见图 7。进一步计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数为 -0.088, P = 0.821,亦提示不存在阈值效应。

图 6。异质性检验结果提示各研究之间存在一定异质性(I²>50%,P<0.01)。

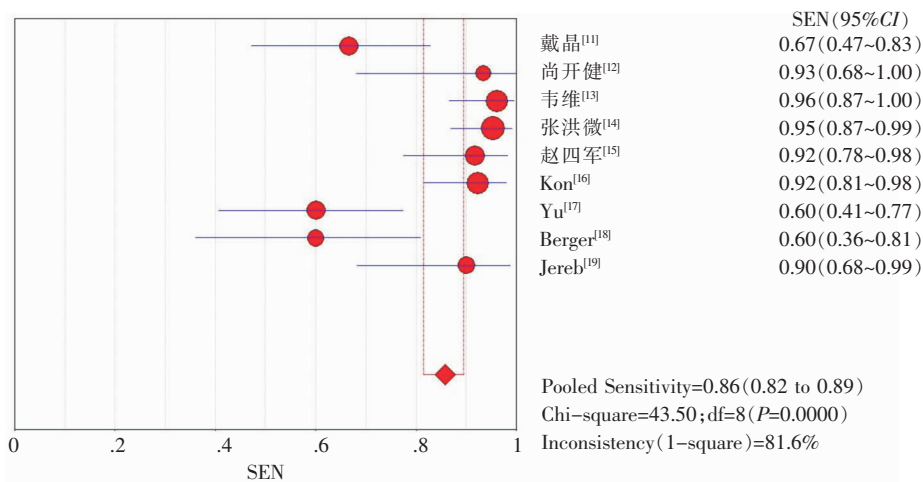


图 2 血清 PCT 诊断成人颅内感染 SEN 的森林图

Figure 2 Forest plot of sensitivity of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

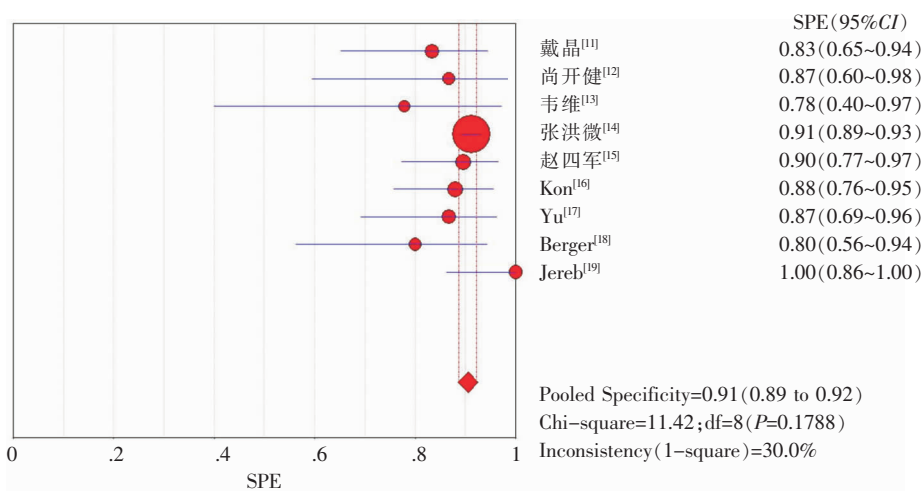


图 3 血清 PCT 诊断成人颅内感染 SPE 的森林图

Figure 3 Forest plot of specificity of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

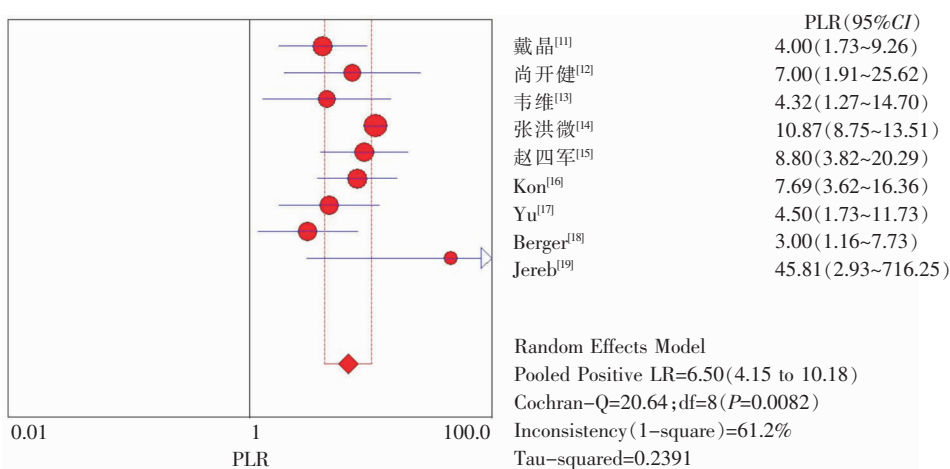


图 4 血清 PCT 诊断成人颅内感染 PLR 的森林图

Figure 4 Forest plot of positive likelihood ratio of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

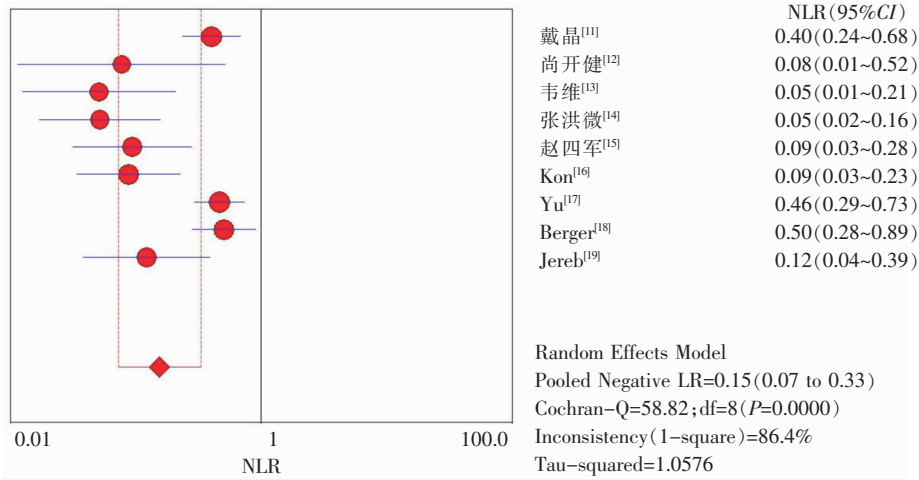


图 5 血清 PCT 诊断成人颅内感染 NLR 的森林图

Figure 5 Forest plot of negative likelihood ratio of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

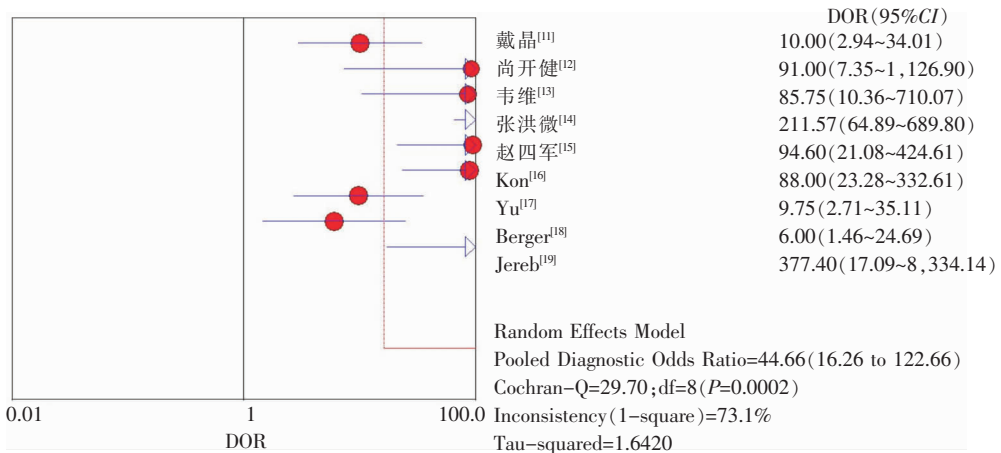


图 6 血清 PCT 诊断成人颅内感染诊断 DOR 的森林图

Figure 6 Forest plot of diagnostic odds ratio of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

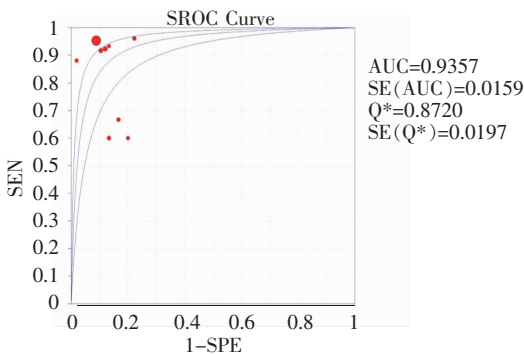


图 7 血清 PCT 诊断成人颅内感染的 SROC 曲线

Figure 7 SROC of serum PCT for diagnosing intracranial infection in adults

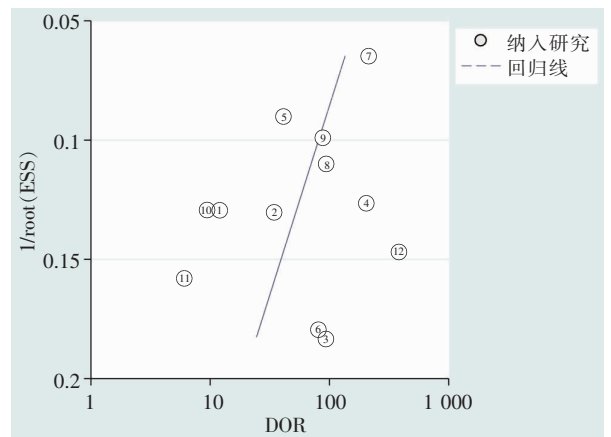


图 8 PCT 对成人颅内感染诊断价值 Meta 分析纳入文献偏倚分析图

Figure 8 Publication bias of literatures for Meta analysis on diagnostic value of PCT for intracranial infection in adults

2.3.6 发表偏倚 Deek 检验结果显示 $P = 0.07$, 说明漏斗图基本对称,不存在明显偏倚。见图 8。

3 讨论

脑脊液(CSF)的涂片和细菌培养被认为是诊断颅内感染的金标准,感染类型的鉴定也取决于临床评估。CSF 的常规生化和细菌学检查包括:CSF 细胞计数、蛋白质水平、葡萄糖和氯离子、CSF 涂片分析、细菌培养和聚合酶链反应^[20]。但这些检测阳性率低且病原菌耐药性逐年增加,治疗难度加大及治疗费用不断增高,故亟待出现早期敏感且特异性高的诊断指标。PCT 是降钙素的前肽,由甲状腺髓质细胞和肺的神经外胚层细胞产生。PCT 由 116 个氨基酸组成通常被认为是内源非甾体物质^[21]。PCT 在正常条件下(约 2.5 ng/mL)非常低,并且不能通过常规测试方法检测^[22]。然而,病原体感染刺激甲状腺髓质细胞合成 PCT,并将大量的 PCT 分泌到血液中,导致血清 PCT 的增加^[23]。研究表明,PCT 可用作诊断细菌感染,特别是肺炎的相对特异性指标^[24-25]。PCT 的敏感性和特异性高,可广泛用作临床诊断中的早期炎症标志物。另外,PCT 在细菌感染的早期诊断中优于传统炎症标志物,可以估计感染的严重程度和预后^[26]。

目前,关于 PCT 的研究逐渐增多,国内外发表的相关文献不断增加。SROC AUC 是衡量某一诊断方法准确性的效应指标,其以 SEN 为纵坐标,1 - SPE 为横坐标,曲线下面积 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。另外,常以 SROC 曲线上尽量靠近左上角约登指数(约登指数 = SEN + SPE - 1)最大的切点为阈值。本研究结果提示,PCT 诊断颅内感染的合并 SEN 和 SPE 分别为 0.86 和 0.91,SROC AUC 和 Q^* 分为 0.9357 和 0.8720,提示 PCT 对颅内感染具有较高的诊断价值。PCT 在正常生理情况下体内水平 < 0.1 ng/mL,基本无法检测到^[27]。但当机体出现感染,尤其是细菌感染后,PCT 水平将快速升高。临床多项研究显示,血清 PCT 水平 > 0.5 ng/mL 的即可判断为细菌感染^[28-29]。本研究的亚组分析结果显示,PCT 以 0.1~0.5 ng/mL 为阳性临界值时的 SEN 最高为 0.93,SPE 不变为 0.91。以 0.1~0.5 ng/mL 为阳性临界值时 DOR 值最高,SROC AUC 和 Q^* 指数最大且进行亚组分析后 0.1~0.5 ng/mL 组 I^2 值明显下降,故此为血清 PCT 最佳阳性值。

本研究尚存在诸多局限性,本研究分析纳入的文献均通过电子检索系统,仅纳入中英文资料,应该扩大检索范围包括图书文献、会议论文等,以这些形式发表的阴性研究可能对本研究血清 PCT 诊断颅内感染的诊断价值造成影响。PCT 水平的升高同样存在于多种非感染性疾病中,如外伤、手术、烧伤、热疗和肿瘤等,应排除这些干扰因素。本研究纳入的原始文献多为回顾性研究,造成 PCT 采样时点的不同,可能对结果判断产生一定影响;此外,目前颅内感染缺乏可靠的诊断方法,金标准的原则存在一定的偏倚。鉴于上述不足,建议今后的研究报告尽量遵循诊断实验准确度研究报告标准(STARD),以提高诊断性试验的报告质量,更有利于临床决策。

总之,本 Meta 分析认为血清 PCT 诊断成人颅内感染具有较好的诊断准确性,可作为颅内诊断和鉴别诊断的一项重要参考指标。但仍需要大量高质量的研究来进一步深入探讨其临床诊断价值,以期在临床异质性较小情况下,获得较准确的分析结果,并与患者病史、体检、放射学检查、微生物学检查等相结合,以提高诊断效能。

[参考文献]

- [1] Voorhees R, Cohen-Gadol AA, Spencer DD. Early evolution of neurological surgery: conquering increased intracranial pressure, infection, and blood loss[J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18(4): e2.
- [2] Pechmann A, Anastasopoulos C, Korinthenberg R, et al. Decompressive craniectomy after severe traumatic brain injury in children: complications and outcome [J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(1): 5-12.
- [3] Ravindra VM, Neil JA, Shah LM, et al. Surgical management of traumatic frontal sinus fractures: Case series from a single institution and literature review[J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 141.
- [4] Tahiri Y, Paliga JT, Wes AM, et al. Perioperative complications associated with intracranial procedures in patients with nonsyndromic single-suture craniosynostosis[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(1): 118-123.
- [5] Xu H, Niu C, Fu X, et al. Early cranioplasty vs. late cranioplasty for the treatment of cranial defect: A systematic review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 136: 33-40.
- [6] Zhang YP, Shields LB, Yao TL, et al. Intrathecal treatment of cerebral vasospasm[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): 1201-1211.
- [7] Folyovich A, Biró E, Orbán C, et al. Relevance of novel inflammatory markers in stroke-induced immunosuppression[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 41.

- [8] Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 110.
- [9] Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections[J]. *APMIS*, 2015, 123(9): 740–748.
- [10] Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia[J]. *Support Care Cancer*, 2011, 19(10): 1593–1600.
- [11] 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.
- [12] 尚开健. 颅底骨折合并颅内感染患者血清降钙素原的变化[D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [13] 韦维, 李春明, 黄宇. 血清降钙素原和脑脊液降钙素原检测在成年人中枢神经系统细菌感染中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(6): 769–771.
- [14] 张洪微, 窦榕榕, 渠雪红, 等. 血清降钙素原在开颅术后颅内感染早期诊断中的价值[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(12): 756–758.
- [15] 赵四军, 赵明, 徐欣, 等. 降钙素原和 C-反应蛋白在老年颅脑手术后颅内感染中的诊断及预后价值分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(10): 2267–2270.
- [16] Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, et al. Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for meningitis? [J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29(3): 169–174.
- [17] Yu Y, Li HJ. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin for early intracranial infection after craniotomy[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(5): e6021.
- [18] Berger C, Schwarz S, Schaebitz WR, et al. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(8): 1778–1781.
- [19] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis[J]. *Infection*, 2001, 29(4): 209–212.
- [20] Petry F, Torzewski M, Bohl J, et al. Early diagnosis of *Acanthamoeba* infection during routine cytological examination of cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(5): 1903–1904.
- [21] Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Nieto M, et al. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2006, 165(1): 26–29.
- [22] Holm AM, Tjonnfjord G, Yndestad A, et al. Polyclonal expansion of large granular lymphocytes in common variable immunodeficiency-association with neutropenia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 144(3): 418–424.
- [23] 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]. *J Rheumatol*, 2008, 35(1): 114–119.
- [24] Pourakbari B, Mamishi S, Zafari J, et al. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection[J]. *Braz J Infect Dis*, 2010, 14(3): 252–255.
- [25] Lai CC, Chen SY, Wang CY, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(3): 518–522.
- [26] 周振军, 孙新林, 文平, 等. 探讨降钙素原在颅脑手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.
- [27] 任磊, 周启立, 刘霞, 等. 血清降钙素原在儿童化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎中的鉴别诊断价值[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(5): 497–499.
- [28] Gao D, Chen X, Wu H, et al. The levels of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbation[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 193–198.
- [29] Frask A, Orłowski M, Dowgiallo-Wnukiewicz N, et al. Clinical evaluation of C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of postoperative complications after laparoscopic sleeve gastrectomy [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2017, 12(2): 160–165.

(本文编辑:文细毛)