

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20194412

· 论 著 ·

MALDI-TOF MS 对临床常见真菌鉴定准确性的 Meta 分析

张素婷^{1,2}, 张 涛², 黄 健^{1,2}, 刘长今^{1,2}, 骆诗露^{1,2}, 闵 迅^{1,2}

(1. 遵义医科大学附属医院医学检验科, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医科大学检验医学院, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的** 评价基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)鉴定临床常见真菌的准确性,为临床真菌感染的诊断及治疗提供依据。**方法** 计算机检索各数据库,查找 MALDI-TOF MS 检测真菌准确性的文献,对纳入的文献进行质量评价和数据提取,采用 QUADAS-2 工具对纳入文献的偏倚风险进行评价,运用 Meta-Disc 1.4 软件进行 Meta 分析,比较不同菌株来源、菌种、参考方法、使用仪器各亚组的诊断效能。**结果** 共纳入文献 26 篇,9 708 株真菌,基本涵盖了临床常见酵母菌属及丝状真菌属。Meta 分析结果显示,MALDI-TOF MS 鉴定真菌合并灵敏度[95%置信区间(95%CI)]为 0.97(0.97~0.97),合并特异度(95%CI)为 0.85(0.81~0.88),合并阳性似然比(95%CI)为 5.60(4.55~6.90),合并阴性似然比(95%CI)为 0.02(0.01~0.04),诊断比值比(95%CI)为 282.40(149.50~533.46),汇总受试者工作特征曲线下面积为 0.9078。亚组分析结果显示,MALDI-TOF MS 技术对临床酵母菌属及丝状真菌属的鉴定,不受菌株来源、仪器品牌等因素影响,均具有很好的鉴定效果。**结论** MALDI-TOF MS 对临床常见真菌鉴定的准确性高,适合在临床广泛应用。

[关键词] 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱;真菌;酵母菌属;丝状真菌属;鉴定;Meta 分析

[中图分类号] R446.5

Accuracy of MALDI-TOF MS for identification of clinical pathogenic fungi: a Meta-analysis

ZHANG Su-ting^{1,2}, ZHANG Tao², HUANG Jian^{1,2}, LIU Chang-jin^{1,2}, LUO Shi-lu^{1,2}, MIN Xun^{1,2} (1. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China; 2. School of Laboratory Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the accuracy of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in identifying common clinical fungi, and provide evidence for the diagnosis and treatment of fungal infection. **Methods** Literatures about the accuracy of MALDI-TOF MS in fungal detection were searched through databases by computer, after quality evaluation and data extraction of the included literatures were performed, bias risk of included literatures was evaluated by QUADAS-2 tool, Meta-Disc 1.4 software was used for Meta-analysis, diagnostic efficacy of different sources of strains, species of strains, reference methods and instrument use in each subgroup were compared. **Results** A total of 26 articles and 9 708 strains of fungi were included, covering the common clinical yeasts and filamentous fungi. Meta-analysis showed that the combined sensitivity (95% CI), combined specificity (95% CI), combined positive likelihood ratio (95% CI), and combined negative likelihood ratio (95%CI) were 0.97 (0.97 - 0.97), 0.85 (0.81 - 0.88), 5.60 (4.55 - 6.90), 0.02 (0.01 - 0.04), and 282.40 (149.50 - 533.46) respectively, the area under summary receiver operating characteristic (SROC) curve was 0.9078. The results of subgroup analysis showed that MALDI-TOF MS technique has a good effect on identifying clinical yeasts and filamentous fungi, which is not affected by the source of strains, instrument

[收稿日期] 2018-11-19

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81460317);黔科合 LH 字([2014]7553 号)

[作者简介] 张素婷(1992-),女(汉族),重庆市人,硕士研究生,主要从事病原微生物分子致病机制研究。

[通信作者] 闵迅 E-mail:minxunzmu@163.com

brand and other factors. **Conclusion** MALDI-TOF MS is highly accurate for the identification of clinical pathogenic fungi, it is suitable for wide clinical application.

[**Key words**] matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry; fungus; yeast; filamentous fungus; identification; Meta-analysis

由于各种抗菌药物的不断更新换代,免疫抑制剂的不断应用,以及支持治疗手段的不断进步,临床真菌感染的患病率和致死率均较前明显上升^[1]。当前,临床常见真菌主要以酵母型真菌和丝状真菌感染所致危害最大,并且逐渐成为医院感染的重要类型之一。临床上对真菌的检测主要有直接涂片法、真菌培养法以及病理学组织检查等传统方法,而针对真菌的早期诊断则多以检测速度和准确性更好的 G 实验、GM 实验以及 PCR 等方法为主。

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)是近年发展起来的一种简便、快速、准确、经济的病原微生物鉴定方法^[2],其初期主要用于临床细菌的鉴定。近年来,有学者将其应用到临床病原真菌的鉴定领域。目前,临床上主要以法国 bioMérieux 公司生产的 Vitek MS,以及德国 Bruker 公司生产的 Biotyper 的应用最为广泛。MALDI-TOF MS 技术在细菌鉴定方面已经得到广泛应用,但其在真菌鉴定能力方面的相关报道仍然较少^[3-4]。因此,本研究拟针对不同 MALDI-TOF MS 分析系统对临床常见真菌鉴定的准确性方面进行 Meta 分析,为临床真菌感染的诊断及治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 纳入标准 (1)研究类型:可提供 MALDI-TOF MS 技术检测真菌的真阳性(true positive, TP)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)、真阴性(true negative, TN)的文献;(2)研究对象:临床血液、体液培养标本中分离的真菌菌株,或真菌标准菌株;(3)诊断实验方法:待检测技术为 MALDI-TOF MS,以常规检测方法或分子生物学方法为金标准;(4)结局指标:合并灵敏度(sensitivity, Sen)、特异度(specificity, Spe)、阳性似然比(positive likelihood ratio, +LR)、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)、诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)和汇总受试者工作特

征(summary receiver operating characteristic, SROC)曲线下面积(area under curve, AUC)。

1.2 排除标准 (1)重复文献,与 MALDI-TOF MS 检测真菌准确性不相关文献;(2)无详细数据的会议摘要、综述和专利等。

1.3 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(简称维普)、万方数据库,查找 MALDI-TOF MS 与传统方法或分子生物学方法比较检测真菌准确性的文献,检索时限均为建库至 2018 年 6 月 30 日。采用自由词与主题词相结合的方式进行检索。中文检索词包括:基质辅助激光解析电离飞行时间质谱、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱、真菌、酵母菌属、丝状真菌属、隐球菌属、鉴定。英文检索词包括: MALDI-TOF MS、MALDI-TOF、fungus、yeasts、filamentous fungi、identification。

1.4 文献筛选和资料提取

1.4.1 研究的选择与资料提取 由 2 名研究人员根据纳入、排除标准独立进行文献筛选,并对最终纳入文献的数据进行提取,如有不一致则交由第三方解决。提取的内容包括:第一作者、发表年限、菌株株数、菌株类别、检测仪器、数据库、菌种来源、TP、FP、FN、TN 等相关信息。

1.4.2 文献质量评价 文献质量采用 QUADAS-2 工具进行评价^[5]。QUADAS-2 工具包括偏倚评价和临床适用性两部分。偏倚评价包括病例选择、待评价试验、金标准、病例流程和进展情况四个部分,临床适用性则只包括前三个部分。所有领域的评价分为高风险、低风险、不清楚,并以高风险得 0 分、低风险得 1 分、不清楚得 0.5 分计算出每篇文献的得分。质量评价由两名研究人员独立完成,如遇分歧则寻求第三方帮助。

1.5 统计分析 首先绘制受试者工作特征(ROC)平面图,判断是否为“肩膀状”分布,并且计算 Spearman 相关系数,以分析有无阈值效应。若无阈值效应,则计算合并 Sen、Spe、+LR、-LR。采用 Q 检验分析各研究间是否存在异质性,以 I^2 估算分析异质性大小。当各研究结果间存在异质性时,采用随机效应模型进

行 Meta 分析, 并采用亚组分析探讨异质性来源; 当各研究结果间不存在异质性时, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析。采用 Meta-Disc 1.4 软件计算合并的 Sen、Spe、+ LR、-LR 以及 DOR, 绘制 SROC 曲线、AUC。Meta 分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索纳入和筛选流程 初步检索到文献 1 222 篇, 其中 CNKI 120 篇、维普 97 篇、万方数据库 58 篇、CBM 281 篇、PubMed 321 篇、Embase 345 篇, 最终纳入符合标准的文献 26 篇^[6-31]。文献筛选流程及结果见图 1。

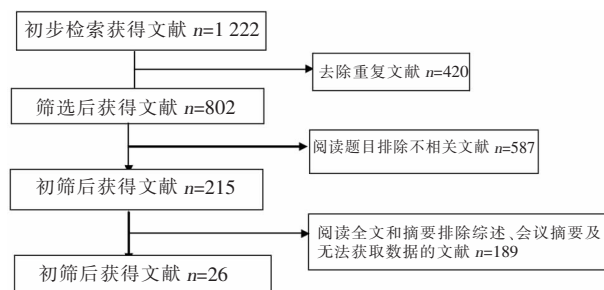


图 1 MALDI-TOF MS 鉴定常见真菌准确性 Meta 分析纳入文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening for Meta-analysis on accuracy of MALDI-TOF MS in identifying common fungi

表 1 MALDI-TOF MS 鉴定常见真菌准确性 Meta 分析纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of included literatures for Meta-analysis on accuracy of MALDI-TOF MS in identifying common fungi

文献来源	株数	菌种	参考方法	仪器	菌株来源	TP	FP	FN	TN
Bader ^[6] (2011)	1 192	酵母菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株	1 130	1	54	7
Berrio ^[7] (2018)	147	酵母菌	常规方法	bioMérieux	标准菌株	143	0	1	3
de Respinis ^[8] (2013)	141	丝状真菌	分子生物学技术 + 常规方法	bioMérieux	临床分离株	128	2	0	11
Durán-Valle ^[9] (2014)	175	酵母菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株 + 标准菌株	160	2	2	11
Elbehiry ^[10] (2017)	32	丝状真菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株 + 标准菌株	25	1	0	6
Galán ^[11] (2015)	600	酵母菌	常规方法	Bruker	临床分离株	553	6	0	41
Gracheva ^[12] (2013)	365	酵母菌	分子生物学技术	Bruker	临床分离株	316	0	45	4
Huang ^[13] (2017)	153	丝状真菌	常规方法	Bruker	临床分离株	141	3	0	9
Iranzo ^[14] (2011)	286	酵母菌	分子生物学技术	Bruker	临床分离株	253	1	27	5
Jensen ^[15] (2012)	244	酵母菌	常规方法	Bruker	临床分离株	221	2	3	18
Lacroix ^[16] (2014)	1 383	酵母菌	分子生物学技术 + 常规方法	Bruker	临床分离株	1 335	6	0	42
Li ^[17] (2018)	510	酵母菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株	494	0	14	2
Marklein ^[18] (2009)	267	酵母菌	常规方法	Bruker	临床分离株 + 标准菌株	244	3	0	20
Najafzaden ^[19] (2018)	65	酵母菌	常规方法	Bruker	临床分离株	59	0	4	2
Ninghui ^[20] (2015)	83	酵母菌	分子生物学技术 + 常规方法	bioMérieux	标准菌株	78	0	2	3
Posteraro ^[21] (2012)	82	丝状真菌	常规方法	Bruker	标准菌株	59	7	0	16
Ranque ^[22] (2012)	134	丝状真菌	常规方法	bioMérieux	标准菌株	130	1	2	1
Ranque ^[23] (2014)	625	丝状真菌	常规方法	Bruker	临床分离株	501	15	0	109
Reich ^[24] (2009)	63	丝状真菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株 + 标准菌株	57	1	0	5
Ruiz ^[25] (2018)	298	酵母菌	分子生物学技术	bioMérieux	临床分离株	272	3	9	14
Rychert ^[26] (2018)	1 519	丝状真菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株	1 409	4	90	16
Sariguzel ^[27] (2015)	54	酵母菌	常规方法	bioMérieux	标准菌株	49	5	0	0
Sow ^[28] (2015)	218	酵母菌	常规方法	bioMérieux	临床分离株	200	3	5	10
Westblade ^[29] (2013)	852	酵母菌	分子生物学技术 + 常规方法	bioMérieux	临床分离株	821	2	21	8
彭阳 ^[30] (2017)	100	丝状真菌	常规方法	Bruker	临床分离株	94	1	3	2
奚海燕 ^[31] (2015)	120	酵母菌	分子生物学技术 + 常规方法	bioMérieux	临床分离株	117	0	2	1

2.2 纳入文献的基本特征 26 篇文献的基本特征见表 1。研究共包括 9 708 株真菌,其中酵母菌属 6 859 株,丝状真菌属 2 849 株;18 篇文章^[6-7,9-11,13,15,17-19,21-24,26-28,30]采用常规方法作为参考方法,3 篇文章^[12,14,25]采用分子生物学技术作为参考方法,5 篇文章^[8,16,20,29,31]采用分子生物学技术和

常规方法作为参考方法,所有文献均可获取 MALDI-TOF MS 鉴定真菌的 TP、FP、FN、TN。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 26 篇文章评分介于 5.0~7.0 分,中位数为 6.5 分,均为较高质量文献。见表 2。

表 2 MALDI-TOF MS 鉴定常见真菌准确性 Meta 分析纳入文献的偏倚风险评价

Table 2 Bias risk assessment on included literatures for Meta-analysis on accuracy of MALDI-TOF MS in identifying common fungi

文献来源	偏倚风险				适用性			得分
	①	②	③	④	①	②	③	
Bader ^[6] (2011)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Berrio ^[7] (2018)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
de Respinis ^[8] (2013)	UR	UR	LR	LR	UR	LR	UR	5.0
Durán-Valle ^[9] (2014)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Elbehiry ^[10] (2017)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Galán ^[11] (2015)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Gracheva ^[12] (2013)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Huang ^[13] (2017)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Iranzo ^[14] (2011)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Jensen ^[15] (2012)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Lacroix ^[16] (2014)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	UR	6.0
Li ^[17] (2018)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Marklein ^[18] (2009)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Najafzaden ^[19] (2018)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Ninghui ^[20] (2015)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	UR	6.0
Posteraro ^[21] (2012)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Ranque ^[22] (2012)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Ranque ^[23] (2014)	LR	LR	LR	LR	LR	LR	LR	7.0
Reich ^[24] (2009)	UR	UR	UR	LR	UR	LR	LR	5.0
Ruiz ^[25] (2018)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Rychert ^[26] (2018)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Sariguzel ^[27] (2015)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Sow ^[28] (2015)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
Westblade ^[29] (2013)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	UR	6.0
彭阳 ^[30] (2017)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	LR	6.5
奚海燕 ^[31] (2015)	LR	LR	UR	LR	LR	LR	UR	6.0

①:病例选择;②:待评价实验;③:金标准;④:病例流程和进展;LR:低风险;HR:高风险;UR:未知风险

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 异质性检验结果 ROC 平面图不呈“肩臂状”分布,Spearman 相关性分析显示相关系数为 -0.013, $P = 0.949$,提示不存在阈值效应。见图 2。

异质性检验结果提示存在明显异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示, MALDI-TOF MS 鉴定真菌准确性的 $Sen_{合并} = 0.97[95\%CI(0.97 \sim 0.97)]$ 、 $Spe_{合并} = 0.85[95\%CI(0.81 - 0.88)]$ 、

+ LR_{合并} = 5.60 [95% CI (4.55 ~ 6.90)], -LR_{合并} = 0.02 [95% CI (0.01 ~ 0.04)], DOR = 282.40 [95% CI (149.50 ~ 533.46)]。见图 3、4。

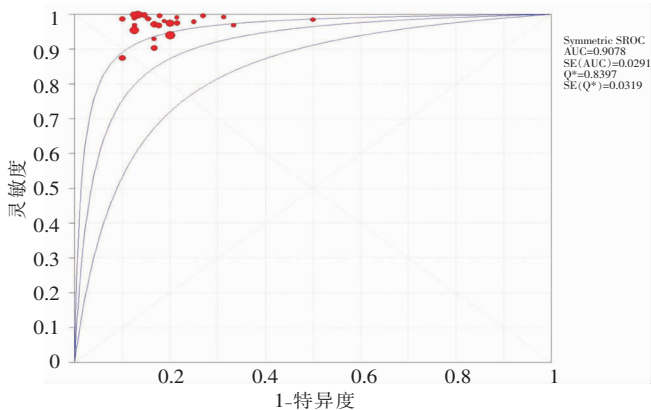


图 2 MALDI-TOF MS 鉴定真菌准确性的 SROC 曲线

Figure 2 SROC curve of the accuracy of MALDI-TOF MS for fungal identification

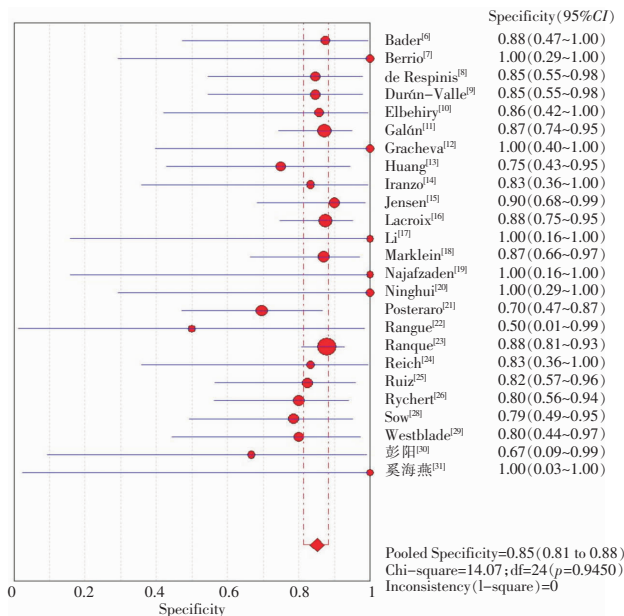


图 4 MALDI-TOF MS 鉴定真菌特异度的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis on specificity of MALDI-TOF MS for fungal identification

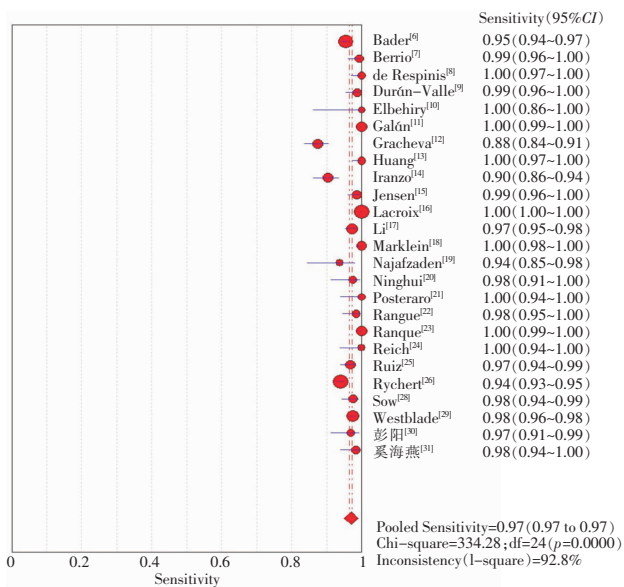


图 3 MALDI-TOF MS 鉴定真菌灵敏度的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis on sensitivity of MALDI-TOF MS for fungal identification

2.4.2 亚组分析结果 (1) 菌株来源: 纳入的 26 篇文献中, 有 5 篇^[7, 20-22, 27] 研究菌株来源于标准菌株, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.99 [95% CI (0.97 ~ 1.00)], Spe_{合并} = 0.74 [95% CI (0.55 ~ 0.88)]; 17 篇^[6, 8, 11-17, 19, 23, 25-26, 28-31] 研究菌株来源于临床分离株, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.97 [95% CI (0.96 ~ 0.97)], Spe_{合并} = 0.86 [95% CI (0.82 ~

0.89)]; 4 篇^[9-10, 18, 24] 研究菌株两种来源均有, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 1.00 [95% CI (0.99 ~ 1.00)], Spe_{合并} = 0.86 [95% CI (0.73 ~ 0.94)]; 两种单一菌株来源的文献 DOR 值相当, 而同时满足两种菌株来源的文献, 其 DOR 高于单个菌株来源的文献。(2) 菌种: 有 17 篇文献^[6-7, 9, 11-12, 14-20, 25, 27-29, 31] 研究的对象是酵母菌属, Meta 分析的结果显示, Sen_{合并} = 0.97 [95% CI (0.97 ~ 0.98)], Spe_{合并} = 0.87 [95% CI (0.82 ~ 0.91)]; 9 篇文献^[8, 10, 13, 21-24, 26, 30] 研究的对象是丝状真菌属, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.96 [95% CI (0.96 ~ 0.97)], Spe_{合并} = 0.83 [95% CI (0.78 ~ 0.88)]; 两种不同菌种文献的 DOR 值相当。(3) 参考方法: 3 篇文献^[12, 14, 25] 仅采用分子生物学方法作为参考, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.91 [95% CI (0.89 ~ 0.93)], Spe_{合并} = 0.85 [95% CI (0.66 ~ 0.96)]; 18 篇文献^[6-7, 9-11, 13, 15, 17-19, 21-24, 26-28, 30] 仅采用常规方法作为参考, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.97 [95% CI (0.96 ~ 0.97)], Spe_{合并} = 0.85 [95% CI (0.80 ~ 0.89)]; 5 篇文献^[8, 16, 20, 29, 31] 采用两种方法作为参考, Meta 分析结果显示, Sen_{合并} = 0.99 [95% CI (0.98 ~ 0.99)], Spe_{合并} = 0.87 [95% CI (0.77 ~ 0.93)]; 仅采用分子生物学方法研究的 DOR 值低于常规方法和同时采用两种方法研究的 DOR 值。(4) 仪器: 15 篇文献^[6-10, 17, 20, 22, 24-29, 31] 采用

bioMérieux, Meta 分析结果显示, $Sen_{\text{合并}} = 0.96$ [95% CI (0.96 ~ 0.97)], $Spe_{\text{合并}} = 0.83$ [95% CI (0.75 ~ 0.89)]; 11 篇文献^[11-16, 18-19, 21, 23, 30] 采用 Bruker, Meta 分析结果显示, $Sen_{\text{合并}} = 0.98$ [95% CI

(0.97 ~ 0.98)], $Spe_{\text{合并}} = 0.86$ [95% CI (0.82 ~ 0.90)], Bruker 检测真菌准确性 DOR 值高于 bioMérieux。见表 3。

表 3 MALDI-TOF MS 鉴定真菌准确性的亚组分析

Table 3 Subgroup analysis on accuracy of MALDI-TOF MS for fungal identification

亚组	文献数(篇)	$Sen_{\text{合并}}$	$Spe_{\text{合并}}$	+ LR _{合并}	-LR _{合并}	DOR
菌株来源						
标准菌株	5	0.99(0.97, 1.00)	0.74(0.55, 0.88)	3.19(1.89, 5.38)	0.02(0.01, 0.05)	215.57(44.87, 1 035.59)
临床分离株	17	0.97(0.96, 0.97)	0.86(0.82, 0.89)	6.72(4.91, 8.02)	0.02(0.01, 0.06)	271.05(118.39, 620.55)
两者均有	4	1.00(0.99, 1.00)	0.86(0.73, 0.94)	5.97(3.23, 11.02)	0.01(0.00, 0.03)	575.03(145.68, 2 269.82)
菌种						
酵母菌属	17	0.97(0.97, 0.98)	0.87(0.82, 0.91)	6.55(4.80, 8.95)	0.03(0.01, 0.05)	292.60(139.40, 614.15)
丝状真菌属	9	0.96(0.96, 0.97)	0.83(0.78, 0.88)	4.68(3.35, 6.53)	0.01(0.00, 0.16)	281.33(75.65, 1 046.20)
参考方法						
分子生物学技术	3	0.91(0.89, 0.93)	0.85(0.66, 0.96)	5.74(2.47, 13.35)	0.09(0.04, 0.20)	95.16(31.68, 285.84)
常规方法	18	0.97(0.96, 0.97)	0.85(0.80, 0.89)	5.45(4.30, 6.90)	0.02(0.01, 0.04)	312.71(142.19, 687.74)
两者均有	5	0.99(0.98, 0.99)	0.87(0.77, 0.93)	6.36(3.79, 10.68)	0.01(0.00, 0.09)	592.40(87.45, 4 013.20)
仪器						
bioMérieux	15	0.96(0.96, 0.97)	0.83(0.75, 0.89)	4.92(3.43, 7.05)	0.03(0.02, 0.05)	148.18(85.66, 256.33)
Bruker	11	0.98(0.97, 0.98)	0.86(0.82, 0.90)	5.98(4.63, 7.73)	0.01(0.00, 0.07)	579.77(160.01, 2 100.67)

3 讨论

MALDI-TOF MS 是近年来广泛应用于临床微生物实验室病原菌鉴定的一项技术,在病原菌分型、耐药检测、毒力因子鉴定等方面发挥着重要作用^[32-36]。该技术在细菌鉴定中的应用比较成熟,但在真菌鉴定尤其是丝状真菌鉴定中的应用缺少临床实践和经验积累^[37]。本研究纳入文献 26 篇,9 708 株真菌,基本涵盖了临床常见真菌,其中酵母菌属占 70.7%,丝状真菌属占 29.3%。ROC 曲线将 Sen 与 Spe 以图示方法结合在一起,可准确反映某分析方法 Sen 和 Spe 的关系,是试验准确性的综合代表。本研究 ROC 曲线显示, MALDI-TOF MS 的 AUC 为 0.9078, Q^* 统计量为 0.8397,说明 MALDI-TOF MS 鉴定临床常见真菌具有较高的准确性。此外,似然比(likelihood ratio, LR) 检验是反映真实性的一种指标,该指标全面反映筛检试验的诊断价值。本研究得出的 + LR_{合并} 为 5.60, -LR_{合并} 为 0.02,提示阳性结果及阴性结果均有较高的准确性。

鉴于本研究中 ROC 平面图不呈典型的“肩臂状”

分布,提示本文纳入的文献间可能存在异质性。经 Spearman 相关系数检验,该异质性与阈值效应无关,因此,本研究进一步采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示, MALDI-TOF MS 在真菌鉴定上具有极高的 $Sen_{\text{合并}}$ (0.97) 及 $Spe_{\text{合并}}$ (0.85),说明 MALDI-TOF MS 对真菌感染有较低的漏诊率和误诊率。亚组分析结果显示:(1) MALDI-TOF MS 技术对真菌临床菌株组、标准菌株组、临床菌株 + 标准菌株组鉴定的 Sen 及 Spe 相近;其对两种菌株组鉴定的 DOR 值高于单个菌株来源组,但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) MALDI-TOF MS 技术对临床常见酵母菌属及丝状真菌属鉴定的 Sen 、 Spe 及 DOR 值相当。 (3) Bruker 品牌 MALDI-TOF MS 仪器对临床常见真菌鉴定的 Sen 、 Spe 及 DOR 值均高于 bioMérieux 品牌,但组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。以上结果提示 MALDI-TOF MS 技术对临床酵母菌属及丝状真菌属的鉴定,不受菌株来源、仪器品牌等因素影响,均具有很好地鉴定效果。但在 MALDI-TOF MS 技术与不同的参考方法比较中,分子生物学组的 Sen 最低 [$Sen_{\text{合并}} = 0.91, 95\% CI(0.89 \sim 0.93)$], 且该组的 DOR 值较常

规方法组和同时采用两种方法组均偏低,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。可能与前者仅纳入 3 篇文献,在一定程度上造成了 DOR 值倚倚所致。本 Meta 回归结果提示,参考方法的不同可能是导致临床常见真菌鉴定结果存在异质性的主要原因。

尽管 MALDI-TOF MS 技术在临床真菌鉴定方面得到了长足发展,但其仍存在以下不足:临床常见病原真菌的参考质谱数据库尚不够完善;检测前标本的预处理及蛋白提取尚未能建立标准化程序;在不同的培养基、培养温度及培养时间,真菌蛋白表达差异可能会影响鉴定结果^[38]。此外,少数临床真菌因缺乏特异性峰值或峰数目不足,从而导致其产生的谱值过低而不能鉴定^[39],以及 MALDI-TOF MS 技术对真菌耐药性检测方法尚未取得突破性进展等,均是影响 MALDI-TOF MS 技术在临床广泛应用的主要原因。

此外,本 Meta 分析尚存在以下局限性:(1)由于临床感染真菌多达 400 余种,因此存在检索文献不全的情况,而且检索范围多局限在已经发表的英文及中文文献,对于未公开发表的研究可能造成漏检。(2)MALDI-TOF MS 技术在真菌耐药性检测的诊断性试验中,由于多数研究未报告是否采用盲法检测,因此存在测量倚倚的可能性。(3)对部分少见、罕见的临床真菌感染病例未能纳入。可能会人为的提高 MALDI-TOF MS 对临床常见真菌鉴定的准确性。

综上所述,MALDI-TOF MS 对临床常见真菌鉴定具有较高的准确性。随着 MALDI-TOF MS 鉴定数据库的不断完善、软件功能的不断更新、影响因素的不断明确,以及对耐药菌株检测能力的不断增强,MALDI-TOF MS 技术将为临床真菌的鉴定提供更为方便、快捷、准确的实验结果。

[参 考 文 献]

- [1] Bal AM, McGill M. Rapid species identification of *Candida* directly from blood culture broths by Sepsityper-MALDI-TOF mass spectrometry: impact on antifungal therapy[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2018, 48(2): 114-119.
- [2] Mellmann A, Cloud J, Maier T, et al. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(6): 1946-1954.
- [3] Rychert J, Burnham CA, Bythrow M, et al. Multicenter evaluation of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of Gram-positive aerobic bacteria[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7): 2225-2231.
- [4] Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1169-1175.
- [5] 邬兰,张永,曾宪涛,等. 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, 32(3): 201-208.
- [6] Bader O, Weig M, Taverne-Ghadwal L, et al. Improved clinical laboratory identification of human pathogenic yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(9): 1359-1365.
- [7] Berrio I, Maldonado N, De Bedout C, et al. Comparative study of *Candida spp.* isolates: Identification and echinocandin susceptibility in isolates obtained from blood cultures in 15 hospitals in Medellin, Colombia[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 13: 254-260.
- [8] de Respinis S, Tonolla M, Pranghofer S, et al. Identification of dermatophytes by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. Med Mycol, 2013, 51(5): 514-521.
- [9] Durán-Valle MT, Sanz-Rodríguez N, Muñoz-Paraiso C, et al. Identification of clinical yeasts by Vitek MS system compared with API ID 32 C[J]. Med Mycol, 2014, 52(4): 342-349.
- [10] Elbehiry A, Marzouk E, Hamada M, et al. Application of MALDI-TOF MS fingerprinting as a quick tool for identification and clustering of foodborne pathogens isolated from food products[J]. New Microbiol, 2017, 40(4): 269-278.
- [11] Galán F, García-Agudo L, Guerrero I, et al. Evaluation of mass spectrometry for the identification of clinically interesting yeasts[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2015, 33(6): 372-378.
- [12] Gracheva A, Okhmat V. The comparison of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry with API 20 AUX test for the identification of *Candida spp* [J]. Mycoses, 2013, 56(Suppl 3): 83-84.
- [13] Huang Y, Wang J, Zhang M, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for rapid identification of fungal rhinosinusitis pathogens[J]. J Med Microbiol, 2017, 66(3): 328-333.
- [14] Iranzo A, García-Effron G, Pemán J, et al. Mass spectrometry MALDI-TOF for identification of the *Candida parapsilosis* complex[J]. Mycoses, 2011, 54(Suppl 2): 180-181.
- [15] Jensen RH, Arendrup MC. Performance of MALDI-TOF mass spectrometry in comparison with classical diagnostic methods for the identification of yeast species at a mycology reference la-

- boratory[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(Suppl 3): 691 - 692.
- [16] Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(2): 153 - 158.
- [17] Li MC, Chang TC, Chen H, et al. Oligonucleotide array and VITEK matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in species identification of blood yeast isolates[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 51.
- [18] Marklein G, Josten M, Klanke U, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for fast and reliable identification of clinical yeast isolates[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(9): 2912 - 2917.
- [19] Najafzadeh MJ, Alizadeh M, Kolecka A, et al. Identification of *Candida* species isolated from vulvovaginitis in Mashhad, Iran by the use of the MALDI-TOF MS[J]. Medical Mycology, 2018, 56(Suppl 2): S79.
- [20] Ninghui G, Bing W, Wei R, et al. Application of PCR and high-resolution melting for rapid identification of yeasts routinely isolated in a clinical microbiology laboratory[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(6): 680 - 685.
- [21] Posteraro B, Vella A, Cogliati M, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for discrimination between molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* [J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2472 - 2476.
- [22] Ranque S, L'Ollivier C, Cassagne C, et al. Timely dermatophytes species identification by MALDI-TOF mass spectrometry[J]. Mycoses, 2012, 55(Suppl 4): 90.
- [23] Ranque S, Normand AC, Cassagne C, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory[J]. Mycoses, 2014, 57(3): 135 - 140.
- [24] Reich M, Stark M, Huesgen G, et al. Identification of dermatophyte and mold species by MALDI-TOF mass spectrometry [J]. Intern J Med Microbiol, 2009, 299(Suppl 1): 13.
- [25] Ruiz de Alegria Puig C, Agüero-Balbin J, Fernández-Mazarrasa C, et al. Evaluation of the Vitek-MS™ system in the identification of *Candida* isolates from bloodstream infections[J]. Rev Iberoam Micol, 2018, 35(3): 130 - 133.
- [26] Rychert J, Slechta ES, Barker AP, et al. Multicenter evaluation of the Vitek MS v3.0 system for the identification of filamentous fungi[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(2), pii: e01353 - 17.
- [27] Sariguzel FM, Berk E, Koc AN, et al. Evaluation of chromagar *Candida*, VITEK2 YST and VITEK® MS for identification of *Candida* strains isolated from blood cultures[J]. Infez Med, 2015, 23(4): 318 - 322.
- [28] Sow D, Fall B, Ndiaye M, et al. Usefulness of MALDI-TOF mass spectrometry for routine identification of *Candida* species in a resource-poor setting[J]. Mycopathologia, 2015, 180(3 - 4): 173 - 179.
- [29] Westblade LF, Jennemann R, Branda JA, et al. Multicenter study evaluating the Vitek MS system for identification of medically important yeasts[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(7): 2267 - 2272.
- [30] 彭阳, 许超, 王玉月, 等. 丝状真菌的快速鉴定及药敏试验[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(7): 486 - 490.
- [31] 奚海燕, 王颖, 黄梅, 等. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱仪在快速鉴定临床酵母菌中的应用[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(4): 416 - 419.
- [32] 罗燕萍. 质谱技术在临床微生物实验室中的应用前景[J]. 检验医学, 2015, 30(2): 97 - 101.
- [33] Panda A, Kurapati S, Samantaray JC, et al. Rapid identification of clinical Mycobacterial isolates by protein profiling using assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry[J]. India Med Microbiol, 2013, 31(2): 117 - 122.
- [34] Sauer S, Freiwald A, Maier T, et al. Classification and identification of bacteria by mass spectrometry and computational analysis[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2843.
- [35] De Carolis E, Vella A, Florio AR, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for caspofungin susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* specie[J]. Clin Microbiol, 2012, 50(7): 2479 - 2483.
- [36] Bittar F, Ouchenane Z, Smati F, et al. MALDI-TOF-MS for rapid detection of staphylococcal Panton-Valentine leukocidin. Int[J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34(5): 467 - 470.
- [37] Marinach-Patrice C, Lethuillier A, Marly A, et al. Use of mass spectrometry to identify clinical *Fusarium* isolates[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(7): 634 - 642.
- [38] Wojewoda C. Pathology consultation on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for microbiology[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 140(2): 143 - 148.
- [39] Sendid B, Ducoroy P, François N, et al. Evaluation of MALDI-TOF mass spectrometry for the identification of medically important yeasts in the clinical laboratories of Dijon and Lille hospitals[J]. Med Mycol, 2013, 51(1): 25 - 32.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:张素婷,张涛,黄健,等. MALDI-TOF MS 对临床常见真菌鉴定准确性的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(7): 625 - 632. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194412.

Cite this article as: ZHANG Su-ting, ZHANG Tao, HUANG Jian, et al. Accuracy of MALDI-TOF MS for identification of clinical pathogenic fungi: a Meta-analysis[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(7): 625 - 632. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20194412.