

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20195333

· 论 著 ·

## 艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒对艰难梭菌感染诊断价值的 Meta 分析

祁 琪<sup>1</sup>, 茅一萍<sup>2</sup>, 李 阳<sup>1</sup>, 刘 纪<sup>1</sup>, 高 洁<sup>1</sup>, 杨 阳<sup>3</sup>, 郑 伟<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学护理学院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院感染管理科, 江苏 徐州 221000; 3. 徐州医科大学附属医院脑血管外科, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** **目的** 探讨艰难梭菌谷氨酸脱氢酶(GDH)抗原及毒素检测试剂盒(简称 CD 快速检测试剂盒)对艰难梭菌感染(CDI)的诊断价值。**方法** 按照纳入和排除标准筛选文献,检索有关 CD 快速检测试剂盒诊断 CDI 的文献,采用诊断准确性研究的质量评价工具 QUADAS 进行质量评价,应用 Meta DiSc 1.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 8 篇文献 2 852 例研究对象。纳入文献均为高质量文献,异质性检验显示无阈值效应,但存在其他原因导致的非阈值性异质性。采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,CD 快速检测试剂盒 GDH 抗原检测诊断 CDI 的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断优势比及其 95%CI 分别为 0.96(0.94,0.98)、0.96(0.95,0.97)、20.07(13.47,29.92)、0.04(0.03,0.07)、409.35(168.01,997.39);毒素检测诊断 CDI 分别为 0.54(0.48,0.59)、1.00(0.99,1.00)、64.23(18.90,218.33)、0.48(0.37,0.62)、142.74(40.94,497.61)。试剂盒 GDH 抗原、毒素检测诊断 CDI 的受试者工作曲线下面积(AUC<sup>SROC</sup>)分别为 0.9877、0.9529, Q\* 指数分别为 0.9718、0.9228。**结论** CD 快速检测试剂盒抗原检测部分灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比及诊断优势比均较高,毒素检测部分虽灵敏度欠佳,但特异度较高,可作为缺乏专业设备条件的地区及医院 CDI 的初筛试剂盒。

**[关键词]** 艰难梭菌; 艰难梭菌感染; 检测试剂盒; 谷氨酸脱氢酶; 毒素; Meta 分析

**[中图分类号]** R446.5

## Meta-analysis on diagnostic value of *Clostridium difficile* glutamate dehydrogenase antigen and toxin detection kit C. Diff Quik Chek Complete<sup>®</sup> in *Clostridium difficile* infection

QI Qi<sup>1</sup>, MAO Yi-ping<sup>2</sup>, LI Yang<sup>1</sup>, LIU Ji<sup>1</sup>, GAO Jie<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>3</sup>, ZHENG Wei<sup>2</sup>

(1. School of Nursing of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 2. Department of Healthcare-associated Infection Management, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; 3. Department of Cerebrovascular Surgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnostic value of *Clostridium difficile* (*C. difficile*) glutamate dehydrogenase (GDH) antigen and toxin detection kit (C. Diff Quik Chek Complete<sup>®</sup>) in *C. difficile* infection (CDI). **Methods** Literatures were screened according to inclusion and exclusion criteria, literatures about CDI diagnosed by C. Diff Quik Chek Complete<sup>®</sup> were retrieved, quality assessment tool QUADAS for diagnostic accuracy research was used to perform quality evaluation, Meta-DiSc 1.4 software was used to conduct Meta-analysis. **Results** A total of 8 literatures and 2 852 research subjects were included in the study. The included literatures are of high quality, heterogeneity test showed that there was no threshold effect, but there was non-threshold heterogeneity due to other

**[收稿日期]** 2019-04-15

**[基金项目]** 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX18\_2183)

**[作者简介]** 祁琪(1990-),女(汉族),江苏省徐州市人,研究生,主要从事医院感染管理研究。

**[通信作者]** 茅一萍 E-mail: 385524376@qq.com

causes. Meta-analysis was performed with random effect model, results showed that the combined sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, diagnostic dominance ratio (95% CI) of diagnosis of CDI through C. Diff Quik Chek Complete® GDH antigen detection were 0.96 (0.94, 0.98), 0.96 (0.95, 0.97), 20.07 (13.47, 29.92), 0.04 (0.03, 0.07), and 409.35 (168.01, 997.39) respectively; toxin detection for diagnosis of CDI were 0.54 (0.48, 0.59), 1.00 (0.99, 1.00), 64.23 (18.90, 218.33), 0.48 (0.37, 0.62), and 142.74 (40.94, 497.61) respectively. The area under the summary receiver operating characteristic curve (AUC<sup>SROC</sup>) of GDH antigen and toxin detection for diagnosis of CDI were 0.9877 and 0.9529 respectively, and Q\* index were 0.9718 and 0.9228 respectively. **Conclusion** The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and diagnostic dominance ratio of antigen detection by C. Diff Quik Chek Complete® are high, although the sensitivity of toxin detection is not perfect, its specificity is high, which can be used as the primary screening kit for CDI in areas and hospitals lacking professional equipment and conditions.

[**Key words**] *Clostridium difficile*; *Clostridium difficile* infection; C. Diff Quik Chek Complete®; glutamate dehydrogenase; toxin; Meta-analysis

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是一种产芽孢的革兰阳性厌氧杆菌,产毒株可分泌毒素 A、毒素 B 及二元毒素(CDT)而致病。艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)是由肠道致病性 CD 过度增殖,释放毒素引起的以胃肠道表现为主的疾病,其临床表现可从无症状定植到暴发性、复发性和潜在致命性结肠炎<sup>[1]</sup>。有资料<sup>[2]</sup>显示,25%~30%的抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)以及几乎所有的假膜性肠炎均是由 CD 引起的。根据美国最新医疗保健相关感染现患率调查,CD 仍是导致医院胃肠道感染的首要病原体<sup>[3]</sup>。随着抗菌药物的广泛使用,以及高毒力菌株核糖体 027 型的出现和流行,CD 对公共卫生造成的危害日益凸显。

CDI 的诊断基于临床病史、腹泻症状,以及实验室检测<sup>[4]</sup>。目前,有多种方法用于诊断 CDI,包括 CD 产毒培养(toxigenic culture, TC)、细胞培养毒素中和试验(cell culture cytotoxicity neutralization assay, CCNA)、核酸扩增法(nucleic acid amplification-based test, NAAT)、酶免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)及谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)等,其中,其中 TC 和 CCNA 为 CDI 诊断的金标准,但其过程复杂,耗时长,需要特定的实验设施和专业技术人员<sup>[4]</sup>,一般将其用于实验室科研及新检测方法的评估等,难以在临床上推广应用。而 NAAT 敏感性高,特异性强,且方便快捷,但其检测设备昂贵,对于许多普通临床实验室而言,缺乏条件将其作为 CD 的常规检测。EIA 操作简单快捷,可同时检测艰难梭菌 GDH 抗原及毒素 A/B,从而进行 CDI 体外诊断。最近,一个基于 EIA 的快速组合检测试剂盒——艰难梭菌谷氨酸

脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒(C. Diff Quik Chek Complete®, TECHLAB,以下简称 CD 快速检测试剂盒)已在各国推出,CD 快速检测试剂盒将 GDH 抗原检测和毒素 A/B 检测两部分结合起来,操作简单、便捷,仅需约 30 min 就可获得 GDH 抗原和毒素结果,且被证明可有效提高 CDI 诊断的准确性和效率<sup>[5-6]</sup>。近年来,有关评估 CD 快速检测试剂盒性能的研究较多,但各文献报道的灵敏度(SEN)和特异度(SPE)及诊断参数存在差异,对 CD 快速检测试剂盒用于 CDI 诊断的 Meta 分析未见报道,因此,本研究旨在通过 Meta 分析探讨 CD 快速检测试剂盒对 CDI 的诊断价值,探讨其能否广泛应用于临床 CDI 诊断,为临床医务人员对 CDI 的诊断、治疗、防控提供循证依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献的检索 电子检索 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普信息资源系统以及中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中建库至 2018 年 11 月 30 日发表的有关艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒(酶联免疫层析法)性能评估的文章,英文检索词为:*Clostridium difficile*; enzyme immunoassay/enzyme immunoassays; Quik Chek Complete。中文检索词为:艰难梭菌/难辨梭状芽胞杆菌、酶免疫法、检测试剂盒。通过 Endnote 软件进行文献管理与查重,通过人工检索确定符合入选标准的文献。

### 1.2 文献筛选与资料提取

1.2.1 纳入标准与排除标准 按照 Cochrane 协作网筛选与诊断试验方法中关于诊断性试验研究的纳

人和排除标准筛选文献。

1.2.1.1 纳入标准 (1)研究设计:前瞻性研究;(2)研究对象:存在腹泻、怀疑 CDI 的住院或门诊患者粪便标本;(3)金标准:以 TC 或 CCNA 为金标准;(4)能直接获得或间接计算出 GDH 和毒素检测的真阳性(TP)、假阳性(FP)、假阴性(FN)、真阴性(TN);(5)中文或英文文献。

1.2.1.2 排除标准 (1)以 TC 和 CCNA 以外的方法为检测金标准;(2)存在研究设计缺陷;(3)综述、会议文摘、个案、动物实验等基础性研究;(4)主要针对高毒力株检测;(5)统计方法错误且无法修正,无法获取 TP、FP、FN、TN 者,原始数据不全或者数据重复发表。

1.2.2 文献的筛选 由两位研究员独立严格按照纳入与排除标准对检出文献进行筛选,先阅读题目和摘要,摘要信息不全则阅读全文,对有分歧而难以确定是否纳入的文献,通过讨论或由第三研究员决定是否纳入。

1.2.3 资料提取 提取数据主要包括研究作者、发表时间、标本含量、CD 感染率、GDH 及毒素部分的 TP、FP、FN、TN、SEN、SPE 及其 95% 可信区间(CI)等,缺乏的资料与作者联系予以补充。

1.3 文献的质量评价 由两位研究员独立根据诊断准确性研究的质量评价方法 2(QUADAS-2)清单进行质量评估,包括 4 个部分(病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况)和 2 个方面(偏倚风险和临床适用性)。根据每部分中相关标志性问题的回答“是”、“否”或“不确定”,对应将偏倚风险等级判定为“低”、“高”或“不确定”<sup>[7-8]</sup>。

1.4 统计学分析 应用 Meta DiSc 1.4 软件,录入试剂盒 GDH 抗原及毒素检测诊断 CDI 的 TP、FP、FN、TN、标本含量、CD 感染率等数据。采用 Review Manager 5.3 软件进行文献的质量评价。

1.4.1 异质性分析 第一,有无阈值效应;第二,其他异质性。采用 Cochran-Q 检验进行分析,检验水准设  $P < 0.1$ ,用  $I^2$  评估异质性大小。

1.4.2 合并效应量 计算纳入文献合并的 SEN、SPE、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断优势比(DOR),并绘制森林图。

1.4.3 汇总受试者工作特征曲线(SROC) 绘制

SROC,并计算曲线下面积(AUC)。

1.4.4 异质性来源分析 以每次减少 1 篇文献的方法进行敏感性分析,计算合并的 SEN、SPE、PLR、NLR 及 DOR,评估单个研究对本 Meta 分析的影响。对不同发表年份、样本量、CD 感染率的文献进行 Meta 回归分析,计算相关系数和相对诊断优势比(RDOR),并对诊断效能有显著性影响的因素进行亚组分析。

## 2 结果

2.1 纳入文献基本情况 文献检索流程见图 1,共纳入文献 8 篇<sup>[9-16]</sup>,均为英文,发表时间为 2011—2018 年,所纳入研究均为前瞻性研究或者包含前瞻性研究,选取前瞻性研究的结果,共纳入 2 852 例研究对象。纳入研究的基本特征及提取数据见表 1。

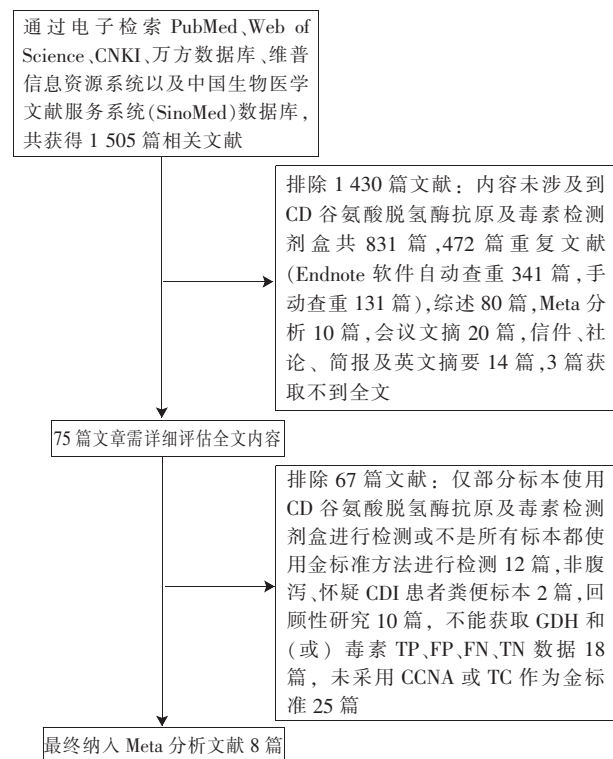


图 1 CD 快速检测试剂盒用于 CDI 诊断的 Meta 文献检索流程图

Figure 1 Flow chart of literature retrieval for Meta-analysis on CDI diagnosed with C. Diff Quik Chek Complete®

表 1 CD 快速检测试剂盒用于 CDI 诊断的 Meta 分析纳入文献的基本情况

Table 1 Basic information of included literatures for Meta-analysis on CDI diagnosed with C. Diff Quik Chek Complete®

纳入文献	发表时间	地区	样本量	金标准	CDI 感染率 (%)	GDH 抗原检测				毒素检测			
						TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN	TN
Yoo <sup>[9]</sup>	2018*	韩国	150	TC	40.00	67	6	3	74	36	5	24	85
Gomez <sup>[10]</sup>	2018	美国	211	TC	14.60	29	14	4	164	7	2	26	176
Morinaga <sup>[11]</sup>	2018	日本	231	TC	26.80	49	10	4	168	28	0	25	178
Cançado <sup>[12]</sup>	2018	巴西	53	TC	22.60	12	2	0	39	6	0	6	41
Seo <sup>[13]</sup>	2017	韩国	191	TC	16.80	31	4	1	155	15	1	17	158
Orellana-Miguel <sup>[14]</sup>	2013	西班牙	970	TC	6.00	59	35	0	876	33	1	25	911
Bruins <sup>[15]</sup>	2012	新西兰	986	TC	7.40	71	22	2	891	40	0	33	913
Kawada <sup>[16]</sup>	2011	日本	60	TC	46.70	30	2	0	28	22	1	6	31

\*:网络发表;TC:CD产毒培养

2.2 文献质量评价 应用 QUADAS-2 工具对每项研究的质量进行评价,见图 2。



图 2 应用 QUADAS-2 对纳入文献进行质量评价

Figure 2 QUADAS-2 used for quality evaluation of the included literatures

2.3 异质性分析

2.3.1 GDH 抗原检测 SROC 平面散点图不是典型的“肩臂形”外观,同时 Spearman 相关系数为 -0.310,  $P$  为 0.456,提示不存在阈值效应。对其他来源的异质性进行检验,结果 NLR 不存在显著异质性 ( $P > 0.1$ ),  $I^2$  为 24.3%,采用固定效应模型进行分析计算;SEN、SPE、PLR、DOR 等均存在异质性 ( $P < 0.1$ ),  $I^2$  分别为 49.2%、58.8%、68.8%、

49.0%,采用随机效应模型进行分析计算。

2.3.2 毒素检测 SROC 平面散点图不是典型的“肩臂形”外观,同时 Spearman 相关系数为 0.429,  $P$  为 0.289,提示不存在阈值效应。异质性检验结果显示,SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 的  $I^2$  分别为 70.9%、78.9%、70.5%、81.4%、67.2%,均存在异质性 ( $P < 0.1$ ),采用随机效应模型进行分析计算。

2.4 合并效应量

2.4.1 GDH 抗原检测的诊断结果 合并的 SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 值及其 95%CI 分别为 0.96 (0.94, 0.98), 0.96 (0.95, 0.97), 20.07 (13.47, 29.92), 0.04 (0.03, 0.07), 409.35 (168.01, 997.39)。见图 3。

2.4.2 毒素检测的诊断结果 合并的 SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 值及其 95%CI 分别为 0.54 (0.48, 0.59), 1.00 (0.99, 1.00), 64.23 (18.90, 218.33), 0.48 (0.37, 0.62), 142.74 (40.94, 497.61)。见图 4。

2.5 SROC 曲线分析 GDH 抗原、毒素检测诊断 CDI 的 AUC 分别为 0.9877、0.9718,  $Q^*$  指数分别为 0.9529、0.9228。见图 5。

2.6 敏感性分析 以每次减少 1 篇文献的方法进行敏感性分析,计算其余文献合并的 SEN、SPE、PLR、NLR 及 DOR,见表 2。结果显示,剔除 Gomez<sup>[10]</sup>,GDH 抗原检测诊断 CDI 的 DOR 明显上升;毒素检测诊断 CDI 的 SEN、PLR、DOR 均上升, NLR 下降,提示此研究对 Meta 分析的异质性影响很大。排除该文献后,分别对 SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 指标进行异质性分析,结果显示,GDH 检测部分 SEN、SPE、NLR 及 DOR 均不存在显著异质性

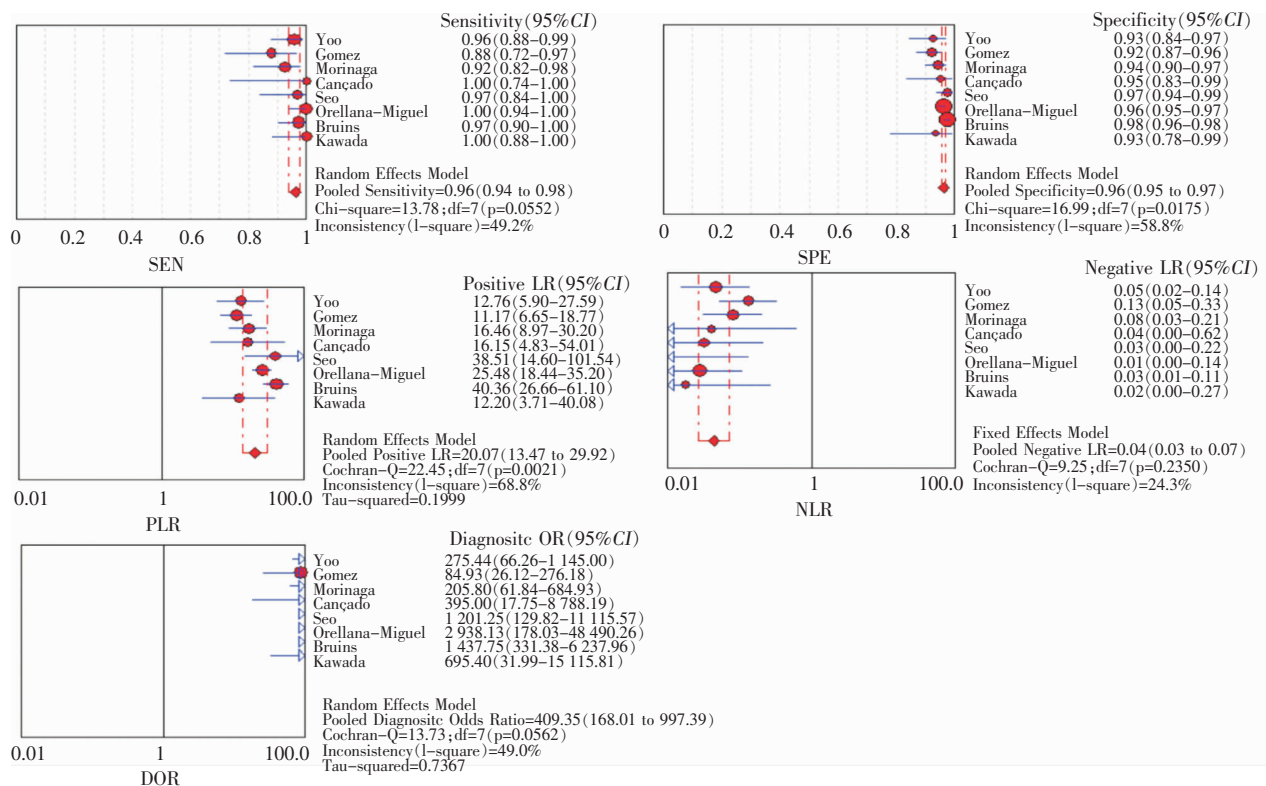


图3 GDH 抗原检测诊断 CDI 的 SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 森林图

Figure 3 Forest plots of SEN, SPE, PLR, NLR, and DOR detection for diagnosis of CDI by GDH antigen

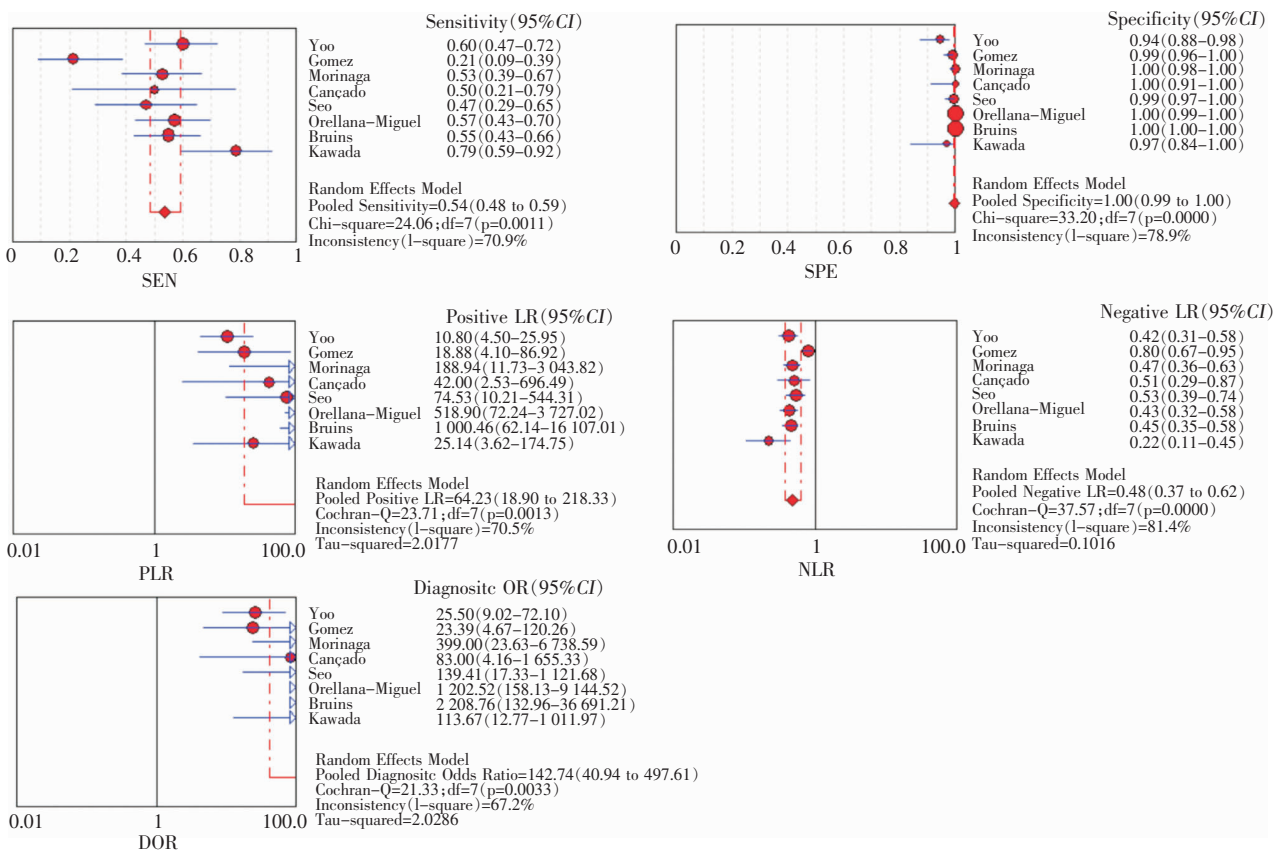
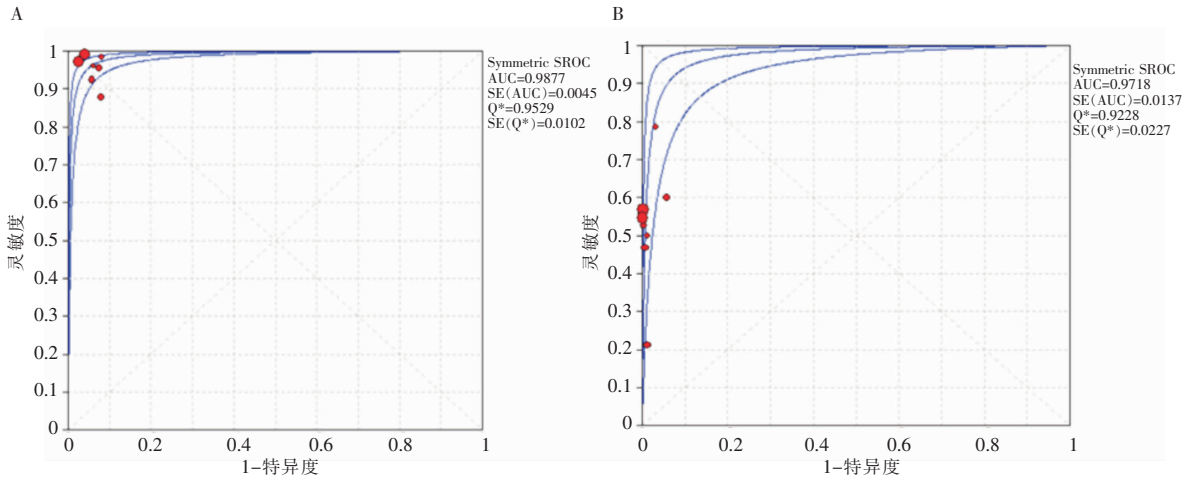


图4 毒素检测诊断 CDI 的 SEN、SPE、PLR、NLR、DOR 森林图

Figure 4 Forest plots of SEN, SPE, PLR, NLR, and DOR of diagnosis of CDI through toxin detection



A: GDH 抗原检测; B: 毒素检测

图 5 GDH 抗原、毒素检测诊断 CDI 的合并 SROC 图

Figure 5 Chart of combined SROC of diagnosis of CDI through GDH antigen and toxin detection

( $P > 0.1$ ), 其  $I^2$  分别为 34.8%、41.2%、0、15%, PLR 存在异质性 ( $P < 0.1$ ), 其  $I^2$  为 59.7%; 毒素检测部分 SEN、NLR 不存在显著异质性 ( $P > 0.1$ ), 其  $I^2$  分别为 25.6% 和 0, SPE、PLR 及 DOR 存在异质性 ( $P < 0.1$ ), 其  $I^2$  分别为 80.9%、73.7%、67.4%, GDH 部分异质性明显下降, 提示分析结果可能会

受该研究影响。

2.7 Meta 回归分析 对发表年份 (2017 年及以前, 2017 年以后)、样本量 ( $\geq 356$  例,  $< 356$  例)、CD 感染率 ( $\geq 25\%$ ,  $< 25\%$ ) 各组进行 Meta 回归分析, 结果显示样本数量、发表年限、感染率均不是异质性的来源。见表 3。

表 2 CD 快速检测试剂盒诊断 CDI 的 Meta 分析结果 (敏感性分析)

Table 2 Meta-analysis results of C. Diff Quik Chek Complete<sup>®</sup> for diagnosis of CDI (sensitivity analysis)

剔除文献	GDH 抗原检测					毒素检测结果				
	SEN	SPE	PLR	NLR	DOR	SEN	SPE	PLR	NLR	DOR
Yoo <sup>[9]</sup>	0.96	0.96	21.35	0.04	465.31	0.52	1.00	90.57	0.49	202.97
Gomez <sup>[10]</sup>	0.97	0.97	22.65	0.04	558.87	0.57	1.00	82.51	0.45	198.36
Morinaga <sup>[11]</sup>	0.97	0.96	20.63	0.04	499.21	0.54	1.00	57.32	0.48	128.33
Cançado <sup>[12]</sup>	0.96	0.96	20.37	0.04	420.61	0.54	1.00	68.73	0.48	154.46
Seo <sup>[13]</sup>	0.96	0.96	18.69	0.05	364.04	0.54	1.00	64.69	0.49	147.89
Orellana-Miguel <sup>[14]</sup>	0.95	0.96	18.88	0.05	342.49	0.53	0.99	43.76	0.49	96.225
Bruins <sup>[15]</sup>	0.96	0.95	17.54	0.05	301.31	0.53	0.99	45.75	0.48	101.26
Kawada <sup>[16]</sup>	0.96	0.96	20.87	0.05	402.12	0.51	1.00	76.68	0.51	152.14

表 3 Meta 回归分析各指标对诊断效能的影响

Table 3 Effect of Meta-regression analysis indicators on diagnostic efficacy

指标	GDH 抗原检测		毒素检测	
	RDOR	P	RDOR	P
发表年份	1.11	0.964	4.66	0.335
样本含量	5.31	0.494	2.66	0.651
CD 感染率	0.92	0.929	3.04	0.479

### 3 讨论

根据美国疾病控制与预防中心的数据, CD (12.10%) 已经超过金黄色葡萄球菌 (10.7%) 成为医源性感染中最常见的病原体<sup>[17]</sup>, 2014 年美国预计共有 606 058 例 (439 237 例初发和 166 821 例复发) CDI, 44 500 例患者因 CDI 导致死亡, CDI 的医疗

经济成本高达 54 亿美元<sup>[18]</sup>。美国和英国医院住院患者 CDI 发生率分别为 115.1/100 000 和 19.3/100 000 住院患者<sup>[19]</sup>。我国国内大部分实验室及医院缺乏厌氧培养条件,检测手段相对局限,大部分医院尚未开展 CD 的常规检测,迄今为止,我国尚无系统的 CDI 流行病学数据。一项荟萃分析显示,我国住院腹泻患者 CD 感染率为 19%<sup>[20]</sup>,上海某医院住院患者中 CDI 的发病率为 17.1/万例住院患者<sup>[21]</sup>,四川某医院 ICU 内 CDI 的发生率高达 25.2/万住院日<sup>[22]</sup>,可见我国医院的 CDI 处于一个较高的发病水平,快速而准确地诊断 CDI 对于我国患者治疗和医院感染控制至关重要。本研究旨在通过 Meta 分析探讨 CD 快速检测试剂盒对 CDI 的诊断价值。

本研究纳入的 8 篇研究间存在异质性。经 SROC 曲线平面图和 Spearman 相关系数检验可知,纳入研究文献间不存在阈值效应,非阈值效应为此研究异质性的主要来源。笔者还进一步做了敏感性分析及 Meta 回归分析,探寻其异质性的可能来源。敏感性分析提示 Gomez 等<sup>[10]</sup>的研究对本 Meta 分析的异质性影响很大。排除该文献后,GDH 抗原检测诊断 CDI 的异质性下降,提示分析结果可能会受该研究影响。Gomez 的研究对象为一所儿童医院 1~18 岁的患者,而其他 7 个研究的研究对象均为综合医院的患者,所以年龄可能是异质性的来源,但因其他研究并未对年龄进行分析,所以无法对年龄这一影响因素进行亚组分析。有报道指出,核糖体 027 型菌株对 GDH 抗原及毒素 EIA 更敏感<sup>[23]</sup>,Gomez 研究中核糖体 027 型菌株占 9.6%,但其他 7 个研究均未详细报道菌株核糖体分型结果,本次研究无法进行分析。Meta 回归分析结果显示,样本数量、发表年限、感染率均不是异质性的来源,所以未进行亚组分析。

纳入研究的 8 个研究中,CD 快速检测试剂盒 GDH 抗原检测诊断 CDI 合并的 SEN、SPE 均为 0.96,可见该试剂盒 GDH 抗原诊断结果具有较高的 SEN 和 SPE。PLR、NLR 结合了 SEN、SPE、阳性预测值和阴性预测值的优点,不受被检人群中疾病发生率的影响,因此是一个相对独立的,更具临床意义、诊断性试验效果的评估指标。在诊断性试验中,当  $PLR > 10$  或  $NLR < 0.1$  时,诊断或排除某种疾病的可能性就显著增加。本研究 GDH 抗原检测合并的 PLR 为 20.07( $> 10$ ),NLR 为 0.04( $< 0.1$ ),说明 CD 快速检测试剂盒抗原部分结果诊断或排除 CDI 的可能性较大;GDH 抗原检测 DOR 值为

409.35,说明该诊断试验抗原部分的判别效果较好;AUC<sup>SROC</sup> 为 0.9877 和 Q\* 指数为 0.9529,同样说明该 CD 快速检测试剂盒 GDH 抗原检测诊断效力较高。GDH 抗原检测诊断 CD Meta 分析结果显示,合并的 SEN、SPE、DOR、PLR、NLR、AUC<sup>SROC</sup> 分别为 0.911、0.912、115、10.4、0.098、0.970<sup>[24]</sup>,本研究抗原部分检测结果与其基本一致。本 Meta 分析 CD 快速检测试剂盒毒素检测诊断 CDI 合并的 SEN、SPE、PLR、NLR 和 DOR 分别为 0.54、1.00、64.23、0.48 和 142.74,AUC<sup>SROC</sup> 为 0.9718 和 Q\* 指数为 0.9228,毒素检测诊断的特异度较高,错误诊断 CDI 的概率较小;而灵敏度欠佳,说明该试剂盒对 CDI 的漏诊率较高。

本 Meta 分析的局限性:(1)检索的文献不全面,局限在已发表的研究,未进行灰色文献的检索,如未获取会议论文等未公开发表的研究,文献语种局限于中文和英文,未对其他语种相关文献进行筛选。(2)纳入研究数目较少,根据 Cochrane 系统评价干预手册<sup>[25]</sup>,仅当 Meta 分析纳入至少 10 个研究时方可使用漏斗图不对称检验,若纳入研究过少,检验效能将过低,将无法区别机遇和真正的不对称,所以未进行发表偏倚检验。纳入研究数目少导致各影响因素的稳定性差,虽进行了 Meta 回归分析,并未找到对结果影响较大的原因。

通过 Meta 分析探讨 CD 快速检测试剂盒对 CDI 的诊断价值,发现 CD 快速检测试剂盒 GDH 抗原检测部分 SEN、SPE、PLR、NLR 及 DOR 均较高,毒素检测部分虽 SEN 欠佳,但 SPE 较高,且检测周期短,操作简便,可作为缺乏专业设备条件的地区及医院门、急诊 CDI 的初筛试剂盒。对于抗原阳性、毒素阴性的粪便标本,建议有条件的实验室进一步进行厌氧产毒培养,以提高产毒艰难梭菌的检出率,为 CDI 的防控提供循证依据。

## [参考文献]

- [1] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea [J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 334-339.
- [2] Barbut F, Petit JC. Epidemiology of cochrane handbook for systematic reviews of interventions: cochrane book series-associated infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2001, 7(8): 405-410.
- [3] Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U. S. Hospitals [J]. N Engl J Med, 2018, 379(18): 1732-1744.

- [4] Lukas F, Widmer AF, Gisela G, et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of *Clostridium difficile* [J]. N Engl J Med, 2008, 46(1): 328.
- [5] Sharp SE, Ruden LO, Pohl JC, et al. Evaluation of the C. Diff Quik Chek Complete Assay, a new glutamate dehydrogenase and A/B toxin combination lateral flow assay for use in rapid, simple diagnosis of *Clostridium difficile* disease[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(6): 2082 - 2086.
- [6] Quinn CD, Sefers SE, Babiker W, et al. C. Diff Quik Chek complete enzyme immunoassay provides a reliable first-line method for detection of *Clostridium difficile* in stool specimens[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(2): 603 - 605.
- [7] 邬兰, 张永, 曾宪涛. QUADAS-2 在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J]. 湖北医药学院学报, 2013, 23(3): 201 - 208.
- [8] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529 - 536.
- [9] Yoo IY, Song DJ, Huh HJ, et al. Simultaneous detection of clostridioides difficile glutamate dehydrogenase and toxin A/B: Comparison of the C. Diff Quik Chek Complete and Ridascreen assays[J]. Ann Lab Med, 2019, 39(2): 214 - 217.
- [10] Gomez EJ, Montgomery S, Alby K, et al. Poor yield of *Clostridium difficile* testing algorithms using glutamate dehydrogenase antigen and C. difficile toxin enzyme immunoassays in a pediatric population with declining prevalence of *Clostridium difficile* strain BI/NAP1/027[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 91(3): 229 - 232.
- [11] Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, et al. Diagnostic utilities of a fully automated molecular test for toxigenic *Clostridium difficile* [J]. J Infect Chemother, 2018, 24(2): 88 - 91.
- [12] Cançado GGL, Silva ROS, Nader AP, et al. Impact of simultaneous glutamate dehydrogenase and toxin A/B rapid immunoassay on *Clostridium difficile* diagnosis and treatment in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(2): 393 - 396.
- [13] Seo JY, Jeong JH, Kim KH, et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Comparison of Techlab C. Diff Quik Chek Complete, Xpert C. difficile, and multistep algorithmic approach [J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(6): e22135.
- [14] Orellana-Miguel MA, Alcolea-Medina A, Barrado-Blanco L, et al. Algorithm proposal based on the C. Diff Quik Chek Complete ICT device for detecting *Clostridium difficile* infection [J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2013, 31(2): 97 - 99.
- [15] Bruins MJ, Verbeek E, Wallinga JA, et al. Evaluation of three enzyme immunoassays and a loop-mediated isothermal amplification test for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(11): 3035 - 3039.
- [16] Kawada M, Annaka M, Kato H, et al. Evaluation of a simultaneous detection kit for the glutamate dehydrogenase antigen and toxin A/B in feces for diagnosis of *Clostridium difficile* infection [J]. J Infect Chemother, 2011, 17(6): 807 - 811.
- [17] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections [J]. N Engl J Med, 2014, 370(13): 1198 - 1208.
- [18] Desai K, Gupta SB, Dubberke ER, et al. Epidemiological and economic burden of *Clostridium difficile* in the United States: estimates from a modeling approach [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 303.
- [19] King A, Mullish BH, Hrt W, et al. Comparative epidemiology of *Clostridium difficile* infection: England and the USA [J]. Int J Qual Health Care, 2017, 29(6): 1 - 7.
- [20] 谢和宾, 曾鸿, 尹柯, 等. 我国住院腹泻患者艰难梭菌感染率的荟萃分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 961 - 964.
- [21] Huang H, Fang H, Weintraub A, et al. Distinct ribotypes and rates of antimicrobial drug resistance in *Clostridium difficile* from Shanghai and Stockholm [J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(12): 1170 - 1173.
- [22] Wang X, Cai L, Yu R, et al. ICU-onset *Clostridium difficile* infection in a university hospital in China: a prospective cohort study [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111735.
- [23] Tenover FC, Novak-Weekley S, Woods CW, et al. Impact of strain type on detection of toxigenic *Clostridium difficile*: comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(10): 3719 - 3724.
- [24] Arimoto J, Horita N, Kato S, et al. Diagnostic test accuracy of glutamate dehydrogenase for *Clostridium difficile*: Systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 29754.
- [25] Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases [M]//Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of intervention, Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration, 2011.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:** 祁琪, 茅一萍, 李阳, 等. 艰难梭菌谷氨酸脱氢酶抗原及毒素检测试剂盒对艰难梭菌感染诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 511 - 518. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195333.

**Cite this article as:** QI Qi, MAO Yi-ping, LI Yang et al. Meta-analysis on diagnostic value of *Clostridium difficile* glutamate dehydrogenase antigen and toxin detection kit C. Diff Quik Chek Complete® in *Clostridium difficile* infection [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(6): 511 - 518. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195333.