

• 临床检验研究论著 •

# 改良 Hodge 试验检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的诊断价值的系统评价

张成宪<sup>1</sup>, 金凤玲<sup>2△</sup>

(兰州大学:1. 第一临床医学院;2. 第一医院, 甘肃兰州 730000)

**摘要:**目的 系统评价改良 Hodge 试验(MHT)检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的准确性。方法 计算机检索 PubMed、中国生物医学文献数据库等数据库(CBM), 收集用 MHT 检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的实验研究, 依据 QUADAS 质量评价标准评价纳入研究的质量后, 进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 个研究, 合计 1 254 份无重复标本。Meta 分析显示: MHT 检测产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的合并敏感度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比和 SROC 曲线下面积分别为 0.96、0.94、10.01、0.06、168.98 和 0.989。结论 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测具有很高的敏感度、特异度和准确性。

**关键词:**β 内酰胺酶类; 聚合酶链反应; 肠杆菌属; Meta 分析(主题)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.22.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)22-2710-02

## The diagnostic value of MHT for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Zhang Chengxian<sup>1</sup>, Jin Fengling<sup>2△</sup>

(1. The First Clinical Medical School; 2. The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the accuracy of Modified Hodge Test(MHT) for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. **Methods** Systematic and comprehensive literature was searched in PubMed, The Cochrane Library, CBM, CNKI, Weipu technology periodical database and Wanfang database. the diagnosis studies of MHT for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae were included. The quality assessment of diagnostic accuracy studies(QUADAS) items were used to assess the quality of the included studies. The Meta software was used to analyze the data. **Results** A total of 8 trials involving 1 254 bacterial strains with out repeat were included. The results of meta-analyses showed that compared with the PCR, the summary sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, OR value, and summary receiver operating characteristic curve of MHT for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae were 0.96, 0.94, 10.01, 0.06, 168.98 and 0.989 respectively. **Conclusion** MHT is one of the most effective diagnoses for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.

**Key words:** beta-lactamases; polymerase chain reaction; enterobacter; Meta-analysis as topic

肠杆菌科细菌在临床感染标本的分离率呈现逐年攀升的趋势, 产碳青霉烯酶肠杆菌的检出, 表明作为治疗多重耐药的肠杆菌科细菌的最后一道防线的碳青霉烯酶类抗菌药物也出现了耐药情况, 这无疑给多重耐药肠杆菌科细菌的治疗和感染管理提出了更高的挑战。为了更加有针对性地治疗和预防多重耐药肠杆菌科细菌, 临床上对于多重耐药肠杆菌科细菌的耐药基因表现型的初步检测显得尤为重要。依据 CLSI 2009 年给出的推荐标准, 改良 Hodge 试验(MHT)是一种简便、易行的表型检测试验, 所以 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌表型检测的敏感度、特异度和准确性备受关注。本研究以聚合酶链反应(PCR)技术对肠杆菌科细菌耐药基因的检测作为金标准, 本文就 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测具有较高的敏感度、特异度和准确性进行系统评价, 以期为临床实验工作的开展提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 文献纳入和排除的标准** 纳入标准: (1) 研究类型为 MHT 和 PCR 比较诊断产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型诊断试验; (2) 研究对象为临床收集的对碳青霉烯酶类抗菌药物不敏感或者对碳青霉烯酶类抗菌药物敏感但是对一种或者多种三代头孢类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌。 (3) 金标准为 PCR; (4) 待评价试验为 MHT。排除标准: 数据报道有误或不完整, 无法提取四格表的文献。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索** 以“enterobacteriaceae”、“carbapenemase”、“phenotypic confirmatory test”、“PCR”、“MHT”、“Hodge test”、“sensitivity”、“specificity”等为检索词检索 PubMed、Cochrane 图书馆。以“肠杆菌科细菌”、“改良 Hodge 试验”、“碳青霉烯酶”、“PCR”、“灵敏度”、“特异度”等为检索词检索维普中文科技期刊数据库、中国 CNKI 学术总库、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)。检索词分目标疾病、待评价试验、诊断准确性指标三大部分, 所有检索均采用自由词与 MeSH 主题词相结合的方式, 所有检索策略都通过多次预检索后确定。

**1.2.2 文献筛选** 由两名研究者首先阅读所获文献的题目和摘要, 在排除不符合纳入标准的研究后, 对可能符合纳入标准的研究进行全文详细阅读, 以确定是否真正符合纳入标准。在筛选文献的过程中, 如有意见不一致, 通过协商解决。

**1.2.3 资料提取** 按照预先设计的资料提取表提取资料, 一位研究者提取和录入资料, 另一位核对, 如遇意见不一致时, 双方讨论解决, 缺乏的资料通过电子邮件与作者联系予以补充。提取资料主要包括: 作者、年代、国家、试验方法、纳入样本数、金标准与待检试验比较所得结果。

**1.2.4 用 Meta-Disc 软件分析** 绘制 SROC 曲线, 并分别计算 MHT 与金标准相比的合并敏感度(SEN<sub>合并</sub>)、合并特异度

△ 通讯作者, E-mail: jfljkh@163.com。

(SPE<sub>合并</sub>)、阳性合并似然比(+LR<sub>合并</sub>)、阴性合并似然比(-LR<sub>合并</sub>)、合并诊断比值比(DOR<sub>合并</sub>)、SROC 曲线下面积(AUC)及其 95% 可信区间(95% CI)。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 按照检索策略和资料收集方法,共查到相关文献 82 篇,利用 EndNote 软件去除重复文献后余 30 篇,通过阅读文题和摘要排除综述及病例报道得到文献 16 篇,对初筛后符合标准的 16 篇文献进一步阅读全文,排除未达到纳入标准的文献 8 篇,最终纳入 6 篇英文文献<sup>[1-6]</sup>、2 篇中文文献<sup>[7-8]</sup>。

**2.2 纳入研究的基本特征** 所纳入 8 篇文献中,共包括 1 254 份无重复标本,均是通过 CLSI 推荐的执行标准进行药敏试验初筛,然后用 MHT 和 PCR 两种试验方法进行检测,能够获得真阳性、假阴性、假阳性、真阴性、敏感性、特异性,或报道了其中的部分值可推算出敏感度和特异度。

**2.3 Meta-Disc 软件进行 Meta 分析的结果** 与金标准相比,MHT 的 SEN<sub>合并</sub> = 0.96(95% CI: 0.93~0.98); SPE<sub>合并</sub> = 0.94(95% CI: 0.92~0.95); +LR<sub>合并</sub> = 10.01(95% CI: 4.29~23.34); -LR<sub>合并</sub> = 0.06(95% CI: 0.03~0.10); DOR<sub>合并</sub> = 168.98(95% CI: 52.63~542.50); SROC AUC = 0.989。

## 3 讨论

继 ESBLs 和 AmpC 等青霉素类和头孢菌素类抗菌药物耐药基因在临床广泛流传之后<sup>[9-10]</sup>,碳青霉烯类抗菌药物耐药基因在近几年不断地被世界各地发现和报道,甚至在局部地区引起了暴发性流行。因为碳青霉烯类抗菌药物在临床上一直被用于治疗多重耐药的肠杆菌科细菌的最后一道防线,所以随着碳青霉烯酶基因的不断发现和传播使多重耐药的肠杆菌科细菌的治疗和预防陷入困境,同时也使得对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的临床实验室检测成为一个热点。根据美国 CLSI2009 年给出的推荐试验,MHT 是临床实验室简便易行的关于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测方法。随着 MHT 在全世界范围的广泛推广和应用,临床检验科室对于 MHT 在筛查产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的准确性上看法不一,有报道 MHT 存在较高假阴性和假阳性率的问题。本系统评估纳入了 8 个来自世界各地的以 PCR 作为金标准的 MHT 的性能研究。其综合评价结果显示:MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌表型检测的 SEN<sub>合并</sub> = 0.96(95% CI: 0.93~0.98),SPE<sub>合并</sub> = 0.94(95% CI: 0.92~0.95),说明其漏诊率和误诊率都很低,分别是 0.04 和 0.06。+LR<sub>合并</sub> = 10.01(95% CI: 4.29~23.34),提示 MHT 为阳性时肠杆菌科细菌产碳青霉烯酶的可能性很大,-LR<sub>合并</sub> = 0.06(95% CI: 0.03~0.10),提示 MHT 为阴性时肠杆菌科细菌不产碳青霉烯酶的可能性很大,SROC AUC = 0.989,提示 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌表型检测的诊断效能很高。

本系统评价中所纳入实验均报告了待评价试验的检测方

法和试剂盒供应商,提示待测试验均具有较好的可重复性,但是由于 MHT 从其操作过程到结果判读都是采用人工方法,所以本研究认为其对各纳入实验的可重复性以及各试验间的异质性问题造成了很大影响。

综上所述,当前研究结果显示 MHT 对于产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的表型检测具有良好的诊断性能,建议临床试验过程中应该严格执行实验室操作标准,尽可能减少人为误差以提高试验的敏感度和特异度,对于阳性标本需要做进一步的基因型确诊试验。

## 参考文献

- [1] Galani I,Rekatsina PD,Hatzaki D. Evaluation of different laboratory tests for the detection of metallo-beta-lactamase production in Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 548-553.
- [2] Pasteran F,Mendez T,Guerrero L,et al. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(6): 1631-1639.
- [3] Pasteran F,Mendez T,Rapoport M,et al. Controlling false-positive results obtained with the Hodge and Masuda assays for detection of class A carbapenemase in species of enterobacteriaceae by incorporating boronic Acid[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(4): 1323-1332.
- [4] Raghunathan A,Samuel L,Tibbetts RJ. Evaluation of a real-time PCR assay for the detection of the Klebsiella pneumoniae carbapenemase genes in microbiological samples in comparison with the modified Hodge test[J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(4): 566-571.
- [5] Wang L,Gu H,Lu XA. rapid low-cost real-time PCR for the detection of Klebsiella pneumonia carbapenemase genes[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2012, 11(1): 9-12.
- [6] Wang P,Chen S,Guo Y,et al. Occurrence of false positive results for the detection of carbapenemases in carbapenemase-negative Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26356.
- [7] 陈惠玲,邓家德,叶惠芬,等. 低产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的筛选及耐药基因检测[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(2): 134-136.
- [8] 杨启文,郑瑞,王辉,等. 改良 Hodge 试验检测肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的性能评估[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(12): 1122-1127.
- [9] 唐振华,朱义朗. 产 AmpC 酶和 ESBLs 阴沟肠杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 33(1): 16-19.
- [10] 张益新. ESBLs 与 AmpC 酶的检测及意义[J]. 中国现代实用医学杂志, 2008, 7(10): 24-27.

(收稿日期:2012-06-16)

(上接第 2709 页)

- [8] 黄兴友,卢兴国,朱蕾. 巨幼细胞性贫血和骨髓增生异常综合征四项红细胞参数的比较[J]. 实用医技杂志, 2003, 10(1): 10-11.
- [9] Cavill IA. Iron Status indicator hello new, goodbye old[J]. Blood, 2003, 101(1): 372-373.
- [10] 丛玉隆,乐家新,王海红,等. 网织红细胞参数在缺铁性贫血诊断中价值[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(10): 1038-1040.

- [11] 王建中,普程伟,尚柯,等. 网织红细胞血红蛋白含量在铁缺乏诊断中的应用研究[J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(6): 572-574.
- [12] 江虹,徐灿,吕瑞雪,等. 网织红细胞血红蛋白含量在缺铁性贫血的诊断和鉴别诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2010, 23(12): 213.

(收稿日期:2012-06-09)