

幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡诊断 幽门螺杆菌感染的 Meta 分析

洪万东 朱启槐 陈向荣

【摘要】 目的 评价幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡诊断幽门螺杆菌感染的精确性。方法 计算机检索 Medline(1966-2007 年 4 月)、EMbase(1985-2007 年 4 月)和中国期刊全文数据库(1994-2007 年)有关幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡诊断幽门螺杆菌感染的临床试验,按 Cochrane 协作网推荐的方法进行 Meta 分析。结果 共 11 篇文献被纳入评价。合并敏感性和合并特异性分别为 0.93 (95% CI:0.91~0.94)、0.93(95% CI:0.90~0.95),合并阳性似然比和合并阴性似然比分别为 12.01 (95% CI:8.90~16.19)、0.08(95% CI:0.07~0.11)。合并诊断优势比为 160.14(95% CI:100.43~255.34)。SROC 曲线下面积为 0.974±0.005。结论 幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡是一种精确无创的诊断成年人幽门螺杆菌感染方法。

【关键词】 幽门螺杆菌; 粪便抗原; 诊断试验; Meta 分析

Study on the value of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) stool antigen ImmunoCard STAT in the diagnosis of *H. pylori* infection: a Meta-analysis HONG Wan-dong, ZHU Qi-huai, CHEN Xiang-rong. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the accuracy of the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) stool antigen (HpSA) test and ImmunoCard STAT HpSA in the primary diagnosis of *H. pylori* infection. **Methods** We searched Medline (1966-2007.4), EMbase (1985-2007.4), Chinese Journals Full-text Database (CJFD) (1994-2007) etc. to identify Clinical Trials of ImmunoCard STAT HpSA for the primary diagnosis of *H. pylori* infection. Meta-analysis was conducted using the method recommended by The Cochrane Collaboration Center. **Results** Eleven trials were included with pooled sensitivity, pooled specificity as 0.93 (95% CI: 0.91-0.94), 0.93 (95% CI: 0.90-0.95), respectively. Pooled positive likelihood ratio and pooled negative likelihood ratio were 12.01 (95% CI: 8.90-16.19), 0.08 (95% CI: 0.07-0.11), respectively with the pooled diagnostic odds ratio as 160.14 (95% CI: 100.43-255.34). The area under the summary receiver operating characteristic (SROC) was 0.974±0.005. **Conclusion** ImmunoCard STAT HpSA appeared to be an accurate non-invasive method for the initial diagnosis of *H. pylori* infection.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Stool antigen; Diagnostic test; Meta-analysis

幽门螺杆菌(Hp)是胃炎和消化性溃疡疾病的主要病因,发展中国家中约 80%~90% 和发达国家 50 岁以上人群中的 50% 人口感染 Hp,是最常见的细菌感染^[1]。Hp 感染诊断方法分为侵入性和非侵入性。前者有赖于内镜的检查,如菌培养、组织学检查、快速尿素酶试验等,后者如检测血清抗体、粪抗原、尿素呼气试验等。该类检查均因设备、技术要求较高,有一定损伤性,部分受检者不愿接受。非侵入性试验中的¹³C 或¹⁴C-尿素呼气试验具有较高的敏感性和特异性,但由于费用高限制了其应用。Hp 粪便抗原免疫卡(ImmunoCard STAT,免疫卡)作为一

种简便、快速有效、费用低廉的诊断方法正在国内外广泛开展,本文通过 Meta 分析以评价免疫卡在诊断成年人 Hp 感染的可靠性。

资料与方法

1. 纳入标准:入选研究对象为成年人,既往无胃切除术史、4 周内无服用抑制胃酸药物、无进行抗 Hp 治疗等病史。凡有关用免疫卡诊断 Hp 感染的以全文形式发表、数据齐全给予纳入,同时去除重复发表的文献。

2. 检索策略:检索库包括 Medline(1966-2007 年 4 月)、EMbase(1985-2007 年 4 月)、中国期刊全文数据库 CNKI(1994-2007 年 4 月)。英文检索词

为 *Helicobacter pylori*、stool antigen、ImmunoCard、diagnostic test。中文检索词为幽门螺杆菌、粪便抗原、免疫卡、诊断试验。

3. 研究质量评价: 采用诊断试验评价工具 QUADAS 来评价文献质量^[2], 每个项目按是、否、不清楚 3 个标准来判断, 由 2 名作者独立评价, 如有分歧通过协商解决。

4. 统计学分析: 采用 Meta-Disc 1.2 软件进行分析。各试验结果的异质性检验采用 χ^2 检验, 以 I^2 大小评价异质性的程度, 如 $I^2 > 50\%$ 则考虑为有大量异质性^[3]。若无异质性, 采用固定效应模型; 若存在异质性, 则采用随机效应模型。计算合并敏感性、特异性及似然比。因为各研究在报道某项试验的阳性和阴性结果时, 采用的截断阈值可能不尽相同, 所以研究间的敏感度和特异度的变异, 部分可能由于阈值的变动所致, 而采用诊断优势比(DOR)就可以克服这个问题^[4]。计算诊断优势比, 首先建立线性方程 $D = a + bS$, 方程中 $D = \log(OR)$, $S = \text{logit}$

(TPR) + logit(FPR), S 与诊断界点的选择有关, 视为诊断阈值, b 为回归系数, 如果 b 和 0 的差异无统计学意义, 则说明 OR 值不随诊断阈值的变动而改变^[4], 也说明诊断阈值的变异没有影响 SROC 曲线的形状^[5], 则可按 Cochrane 协作网推荐的方法绘制 SROC 曲线^[6]。以发表语种进行对敏感性分析, 采用漏斗图法来判断是否存在发表偏倚。

结果

去除重复发表的文献后, 纳入以全文形式发表相关文章 11 篇^[1,7-16]。研究患者总计 1285 例。纳入研究的文章质量评价结果见表 1。

1. 合并统计值: 各研究统计值结果见表 2。

(1) 合并敏感度: 各研究敏感度从 79% 至 100%^[1,10], 异质性检验: $\chi^2 = 17.93, P = 0.056, I^2 = 44.2\%$ 。表明各研究具有同质性, 采用固定效应模型, 合并敏感度为 0.93% (95% CI: 0.91~0.94)。

(2) 合并特异度: 各研究特异度从 85%^[14] 至

表1 用 QUADAS 评价免疫卡诊断成年人 Hp 感染 11 篇文献的质量

研究者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Chisholm 等 ^[8]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
Li 等 ^[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
Trevisani 等 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	是	不清	是	是
Veijola 等 ^[13]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	不清	是	不清	是	是
Hooton 等 ^[1]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
Wu 等 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
成虹和胡伏莲 ^[10]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
王雷等 ^[11]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
郭银燕等 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
方慧祺等 ^[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是
于涛等 ^[7]	否	是	不清	是	是	是	是	是	是	不清	不清	不清	是	是

注: QUADAS 评价标准, 1. 病例谱是否包含了各种病例及易混淆的疾病病例? 2. 研究对象的选择标准是否明确? 3. 金标准是否准确区分有病、无病状态? 4. 金标准与待评价试验检测的间隔时间是否足够短, 以避免出现疾病病情的变化? 5. 是否所有的样本或随机选择的样本均接受了金标准试验? 6. 是否所有的病例无论待评价试验的结果如何, 都接受了相同的金标准试验? 7. 金标准是否独立于待评价试验? 8. 待评价试验的操作是否描述的足够清楚且可重复? 9. 金标准试验的操作是否描述的足够清楚且可重复? 10. 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的? 11. 金标准试验的结果判读是否是在不知晓待评价试验结果的情况下进行的? 12. 当解释试验结果时可获得临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致? 13. 是否报告了难以解释/中间试验结果? 14. 对退出研究的病例是否进行解释?

表2 免疫卡诊断成年人 Hp 感染 11 篇文献各研究统计值

研究者	样本数	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性似然比	阴性似然比	诊断优势比
Chisholm 等 ^[8]	112	0.94(0.85~0.98)	1.00(0.93~1.00)	91.22(5.78~1438.93)	0.07(0.03~0.17)	1304.11(68.53~24818.56)
Li 等 ^[9]	53	0.93(0.76~0.99)	0.88(0.70~0.98)	8.02(2.75~23.39)	0.08(0.02~0.32)	95.83(14.67~625.96)
Trevisani 等 ^[12]	104	0.88(0.77~0.95)	1.00(0.92~1.00)	78.93(5.01~1244.63)	0.12(0.06~0.24)	634.87(35.28~11425.71)
Veijola 等 ^[13]	282	0.93(0.88~0.96)	0.89(0.81~0.94)	8.20(4.69~14.32)	0.08(0.05~0.13)	103.44(44.49~240.48)
Hooton 等 ^[1]	102	0.79(0.65~0.90)	0.96(0.87~1.00)	21.38(5.44~83.93)	0.22(0.12~0.38)	98.80(20.46~477.16)
Wu 等 ^[16]	176	0.95(0.89~0.98)	0.91(0.82~0.96)	10.44(5.15~21.20)	0.06(0.02~0.13)	188.00(57.27~617.12)
成虹和胡伏莲 ^[10]	40	1.00(0.86~1.00)	0.87(0.60~0.98)	6.28(2.01~19.62)	0.02(0.00~0.36)	275.40(12.32~6157.56)
王雷等 ^[11]	40	0.92(0.64~1.00)	0.93(0.76~0.99)	12.46(3.25~47.72)	0.08(0.01~0.55)	150.00(12.35~1822.26)
郭银燕等 ^[14]	94	0.97(0.88~1.00)	0.85(0.69~0.95)	6.57(2.92~14.79)	0.04(0.01~0.15)	168.20(30.75~920.10)
方慧祺等 ^[15]	217	0.93(0.87~0.97)	0.94(0.88~0.98)	16.72(7.13~39.25)	0.08(0.04~0.14)	222.89(72.13~688.76)
于涛等 ^[7]	65	0.96(0.87~1.00)	0.93(0.66~1.00)	13.45(2.03~88.99)	0.04(0.01~0.17)	318.50(26.75~3792.35)

100%^[8,12], 异质性检验: $\chi^2 = 21.42, P = 0.018, I^2 = 53.3\%$ 。表明各研究具有异质性, 采用随机效应模型, 合并特异度为 0.93% (95% CI: 0.90~0.95)。

(3) 合并阳性似然比: 各研究阳性似然比从 0.28^[10] 至 91.22^[8], 异质性检验: $\chi^2 = 11.00, P = 0.358, I^2 = 9.1\%$ 。表明各研究具有同质性, 采用固定效应模型, 阳性似然比为 12.01 (95% CI: 8.9~16.19)。

(4) 合并阴性似然比: 各研究阴性似然比从 0.02^[10] 至 0.22^[11], 异质性检验: $\chi^2 = 16.64, P = 0.083, I^2 = 39.9\%$ 。表明各研究具有同质性, 采用固定效应模型, 和合并阴性似然比为 0.08 (95% CI: 0.07~0.11)。

(5) 合并诊断优势比: 各诊断优势比从 95.83^[9] 至 1304.11^[8], 异质性检验: $\chi^2 = 5.42, P = 0.86, I^2 = 0\%$ 表明各研究具有同质性, 采用固定效应模型, 合并诊断优势比为 160.14 (95% CI: 100.43~255.34)。

2. SROC 曲线下面积: 根据最小二乘法拟回归方程 $D = a + bS$, 结果 $a = 5.097, b = -0.140, P = 0.5585 > 0.05$, 表明无阈值效应, 因此可据此绘制 SROC 曲线。曲线下面积为 0.974 ± 0.005 。

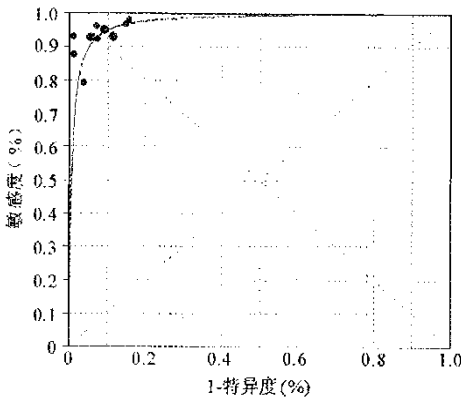


图1 评价免疫卡诊断成年人 Hp 感染 11 篇文献质量的 SROC 曲线

3. 敏感度分析: 以 6 篇英文形式发表的文献进行敏感性分析提示结果仍稳定。合并敏感度为 0.92% (95% CI: 0.89~0.94), 合并特异度为 0.93% (95% CI: 0.90~0.96), 合并阳性似然比为 12.78 (95% CI: 8.72~18.73), 合并阴性似然比为 0.10 (95% CI: 0.07~0.13), SROC 曲线下面积为 0.971 ± 0.006 。

4. 发表性偏倚: 11 篇纳入本次研究文献的漏斗图显示不对称, 提示存在发表偏倚。

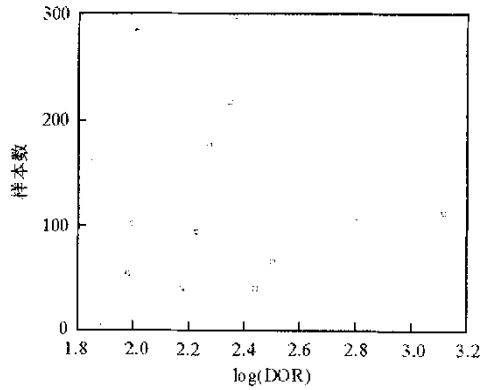


图2 评价免疫卡诊断成年人 Hp 感染 11 篇文献质量的漏斗图

讨论

目前用于 Hp 感染的检测有多种方法, 其中侵入性方法需胃镜检查及胃黏膜活检, 患者依从性差, 并易引起交叉感染, 因而其应用受到一定限制。血清学检查作为非侵入性方法之一对诊断 Hp 的现症感染意义不大, 临床中较少使用。¹³C 或 ¹⁴C-尿素呼气试验均以 Hp 尿素酶活性为基础, 易受到消化道中其他产尿素酶细菌干扰而产生假阳性, 在使用质子泵抑制等药物后可呈假阴性^[7]。免疫卡是一种基于横向流动色谱技术, 使用高效单克隆抗体快速的免疫分析试验, 检测粪便中 Hp 抗原, 敏感性和特异性高, 方法简便快捷, 具有广阔应用前景^[14]。

纳入本次研究的各文献报告免疫卡对诊断成年人 Hp 感染的敏感性从 79%^[11] 至 100%^[10] 不等, 特异性波动于 85%^[14] 至 100%^[8,12], 这可能和纳入研究样本多少有关; 由于免疫卡采用针对粪便中 Hp 的菌体抗原成分的单克隆抗体, 直接检测 Hp 本身, 而消化不良、消化性溃疡等不同疾病 Hp 感染率和排菌量多少也不同, 故也可能和各文献纳入研究对象的不同疾病的比例有关。本文通过 Meta 分析发现免疫卡诊断成年人 Hp 感染的合并敏感度为 0.93% (95% CI: 0.91~0.94)、合并特异度为 0.93% (95% CI: 0.90~0.95), 与 Gisbert 等^[17] 研究结果一致。

从似然比的角度选择原则是: 当阳性似然比大于 10 且阴性似然比小于 0.1 时, 具有令人信服的诊断效力, 当阳性似然比大于 5 且阴性似然比小于 0.2 时, 具有较强的诊断效力^[18]。本文 Meta 分析显示合并阳性似然比为 12.01 (95% CI: 8.90~16.19), 即正确判断阳性的可能性是错判阳性的可能性的

12.01倍。合并阴性似然比0.08(95% CI: 0.07~0.11),即错判阴性的可能性是正确判断阴性可能性的0.08倍。因此免疫卡对Hp感染具有较好的诊断价值。DOR即为病例组中试验阳性的比值与对照组中的试验阳性的比值比(OR),它表示试验结果与疾病之间的联系程度,并且不依赖于受检人群中目标疾病患病率的高低,将灵敏度和特异度综合起来测量诊断试验的准确度^[4],本文DOR为160.14(95% CI: 100.43~255.34),故免疫卡具有较高的诊断价值。SROC曲线下面积反映整个检测范围总的准确率。曲线下面积为0.5~0.7,表示准确性较低,曲线下面积为0.7~0.8,表示准确性中等,曲线下面积为0.8以上时,表示准确性较高^[19]。本研究SROC曲线下面积为0.974±0.005,说明免疫卡具有较高的诊断价值。

本次研究文献的漏斗图显示不对称,提示存在发表偏倚,这可能与本文在检索数据库时仅限于以中文和英文发表的文献而造成语言性偏倚有关。另外,Meta分析在收集数据时,除了要发表的文章数据库进行系统检索,还要尽可能收全那些未发表的文献,本文纳入的文献均已在国内外公开发表,并未收集尚未发表的相关文章,这也易致偏倚的发生。尽管存在上述不足,但敏感性分析提示结论仍有一定的稳健性。因此,免疫卡对判断成年人Hp感染具有较高的精确性,由于粪便标本极易获得,不受任何年龄、性别和疾病限制,又具有快速、无创、简单等特点,更适宜于老年人、孕妇等特殊人群。由于该方法不需要昂贵设备和特殊技术,操作快速、简便,价格适宜,故适合于基层医院开展。

参 考 文 献

[1] Hooton C, Keobane J, Clair J, et al. Comparison of three stool antigen assays with the ¹³C-urea breath test for the primary diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring treatment outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(6): 595-599.

[2] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3:25.

[3] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560.

[4] 董峰, 陈坤, 何寒青. 优势比在诊断试验评价中的应用. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(10): 813-814.

[5] Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin

for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(3): 210-217.

[6] 刘关键, 吴泰相. 诊断性试验的 Meta 分析——SROC 曲线法介绍. *中国循证医学杂志*, 2003, 3(1): 41-44.

[7] 于涛, 文卓夫, 缪惠标. 幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡在消化性溃疡患者中的应用价值. *新医学*, 2006, 37(12): 786-788.

[8] Chisholm SA, Watson CL, Teare EL, et al. Non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in adult dyspeptic patients by stool antigen detection; does the rapid immunochromatography test provide a reliable alternative to conventional ELISA kits. *J Med Microbiol*, 2004, 53(Pt 7): 623-627.

[9] Li YH, Guo H, Zhang PB, et al. Clinical value of *Helicobacter pylori* stool antigen test, ImmunoCard STAT IIpSA, for detecting *H. pylori* infection. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(6): 913-914.

[10] 成虹, 胡伏莲. 幽门螺杆菌粪便抗原免疫卡在诊断幽门螺杆菌现症感染和判断其在根除治疗中的价值. *中华医学杂志*, 2004, 84(14): 1166-1170.

[11] 于雷, 李宜辉, 张鹏彬, 等. ELISA 法与 HpSA 免疫快检卡检测幽门螺杆菌粪便抗原的比较. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(5): 1235-1237.

[12] Trevisani L, Sartori S, Rossi MR, et al. Evaluation of a new rapid immunoassay for the detection of *Helicobacter pylori* in faeces: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(4): 485-489.

[13] Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, et al. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(46): 7340-7344.

[14] 郑银燕, 张澍田, 于中麟, 等. 免疫快检卡——幽门螺杆菌粪便抗原检测的临床评价. *北京医学*, 2005, 27(8): 459-461.

[15] 方慧祺, 姜贵君, 何洁, 等. 幽门螺杆菌粪便抗原快速检测在幽门螺杆菌感染诊疗前后应用的初步评价. *中国医师进修杂志*, 2006, 29(5): 37-38.

[16] Wu DC, Wu IC, Wang SW, et al. Comparison of stool enzyme immunoassay and immunochromatographic method for detecting *Helicobacter pylori* antigens before and after eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006, 56(4): 373-378.

[17] Gisbert JP, de MF, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1921-1930.

[18] Jacobske R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*, 1994, 271(9): 703-707.

[19] Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(10): 2410-2422.

(收稿日期: 2007-08-30)
(本文编辑: 张林东)